



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TÜRKİYE'DEKİ ASTIMLI YETİŞKİN HASTA
POPÜLASYONUNDA SERUM VİTAMİN D
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Özge ORHAN

**DİSİPLİNLERARASI KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL**

**ANKARA
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TÜRKİYE'DEKİ ASTIMLI YETİŞKİN HASTA
POPÜLASYONUNDA SERUM VİTAMİN D
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Özge ORHAN

**DİSİPLİNLERARASI KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL**

**ANKARA
2016**

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü' ne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Türkiye' deki Astımlı Yetişkin Hasta Popülasyonunda Serum Vitamin D Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Özge ORHAN


Tarih: 05.04.2016

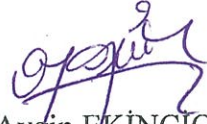
İmza: 

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Anabilim Dalında
Özge ORHAN tarafından hazırlanan “Türkiye’ deki Astımlı Yetişkin Hasta
Popülasyonunda Serum Vitamin D Düzeylerinin İncelenmesi“ adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY
ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.04.2016


Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Nuray ARI
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi


Yrd. Doç. Dr. Aygün EKİNCİOĞLU
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zafer KARAER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Özsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Astım	2
1.1.1. Epidemiyoloji	2
1.1.2. Risk Faktörleri	3
1.1.3. Patogenez	6
1.1.4. Astım Klinik Tablosu ve Tanısı	9
1.1.5. Astım Tedavisi	11
1.1.5.1. Kontrol Ediciler	13
1.1.5.2. Rahatlatıcı İlaçlar	15
1.2. Vitamin D	17
1.2.1. Vitamin D' nin Yapısal Özellikleri	17
1.2.2. Vitamin D Kaynakları	19
1.2.3. Vitamin D Sentezi	19
1.2.4. Vitamin D' nin Temel Fonksiyonu	23
1.2.5. Vitamin D Eksikliği	25
1.2.6. Vitamin D' nin Deriden Sentezini Etkileyen Faktörler	27
1.2.7. Vitamin D Eksikliğinin Profilaksisi	29
1.2.8. Vitamin D' nin Diğer Etkileri	29
1.2.8.1. Vitamin D' nin İmmün Sistem Üzerine Etkileri	30
1.2.8.2. Vitamin D ve Doğal İmmünite	30
1.2.8.3. Vitamin D ve Kazanılmış İmmünite	32
1.3. Astım ve Vitamin D	33
1.4. Astım Tedavisi ve Klinik Eczacılık Uygulamaları	39
2. GEREÇ ve YÖNTEM	41
2.1. Hasta Popülasyonu	41
2.2. İncelemeler	42
2.2.1. Periferik Kan Örnekleri	42
2.2.2. Astım Kontrol Düzeyinin Belirlenmesi	44
2.3. İstatistiksel Analiz	44
3. BULGULAR	45
4. TARTIŞMA	54
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	67
ÖZET	69

SUMMARY	70
KAYNAKLAR	71
EKLER	90
Ek-1. Etik Kurul Raporu	90
Ek-2. Hasta Takip Formu	91
Ek-3. Onam Formu	92
ÖZGEÇMİŞ	93



ÖNSÖZ

Son yıllarda vitamin D' nin astımda rolü olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmış olup tez çalışmamızın konusunu astım hastalarında serum D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi oluşturmaktadır.

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde özverisi, fikirleri ve katkılarıyla araştırmanın başından tez yazımı sonuna kadar çok büyük emeği olan tez danışmanım olan Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL' e

Her zaman her konuda yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam, Prof.Dr. Serpil NEBİOĞLU' na, Biyokimya Anabilim Dalı ve Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Anabilim' da eğitim vermekte olan değerli hocalarıma ve idari personele,

Tezimin uygulamaya geçirilmesinde emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen, Göğüs Hastalıkları Uzmanı Dr.Nihal BAŞAY' a

İstatistik analizinde yardımcı olan değerli hocam, Prof. Dr.Kenan KÖSE' ye,

D vitamini ölçümlerinde bana yol gösteren değerli hocam, Prof.Dr.Doğan YÜCEL' e

Her zaman destek olan canım arkadaşım, dostum Ezgi AKDENİZ' e

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Özge ORHAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP	American Collage of Clinical Pharmacy
AMP	Antimikrobiyal peptid
β_2	Beta-2
Ca	Kalsiyum
CYP2A1	25-hidroksilaz
CYP27B1	1 α -hidroksilaz
DBP	D vitamini bağlayan protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
FEV1	Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi
FVC	Zorlu vital kapasite
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Granülosit, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
hCAP	İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid
Ig	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
INF-γ	İnterferon-gama
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
L	Litre
LT	Lökotrien
MHC	Major Histocompatibility Kompleks
MPK-1	Mitojen aktive edilmiş protein kinaz fosfataz-1
NF-$\kappa\beta$	Nükleer faktör-kappa beta
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
NO	Nitrik oksit
ng/ml	Nanogram/mililitre
nm	Nanometre
nmol/L	Nanomol/Litre
ort\pmSS	Ortalama \pm standart sapma
P	Fosfor
PEF	Zirve ekspirasyon akımı
PGD2	Prostaglandin D2

PKC	Protein kinaz C
PKD	Protein kinaz D
PTH	Parathormon
RXR	Retinoik asit X Reseptörü
SPF	Güneş koruyucu faktör
TGF-β	Doku büyüme faktörü β
Th	T helper
TLR	Toll-like reseptör
TNF-α	Tümör nekrozis faktör-alfa
Treg	T regülâtör hücreler
IU	International Units
UVA	Ultraviyole A
UVB	Ultraviyole B
VDR	Vitamin D reseptörü
VDRE	Vitamin D yanıt elemanı
VIDA	Vitamin D Add on Therapy Enhances Corticosteroid Responsiveness in Asthma
25(OH)D	25-hidroksi vitamin D
25(OH)D₂	25-hidroksi vitamin D ₂
1,25(OH)₂D₃	1,25-dihidroksi vitamin D ₃
25(OH)D₃	25-hidroksi vitamin D ₃

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Astım patogenezi	6
Şekil 1.2. Kontrole dayalı tedavi yaklaşımı	12
Şekil 1.3. Vitamin D ₂ ve vitamin D ₃ yapısı	18
Şekil 1.4. Vitamin D ₃ sentezi	20
Şekil 1.5. Vitamin D metabolizması	21
Şekil 1.6. 1,25(OH) ₂ D ₃ ' ün genomik ve nongenomik yanıtı	22
Şekil 1.7. Vitamin D eksikliği sebepleri	26

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Astım kontrol düzeyi	11
Çizelge 1.2. Serum 25(OH) vitamin D ₃ düzeyinin değerlendirilmesi	25
Çizelge 2.1. Astım kontrol düzeyi	44
Çizelge 1.3. Günlük diyetle vitamin D alımı	29
Çizelge 3.1. Astımlı hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	45
Çizelge 3.2. Astımlı hasta grubunda kullanılan ilaçlar ve astım kontrol düzeyi	46
Çizelge 3.3. Astımlı hasta grubu ve kontrol gruplarının vitamin D düzeyleri	47
Çizelge 3.4. Astımlı hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre vitamin D düzeyleri ortalaması	48
Çizelge 3.5. Astımlı hasta ve kontrol gruplarında yaş ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki	48
Çizelge 3.6. Astımlı hasta grubunda astım süresine bağlı vitamin D düzeyi ilişkisi	49
Çizelge 3.7. Astımlı hasta grubunun demografik ve klinik özelliklere göre vitamin D düzeyleri ortalaması	50
Çizelge 3.8. Astımlı hasta grubunda vitamin D yeterliliğine göre demografik ve klinik özellikleri	51
Çizelge 3.9. Astımlı hasta grubunda vitamin D yeterliliğine göre yaş ve astım süresi	52

1. GİRİŞ

Astım öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum gibi semptomlara neden olan geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığı ile karakterize kronik hava yolu inflamasyonudur. Astım prevalansı çoğu ülkede 1960' dan beri artmaktadır. Astım gelişen ve gelişmiş ülkelerde en yüksek oranda görülmekle birlikte tüm dünyada astım önemli halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Eder ve ark., 2006; Masoli ve ark., 2004).

Vitamin D' nin kemik ve mineral homeostazisindeki rolü uzun yıllardan beri bilinmektedir. Vitamin D reseptörlerinin pankreas, gonad, karaciğer, beyin, kalp, göğüs gibi birçok organ ve dokuda keşfinden sonra vitamin D' nin kemik metabolizması dışında immün sistemde çok önemli fonksiyonlarının olduğu tespit edilmiştir. Vitamin D' nin astımı da içeren bazı immün sistem aracılı hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde artan sayıda kanıtlar mevcuttur (Mann ve ark., 2014).

Dünya' da hem erişkinlerde hem de çocuklarda yapılan birçok epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmada astım ile düşük vitamin D düzeyi arasındaki ilişki göze çarpmıştır. Öte yandan etnik köken, obezite, batılılaşmış yaşam tarzı gibi risk faktörlerinin ortak olması, astım ile vitamin D arasında bağlantı olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Son yıllarda vitamin D eksikliğinin astım prevalansının artışına katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (Litonjua ve Weiss, 2007).

Günümüzde klasik eczacılık eğitimi klinik eczacılık eğitimine dönmektedir. Amerika Birleşik Devleti yanı sıra İngiltere ve Hollanda olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde eczacılık eğitim programında klinik eczacı yetiştirmeye yönelik dersler ve

hastane uygulamaları bulunmaktadır. Klinik eczacılık, hastalıkların önlenmesi, hastalıklardan korunma ve ilaç tedavilerinin optimizasyonu ile yaşam kalitesini artırmayı ve sağlıkta iyileşmeyi sağlayan sağlık bilimidir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve astım gibi kronik hastalıkların klinik eczacı tarafından izlendiği tedavi klinikleri günden güne daha yaygın hale gelmektedir. Gelecekte gerek hastalıklardan korunma gerek hastalık takibinde tüm sağlık sisteminde klinik eczacıların önemli rol üstlenebileceği düşünülmektedir. Kronik hastalıklarda biyokimyasal parametrelerin takibi ve değerlendirilmesinde klinik eczacılara görevler düşmektedir (<http://klinikecza.org/altmenu/bilgi.asp>, 23.05.2014; Kirsten ve Hege, 2008 ve Sürücü, 1999). Bu yaklaşımdan hareketle astım tanısı almış hastalarda astım için kullandığı ilaçlar da ele alınarak serum D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.1. Astım

Global Initiative for Asthma (GINA) Rehberine göre birçok hücre ve hücre bileşeninin rol oynadığı astım öksürük, dispne ve hışıltılı solunum gibi semptomlarla karakterize kronik ve inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Hava yolu hiperaktivitesine neden olan kronik inflamasyon genellikle kendiliğinden veya ilaç tedavisiyle düzelebilen geri dönüşümlü bir hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir (GINA, 2014).

1.1.1. Epidemiyoloji

Astımın prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde %1-18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (GINA, 2014). Astımın prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında değişiklik göstermektedir. Ayrıca astım prevalansı

etnik özelliklere göre de değişmektedir. Örneğin Amerika’ da prevalans çalışmalarına bakıldığında beyazlarda astım prevalansı %6,9 iken zencilerde %9,2 olarak gözlenmiştir (Turkeltaub ve Gergen, 1991).

Son yıllarda astım insidansının dünya çapında önemli derecede arttığı ortaya konulmaktadır. Bu artış gelişmiş ülkelerde ve çocukluk yaş grubunda daha belirgindir. Ancak bazı ülkelerde astım insidansında artış olmadığı veya sabit düzeylerde olduğu da belirtilmektedir (Strachan, 1999).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalansın çocuklarda %2,8-9,8 arasında değiştiği saptanmıştır. Erişkinlerde ise prevalans çalışmalarına bakıldığında erkeklerde %2,1-6,9 kadınlarda %2,8-7,5 arasında değiştiği bildirilmiştir. Astım her yaşta ortaya çıkabilir, ancak ülkemizde insidansının en yüksek olduğu dönem çocukluk çağıdır (Türktaş ve ark., 2001).

1.2.2. Risk Faktörleri

Risk faktörleri, astımın gelişmesine neden olan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler olarak sınıflandırılabilir; ancak bazıları her ikisine de yol açabilir. Bunlardan birincisi, genetik faktörler, obezite, cinsiyet gibi kişisel faktörleri ikincisi ise alerjenler, mesleki duyarlılaştırıcılar, sigara, enfeksiyonlar, ilaçlar ve besinler, hava kirliliği olarak çevresel faktörleri kapsar (Ober, 2005).

Genetik faktörler: Astımın kalıtsal temeli tam olarak anlaşılacakla birlikte astım patofizyolojisinde birden çok genin rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca farklı

etnik gruplarda farklı genlerin sorumlu olabileceğini göstermektedir. Anne ve baba astım hastası ise çocukta astım olma ihtimali artmaktadır (Türktaş,1998).

En önemli astım risk faktörünün atopi olduğu ileri sürülmektedir. Atopi, herhangi bir alerjene karşı fazla miktarda IgE (İmmunoglobulin E) sentezlenmesi şeklinde tanımlanabilir. Atopik kişilerde astım gelişme ihtimali daha fazladır. Atopik dermatitli ya da alerjik rinitli hastalarda astımının yüksek oranlarda (%40-70) görülmesi atopinin astımda önemli bir risk faktörü olduğunu gösterir (GINA, 2014; Türktaş H. ve Türktaş İ.,1998).

Obezite, astım için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Obezitenin astım gelişimine nasıl yol açtığı bilinmemektedir, ancak çok çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir (Shore, 2008). Leptin adipositlerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artırır. Leptin ve proinflamatuvar sitokinlerin hava yolu fonksiyonunu etkileyerek astım eğilimini artırabileceği düşünülmektedir (BeuTher ve ark, 2006; Juge Aubry ve ark., 2005).

Cinsiyet: Çocuklarda astım için önemli bir risk faktörü erkek cinsiyettir. Ondört yaşından önce astım görülme sıklığı erkek çocuklarında kız çocuklarına göre yaklaşık 2 kat yüksektir. Yaş ilerledikçe cinsiyetler arası bu fark azalmakta, yetişkin dönemde astım prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak gözlenmektedir (GINA, 2014).

Alerjenler: İç ve dış ortamdaki alerjenlerin astım alevlenmesine sebep olduğu bilinmesine rağmen bunların astım gelişimindeki etkileri tam olarak açığa çıkmamıştır. Ev içi alerjenler ev tozu akarları, küf, mayalar, hamam böceği, mantarlar ve kedi, köpek gibi evcil hayvanlardır. Polenler ve mantarlar ev dışı alerjenlerdir (GINA, 2011).

Mesleksel duyarlılaştırıcılar: İş yerlerinde bazı etkenlere maruziyet sebebiyle ortaya çıkan astım, mesleksel astım olarak bilinmektedir (Malo ve ark, 2004).

Sigara: Astımlı hastalarda sigaranın kullanımı akciğer fonksiyonunun azalmasını hızlandırmakta, astımın şiddetini artırmakta, steroid tedavisine yanıtı azaltmakta ve astımın kontrol altına alınma olasılığını azaltmaktadır (Bateman ve ark, 2004).

Enfeksiyonlar: Respiratuar sinsisyal virüs ve parainfluenza virüsü, çocukluk dönemi astımının birçok yönüyle benzerlik gösteren semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ancak, viral solunum yolu enfeksiyonlarının astımın gelişmesine yol açan primer bir risk faktörü olup olmadığı henüz bilinmemektedir (Stein ve ark., 1999).

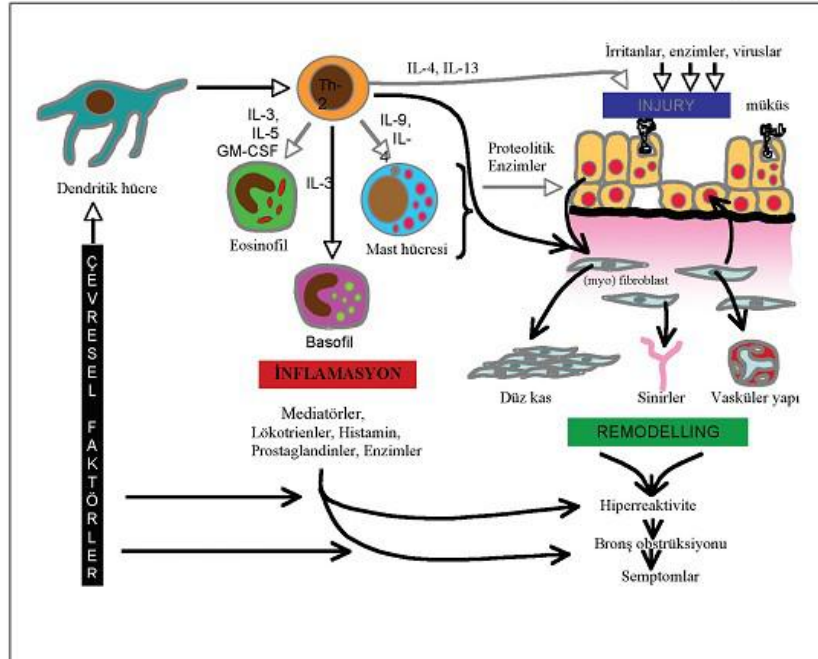
Hava Kirliliği: Sanayileşme ve egzoz gazları dış ortam hava kirliliği yaparken fırınlar, sobalar ve inşaat malzemeleri (boya, vernik vb) iç ortam hava kirliliğine neden olurlar. Hava kirliliği olan ortamlarda yaşayan çocuklarda solunum fonksiyonunun azaldığı gözlenmiş olmasına rağmen hava kirliliği ile astım gelişimi arasındaki ilişki henüz aydınlatılamamıştır (Gauderman ve ark., 2004).

İlaçlar ve Besinler: Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, beta-blokerler, parasempatomimetik ilaçlar, Anjiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri, nöromüsküler blokerler, radyokontrast ilaçlar ve siklofosfamid gibi ilaçlar astımın gelişiminde rol oynayabilir veya astımın şiddetini artırabilir (Arif ve ark., 2003).

1.1.3. Patogenez

Astım patogenezi tam olarak açıklanamamakla beraber temel mekanizmanın hava yolu duvarındaki inflamasyon ve bunun sebep olduğu hava yolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu obstrüksiyonu olduğu öne sürülmektedir.

Astım çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve birçok mediyatörün rol oynadığı inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Astımda inflamasyonda rol olan hücreler mast hücreleri, makrofajlar, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler ve nötrofillerdir. Astım patogeneziinde rol alan anahtar mediyatörler ise kemokinler; sisteinil lökotrienler (LT; LTC₄, LTD₄, LTE₄); tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), Granülosit, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF), interlökin-4 (IL-4), IL-5 ve IL-13' u içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin D₂ (PGD-2)' dir (GINA, 2008; Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2009).



Şekil 1.1. Astım patogenezi (Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2009).

Şekil 1.1.' de görüldüğü gibi inhalasyonla alınan antijen dendritik hücreler tarafından fagosite edilip parçalandıktan sonra dendritik hücre yüzeyinde bulunan major histocompatibility kompleks (MHC) Class 2 doku uyum antijeni aracılığı ile CD4 T lenfositlere (T helper) (Th) sunulur (GINA, 2002; Türkteş,1998). CD4 T lenfositler antijeni algırlar ve aktive olan CD4 T lenfositler; ortamda IL-12, İnterferon-gama (IFN- γ) veya TNF- β yoğun olarak bulunuyorsa Th1 lenfositlere, IL-4 yoğun olarak bulunuyorsa Th2 Lenfositlere farklılaşır (Holt ve Sly, 2000). Th2 lenfositlerden IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF salgılanır. Th2 lenfositlerden salgılanan sitokinler mast hücre, eozinofil, makrofaj gibi birçok hücreyi aktive ederek inflamatuvar süreci başlatırlar. IL-4 ve IL-13 salgılanması ile, plazma hücresi B hücresine dönüşerek IgE sentezini uyarır. IgE mast hücresine bağlanarak mast hücresindeki ürünlerin degranüle olmasına neden olmaktadır. Ayrıca eozinofilleri aktive eder ve adhezyon moleküllerinin bronşlara göçünü sağlarlar. Başta histamin olmak üzere LTC₄ ve PGD₂ gibi mediatörler alerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikada oluşan erken faz cevabına yol açarak bronş düz kasında kasılmaya ve damar geçirgenliğinde artışa yol açarlar. T hücre, mast hücre ve aktif epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF ise 6-8 saat sonra gelişen geç faz yanıtına, kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına, çoğalmasına ve dolaşıma geçmesine neden olurlar. Eozinofiller; vasküler geçirgenlikte artmaya, düz kas kontraksiyonuna, düz kas hipertrofisine ve mukus bezlerde hipertrofiye neden olmaktadır. Ayrıca, eozinofiller makrofajlara benzer şekilde ekstrasellüler matriks yıkımına yol açan matriks metalloproteazlarını sentezlerler. Astımda eozinofil ve lenfositler gibi kronik inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, "ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması" olarak da adlandırılabilen "*remodelling*" e neden olmaktadır. *Remodelling*; bronşlarda subepiteliyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, revaskülarizasyon ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir (GINA, 2014; Mungan, 2004).

Astımın klinik spektrumu çok değişken olmasına rağmen, hava yollarındaki inflamasyon süreklilik göstermektedir. İntlamasyon hastaların çoğunda tüm hava

yollarında vardır, ancak fizyolojik etkilerinin en yoğun olduğu yer orta büyüklükteki bronşlardır (Cohn ve ark., 2004; GINA, 2014).

Sitokinler, hava yollarındaki birçok inflamatuvar hücreyi inflamasyon alanına çağırıp, onları aktive ederek ve yaşamsallıklarını arttırarak astımdaki kronik inflamasyon sürecinde anahtar rol alırlar. Th1 hücreleri ağırlıklı olarak IFN- γ ve IL-2 salıveren geç tip hipersensitivite ve fagosit bağımlı hücre savunmasında rol alırken, Th2 hücreleri ağırlıklı olarak IL-4, IL-5, IL-13, IL-9 ve IL-10 gibi alerjik inflamasyonu yöneten sitokinleri salıvermesiyle astım gibi alerjik hastalıklarda rol almaktadırlar, IL-4 ve IL-13 farelerde IgE ve IgG1, insanlarda IgE ve IgG4 sentezini uyarmaktadır. IL-5 ise eozinofil farklılaşmasına ve aktivasyonuna aracılık etmektedir. Th2 hücrelerinden salınan sitokinler hem IgE sentezini artırırılar hem de eozinofiller başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin hava yollarına birikmesine ve hava yolu inflamasyonunun gelişmesine neden olan mekanizmaları harekete geçirirler. Sonuç olarak Th2 lenfositler ve sitokinlerinin astım patogeneğinde anahtar rol oynadığı ileri sürülmektedir (GINA, 2008).

TNF- α inflamatuvar sitokin olup, T hücreler, nötrofil ve eozinofillerin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle son zamanlarda TNF- α 'nın inflamasyondaki önemi giderek artmaktadır (Lukacs ve ark.,1995; Meiler ve ark., 2006).

NO, hava yolu epitel hücrelerinden salınan güçlü vazodilatörlerdir. Yapılan çalışmalarda ekspire edilen havada NO ölçümünün astım tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Ricciardolo ve ark., 2004; Smith ve Taylor, 2005).

Astım hastasında hava yollarının sağlıklı bir birey için zararlı olmayan bir uyarana hava yolunda daralmayla cevap vermesi hava yolu aşırı duyarlılığı olarak tanımlanır. Hava yollarındaki bu daralma değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yolu aşırı duyarlılığı, inflamasyon ve hava yolundaki yapılanma (repair) ile bağlantılı olup, tedaviyle kısmen geri çevrilebilir.

Hava yolu düz kaslarında birçok bronkokonstrüktör mediatörler ve nörotransmitterlere yanıt olarak meydana gelen kontraksiyon, hava yolu obstrüksiyonuna neden olan temel mekanizmadır. Hava yollarındaki daralma, bronkodilatörlerle büyük ölçüde geri çevrilebilmektedir (GINA, 2014).

1.1.4. Astım Klinik Tablosu ve Tanısı

Astımda tanı genellikle öykü ile konulur. Fizik muayene, laboratuvar testleri ve tedaviye yanıt ile desteklenebilir. Klinik tanı nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, öksürük ve hışıltılı solunum gibi semptomların varlığı ile konulmaktadır. Semptomlar hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Semptomların tekrarlayıcı nitelikte olması, daha çok gece ve/veya sabaha karşı ortaya çıkması ve kendiliğinden veya ilaçlarla hafiflemesi veya kaybolması tipiktir. Yakınmalar iritanlar, egzersiz, alerjenler ve viral infeksiyonlar gibi bazı faktörlerle tetiklenir (GINA, 2002; GINA, 2014).

Astım semptomları değişken olduğu için fizik muayene normal bulunabilir fakat fizik muayenin normal olması astım tanısı konulamayacağı anlamına gelmez. En sık rastlanan fizik muayene bulgusu ise tipik hışıltı, ral ve ronküslerdir.

Astım tanı ve izleminde öykü ile beraber en sık kullanılan laboratuvar testleri solunum fonksiyon testleridir. Solunum fonksiyon testlerinde sıklıkla kullanılan parametreler:

Zorlu vital kapasite (FVC-Forced vital capacity)(L-Litre): Maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspiryum ile atılan toplam hava miktarıdır. Sağlıklı bireylerde %80' in üzerindedir.

FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second) (L): Zorlu ekspiryumun 1.saniyesinde atılan hava hacmidir. Sağlıklı bireylerde %80' nin üzerindedir. Bronkodilatör sonrası FEV1' de ilk değere göre %12' lik artış 'reverzibilite' olarak adlandırılır ve astım tanısını destekler.

FEV1/FVC (%): FEV1 obstrüktif hastalıklar dışında da düşük bulunabildiğinden, FEV1/FVC oranının değerlendirilmesi daha doğru olur.

Zirve ekspirasyon akımı (PEF-peak expiratory flow) (L/dk): Zorlu inspiryum sonrası zorlu ekspiryumdaki zirve ekspiratuvar akım hızıdır. PEF ölçümü ile hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti gösterilebilir. PEFmetre cihazı ile ölçülür. Sabah-akşam PEF ölçümleri arasında %20' nin üzerinde değişkenlik veya bronkodilatör sonrası PEF' de, önceki değere göre %15 veya fazla reverzibilite bulunması astım tanısını destekler niteliktedir (GINA, 2002; GINA 2014).

Astımda solunum fonksiyon testi bulgularında FEV1, FEV1/FVC, PEF değerlerinde azalma ve bronkodilatörlerle FEV1' de en az %15' lik artış olması beklenir. FEV1/FVC oranı sağlıklı bireylerde 0,75-0,80' den büyüktür. Astımlı

hastalarda bu oran daha düşüktür (Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2009; Yorgancıoğu ve ark., 2003).

Bronş provokasyon testleri, astıma benzer şekilde yakınmaları olan ama solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda astım tanısını belirlemek amacıyla kullanılır. Bronş hiperaktivitesinin olmaması durumunda sıklıkla astım tanısı ekarte edilir (GINA, 2002).

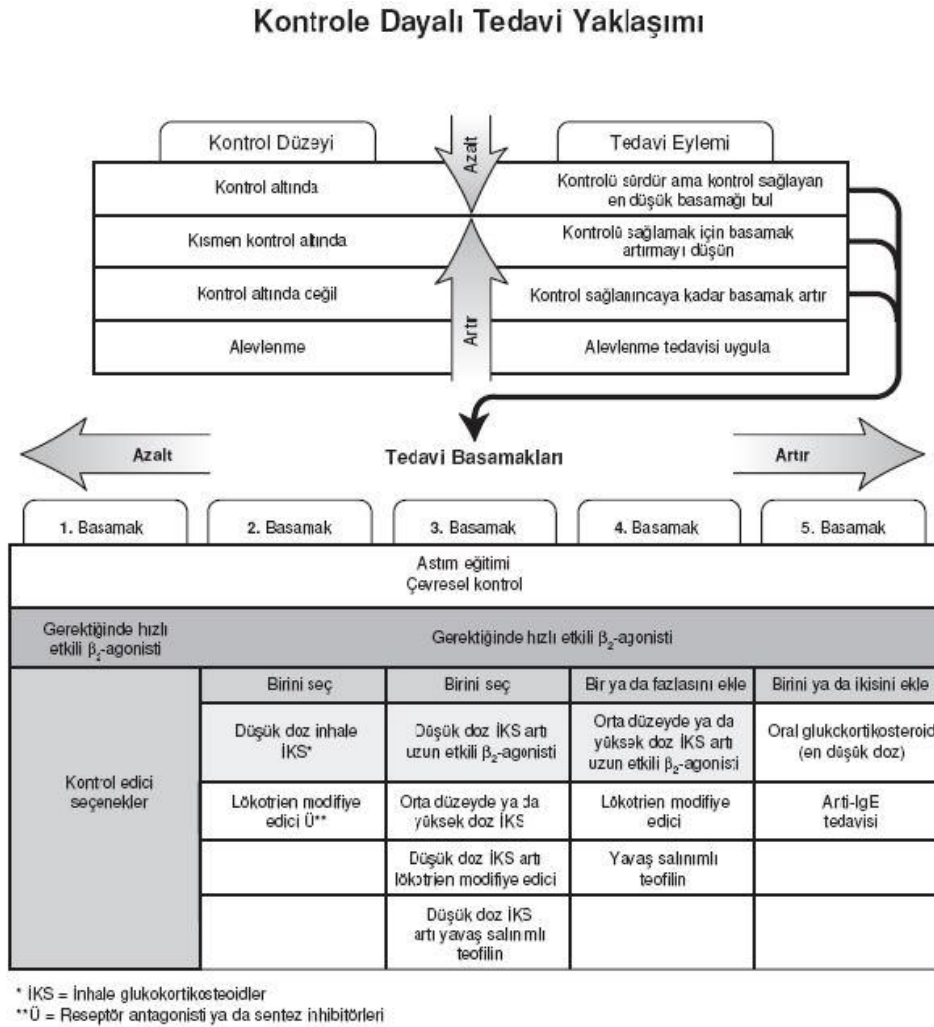
1.1.5. Astım Tedavisi

Hastanın güncel astım kontrol düzeyi ve kullanmakta olduğu ilaçlar değerlendirilerek tedavi planlanmaktadır. Çizelge 1.1.' de gösterildiği gibi astım kontrol düzeyi belirlenir.

Çizelge 1.1. Astım kontrol düzeyi (GINA, 20014).

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitenin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı/kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok(haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV1	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel biliniyorsa değerini < %80'i	
Gece semptomları, uyanmaları	Yok	Varsa	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	Herhangibi bir hafta içerisinde 1 kez

Tedavi yaklaşımı Şekil 1.2.' de görüldüğü gibi, kontrol sağlanabilmesi için tedavi yoğunluğunun (dozlar ve/veya ilaç sayısı) arttırılabildiği beş basamak şeklinde düzenlenmiştir. Her tedavi basamağında gerektiğinde kullanılmak üzere rahatlatıcı (kurtarıcı) bir ilaç verilmelidir. Rahatlatıcı ilaç gereksinimini azaltmak için ikinci basamaktan beşinci basamağa kadar, kontrol edici çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Güncel tedavi ile kontrol sağlanmazsa, kontrol sağlanana kadar tedavi basamaklı olarak arttırılır. Kontrol en az üç ay süre ile sağlanırsa, bunu sürdürüldüğü en alt tedavi basamağını ve tedavi dozunu saptamak üzere, tedavi basamaklı olarak azaltılabilir



Şekil 1.2. Kontrolle dayalı tedavi yaklaşımı (GINA, 2014).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ilaçlar ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Kontrol edici ilaçlar antiinflamatuvar etkileri sayesinde astım kontrolünü sağlamak üzere uzun süreli olarak gün aşırı kullanılır. Bu grupta inhale ve sistemik kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri, uzun etkili β_2 (Beta-2) agonistleri, yavaş salınan teofilin, kromolonlar ve anti-IgE bulunmaktadır. Rahatlatıcı ilaçlar ise hızlı etki ederek hava yolundaki daralmayı geri çeviren, semptomları yok eden ve gerektiği zaman kullanılan ilaçlardır. Bu grup; hızlı etkili inhale β_2 -agonistleri, inhale antikolinerjikleri, kısa etkili oral β_2 agonistleri ve kısa etkili teofilini içerir (GINA, 2014).

1.1.5.1. Kontrol Ediciler

Kortikosteroidler membrandaki fosfalipazdan arasıdonik asit üretimini inhibe ederler. Ayrıca COX-2 sentezini inhibe ederler. Bu mekanizmalar ile kortikosteroidler antiinflamatuvar etki göstermektedir (Trevor ve ark., 2010). Kontrol altına alınamayan ağır astımda iki haftadan fazla oral steroid tedavisine ihtiyaç duyulur. Fakat oral steroidlerin yan etki riski kullanımı kısıtlar. Astımda uzun süreli inhale steroid tedavisinin terapötik indeksi (etki/yan etki) uzun süreli sistemik steroide göre daha yüksektir (Mash ve ark., 2000). Uzun süreli oral ve parenteral steroid tedavisinin sistemik yan etkileri osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, glokom, katarakt, obezite ve kas zayıflığıdır (Campbell ve ark., 2004; Eastell ve ark., 1998). Dolayısıyla sistemik steroidler toksisitelerinden dolayı kronik olarak diğer tedaviler başarısız olursa tercih edilirler. Status asthmaticus' da prednizolon ve hidrokortizon gibi steroidlerin parenteral uygulanması hayat kurtarıcıdır (Trevor ve ark., 2010).

Inhale steroidler persistan astım tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda inhale steroidlerin akciğer fonksiyonlarını düzelttiği, semptomları kontrol altına aldığı, hayat kalitesini arttırdığı, hava yolu inflamasyonunu azalttığı ve astım alevlenmelerini azalttığı

gösterilmiştir (Jeffery ve ark., 1992; Juniper ve ark., 1990 ve Pauwels ve ark., 1997). İnhal steroidlerin lokal yan etkisi orofaringeal kandidiyazis, ses kısıklığı ve öksürüktür. İnhalasyon sonrasında ağzın su ile çalkalanması veya gargara yapılması oral kandidiyazis riskini azaltır. Bu grupta; budesonid, flutikazon, beklometazon bulunmaktadır (Trevor ve ark., 2010).

Lökotrien modifiye ediciler; 5-lipoksijenaz inhibitörü (zileuton) ve lökotrien reseptör antagonisti (montelukast ve zafirlukast) içerir. Ülkemizde lökotrien modifiye edicilerden sadece lökotrien reseptör antagonistleri bulunmaktadır. Klinik çalışmalar bu grup ilaçların hafif bronkodilatör etkisinin olduğunu, astım semptomları (Dicpinigaitis ve ark., 2002) ve hava yolu inflamasyonu ve astım alevlenmelerini azalttığını göstermiştir (Barnes ve Miller, 2000; Lipworth, 1999). Hafif persistan astımı olan erişkin hastalarda bu ilaçlar alternatif tedavi olarak da düşünülebilir (Leff ve ark., 1998). Orta persistan astımda inhale kortikosteroid tedavisine lökotrien modifiye edicilerin eklenmesi, inhale steroid dozunun azaltılmasını sağlar. Ayrıca egzersiz ve aspirinle indüklenen bronkospazm için de kullanılabilirler. Ancak akut astım atağında önerilmezler. Yan etkileri genellikle nadirdir. Seyrek olarak Churg-Strauss sendromu bildirilmiştir (GINA, 2014; Trevor ve ark., 2010).

Salmeterol ve formoterol gibi uzun etkili inhale β_2 agonistler hava yolu inflamasyonunu etkilemediği için astım tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Uzun etkili β_2 agonistler inhale steroidlerle birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterirler (Lazarus ve ark., 2001; Lemanske ve ark., 2001). Bu kombinasyon tedavisi ile semptomlarda ve akciğer fonksiyonlarında düzelme, hızlı etkili β_2 agonist kullanımında ve alevlenme sayısında azalma ile astımın kontrolü sağlanır (Pearlman ve ark., 1992; Shrewsbury ve ark., 2000 ve Wenzel ve ark., 1998). Hızlı etkili β_2 agonistlerden daha uzun süre koruma sağladığı için egzersizin indüklediği bronkospazmı önlemek için de kullanılabilirler (Nelson ve ark., 1998). Uzun etkili β_2 agonistler oral forma göre daha az sistemik yan etkiye (kardiyovasküler stimülasyon,

iskelet kası tremoru ve hipopotasemi) neden olurlar. Ayrıca β_2 agonistlerin uzun süre düzenli olarak kullanılması taşiflaksiye yol açabilir (Newnham ve ark., 1994).

Teofilin düşük dozlarda orta derecede antiinflamatuvar etkisi olan bronkodilatör bir ilaçtır (Barnes, 2003; Sullivan ve ark., 1994). Astımda ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak kullanılmazlar. Tek başına inhale steroid tedavisi başarısız olursa tedaviye teofilin eklenebilir (Ukena ve ark., 1997; Wilson ve ark., 2000). Ancak kombine tedavide uzun etkili inhale β_2 agoniste göre daha az etkilidir (Wilson ve ark., 2000).

Kromonlardan sodyum kromat ve nedokromil sodyum egzersizin indüklediği astım ve hafif persistan astımda etkili olduğu bilinmektedir. Antiinflamatuvar etkileri zayıftır. Kromolonlar, düşük dozda inhale kortikosteroidlerden daha az etkilidir. Yan etkileri öksürük ve boğaz ağrısı olup nadir olarak görülmektedir (Szeffler ve Nelson, 1998).

İnhale steroidle kontrol altına alınamayan ağır astımı olan hastalarda anti-IgE endikedir (Humbert ve ark., 2005). Anti-IgE tedavisinin astımda semptomların, alevlenmelerin ve rahatlatıcı ilaç gereksiniminin azalmasını sağlayarak astım kontrolünü iyileştirebileceği gösterilmiştir (Busse ve ark., 2001; Milgrom ve ark., 1999).

1.1.5.2. Rahatlatıcı ilaçlar

Hızlı etkili inhale β_2 -agonistler, astım alevlenmeleri süresince brokospazmı gidermek ve egzersizin indüklediği bronkokonstriksiyonu önlemek amacıyla kullanılırlar. Bu grupta salbutamol, terbutalin bulunmaktadır. Hızlı etkili inhale β_2 -

agonistler ihtiyaç duyulan sıklıkta ve gereken en düşük dozda kullanılmalıdır. Artan sıklıktaki kullanım, özellikle günlük, astım kontrolünün kötüleştiğinin ve tedavi planının tekrar değerlendirilmesi gerektiğinin sinyalini vermektedir. Alevlenme sırasında inhale β_2 -agoniste hızlı yanıt alınamaması da kısa süreli oral steroid tedavisine ihtiyaç olduğunu gösterebilir. Hızlı etkili inhale β_2 -agonistler oral β_2 -agonistlere kıyasla tremor ve taşikardi gibi sistemik yan etkilere daha az neden olur (GINA, 2014).

Astımda antikolinergik bronkodilatör olarak ipratropiyum bromür, tiyotropium bromür ve oksitropiyum bromür kullanılır. İpratropium bromürün semptom giderici etkisi hızlı etkili inhale β_2 -agonistlerden daha zayıftır (Rodrigo ve ark., 1999). Hızlı etkili inhale β_2 -agonistlerin taşikardi, aritmi ve tremor gibi yan etkilerinden dolayı ipratropium bromür alternatif bronkodilatör olarak gösterilse de astımda uzun süreli ipratropium bromür tedavisinin yararı henüz bilinmemektedir. Antikolinergik ilaçlar ağızda acı tat ve ağız kuruluğuna yol açabilirler (Tamaoki ve ark., 1994).

Astım semptomlarının hafiflemesi için kısa etkili teofilin kullanılabilir. Teofilin astım alevlenmelerdeki etkisi hala tartışmalıdır. Kısa etkili teofilin yeterli doz üstündeki hızlı etkili β_2 -agonistlere ek bronkodilatör etki sağlamayabilir. Fakat solunum dürtüsünün uyarılması açısından yararı olabilir. Teofilin ciddi yan etkilere yol açabileceği için teofilin plazma düzeyi monitorize edilmelidir (Hondras ve ark., 2005; Weinberger ve Hendeles, 1996).

Rahatlatici ilaç olarak sistemik steroidlere genellikle başvurulmadığı halde ağır astım ataklarının tedavisinde sistemik steroid kullanılır. Sistemik steroid tedavisi astım alevlenmelerinin ilerlemesini önlemekle birlikte atakların tekrarlanmasını engeller ve morbiditeyi azaltır. Sistemik steroidlerin akut astımdaki etkileri 4-6 saat sonra belirginleşir. Oral tedavi intravenöz hidrokortizon kadar etkindir ve oral tedavi tercih edilir. Tipik olarak kısa süreli oral steroid tedavisinde alevlenmelerin şiddetine

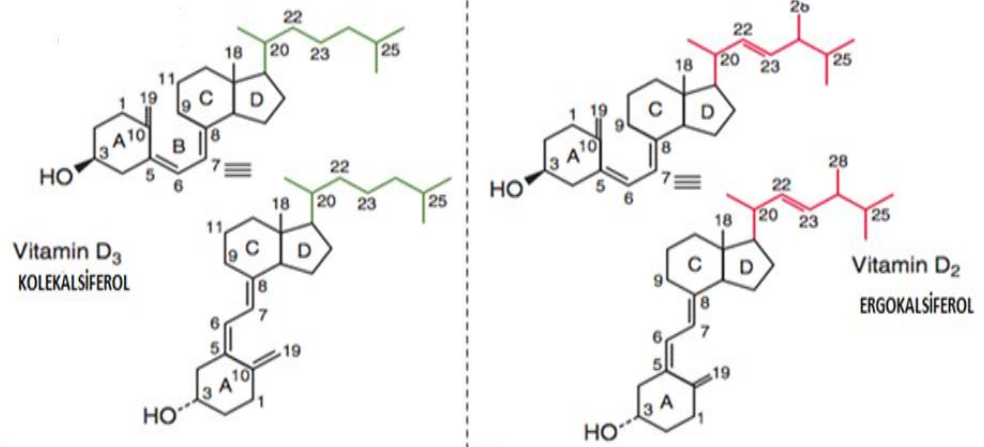
bağlı olarak prednizolon 5-10 gün süreyle verilir (Harrison ve ark., 1986; Rowe ve ark., 2004). Semptomlar azaldığında ve akciğer fonksiyonları hastanın en iyi bireysel değerine yaklaştığında oral steroid tedavisi azaltılarak kesilebilir ve tedaviye inhale steroidle devam edilebilir (O'Driscoll ve ark., 1993). Kısa süreli yüksek doz sistemik steroid tedavisinin hipertansiyon, peptik ülser, glukoz metabolizması bozuklukları, iştah artışı, kilo alımı ve aydede yüz gibi yan etkileri nadir olarak görülmektedir (GINA, 2014).

2.1. Vitamin D

Vitamin D, kas-iskelet sistemi üzerinde temel görevleri olduğu bilinen ancak, günümüzde başka etkilerinin de olduğu öne sürülen ve bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “*feedback*” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden ziyade hormon olarak nitelendirilen bir bileşiktir (Holick, 1994; Kimball ve ark., 2008).

2.1.1. Vitamin D'nin Yapısal zellikleri

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin iki temel formu Şekil 1.3.' de grldğu gibi; vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (kolekalsiferol)' dr (Norman ve Bouillon, 2010).



Şekil 1.3. Vitamin D₂ ve Vitamin D₃ yapısı ([http://vitamind.ucr.edu/about/ Chemistry](http://vitamind.ucr.edu/about/Chemistry), Erişim tarihi 13.03.2014).

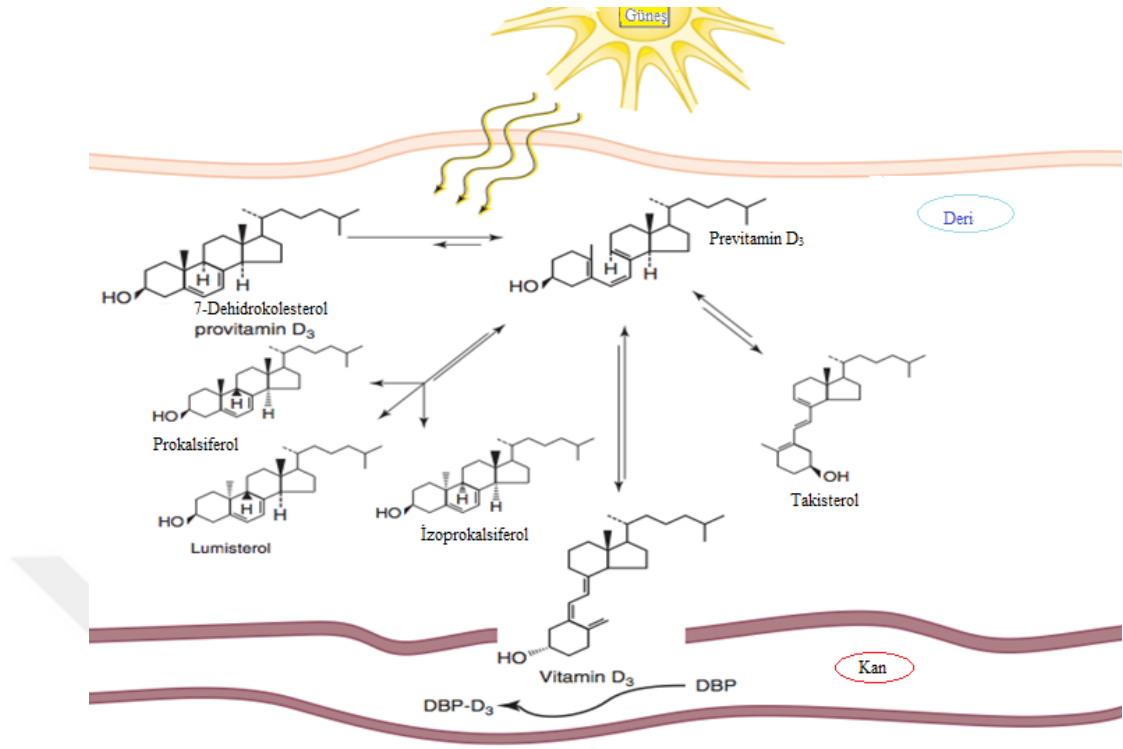
Vitamin D₂ diyetle alınır, vitamin D₃ deride sentezlenir. Ayrıca vitamin D₃ besinlere eklenmek suretiyle sentetik olarak da elde edilebilir. Mayalardan sentezlenen vitamin D₂ daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D₂, vitamin D₃' e göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için vitamin D₂' nin plazma yarı ömrü daha kısadır. Bazı çalışmalar vitamin D₂' nin vitamin D₃' e göre daha hızlı metabolize edilebileceğini göstermektedir. Ayrıca vitamin D₃' ün D₂' ye göre kan 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeylerini yükseltmede ve idame ettirmede %87 daha potent olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle 'D vitamini' (kalsiferol) olarak adlandırılabilirler (Armas ve ark., 2004; Heaney ve ark., 2011 ve Holick, 2003a).

2.1.2. Vitamin D Kaynakları

İnsanlarda günlük vitamin D ihtiyacının % 90' dan fazlası güneş ışığından karşılanır (Bringinghurst ve ark., 2003). Kış mevsiminde güneş ışınlarından vitamin D sentezi yetersiz olduğu için optimal vitamin D düzeyini korumak amacıyla diyetle vitamin D alımı önem kazanır (Doets ve ark., 2008). Yumurta sarısı, süt, balık yağı, yağlı balıklar gibi doğal gıdalarda bulunur (Dusso ve ark., 2005). Yağlı balıklardan somon, ringa balığı ve uskumru balığı zengin vitamin D₃ kaynaklarıdır (Chen ve ark., 2007a; Lu ve ark., 2007). Her ne kadar bazı besinler ve balıklarda vitamin D bulunmakla birlikte diyetin zengin bir yelpaze teşkil etmesi nedeniyle az sayıda besinin vitamin D içerdiği düşünülmektedir. Diyetteki vitamin D' nin vücudun gereksinimini yeteri kadar karşılayamayacağı düşüncesinden hareketle, süt ve peynir gibi besinlerin vitamin D katkısı ile güçlendirilmesinin yerinde olacağı öne sürülmektedir. Bu nedenle bazı besinler D vitamini zenginleştirilir. Zenginleştirmede D vitamini her iki formu kullanılsa da, D₃ formu daha yaygındır. Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde D vitamini ile zenginleştirilmiş margarin, bazı ekmek çeşitleri, kahvaltılık tahıllar, portakal suyu, yoğurt ve süt ürünleri bulunmaktadır (Holick, 2007b; Moore, 2004). Ancak hiçbir besinin günlük vitamin D ihtiyacını karşılayamadığı öne sürülmektedir (Dusso ve ark., 2005). Bazı araştırmacılar ise eller ve yüzün günlük 10-15 dakika etkili güneş ışığına maruz kalmasının D vitamini ihtiyacını karşılamada önemli olduğu düşüncesindedir (Holick, 2008).

2.1.3. Vitamin D Sentezi

Şekil 1.4.' de görüldüğü gibi epidermin altında keratinositlerde, vitamin D₃ prekürsörü olan 7-dehidrokolesterol (pro-vitamin D₃) 290-315 nanometredeki (nm) Ultraviyole B (UVB) ışığını absorpsiyonu ile fotokimyasal reaksiyonla previtamin D₃' e dönüşür.



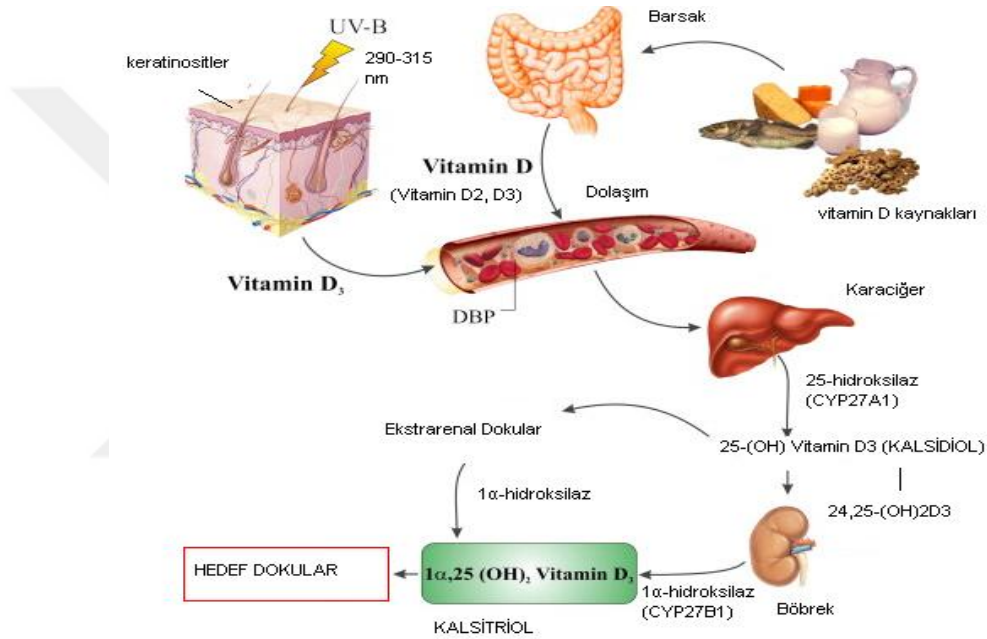
Şekil.1.4. Vitamin D₃ sentezi ([http://vitamind.ucr.edu/about/ Chemistry](http://vitamind.ucr.edu/about/Chemistry), Erişim tarihi 13.03.2014).

Previtamin D₃ vücut sıcaklığında hızlıca vitamin D₃' e dönüşür (Dursun, 2007; Vieth, 1999). Sentezlenen D₃ vitamininin fazlası inaktif fotoizomerlerine (lumisterol, takisterol) dönüştürülür. Vitamin D intoksikasyonundan koruyan kontrol mekanizması olarak gereksiz vitamin D sentezi bu basamakla engellenir (Holick, 2006; Kimball ve ark., 2008).

Gerek deride sentezlenmiş vitamin D₃ ile gerekse diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ barsak absorpsiyonundan sonra dolaşıma girip kanda bulunan taşıyıcı protein olan DBP' ye bağlanır (Dursun, 2007; Vieth, 1999). DBP vasıtasıyla karaciğere taşınır, karaciğerde vitamin D₃ ve vitamin D₂ sırasıyla 25-hidroksi vitamin D₃ (25(OH)D₃) ve 25-hidroksi vitamin D₂'ye (25(OH)D₂) hidroksillenir. Bu reaksiyon mikrozomal sitokrom P450 enzimi olan CYP27A1 (25-hidroksilaz) ile katalizlenir. 25(OH)D₃ ve 25(OH)D₂' nin her ikisi 25(OH)D olarak isimlendirilir.

25(OH)D₃ sistemik sirkülasyonda en fazla bulunan D vitamini formudur ve kanda D vitamini tayininde daha çok 25(OH)D₃' ün (Kalsidiol) ölçümü yapılır.

Şekil 1.5.' de gösterildiği gibi Kalsidiol, DBP aracılığıyla böbreklere taşıyıp mitokondriyal sitokrom P450 enzimi olan CYP27B1 (1 α -hidroksilaz) ile vitamin D' nin biyolojik aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃' e (1,25-dihidroksi vitamin D₃-Kalsitriol) dönüştürülür.

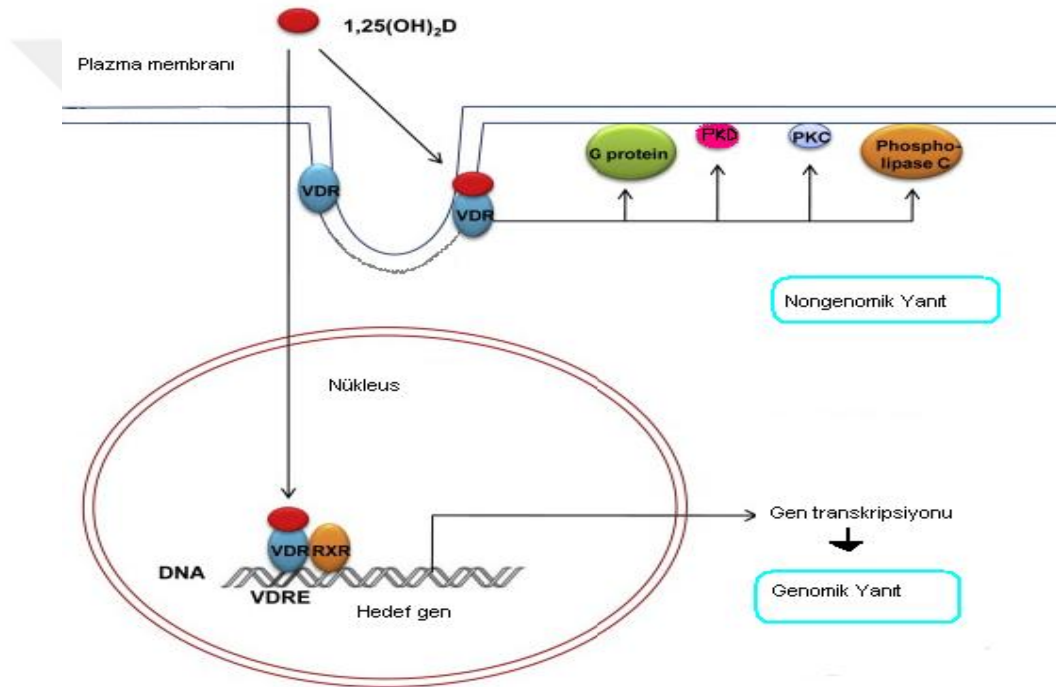


Şekil 1.5. Vitamin D metabolizması (Deeb ve ark., 2007).

Böbrekte 1 α hidroksilasyon parathormon (PTH) ve 1,25(OH)₂D₃ tarafından kontrol edilir. 1,25(OH)₂D₃ yeterli düzeydeyse 25(OH)D' nin bir kısmı 24,25(OH)₂D₃' e metabolize olur. 24,25(OH)₂D₃, daha az aktif olup katabolizasyon işleminden sonra idrarla atılır. (Bringhurst ve ark., 2003; Lehmann ve Meurer, 2010; Prosser ve Jones, 2004). 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D₃ dolaşımında DBP' e %80-90 oranında bağlanırken çok küçük konsantrasyonlarda serbest kalır. 1,25(OH)₂D₃ yarı ömrü yaklaşık 24 saatken 25(OH)D' nin yarı ömrü yaklaşık 3 haftadır (Zerwekh, 2008). 25(OH)D' nin serumda uzun süre stabil kalması ve vücuttaki total vitamin D

deposunu tama yakın göstermesi nedeniyle organizmadaki vitamin D durumunu (sentez, diyetle alım, harcama) en iyi yansıtan parametredir. Hem kalsidiol hem de kalsitriol biyolojik aktiviteye sahip olmasına rağmen kalsitriolün etkinliği 500-1000 kat daha fazladır (Rosen, 2011; Zhang ve Naughton, 2010).

Şekil 1.6.' da görüldüğü gibi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hedef doku ve organdaki yanıtları genomik veya nongenomik yollarla gerçekleşmektedir;



Şekil 1.6. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ' ün genomik ve nongenomik yanıtı (Shin ve ark., 2010).

Genomik yanıt kalsitriolün nükleer vitamin D reseptörüyle (VDR) etkileşmesi ile meydana gelir. VDR sadece D vitamininin hedef organları olan böbrek, bağırsak, kemikte değil pankreas, gonad, karaciğer, beyin, kalp, meme gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır (Berberoğlu, 2003; Nemere ve Carson, 1998). Dolaşımdaki aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hücre membranını geçer ve nükleusa ulaşır ve VDR' ye bağlanır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR kompleksi, hücre çekirdeğinde retinoik asit X reseptörü (RXR) ile birleşerek kompleks oluşturur. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-RXR kompleksi,

deoksiribonükleik asit (DNA) üzerinde yer alan vitamin D regüle eden genler üzerinde bulunan vitamin D yanıt elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır (Bringhurst ve ark., 2003; Holick, 2007a). Bu üçlü kompleks kalsiyum (Ca) metabolizması (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) ile ilgili genlerin transkripsiyonunu uyarırken bazı genlerin ise (inflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır (Bringhurst ve ark., 2003; Dursun, 2007).

Non-genomik yanıtta vitamin D plazma membran reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde adenilat siklaz, protein kinaz C (PKC) ve protein kinaz D (PKD), fosfolipaz C gibi ikincil mesaj yollarının oluşumuna yol açar. Hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleşir ve intraselüler depolardan Ca^{+2} salınımı ve Ca^{+2} akışı olur. Bu aktivite daha çok vasküler düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde, enterositlerde, keratinositlerde, osteoblastlarda ve kondrositlerde aktiftir (Bringhurst, 2003; Dursun, 2007 ve Lehmann ve Meurer, 2010).

2.1.4. Vitamin D' nin Temel Fonksiyonu

D vitamininin Ca ve fosfor (P) metabolizmasını düzenlediği ve bu etkilerini kemikler ve barsaklara etki etmek suretiyle gösterdiği uzun zamandan beri bilinmektedir (Holick, 2007a).

D vitamini barsaklardan Ca^{+} absorpsiyonunu artırır. Barsak epitel hücrelerinde $1,25(OH)_2D_3$ vitamini ve VDR kompleks oluşturarak nükleusta ilgili bölgeye gider. Vitamin D barsakta Ca bağlayıcı protein olan 'calbindin' proteininin sentezini artırarak Ca' un aktif transportunu artırır. Vitamin D yokluğunda diyetteki Ca' un emilimi %10-15 düzeyindeyken vitamin D etkisi ile bu düzey %30-40' a çıkmaktadır (Bringhurst ve ark., 2003; Vieth, 1999). Ayrıca bu etkiden bağımsız

olarak P' un barsak absorpsiyon düzeyini %50-60' tan yaklaşık %80' e artırdığı tahmin edilmektedir (Holick, 2006; Holick, 2007b).

D vitamini kemik metabolizması üzerine etki ederek Ca mobilizasyonunu artırır. 1,25(OH)₂D₃ vitamini osteoblast hücrelerinde VDR' ye bağlanıp nükleer faktör-kappa beta (NF-κB) ligandın reseptör aktivatörünün (RANKL) protein sentezini artırır. Daha sonra osteoblastların üzerinde bulunan RANKL' in preosteoklastlardaki reseptörü ile birleşimi preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar, hidroklorik asit ve kollejenaz salgılayarak kemikte depolanan Ca ve P' un dolaşıma salınmasına neden olur. Bağırsak Ca absorpsiyonu yeterli olduğu sürece, 1,25(OH)₂D₃ düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisi ile bir taraftan bağırsaktan Ca ve P absorpsiyonu sağlanırken, diğer yandan kemik mineralizasyonu devam etmektedir (Holick, 2003a; Holick, 2006).

Vitamin D, PTH ile beraber böbreklerde distal tübül hücreleri üzerine etki ederek etkisini gösterir. D vitamini böbreklerde Ca emilimini artırarak renal Ca atılımını azaltır. Distal tübülde süzülen Ca' un çok az bir kısmı reabsorbe edilir. PTH tübüler Ca reabsorpsiyonunu artırırken P reabsorpsiyonunu azaltır (Bringhurst ve ark., 2003; Dursun, 2007). Serum 25(OH)D₃ düzeyi kritik düzeyin altına indiğinde ve/veya barsaklardan Ca yetersiz emildiğinde PTH stimüle edilir. Artmış PTH düzeyi (sekonder hiperparatiroidizm) 1α-hidroksilaz enzimi aktivitesini artırarak 1,25(OH)₂D₃ vitamini sentezini uyarır. Serum 25(OH)D₃ düzeyini normal aralıkta tutmak için artmış 1,25(OH)₂D₃ vitamini ve PTH ortak aktivitesi ile kemiklerden Ca mobilize edilmekte ve bu süreçte kemik mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır (Holick, 2007a). Serum Ca düzeyleri ile ilişkili 25(OH)D₃ düzeyleri yüksek olduğunda PTH sekresyonu baskılanır (Holick, 2006; Holick, 2007b).

2.1.5. Vitamin D Eksikliği

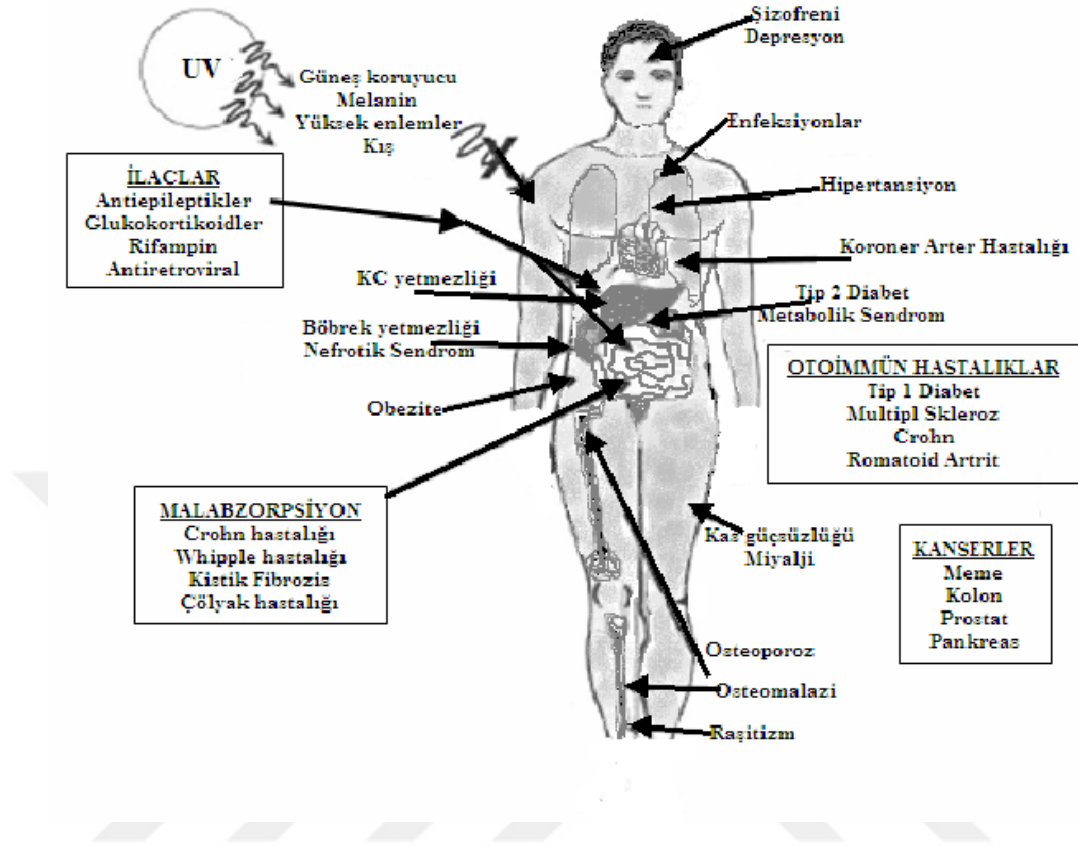
25(OH)D, vücuttaki total vitamin D deposunu tama yakın göstermesi nedeniyle vitamin D durumunu en iyi gösteren parametredir. Bu nedenle insanlarda vitamin D eksikliklerini değerlendirmede kullanılır. D vitamininin fizyolojik etkileri göz önüne alındığında bugün yeterlilik sınırı 30 nanogram/mililitre (ng/ml) belirlenmiştir. Vitamin D düzeyinin 20-30 ng/ml arasında oluşu vitamin D yetersizliği, 20 ng/ml' nin altında oluşu vitamin D eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Çizelge 1.2.' de serum 25(OH)D₃ düzeylerine göre bireylerde D vitamini durumu gösterilmiştir (Holick ve Chen, 2008; Lee ve ark., 2008).

Çizelge 1.2. Serum 25(OH)Vitamin D₃ Düzeyinin Değerlendirilmesi (Holick ve Chen, 2008).

Serum 25(OH)Vitamin D ₃ Düzeyi		Vitamin D durumu
ng/ml	nmol/L	
>30	>75	Yeterli
20-30	50-75	Yetersizlik
<20	<50	Eksiklik

Çocuklarda ve yetişkinlerde vitamin D' nin major kaynağı olan güneşe maruziyette yetersizlik vitamin D eksikliğinin başlıca nedenidir (Wacker ve Holick, 2013).

Diğer nedenler ise diyetle yetersiz vitamin D alımı, malabsorbsiyon, çeşitli hastalıklar ve bazı ilaçlardır (Greesnpan ve Gardne, 2001; Özkan ve Döneray, 2008). Vitamin D eksikliği sebepleri Şekil 1.7.' de gösterilmiştir.

SEBEPLER**VİTAMİN D EKSİKLİĞİ****SONUÇLAR**

Şekil 1.7. Vitamin D eksikliği sebepleri (Holick ve Chen, 2008).

D vitamini eksikliği tüm dünyada neredeyse pandemi halini almıştır. Kanada’ da yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda çocukların ve yetişkinlerin %30-50’ sinde vitamin D eksikliği gözlenmiştir (Hanley ve ark., 2010; Whiting ve ark., 2011). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu’ nun (National Health and Nutrition Examination Surveys=NHANES) verilerine göre 2001-2006 arasındaki çalışmalarda vitamin D eksikliği prevalansı %33 saptanmıştır (Holick ve ark., 2012). Afrika (Prentice ve ark., 2009), Avustralya (Van der ve ark., 2007), Brezilya (Maeda ve ark., 2007), Yeni Zelanda’ (Rockell ve ark., 2006) da çocuklarda ve yetişkinlerde vitamin D eksikliği için yüksek risk altında olduğuna dair yayınlar bildirilmiştir.

2.1.6. Vitamin D' nin Deriden Sentezini Etkileyen Faktörler

Vitamin D' nin derideki sentezini mevsim, coğrafi konum, yaşam tarzı, deri rengi, yaş ve obezite gibi faktörler etkilemektedir.

Mevsim ve Coğrafi Konum: Deride D vitamini sentezi, epidermise ulaşan UVB ışın sayısı ile ilişkilidir. Dünyaya ulaşan UVB ısın miktarı mevsim, günün saatleri, enlem gibi faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir. (Holick, 2005). Güneş ışınlarının dünyaya ulaştığı açı olarak tanımlanan Zeninth açısı yüksek enlemlerde, kış mevsiminde, erken sabah ve geç öğleden sonra saatlerinde daha büyük açı ile gelir. Bu nedenle ozon tabakası yeryüzüne ulaşabilecek UVB fotonlarının bir miktarını absorbe eder. Böylece deriden daha az vitamin D sentezlenir (Chen ve ark., 2007a; Webb, 1988). Bu nedenle 37 derece üzeri enlemlerde Kasım ile Şubat ayları arasında yeryüzüne ulaşan UVB fotonların miktarında net bir azalma olmaktadır. 37 derece altındaki enlemlerde yıl boyunca daha fazla vitamin D sentezlenir. Deriden vitamin D sentezi için günün en iyi zamanı UVB' nin Ultraviyole A' ya (UVA) oranının en fazla olduğu öğlen saatleridir. Yaz ve bahar aylarında yeryüzüne yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatler saat 10.00-15.00 arasındadır (Holick, 2004).

Yaşam tarzı: Deriden vitamin D sentezi için güneşin atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar güneşe maruziyet de önemlidir (William ve ark., 2005). Yaz güneşinde mayo ile 20 dakika maruziyette 15000-20000 IU vitamin D₃' e eşdeğer deride kolekalsiferol üretimi olur (Hollis ve ark., 2007).

Deri rengi: Melanin UVB ışınlarını absorbe eden doğal bir filtredir. 290-320 nm dalga boyu aralığındaki UVB ışınları için 7-dehidrokolesterolle yarışır (Bens, 2008; Clemens ve ark., 1982). Deride melanin pigmentinin artışı deride vitamin D₃ sentezini azaltır. Melanin pigmentinin fazla olması nedeniyle zenci bireylerde deride

vitamin D₃ sentezinin yaklaşık %99 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla koyu tenli bireylerin vitamin D eksikliği açısından risk altında bulunduğu ve bu nedenle koyu tenli insanların açık tenli insanlarla eşit miktarda vitamin D₃ sentezi için daha uzun güneş ışığına maruz kalmaları gerektiği öne sürülmektedir (Chen ve ark., 2007a; Clemens ve ark., 1982 ve Holick, 2003b).

Yaş: Yaş ilerledikçe deride 7-dehidrokolesterol içeriği azalır. 70 yaşındaki bir insanda derideki 7-dehidrokolesterol konsantrasyonu genç erişkinin %25' i kadardır ve sonuç olarak deride vitamin D₃ sentezi %75 azalmaktadır (Holick ve ark., 1989).

Güneş koruyucu ajanlar: Günümüzde güneş alerjilerinin giderek artmaktadır ve buna bağlı olarak güneş koruma faktörlerinin bulunduğu preparatların (losyon, merhem gibi) kullanılması önem kazanmaktadır. Ancak, güneş koruyucu faktörü (SPF) 15 olan güneş koruyucu ajanların UVB ışınlarını absorbe ettiği vitamin D sentezini %99 oranında azalttığı tespit edilmiştir (Matsuoka, 1987).

Obezite: Vitamin D yağda çözünen bir vitamin olduğu için diyetle alınan ve deride sentezlenen vitamin D adipoz dokuda depolanır, vitamin D sentezi azaldığı zaman (kış ayları süresince) kullanılır. Vitamin D, obezlerde geniş vücut yağ havuzunda daha fazla sekestre olur. Bu nedenle obezitenin vitamin D eksikliği ve yetersizliği için risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Alemzadeh ve ark., 2008; Rajakumar ve ark., 2008).

2.1.7. Vitamin D Eksikliğinin Profilaksisi

Vitamin D' nin endojen sentezinin bahsedilen faktörlerle yeterli düzeyde olmaması nedeniyle günlük vitamin D ihtiyacının karşılanması için vitamin D' nin diyet yoluyla veya vitamin takviyesiyle alınması öne sürülmektedir. Çizelge 1.3.' de görüldüğü gibi Institute of Medicine günlük D vitamini ihtiyacını infantlarda 400 IU/gün (International Units-IU), 1-70 yaş arasında 600 IU/gün, >70 yaşta ise 800 IU/gün olarak belirlemiştir.

Çizelge 1.3. Günlük diyetle vitamin D alımı (Institute of Medicine, 2011).

Yaş/Dönem	Günlük önerilen diyetle alım miktarı (IU)	Günlük alınan üst sınır (IU)
0-6 ay	400	1000
6-12 ay	400	1500
1-3 yaş	600	2500
4-8 yaş	600	3000
9-70 yaş	600	4000
>70 yaş	800	4000
Gebelik/Laktasyon	600	4000

2.1.8. Vitamin D' nin Diğer Etkileri

Organizmada bağırsaklar, böbrekler ve kemik dışında bazı doku ve hücrelerde (makrofaj, monosit, lenfosit, beyin, kalp vs.) VDR ve 1 α -hidroksilaz enziminin varlığının anlaşılmasıyla vitamin D' nin etkilerinin kemik metabolizmasıyla sınırlı olmadığı anlaşılmış olup vitamin D' nin diğer doku ve hücrelerdeki fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır (Dursun, 2007).

Klasik olarak vitamin D eksikliği, çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteoporoz ve osteomalaziye neden olmakla birlikte son yıllarda kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalık (tip 1 Diabetes Mellitus, multipl skleroz) ve bazı kanser türlerinde (meme, akciğer, prostat ve kolon) artmış risk yaratabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (Lange ve ark., 2009).

2.1.8.1. Vitamin D' nin İmmün Sistem Üzerine Etkisi

İmmün hücrelerde VDR keşfinden sonra vitamin D' nin immün sistem üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır (Kamen ve Tangoricha, 2010). 25(OH)D₃ böbrek dışında da bazı immün sistem hücrelerinde aktif formuna dönüşebilmektedir. 1,25(OH)₂D₃, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücrelerinde çekirdekteki VDR' lere bağlanarak kemik metabolizması dışındaki etkilerini gösterir. D vitamininin doğal ve kazanılmış immün regülasyondaki önemi giderek artmaktadır (Dimeloe ve ark., 2010).

2.1.8.2. Vitamin D ve Doğal İmmünite

Vitamin D hem inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak hem de antimikrobiyal fonksiyonu destekleyerek doğal immüniteyi etkilemektedir. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, özgün olmayan patojeni tanıyan ve erken inflamatuvar yanıtın başlamasında önemli reseptörler olarak tanınan bazı toll-like reseptörlerin (TLR-TLR2 ve TLR4) ekspresyonunu azaltmaktadır. Kalsitriol ile monositler üzerindeki TLR ekspresyonunun inhibe edilmesi TNF- α sentezini azaltmakta ve dolayısıyla 1,25(OH)₂D₃ doğal immün hücrelerin inflamatuvar aktivitelerini baskılamaktadır. 1,25(OH)₂D₃' ün VDR ile etkileşimi antimikrobiyal peptit (AMP) olan katelisin sentezini uyurarak antimikrobiyal aktiviteyi artırır ve doğal immüniteyi stimüle eder.

“İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18” (hCAP-18) nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde bulunur. Kalsitriol insanlarda monosit, nötrofil, keratinosit ve solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu uyarır. Vitamin D bağımlı mekanizmalarla hCAP-18, nötrofillerin ve monositlerin fagositik vakuollerde mikrobiyal öldürme işlemini hızlandırır. Katelisinin gram (+) ve gram (-) bakterilerin yanı sıra mantar ve virüslere karşı geniş antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Vitamin D'nin katelisinin sentezini uyarması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği öne sürülmektedir (Ginde ve ark., 2009a; Mora ve ark., 2008).

Liu ve arkadaşları 2006 yılında VDR'nin ve 1α -hidroksilaz (CYP27B1) geninin indüklenmesiyle *Mycobacterium tuberculosis*' i tanıyan reseptör olan TLR 2/1' nin aktive olduğunu göstermiştir. TLR2/1 ile $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kombinasyonu katelisinin ekspresyonunu uyarmıştır. Çalışmanın sonucunda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ' ün *M tuberculosis*' in ortadan kaldırılmasına katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Evans ve ark., 2004).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, dentritik hücrelerin TLR4 ekspresyonunu down-regüle edip PAMP'ın (*pathogen-associated molecular pattern*) duyarlılığını azaltır. Ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, IFN- γ ile aktive edilmiş makrofajların efektör fonksiyonlarını baskılayarak dentritik hücrelerin immatür halde kalmasına ve kemotaksis fonksiyonunun azalmasını neden olur (Adorini, 2003).

Araştırmalarda, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ' ün monosit kaynaklı dentritik hücrelerin maturasyonunu inhibe ettiği, T hücelere antijen sunma kapasitesini azalttığı kanıtlanmıştır. T hücre cevabının baskılanması sonucunda proinflamatuvar sitokin IL-12 sentezi azalır, antiinflamatuvar etkisi olan IL-10 yapımı artar (Mora ve ark., 2008; Penna ve Adorini, 2000).

2.1.8.3. Vitamin D ve Kazanılmış İmmünite

Kazanılmış immün yanıtta antijene karşı makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücreler tarafından T lenfositler uyarılır. Antijenle uyarılan T hücreleri, ortamda bulunan sitokin durumuna göre Th1 (inflamatuvar T hücreler) ve Th2 (antiinflamatuvar T hücreler) olmak üzere iki farklı T hücre tipine ayrışırlar. Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinler, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α üretirler ve kuvvetli hücrel immün yanıtta sorumludurlar. Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 üretir ve antikor aracılı immün yanıtta sorumludur (Autier ve Gandini, 2007; Bikle, 2009).

Kalsitriol hem direkt olarak hem de antijen sunucu hücreler üzerinden T lenfosit fonksiyonunu baskılar. CD4⁺ T hücreler üzerinde güçlü antiproliferatif etkinliğe sahiptir. İn vitro çalışmalarda kalsitriolün T hücre proliferasyonunu ve Th1 aracılı IFN- γ , IL-2, IL-5 yapımını azalttığı gösterilmiştir. İnsan ve murin modelinin kullanıldığı tüm araştırmalarda kalsitriolün Th1 ilişkili sitokin yapımını inhibe ettiği bildirilmiştir (Dimeloe ve ark., 2010; Mahon ve ark., 2003). Vitamin D plazma hücre farklılaşmasını, IgG ve IgM üretimini ve B hücre proliferasyonunu inhibe eder (Chen ve ark., 2007b).

Vitamin D' nin Th2 hücreler üzerine etkisi daha karmaşıktır. İn vitro bir çalışmada (Boonstra ve ark., 2001) vitamin D' nin IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimini indüklediği başka bir çalışmada (Staeva-Vieira ve Freedman, 2002) ise vitamin D' nin IL-4 sentezini azalttığı bildirilmiştir. Başka bir görüş ise vitamin D' nin Th1 hücreleri direkt inhibe ederek ve IL-12 üzerinde negatif etkiye neden olarak dengeyi Th1' den Th2' ye yönelttiği böylelikle Th2 hücrelerden IL-4 salınımı arttırdığı yönündedir. Bu şekilde vitamin D' nin Th1' in hücrel immün cevabını baskılayarak inflamasyon ve doku hasarında önemli rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Mora ve ark., 2008).

T hücre ailesinin yeni keşfedilen üyesi olan Th17 tarafından salınan IL-17, inflamatuvar sitokin olup ekstraselüler bakteri savunmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca IL-17' nin otoimmün ve alerjik hastalıkların patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (Louten ve ark., 2009). Son olarak Vitamin D' nin IL-17' yi inhibe ettiği bildirilmiştir. Vitamin D' nin Th17 üzerinden otoimmün hastalıklara etki edebileceği düşünülmektedir (Daniel ve ark., 2008; Tang ve ark., 2009).

T regülatuar hücreler (Treg) immün cevabın kontrolünde önemli görevler üstlenmektedir. D vitamini IL-10 sekrete eden CD4⁺ Treg hücre sentezini artırır. Treg' in, Th2 yanıtı, hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığını baskıladığı belirlenmiştir (Barrat ve ark., 2002).

1.3. Astım ve Vitamin D

1960' lı yılların başlarından itibaren astım ve alerjik hastalıkların prevalansı dünya çapında giderek artmaktadır. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde astım daha sık oranda gözlenmekle birlikte, en yüksek astım oranları Yeni Zelanda ve Avustralya gibi Ekvatordan en uzak olan ülkelerde görülmektedir. Ayrıca bu ülkelerde yetersiz kütanöz vitamin D sentezi olduğu için vitamin D eksikliği önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Vitamin D eksikliğinin çoğu örneklerinin astım epidemisi ile paralel görünmesi, astım ile vitamin D arasında bir bağlantı olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (Litonjua ve Weiss, 2007).

Vitamin D' nin klasik görevi dışında; günümüzde vitamin D' nin hücre proliferasyonu, konak savunma, inflamasyon ve immün fonksiyonu içeren regülatör sistemlerde ve süreçlerde önemli rol üstlendiğine odaklanılmaktadır. Son yıllarda epidemiyolojik çalışmalarda astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve

akciğer kanseri gibi kronik akciğer hastalarında genellikle vitamin D düzeyi düşük olarak gözlenmiştir. Bu sebeple çeşitli akciğer hastalıklarının vitamin D aktivitesiyle bağlantılı olabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (Herr ve ark., 2011).

Vitamin D ile astım arasındaki güçlü bir ilişki olduğunun öncülü insan dokularında ve hayvan modellerinde *in vitro* olarak yapılan genetik çalışmalar olmuştur. Kuzey Amerika kökenli aile tabanlı iki farklı çalışmada VDR polimorfizminin astım riskine neden olabileceği ileri sürülmektedir (Poon ve ark., 2004; Raby ve ark., 2004). Ancak Almanya’ da yapılan çalışmalarda bu ispatlanamamıştır (Vollmert ve ark., 2004; Wjst, 2005). Vitamin D, astım ve alerji ile ilgili birçok geni modüle etmektedir (Wjst, 2006). Wittke ve arkadaşları Th2 hücre aracılı hastalıklarda vitamin D’ nin rolünü araştırmak için vahşi tip ve VDR kaldırılmış (*knock out*) farelerde deneysel astım modeli oluşturmaya çalışmışlardır. Vahşi tip farelerde eozinofilik akış, Th2 sitokin seviyesinde artış, mukus üretimi ve hava yolunda artmış duyarlılık gibi hava yolu inflamasyon belirtileri geliştiğini ancak VDR kaldırılmış farelerde yüksek IgE konsantrasyonu ve artmış Th2 sitokin seviyesine rağmen, eozinofil hücre sayısında artış, hava yolu duyarlılığında artış ve hava yolu inflamasyonu gelişmediğini göstermişlerdir. Vitamin D’ nin akciğerde Th2 aracılı inflamasyon gelişmesini etkilediğini vurgulamışlardır. Ayrıca VDR eksikliğinin Th2 aracılı hastalıklarda koruyucu rolünün olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Wittke ve ark., 2004). Wittke ve arkadaşları akciğer inflamasyonunun indüklenebilmesi için VDR ekspresyonunun gerekli olduğunu 2007’ de yaptığı çalışmada desteklemiştir (Wittke ve ark., 2007). Bosse ve arkadaşları insan bronşiyal kas hücrelerinde VDR’ ü bulunduğunun ilk kanıtını elde etmişlerdir. Daha da önemlisi onlar, bronşiyal düz kas hücrelerinin 1,25(OH)₂D₃ ile stimülasyonunun astım patogenezi ve predispozisyonunu etkileyen genleri de kapsayan çok sayıda geni regüle ettiğini kanıtlamışlardır. VDR’ ünün akciğer düz kas hücre kontraksiyonu, inflamasyon, glukokortikoid ve prostaglandin regülasyonu ile dolayısıyla astımla ilişkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Vitamin D’ nin upregüle ettiği genlerin akciğerde hücreyel göç, büyüme, olgunlaşma ve ölümü etkileyerek hava yolu remodellingine katkıda bulunabileceği ve bu yüzden astım patogenezinde önemli bir

faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Astımda vitamin D genetiğinin çok karmaşık olduğu muhtemeldir. Genetik mekanizmaların açığa kavuşması için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Bossé ve ark., 2007).

20 yaş üzeri genel popülasyonda 14091 katılımcı ile Amerika’ da yürütülen NHANES III çalışmasında serum 25(OH)D₃ düzeyi ile akciğer fonksiyonları (FEV₁, FVC) arasında önemli bir korelasyon gözlenmiştir (Black ve Scragg, 2005). Amerika ve Kanada’ da 2112 adolesanda yapılan başka bir çalışmada serum vitamin D düzeyi ile akciğer fonksiyonu arasında bağlantı olduğu saptanmıştır (Burns ve ark., 2006). Hem çocuk hem yetişkin astımlı hastalarda yapılan çalışmalar da serum 25(OH)D₃ düzeyi ile akciğer fonksiyonu arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemiştir (Brehm ve ark., 2010; Korn ve ark., 2013 ve Li ve ark., 2011; Sutherland ve ark., 2010).

Akciğer gelişimi intrauterin başlayarak yaşamın ilk birkaç yılı boyunca devam eder. Fetal akciğer maturasyonu, tip II pnömositlerin farklılaşması ve sürfaktan sentezi ile gerçekleşir. Nyguyen ve arkadaşlarının fetal rat akciğerinde yaptıkları bir dizi çalışmada tip II alveolar hücreleri, 1,25(OH)D₃’ ün hedefi olarak tanımlamışlardır. Ayrıca, 1,25(OH)₂D₃’ ün tip II pnömositlerin farklılaşmasını ve sürfaktan sentezini de içeren fetal akciğer maturasyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir (Nguyen ve ark., 1987; Nguyen ve ark., 1996; Nguyen ve ark., 2004; Marin ve ark., 1990; Marin ve ark., 1993). Vitamin D yoksun diyetle beslenen ratların bebeklerinde, vitamin D bulunan diyetle beslenenlere göre akciğer kompliansında önemli derecede azalma görülmüştür (Gaultier ve ark., 1984). Hayvanlarda yapılan çalışmalar dışında insanlarda yapılan bir çalışmada Brun ve arkadaşları dokularda 1,25(OH)₂D₃’ ün moleküler markerı olarak vitamin D bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindini kullanmışlar. İnsan fetal akciğer dokusunda gebeliğin 14-32 haftalarında yüksek kalbindin seviyesi gözlemlenmiştir. Bu gözlemlerin sonucunda gebeliğin 14. haftasında itibaren fetal akciğer gelişiminde vitamin D’ nin rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (Brun ve ark., 1987).

Yüksek maternal vitamin D diyetinin erken çocukluk dönemlerinde hışıltı fenotipi üzerine etkisini araştırmak için doğum kohort çalışmaları yapılmıştır. Boston’ da 1194 anne çocuk çiftinde yapılan çalışmada gebelikte yüksek vitamin D alan annelerin çocukları üç yaşında iken tekrarlayan hışıltı riskinde %62 oranında azalış gözlenmiştir (Camargo ve ark., 2007). İskoçya’ da 1212 anne çocuk çifti üzerinde yapılan benzer çalışmada da gebelikte yüksek vitamin D alan annelerin çocukları beş yaşında iken persistan hışıltı riskinde %67 oranında azalış gözlenmiştir (Devereux ve ark., 2007). Finlandiya’ da yapılan kohort çalışmasında gebelikte yüksek maternal vitamin D alımının, çocuklarda beş yaşında iken astıma karşı koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Ek olarak bu çalışmada yüksek maternal vitamin D alımının alerjik rinit üzerine de koruyucu bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Erkkola ve ark., 2009). Benzer epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında maternal vitamin D alımının, çocukluk döneminde astım ve alerji semptomları ile negatif ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. Ancak genel olarak çalışmaların kısa süreli oluşu, gebelik boyunca ya da bebeklikte serum vitamin D ölçümlerinin yetersiz oluşu ve bazı deneklerin takiplerinin düzenli yapılamaması nedeniyle net bir sonuca varmak mümkün olmamaktadır. Diğer bir taraftan farklı iki çalışmada ise vitamin D’ nin astım ve alerji üzerine zararlı etkisi olduğu bildirilmiştir. Kuzey Finlandiya’ da yapılan çalışmada infantlara yüksek doz (2000 IU/gün) vitamin D verildiğinde 31 yaşında astım ve alerji prevalansında artış gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada maternal prenatal vitamin D durumu ya da maternal vitamin D alım durumu, çocukluk astımı ya da atopisi değerlendirilmemiştir (Hypponen ve ark., 2004). Diğer bir çalışmada gebelikte 25(OH)D₃ düzeyi yüksek (75 nmol/l üzeri) olan annelerin çocuklarında dokuz aylıkken egzema riskinin ve dokuz yaşındayken astım riskinin arttığı saptanmıştır (Gale ve ark., 2008).

Maternal vitamin D alımının çocuklukta astım üzerine etkisi olduğunu belirten çalışmalardan esinlenerek çocuklukta vitamin D düzeyleri ile astım şiddet markerları arasında ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Brehm ve arkadaşları Costa Rica’ da 6-14 yaşlarında astım hastası olan 616 çocuğun % 28’ inde vitamin D düzeyinin yetersiz olduğunu görmüştür. Düşük vitamin D düzeyinin hava yolu

duyarlılığı, eozinofil sayısı ve IgE düzeyi artışıyla bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Vitamin D düzeyi ile alerji ve astım şiddet markerları arasında ters bir ilişki olduğu sonucuna varan ilk çalışma olmuştur (Brehm ve ark., 2009). Aynı araştırmacı grubu Kuzey Amerika' da 1024 hafif ve orta persistan astımlı çocukta yaklaşık 4 yıl süresince serum vitamin D düzeyi ile astım alevlenmeleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çocukların %35' inde vitamin D düzeyinin yetersiz olduğu ve vitamin D yetersizliğinin de astım alevlenmesi riskinde artışla bağlantılı olduğu saptamıştır. Gözlenen bu ilişki vitamin D yetersizliği olan inhale kortikosteroid almayan çocuklarda, vitamin D yetersizliği olan inhale kortikosteroid alan ya da vitamin D düzeyi normal olan inhale kortikosteroid almayan diğer gruplara göre daha önemli derecede görülmüştür. Brehm ve arkadaşları iki çalışmadan hareketle vitamin D durumunun astım alevlenmelerini önlemede rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Yeterli vitamin D düzeylerinin astım alevlenmelerine karşı inhale kortikosteroid ek olarak yararı olabileceği fikri ortaya çıkmıştır (Brehm ve ark., 2010).

Astım alevlenmelerinin major nedeni solunum yolu infeksiyonlarıdır; (Busse ve ark., 2010) bu yüzden solunum yolu infeksiyonlarının insidansını azaltan neden astım kontrolünü iyileştirmesi muhtemeldir. Cross-sectional, vaka-kontrol ve kohort çalışmalarla serum 25(OH)D₃ ile akut solunum yolu infeksiyonlarının insidansı arasında ters bir ilişki olduğu derlenmiştir (Bergman ve ark., 2013; Jolliffe ve ark., 2013).

Costa Rica' da Montero-Arias ve arkadaşları 18 yaşından büyük 121 astım hastasında atopi markerları (total IgE, eozinofil sayısı, alerjik rinit), astım şiddeti, bir yıl boyunca acil servise ziyaret sayısı ya da hospitalizasyon ve akciğer fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Çalışmada vitamin D yetersizliği prevalansı %90 olarak bulunmuştur. Vitamin D düzeyleri ile alerji markerları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Daha yüksek vitamin D düzeyinin acil servis ziyaretinin ya da hospitalizasyon riskinin azalışı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yetişkinlerde vitamin D yetersizliğinin astım riskinin belirleyicisi olduğu öne

sürülmüştür. Düşük vitamin D düzeyinin astımdan dolayı acil servis ziyareti ya da hospitalizasyon riskini artırdığı öngörülmektedir ve azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkili görünmektedir (Montero-Arias ve ark., 2013).

Vitamin D' nin astım tedavisinin etkinliğini etkilediği öne sürülmektedir. Astımda en etkili antiinflamatuvar tedavi glukokortikoidlerle sağlanmaktadır. Searing ve arkadaşları daha düşük vitamin D düzeyi ile daha yüksek oral ve inhale kortikosteroid kullanımı arasındaki önemli ilişkiyi saptamıştır. 100 astımlı çocukta yapılan bu çalışmada çocukların %47' sinde vitamin D düzeyinin yetersiz olduğu bunu takiben vitamin D düzeyi yetersiz olan astımlı çocuklarda tedavi hedefine ulaşmak için glukokortikoidlerin daha yüksek dozuna ihtiyaç olduğu gözlenmiştir. Bu verilerden yola çıkılarak daha düşük vitamin D düzeylerinin astım şiddetinde artışa ve astımda terapötik etkiye ulaşmak için glukokortikoidlerin daha yüksek dozda uygulanmasına neden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca *in vitro* olarak periferik mononükleer kan hücrelerinde vitamin D' nin MPK-1 (Mitojen aktive edilmiş protein kinaz fosfataz-1) ve IL-10' un glukokortikoid indüksiyonunu artırdığı test edilmiştir. Astımlı hastaların bazılarında glukokortikoid direnci ya da duyarsızlığı tedavi etkinliğinde önemli engel teşkil ettiğinden vitamin D takviyesinin kortikosteroidlerin antiinflamatuvar fonksiyonunu artırabileceği hipotezini doğrumuştur (Searing ve ark., 2010). Hem çocuklarda hem yetişkinlerde yapılan çalışmalarda vitamin D' nin steroid duyarlılığını artırdığı saptanmıştır (Searing ve ark., 2010; Sutherland ve ark., 2007). Özet olarak deneysel, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar vitamin D' nin astım üzerine faydalı etkilerinin bulunduğunu göstermektedir (Paul ve ark., 2012).

1.4.Astım Tedavisi ve Klinik Eczacılık Uygulamaları

1960'lı yıllara kadar geleneksel eczacılık ilaç hazırlanması, dağıtımı, stok kontrolü, çeşitli kayıtlar şeklinde yapılmaktaydı (Sürücü, 1999). Ancak 1970' lerde ilaç tedavilerinde hataların artması nedeniyle sorunların önlenmesi için klinik eczacılık fikri ortaya çıkmıştır (Durgin ve ark., 1971). En ileri gelişmelerin uygulandığı ülkelerden biri olan ABD' de hastane eczacılığında klinik eczacılık uygulamasına geçişiyle başlamıştır (Sürücü, 1999). Klinik eczacılık, eczacıların temel mesleki donanımını hasta yararına kullanması manasına gelen bir halk sağlığı bilimidir (<http://klinikecza.org/altmenu/bilgi.asp>, 23.05.2014). Klinik eczacılık uygulaması eczacının ilaç bilgisini hekim, hemşire ve hastaya aktarma görevini daha rasyonel hale getirmiştir aynı zamanda hastayla doğrudan temasa geçmesi ve hastayı ilaç öyküsü açısından daha yakından tanımaya başlamasını sağlamıştır.

Klinik eczacılık uygulaması, farmasötik bakım felsefesine en uygun şekilde ilaç tedavisiyle hastaların optimal iyileşmesini sağlayan ve tedaviye ait bilgilere yönelik uzmanlaşmış kişiler tarafından yürütülen bir uygulamadır. Klinik eczacılar tedavi hedefine ulaşılması için kanıta dayalı tedavi rehberlerine, yeni teknolojilere, gelişen bilimlere ve ilgili sosyal, kültürel, yasal, ekonomik, etik ve mesleki prensiplere başvurur. Buna bağlı olarak hasta odaklı sağlık hizmetlerinde diğer sağlık personeliyle iş birliği içinde ya da bağımsız ilaç tedavi yönetiminde sorumluluk ve yükümlülük üstlenirler (ACCP, 2008, Sürücü, 1999). Klinik eczacıların rolünün, doğru hastanın en uygun ilacın optimum dozunu, uygun zaman sürecinde, akılcı dozaj formu ve rejimiyle alımını sağlamak olduğunu açıklamıştır (Johnstone ve Vignet, 1996).

Avustralya' da astım servisinde klinik eczacılar 570 hastaya 22909 müdahalede bulunmuştur. Klinik eczacılar inhaler kullanım teknikleri, astım kontrolünün nasıl izleneceği, astımı tetikleyen faktörler, astım hastalığı ve kullandığı

ilaçlarla ilgili hastalara bilgi vermiştir. Astım servislerinde klinik eczacıların hastalara müdahalesinin astım tedavi etkinliğini ve hastanın yaşam kalitesini artırdığını ileri sürülmüştür (Lemay ve ark., 2015).

Cardenas ve arkadaşları astımlı yetişkin hastalarda klinik eczacı müdahalesinin astım kontrolü üzerine etkisini değerlendirmiştir. 336 astım hastasından 186' sına klinik eczacılar 6 ay boyunca inhaler kullanım tekniği, tedavi uyuncu ve astım kontrolünün sağlanması ile bilgiler vermiş olup hastaların 150' sine klinik eczacılar müdahalede bulunmamıştır. Müdahale grubunda astım kontrol testi puanında önemli derece iyileşme gözlenmiş olup astımı kontrol altına alınmış hasta sayısının %30.1 arttığı saptanmıştır. Ayrıca hastaların tedavi uyuncunun %40,3 arttığı ve inhaleri doğru kullanım tekniğinin %56,2 düzeldiği görülmüştür. Kontrol grubunda bu değişkenlerde önemli değişiklik olmamıştır (Cardenas ve ark., 2013).

Gums ve arkadaşları birinci basamak tedavi kurumuna giden astım hastalarına 9 ay süresince doktor ile eczacı iş birliğinde astım tedavi planı uygulanmıştır. 126 hastada müdahale süresince acil servise geliş ve hospitalizasyon sayısında %30 azalma saptanmıştır. Ayrıca astımı kontrol altına alınamayan hastalarda astım kontrol testi sonuçlarında iyileşme görülmüştür (Gums ve ark., 2014).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ankara Medicana International Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, Göğüs Hastalıkları Uzmanı tarafından önceden astım teşhisi konulmuş, 18 yaş üstü 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Çalışma 60 hasta ve 60 kontrol grubu olarak planlanmış olup bu sayıya ulaşamadığı için 50 hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma 2013 yılında Şubat-Ağustos ayları arasında yapılmıştır. Medicana Ankara International Hastanesi Etik Kurulu'na onaylanan çalışmadaki tüm katılımcılara onam formu imzalatıldıktan sonra hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, yaşadığı şehir, astım tanısını ne zaman aldığı, astım için kullandığı ilaçlar, güneşe maruziyet durumu, diyetle vitamin D alım durumu gibi bilgiler öğrenilerek hasta takip formu doldurulmuştur. Göğüs Hastalıkları Uzmanı tarafından hastaların astım kontrol düzeyi belirlenmiştir. Katılımcılardan 2cc periferik venöz kan örneği alınarak 25(OH)D₃ düzeyi ölçülmüştür.

Çalışma 4 aşamada gerçekleştirilmiştir:

- 1-Vaka grubunun belirlenmesi
- 2-Serum örneklerinin alınması ve hasta takip formunun doldurulması
- 3-Serum örneklerinin çalışılması
- 4-Elde edilen verilerin istatistiksel analizi

2.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya astım nedeniyle takip edilen 18 yaş üstü 50 hasta alınmıştır. Astıma ek olarak vitamin D düzeyini etkileyebileceği düşünüldüğünden kronik hava yolu hastalığı olanlar ve kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, tirotoksikoz, hipotiroidizm, inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreatik yetersizlik,

osteoporoz, alzheimer, çölyak hastalığı, malabsorbsiyon, renal osteodistrofi gibi rahatsızlığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar olan antiasidler, antikonvülzan ilaç, izoniazid, rifampisin ve vitamin D desteği kullanan hastalar inceleme kapsamına alınmamıştır.

2.2. İncelemeler

2.2.1. Periferik Kan Örnekleri

Vitamin D ölçümü: Serum vitamin D düzeyleri ve hasta karakteristikleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için vücuttaki vitamin D durumunun en iyi biyomarkeri olan serum 25(OH)D₃ düzeyi analiz edilmiştir. Katılımcılardan 2 ml kan örneği, 21 G numaralı ve 10 mililitrelik tek kullanımlık steril enjektörler ile kan alma tekniğine uygun olarak, venöz yolla alınmıştır. Alınan venöz kan örnekleri EDTA' lı tüplere 2 ml konularak 25(OH)D₃ düzeyi çalışılması için 5000 rpm' de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Lipemik ve hemolizli serumlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma tarihine kadar örnekler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya laboratuvarında -80 C° ' de saklanmıştır. Örnekler topluca Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Zivak cihazında LC-MS/MS (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi) yöntemi ile çalışılmıştır.

Kalibratör, Kontrol 1 ve 2 liyofilize halde bulunmaktadır. Her bir şişeye 2ml deiyonize su eklenip iyice çözünene kadar vortekle karıştırılmıştır. Çözme işleminden sonra eppendorf tüplerde 350 µl' lik hacimlere bölünerek -20 C' de saklanmıştır. Bundan sonra iki ayrı prosedürle kalibratör ve numune hazırlanmıştır.

Kalibratör hazırlama prosedürü; daha önceden hazırlanmış 350 µl kalibratör oda sıcaklığına getirilmiştir. Santrifüj tüpüne 70 µl R1(Reaktif 1), sonra 400 µl R2 (Reaktif 2) eklenip 15 sn vorteksle karıştırılmıştır. 2000 µl R3 (Reaktif 3) ilave edilmiş, 15 sn vorteksle karıştırılmıştır. 14000 rpm' de 5 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrası 1700 µl üst faz cam vialine alınmıştır. Üst faz azot akışı altında 37 C' de tamamen uçurulmuştur. 400 µl R4 (Reaktif 4) eklenip vialin kapağı kapatılarak 15 sn vorteksle karıştırılmıştır. 50 µl LC-MS/MS sistemine enjeksiyon yapılmıştır.

Kalibratör hazırlama prosedürü; daha önceden hazırlanmış 350 µl kalibratör oda sıcaklığına getirilmiştir. 350 µl hasta serum örneği santrifüj tüpüne alınmıştır. Önce 70 µl R1, sonra 400 µl R2 eklenip 15 sn vorteksle karıştırılmıştır. 2000 µl R3 ilave edilmiştir, tekrar 15 sn vorteksle karıştırılmıştır. 14000 rpm' de 5 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrası 1700 µl üst faz cam vialine alınmıştır. Üst faz azot akışı altında 37 C' de tamamen uçurulmuştur. 400 µl R4 eklenip vialin kapağı kapatılarak 15 sn vorteksle karıştırılmıştır. 50 µl LC-MS/MS sistemine enjeksiyon yapılmıştır.

Deneyin prensibi: LC-MS/MS analizlerinde karışım halindeki numune mobil faz ile kolondan geçirilerek bileşenlerine ayrılmıştır, sonra bileşenlerin kütle spektrumu belirlenmiştir. Piklerin altında kalan alanlar hesaplanmıştır, standartla karşılaştırılarak D vitamini miktar tayinine geçilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak verilmiştir. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ≥ 30 ng/ml ise yeterli düzey olarak, < 30 ng/ml ise vitamin D yetersizliği olarak değerlendirilmiştir.

2.2.2. Astım Kontrol Durumunun Belirlenmesi

Göğüs Hastalıkları Uzmanı tarafından çizelge 2.1.' de bulunan astım kontrol düzeylerine göre hastaların astım kontrol düzeyleri belirlenmiştir.

Çizelge 2.1. Astım kontrol düzeyi (GINA, 2014).

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (herhangi bir hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada 2 kezden fazla	Herhangi bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitenin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı/kurtarıcı ilaç gereksinimi	Yok(haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel biliniyorsa değeri<%80'i	
Gece semptomları, uyanmaları	Yok	Varsa	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	

2.3. İstatiksel Analiz

Veriler, SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) 11.5 paket programı kullanılarak istatiksel analizleri yapılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS) olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılatırmalarda varyans analizi, t-testi, student' s t-testi, ki-kare testleri ve pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi P<0,05 olarak alınmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya 18 yaş üstü 50 astım hastası ve 50 kontrol grubu olmak üzere 100 yetişkin dahil edilmiştir. Çalışmada astımlı hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri çizelge 3.1.' de gösterilmektedir.

Çizelge 3.1. Astımlı hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Astımlı hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=50	p
Cinsiyet			
Kadın	23(%46)	24(%48)	>0,05
Erkek	27(%54)	26(%52)	
Yaş (yıl)(ort±SS)	40,74±10,16	38,92±8,40	>0,05
Eğitim düzeyi			
Okuryazar değil	4(%8,0)	3 (% 6,0)	>0,05
İlkokul	8(%16,0)	5(%10,0)	
Ortaokul	8(%16,0)	7(%14,0)	
Lise	17(%34,0)	21(%42,0)	
Yüksekokul	13(%26,0)	14(%28,0)	
Oturduğu yer			
Köy-Kasaba	5(%10,0)	9(%18,0)	>0,05
İlçe	7(%14,0)	8(%16,0)	
İl	38(%76,0)	33(%66,0)	
Astım süresi(yıl)(ort±SS)	12,58±7,89	-	-

Ankette katılımcılara diyetle vitamin D alım durumu ve güneşe maruziyet durumu sorulmuş olup katılımcılar normal olarak belirttikleri için değerlendirmeye alınmamıştır.

Astım ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, oturduğu yer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 2.1.' de astım kontrol düzeyi tablosundan yararlanılarak Göğüs Hastalıkları Uzmanı tarafından hastaların astım kontrol düzeyi belirlenmiştir. Astımlı hasta grubunda kullanılan ilaçlar ve astım kontrol düzeyi çizelge 3.2.' de verilmiştir. Astımlı hasta grubunun 17' si (%34) inhale steroid, 12' si (%24) β_2 agonist, 21' i (%42) inhale steroid ile β_2 agonisti kullanmaktadır. Astım kontrol durumuna göre 25' i (%50) tam kontrol altında, 17' si (%34) kısmi kontrol, 8' i (%16) ise kontrol altında değildir.

Çizelge 3.2. Astımlı hasta grubunda kullanılan ilaçlar ve astım kontrol düzeyi

	Astımlı hasta grubu n=50
Astım ilaçları kullanımı	
İnhale steroid	17(%34)
B ₂ agonist	12(%24)
İnhale steroid+ β_2 agonist	21(%42)
Astım kontrol düzeyi	
Tam kontrol	25(%50)
Kısmi kontrol	17(%34)
Kontrol altında değil	8(%16)

Hem astımlı hasta grubu hem kontrol grubuna ait vitamin D düzeyleri çizelge 3.3.' de verilmiştir. Serum 25(OH)D₃ düzeyi ≥ 30 ng/ml ise yeterli düzey olarak, <30 ng/ml ise D vitamini yetersizliği olarak değerlendirilmiştir.

Astımlı hasta grubunda serum vitamin D düzeyi ortalaması $22,84 \pm 10,01$ ng/ml olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun serum vitamin D düzeyi ortalaması ise $39,52 \pm 4,80$ ng/ml bulunmuştur. Astımlı hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Astımlı hasta grubunun ortalama vitamin D düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır.

Çizelge 3.3. Astımlı hasta grubu ve kontrol gruplarının vitamin D düzeyleri

	Astımlı hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=50	p
Vitamin D düzeyi (ng/ml) (ort±SS)	22,84±10,01	39,52±4,80	<0,001
Vitamin D yeterliliği	17(%34,0)	50(%100)	<0,001
Vitamin D yetersizliği	33 (%66,0)	0(%0,00)	

D vitamini yeterliliği ve yetersizliği bakımından astımlı hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Astımlı hasta grubunun 33'ünde (% 66) D vitamini yetersizliği (serum vitamin D düzeyi < 30 ng/ml) bulunurken, kontrol grubunda D vitamini yetersizliği görülmemiştir.

Astımlı hasta grubunun % 34'ünde (17) serum D vitamini düzeyi normal (serum vitamin D düzeyi ≥ 30 ng/ml) çıkmıştır. Kontrol grubunun hepsinde (% 100) D vitamini düzeyi normal çıkmıştır.

Serum vitamin D düzeyinin cinsiyetle arasındaki bağlantı incelendiğinde astımlı hasta grubunda kadınlarda serum vitamin D düzeyi ortalaması $21,97 \pm 9,41$ ng/ml, erkeklerde ise $23,58 \pm 10,62$ ng/ml' idi. Astımlı hasta grubunda erkek ve kadınlar arasında serum vitamin D düzeyi açısından anlamlı bir farklılık çıkmamıştır.

Kontrol grubunda ise kadınlarda serum vitamin D düzeyi ortalaması $38,39 \pm 4,77$ ng/ml, erkeklerde ise serum vitamin D düzeyi ortalaması $40,56 \pm 4,68$ ng/ml' idi. Çizelge 3.4.' te görüldüğü gibi cinsiyet ile serum vitamin D düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen hem hasta hem kontrol grubunda kadınlarda ortalama vitamin D düzeyi erkeklere oranla daha düşük bulunmuştur.

Çizelge 3.4. Astımlı hasta grubu ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre vitamin D düzeyleri ortalaması

		Vitamin D düzeyi (ng/ml)	p
Astımlı hasta grubu	Kadın	$21,97 \pm 9,41$	>0,05
	Erkek	$23,58 \pm 10,62$	
Kontrol grubu	Kadın	$38,39 \pm 4,77$	>0,05
	Erkek	$40,56 \pm 4,68$	

Çizelge 3.5.' de görüldüğü gibi astımlı hasta grubunda ($r=-0,120$, $p>0,05$) ve kontrol grubunda ($r=-0,073$, $p>0,05$) yaş ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 3.5. Astımlı hasta grubu ve kontrol grubunda yaş ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki

	r	p
Astımlı hasta grubu		
Yaş	-0,120	$p>0,05$
Kontrol grubu		
Yaş	-0,073	$p>0,05$

Çizelge 3.6.' da görüldüğü gibi astımlı hasta grubunda astım süresi ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir bağlantı bulunmuştur ($r=-0,418$, $p<0,001$). Vitamin D düzeyi ile astım süresi arasında önemli ters bir korelasyon saptanmış olup, astım süresi arttıkça vitamin D düzeyinde azalma olmaktadır.

Çizelge 3.6. Astımlı hasta grubunda astım süresine bağlı vitamin D düzeyi ilişkisi

	r	p
Astımlı hasta grubu		
Astım süresi	-0,418	$p<0,001$

Çizelge 3.7.' de astımlı hasta grubunun demografik ve klinik özelliklerine göre vitamin D düzeyleri verilmiştir. Astımlı hasta grubunda eğitim düzeylerine göre vitamin D düzeyleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak astımlı hasta grubunda okuryazar olmayanlarda diğer gruplara göre vitamin D düzeyi ortalaması daha düşük bulunmuştur.

Astımlı hasta grubunda oturduğu yere göre vitamin D düzeyleri ortalaması arasında anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen astımlı hasta grubunda ilde yaşayanların vitamin D düzeyleri ortalaması köy-kasaba ve ilçede yaşayanlara göre daha düşüktür ($p>0,05$).

Çizelge 3.7. Astımlı hasta grubunun demografik ve klinik özelliklere göre vitamin D düzeyleri ortalaması

Astımlı hasta grubu (n)	Vitamin D düzeyi (ng/ml)	p
Eğitim düzeyi		
Okuryazar değil (4)	18,10±8,85	>0,05
İlköğretim (16)	25,83±9,82	
Lise (17)	20,73±10,34	
Yüksekokul (13)	23,37±10,03	
Oturduğu yer		
Köy-Kasaba (5)	28,12±8,93	>0,05
İlçe (7)	29,34±8,64	
İl (38)	20,94±9,83	
Astım kontrol düzeyi		
Tam kontrol (25)	22,50±8,67	>0,05
Kısmi kontrol (17)	23,61±11,78	
Kontrol altında değil (8)	22,24±11,15	
Astım ilaçları kullanımı		
İnhale steroid (17)	20,40±9,54	>0,05
β_2 agonist (12)	28,49±9,77	
İnhale steroid+ β_2 agonist (21)	21,58±9,71	

Astım kontrol düzeyine göre astımı tam kontrol altında olan hastaların serum vitamin D düzeyi ortalaması 22,50±8,67 ng/ml, kısmi kontrol altında olan hastaların serum vitamin D düzeyi ortalaması 23,61±11,78 ng/ml ve kontrol altında olmayan hastaların serum vitamin D düzeyi ortalaması 22,24±11,15 ng/ml olarak bulunmuştur, üç grubun D vitamini düzeyleri benzer bulunmuştur (p>0,05).

Astım ilaçları grubundan inhale steroid alan 17 hastanın serum vitamin D düzeyi ortalama 20,40±9,54 ng/ml, β_2 agonist kullanan 12 hastanın 28,49±9,77 ng/ml ve kombine tedavi alan 21 hastanın ise serum vitamin D düzeyi ortalaması 21,58±9,71 ng/ml bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın β_2

agonist kullananlarda ortalama serum vitamin D düzeyi diğer iki gruba göre daha yüksektir.

Vitamin D düzeyini etkileyen parametreleri belirlemek amacıyla cinsiyete, eğitim durumuna, oturduğu yere, astım kontrol düzeyine ve astım ilaçları kullanımına bağlı sınıflandırmaya göre vitamin D düzeyi yetersiz (<30ng/ml) ile vitamin D düzeyi yeterli (≥30ng/ml) olanlar 2 grup şeklinde Çizelge 3.8.' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8. Astımlı hasta grubunun vitamin D yeterliliğine göre demografik ve klinik özellikleri

Astımlı hasta grubu	Vitamin D düzeyi (ng/ml)		p
	<30ng/ml yetersiz n=33	≥30ng/ml yeterli n=17	
Cinsiyet			
Kadın	17(%73,9)	6 (%26,1)	>0,05
Erkek	16(%59,3)	11(%40,7)	
Eğitim düzeyi			
Okuryazar değil	3(%75,0)	1(%25,0)	>0,05
İlköğretim	9(%56,2)	7(%43,8)	
Lise	12(%70,6)	5(%29,4)	
Yükseköğretim	9(%69,2)	4(%30,8)	
Oturduğu yer			
Köy-Kasaba	2(%40,0)	3(%60,0)	>0,05
İlçe	3(%42,9)	4(%57,1)	
İl	28(%73,7)	10(%26,3)	
Astım kontrol düzeyi			
Tam kontrol	18(%72,0)	7(%28,0)	>0,05
Kısmi kontrol	9(%52,9)	8(%47,1)	
Kontrol altında değil	6(%75,0)	2(%25,0)	
Astım ilaçları kullanımı			
İnhale steroid	13(%76,5)	4(%23,5)	>0,05
β ₂ agonist	5 (%41,7)	7(%58,3)	
İnhale steroid+β ₂ agonist	15(%71,4)	6(%28,6)	

Vitamin D yetersizliği ile yeterliliğine göre astımlı hasta grubunda kadın ile erkek arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vitamin D düzeyi yeterli olan grup ile yetersiz olan astımlı hasta grubu arasında eğitim düzeyi ve oturduğu yer açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca iki grup arasında astım kontrol düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır, vitamin D yeterliliği ve yetersizliğinin astım kontrol düzeyi sınıflandırmasında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı izlenmiştir. Vitamin D düzeyi yeterli olan grup ile yetersiz olan astımlı hasta grubu arasında astım ilaçları kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vitamin D düzeyi yetersiz olan astımlı hasta grubunun yaş ortalaması $41,67\pm 9,94$ yıl iken, vitamin D düzeyi yeterli olan astımlı hasta grubunun yaş ortalaması $38,94\pm 10,66$ yıldır, çizelge 3.9.' da görüldüğü gibi iki grup arasında $p>0,05$ olduğundan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çizelge 3.9. Astımlı hasta grubunda vitamin D yeterliliğine göre yaş ve astım süresi

Astımlı hasta grubu	Vitamin D düzeyi (ng/ml)		P
	<30ng/ml yetersiz n=33	≥ 30 ng/ml yeterli n=17	
Yaş(yıl)	$41,67\pm 9,94$	$38,94\pm 10,66$	$>0,05$
Astım süresi(yıl)	$15,33\pm 7,85$	$7,23\pm 4,64$	$<0,001$

Vitamin D düzeyi yetersiz olan hasta grubunun astım süresi ortalaması $15,33\pm 7,85$ yıl iken ile vitamin D düzeyi yeterli olan grubun astım süresi ortalaması

7,23±4,64 yıldır. İki grup arasında astım süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Vitamin D düzeyi yetersiz olan grubun ortalama astım süresi, vitamin D düzeyi yeterli olan gruba nazaran daha yüksek bulunmuştur.



4. TARTIŞMA

Vitamin D' nin kemik sağlığı ve Ca homeostazisindeki rolü uzun yıllardan beri bilinmektedir. Günümüzde vitamin D' nin klasik görevinden ziyade immünomodülatör etkisine odaklanılmaktadır. Birçok çalışmada vitamin D' nin immünomodülatör özelliğinden dolayı çeşitli kronik hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir (Mak ve Hanania, 2011; Mann ve ark., 2014). Son zamanlarda vitamin D' nin astım ve alerjik hastalıklarda rolü olabileceğine dair veriler giderek artmakta ve bu konudaki çalışmalar önemini yitirmeden devam etmektedir (Herr ve ark., 2011; Jiao ve Castro, 2015). Bu kapsamda yapılan epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmaların bazılarında düşük vitamin D düzeyi ile astım arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. Vitamin D eksikliği ve astımın obezite, Afriko-Amerikan ırk ve batılılaşmış hayat tarzı gibi ortak risk faktörlerinin olması vitamin D ile astım arasında bağlantı olabileceği ihtimalini kuvvetlendirmektedir (Confino-Cohen ve ark., 2014). Bu noktadan hareketle ülkemizde yetişkin astım hastalarında serum D vitamini düzeyi ile astım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Astım bütün dünyada yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir. Astım prevalansı en yüksek gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. En yüksek astım prevalansının ekvatorдан uzak olan İngiltere Birleşik Krallıkları, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi endüstrileşmiş ülkelerde görüldüğü bildirmiştir (Masoli ve ark., 2004). Ayrıca daha batılılaşmış şehirlerde yaşayanlarda astım ve atopik dermatit daha yüksek oranlarda görüldüğü yönünde bilgiler mevcuttur (Mutius ve ark., 2003). Farklı araştırmacılar batılılaşmış hayat tarzının daha fazla kapalı alan aktivitesiyle bağlantılı olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle deriden vitamin D sentezinin azalmasına, sonuç olarak da vitamin D eksikliğine yol açabileceği öne sürülmektedir Ayrıca kapalı alan aktivitesinin artışının daha az güneş ışığına maruziyete, dolayısıyla vitamin D eksikliğine katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir. Aynı zamanda astımı da

içeren alerjik hastalıkların gelişmesine predispozisyonunun artışı ile de sonuçlanabileceği spekülatiftir (Bener ve ark., 2012; Litonjua ve Weiss, 2007).

Astımlı hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri değerlendirildiğinde cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi ve oturduğu yer açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu konuda yapılan ve değerlendirilen çalışmaların çoğunda özellikle çocuklarda olmakla birlikte yetişkin hasta grubunda değişen yüzdelerde olmakla birlikte vitamin D eksikliği ya da yetersizliği saptanmıştır. Bu çalışmada astımlı hasta grubunda serum D vitamini düzeyi ortalaması $22,84 \pm 10,01$ ng/mL, kontrol grubunda ise $39,52 \pm 4,8$ ng/ml bulunmuştur. Astımlı hasta grubunun ortalama vitamin D düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır ($p < 0,001$). Çalışmada astımlı hastaların %66' sında vitamin D yetersizliği bulunmuştur. Başka bir çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde önceden astım teşhisi konmuş benzer demografik özelliklere sahip olan 280 hasta ile 40 sağlıklı gönüllüde $25(OH)D_3$ düzeyini değerlendirmiş olup $25(OH)D_3$ düzeyi astımlı hastalarda daha düşük bulunmuştur. Astımlı popülasyonda vitamin D yetersizliği ya da eksikliği çalışmamıza yakın bir değer olan %67 oranında görülmüştür (Korn ve ark, 2013). Diğer bir çalışmada yetişkin 54 astım hastasında ortalama serum vitamin D düzeyi $28,1 \pm 10,2$ ng/ml saptanmıştır (Sutherland ve ark., 2010). Li ve arkadaşları ise Çin' de yeni astım teşhisi konmuş 18 yaş üstü 268' i kadın 435 yetişkinde vitamin D eksikliği prevalansını %88,9 olarak tespit etmiştir (Li ve ark., 2011). Bu çalışmalara paralel olarak 121 astım hastasında yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği (%91,4) yüksek oranda görülmüştür. Bu çalışmadan farklı olarak katılımcılardan Temmuz ve Ağustos ayları arasında serum örneği toplanmıştır.

Vitamin D eksikliği ya da yetersizliği enlem ve mevsimsel faktörlere bağlı olabilir. Kuzey enlemlerde Kasım-Mart ayları arasında yetersiz UVB ışınları nedeniyle deriden vitamin D sentezi azalmaktadır (Hypponen ve Power, 2007). Ülkemizde Çınar ve arkadaşları büro çalışanlarında vitamin D durumu ile mevsimsel değişiklikler arasındaki ilişkiyi analiz etmiştir. 21-52 yaş arasında 118 kadın ve

erkeğin Ağustos ile Şubat aylarında 25(OH)D₃ düzeyi değerlendirilmiştir. Mevsimsel değişkenlikle vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,001). Serum vitamin D düzeyi kış ayında 13,8±6,6 ng/ml, yaz ayında ise 28,4±10,4 ng/ml ölçülmüştür. Vitamin D yetersizliği kışın %12,7' sinde yazın % 35.6' sında vitamin D eksikliği ise kışın %83,9' unda yazın %31,5' unda gözlenmiştir (Çınar ve ark., 2013). Kontrol grubunda vitamin D eksikliği gözlenmemiş olmasını davranışsal faktörler, diyetle vitamin D alımı durumundan ya da geçmişte vitamin D içeren ilaç alımından kaynaklanabileceğini düşünmekteyim. Deri pigmentasyonu, yaşlanma, giysi alışkanlıkları, güneş koruyucu kullanımı ve obezite deriden vitamin D sentezini etkileyen faktörler olarak bilinmektedir (Lange ve ark., 2009). Ancak ekvatorial bölgede ve bol güneş ışığına maruz kalan ülkelerde yaşayan popülasyonlarda bile vitamin D eksikliği gözlenmiştir, bu nedenle vitamin D eksikliği büyük ölçüde davranışsal değişiklikler ve yaşam tarzı faktörlerine bağlanmaktadır (Litonjua ve Weiss, 2007).

Ülkemizde vitamin D eksikliği prevalansına ait kesin bir veri bulunmamaktadır. Vitamin D eksikliğinin en yaygın nedeni olarak ise yetersiz kütanöz sentez ve diyetle yetersiz alım gösterilmektedir (Özkan ve Döneray, 2008). Andıran ve arkadaşları Ankara' da 0 ile 16 yaş arası 440 çocuk ve adolesanda 2008-2010 tarihlerinde vitamin D düzeylerini değerlendirmiştir. Çalışmada yüksek prevalansta (%25) vitamin D eksikliği ve (%15) vitamin D yetersizliği saptanmıştır (Andıran ve ark., 2012). Akman ve arkadaşları da 1-16 yaş arası 849 sağlıklı çocukta vitamin D eksikliği (20<ng/ml) prevalansını %8 ve vitamin D yetersizliği (20-29 ng/ml) prevalansını %25,5 olarak tespit etmiştir (Akman ve ark., 2011).

Türkiye' de yetişkinlerde ise vitamin D durumu ile ilgili az sayıda veri bulunmaktadır. Ege bölgesinde Hekimsoy ve arkadaşları 20 yaş üstü 391 yetişkinde kış sezonunun sonunda vitamin D durumunu değerlendirmiştir. Çalışma popülasyonunda ortalama vitamin D düzeyi 16,91±13,09 ng/ml saptanmıştır. Vitamin D eksikliği (%74,9) ve vitamin D yetersizliği (%13,8) oldukça yüksek

prevalansta bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda vitamin D eksikliği (%78,7) erkeklerden (%66,4) daha fazla oranda bulunmuştur. Güneşe maruziyeti sınırlandıran giysi giyenlerde daha yüksek ölçüde vitamin D eksikliği ve vitamin D yetersizliği görülmüştür (Hekimsoy ve ark., 2010).

Cinsiyet ile vitamin D düzeyi arasında ilişki incelendiğinde çalışmada cinsiyet ile serum vitamin D düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak kontrol grubu ile astımlı hasta grubunda biraz farklılık bulunmakla birlikte dünyada bazı ülkelerde yapılan çalışmalara benzer şekilde kadınlarda ortalama vitamin D düzeyi erkeklere oranla daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada anlamlılık olmaması vaka sayısının azlığından kaynaklanabilir. Ayrıca bu farklılığın diyet alışkanlıkları, giysi alışkanlıkları ve açık alan aktivitelerinin az oluşundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyim. Bu çalışmada olduğu gibi diğer çalışmalarda genel olarak kadınlarda ortalama vitamin D düzeyi erkeklerden düşük bulunmuştur. Örneğin Manisa’ da 272 kadın ve 119 erkekte yapılan bir çalışmada kadınların vitamin D düzeyi ortalaması erkeklerden daha düşük olarak saptanmıştır. Bizim çalışmanın aksine cinsiyet ile vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Güneşe maruziyeti sınırlandıran giysi giyenlerde daha yüksek ölçüde vitamin D eksikliği ve vitamin D yetersizliği görülmüştür (Hekimsoy ve ark., 2010). Uçar ve arkadaşları ise Ankara’ da Aralık-Ağustos aylarında 513 yetişkinde serum vitamin D düzeyini incelemiştir. Yüksek oranda vitamin D yetersizliği saptanmış olup diğer çalışmaların aksine kadınlarda vitamin D düzeyi ortalaması erkeklerden yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi cinsiyete göre 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Uçar ve ark., 2012). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da cinsiyet ile serum vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır (Li ve ark., 2011).

Değerlendirdiğimiz bu çalışmada hem hasta hem kontrol grubunda yaş ile vitamin D arasındaki bağlantı irdelenmiş olup yaş ile vitamin D düzeyi arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çin’ de yetişkin astım hastalarında yapılan çalışmada da herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Li ve ark., 2011). Bunların aksine başka bir çalışmada yaş ile vitamin D durumu arasında anlamlı bir farklılık saptanmış olup vitamin D eksikliği olanların yaş ortalaması daha yüksek çıkmıştır (Montero-Arias ve ark., 2013). Yaşlılık sürecinin doğal bir sonucu olarak vitamin D düzeyinde azalma olabileceği kanaatindeyim. Çoğu çalışmada astımlı hastalarda yaşın vitamin D düzeyine etkisi değerlendirmeye alınmamış olup bu çalışmada ise astımlı yetişkinlerde yaş ile vitamin D düzeyi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

Tüm dünyada vitamin D durumu ile astım arasındaki ilişki kapsamlı olarak araştırılmıştır. Yetişkin astım hastalarında yapılan çalışmaların bazılarında vitamin D düzeyi düşük ya da yetersiz bulunmuştur. Aynı şekilde çalışmamızda da astımlı hastalarda vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur. Kanada’ da adolesan ve yetişkinlerde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan hastaların artmış astım riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Niruban ve ark., 2015). Ancak, bu çalışmaların tamamen karşıtı nitelikte çalışmalarda literatürde yer almaktadır. Astımın heterojenitesi ve çeşitli değişkenlerden dolayı hem çocuk hem yetişkinlerde düşük vitamin D durumu ile astım arasındaki bağlantıyı araştıran gözlemsel çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Kerley ve ark., 2015). Confino-Cohen 22 ile 50 yaş arası yaklaşık %6,9’ u (21237) astım hastası olan 308.000 yetişkinde vitamin D durumunun astıma etkisini değerlendirmiştir Her iki grupta da serum vitamin D düzeyi benzer bulunmuştur (Confino-Cohen ve ark., 2014). Cheng ve arkadaşları ise Kore’ de 19 yaş üstü 15212 katılımcıda vitamin D yetersizliği ile astım arasında ilişki bulamamıştır (Cheng ve ark., 2014). Devereux ve arkadaşları da astımlı hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyi açısından farklılık saptamamıştır (Devereux ve ark., 2010). Mai ve arkadaşları ise 19-55 yaş Norveçli 584 yeni astım teşhisi konmuş grup ile 1958 kontrol grubunda vitamin D düzeyini değerlendirmiştir. Ayrıca astımlı hastaların sosyoekonomik durumu daha düşük bulunmuştur. Hem kadınlarda hem alerjik riniti olan erkeklerde serum D vitamini düzeyi ile astım arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak alerjik riniti olmayan erkeklerde 25(OH)D₃

düzeşinin azalışı ile artmış astım riski arasında önemli ilişkili olduğu görölmüşür. Düşük vitamin D düzeyinin astım gelişimine olası katkısının alerjik yolaklardan ziyade alerjik olmayan yolaklardan kaynaklandığı ileri sürölmektedir. Astımın heterojenitesinden kaynaklanabileceğı düşünölse de daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Mai ve ark., 2012). Son olarak Danimarka' da yetişkinlerde yapılan geniş çaplı prospektif bir çalışmada da serum vitamin D düzeyinin astım ve alerji gelişimini etkilemediğı ileri sürölmüşür (Thusen ve ark., 2015). Çocuklarda yapılan çalışmalar daha çok olmakla birlikte yetişkinlerdeki duruma paralel bir şekilde çalışmaların bir kısmında (Hollams ve ark., 2011; van Oeffelen ve ark., 2011) çocuklarda ileri yaşlarda vitamin D düzeyi ile astım vakası arasında ters bir ilişki bulunurken bir kısmında ise herhangi bir ilişki (Gergen ve ark., 2013; Ito ve ark., 2013 ve Yao ve ark., 2014) bulunmamıştır.

Çalışmada astımlı hasta grubunda eğitim düzeylerine göre vitamin D düzeyleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak astımlı hasta grubunda okuryazar olmayanlarda diğer gruplara göre vitamin D düzeyi ortalaması daha düşük bulunmuştur. Astımlı hastalarda eğitim düzeyinin beslenme bilincini etkileyerek vitamin D düzeyinde farklılığa yol açabileceğini düşünebiliriz.

Elde edilen bulgularımız, astımlı hasta grubunda oturduğu yere göre vitamin D düzeyleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak ilde yaşayanların köy-kasaba ve ilçede yaşayanlara göre vitamin D düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ege bölgesinde 391 yetişkinde yapılan bir çalışmada kentte yaşayan insanların kırsal alanlarda yaşayanlara göre iki kat fazla vitamin D eksikliği ya da yetersizliği tespit edilmiştir. Güneşe maruziyeti sınırlandıran giysi giyenlerde daha yüksek ölçüde vitamin D eksikliği ve vitamin D yetersizliği görölmüşür. Kentsel merkezlerde görölen troposferik ozon kirliliğinin deriden vitamin D sentezini azaltabileceğı ve vitamin D eksikliğine neden olabileceğı düşünölmüşür (Hekimsoy ve ark., 2010). Benzeri şekilde bu çalışmada farklılığın yaşam tarzından veya giysi alışkanlıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyim.

Vitamin D düzeyi yeterli olan grup ile yetersiz olan astımlı hasta grubu arasında cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, oturduğu yer, astım kontrol düzeyi ve astım ilaçları kullanımını açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Korn ve arkadaşları, bu çalışmada olduğu gibi astım hastalarını vitamin D düzeyi yeterliliği açısından 30 ng/ml altında olanlar ile 30 ng/ml ve üzerinde olanlar olarak iki grupta incelenmiştir. Bu çalışmada olduğu gibi yaş ile vitamin D yeterliliği açısından anlamlılık görülmemiştir (Korn ve ark., 2013).

Astımlı hasta grubunda astım süresi ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,418$, $p<0,001$). Astım süresi ile vitamin D düzeyi arasında ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Vitamin D düzeyi ile astım süresi arasında önemli ters bir korelasyon saptanmış olup, astım süresi arttıkça vitamin D düzeyinde azalma olmaktadır. Vitamin D düzeyi yetersiz olan hasta grubun astım süresi ortalama $15,33\pm 7,85$ yıl iken ile vitamin D düzeyi yeterli olan grubun astım süresi ortalama $7,23\pm 4,64$ yıldır. İki grup arasında astım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Vitamin D düzeyi yetersiz olan grubun ortalama astım süresi, vitamin D düzeyi yeterli olan gruba nazaran daha yüksek bulunmuştur. Vitamin D düzeyi ile astım süresi arasında anlamlı bir ilişkinin olması astım ilaçları kullanımının ya da astım patofizyolojisinin vitamin D düzeyi üzerine etkisi olabileceğini ihtimalini akla getirmektedir. Almanya’da hastanede yapılan bir çalışmada ise vitamin D düzeyi yetersiz olan hasta grubunun astım süresi $18,6\pm 13,5$ yıl iken vitamin D düzeyi yeterli olan grubun astım süresi $17,5\pm 15,5$ yıl saptanmıştır. Bizim çalışmamızın aksine astım süresi açısından bu çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Korn ve ark., 2013).

Astım ilaçları grubundan inhale steroid alan 17 hastanın serum vitamin D düzeyi ortalaması $20,40\pm 9,54$ ng/ml, β_2 agonist kullanan 12 hastanın $28,49\pm 9,77$ ng/ml ve kombine tedavi alan 21 hastanın ise $21,58\pm 9,71$ ng/ml olarak saptanmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın inhale steroid almayan hastalarda ortalama serum vitamin D düzeyi diğer iki gruba göre daha yüksekti. Sutherland ve arkadaşları önceden astım teşhisi konmuş inhale steroid, β_2 agonist ve kombine tedavi alan 54 yetişkin hastada 25(OH)D₃ düzeyini değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi inhale steroid kullanan hastalarla kullanmayan hastalar arasında vitamin D düzeyleri bakımından anlamlılık bulunmamıştır (Sutherland ve ark., 2010). Bu çalışmada da inhale steroid kullanmayan hastalarda vitamin D düzeyi daha yüksek bulunmuştur; çalışmamızı bu yönden desteklemektedir.

Glukokortikoidler astımı da kapsayan birçok immün hastalıkta en etkili antiinflamatuvar ilaç grubudur. Ancak glukokortikoid direnci ya da duyarsızlığı astımda etkili tedavi rejiminin başarılı olmasında önemli bir engel oluşturmaktadır (Barnes ve Adcock, 2009). İnhalasyon kortikosteroidler persistan astımlı hastaların başlıca kontrol tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğu astımlı hastaların çoğunda inhale steroid içeren tedavi rejiminin başarılı olduğunu ileri sürdüğü halde inhale steroidde yanıtta değişkenlik olduğundan hastaların önemli bir kısmında yüksek doz inhale steroid tedavisine rağmen optimal astım kontrolü sağlanamaz. Glukokortikoidlere optimal yanıt vermeyen hastalarda glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerine duyarsızlık ve inhale steroidlere klinik yanıtta değişkenlik olabilmektedir (Sutherland ve ark., 2010). Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisi için MPK-1 upregülasyonu ve IL-10 ekspresyonu gerekmektedir. Glukokortikoid dirençli hastalarda kortikosteroidlerin, CD4⁺ T hücrelerinden IL-10 sekresyonunu artırmadığı bilinmektedir. Xystrakis ve arkadaşları steroid dirençli astımlı deneklerden CD4⁺ regülatör hücrelerin kültürlerine deksametazon ve vitamin D eklenmesinin yalnız deksametazon ile tedavi olan steroid duyarlı hastaların CD4⁺ regülatör hücrelerinde görülen benzer seviyelerde IL-10 sekresyonunu artırdığını ve glukokortikoid yanıtı düzelttiğini göstermiştir (Xystrakis ve ark., 2006). Buna paralel bir şekilde Searing ve arkadaşları ise çocuklarda deksametazon ile vitamin D' nin hücre proliferasyonunu doza bağımlı olarak büyük ölçüde inhibe ettiğini deneysel olarak kanıtlamıştır ve vitamin D' nin MPK-1 ve IL-10 indüksiyonunu artırarak steroid (*sparing*) etkisinin artışına neden olduğunu öne sürmüştür (Searing ve ark.,

2010). Yetişkinlerde ise Sutherland ve arkadaşları astımda vitamin D düzeyinin glukokortikoid yanıt üzerine etkisini *in vitro* olarak incelemiştir. İnhal steroid almayan hastalarda vitamin D düzeyinde her bir ünite artışın deksametazonun indüklediği MPK-1 ekspresyonunda 0,05 kat artış gözlemiştir. Vitamin D konsantrasyonlarının artışının *in vitro* olarak glukokortikoid yanıtın artışıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu mekanizma ile vitamin D verilmesinin astım hastalarında kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisini güçlendirebileceği tahmin edilmektedir (Sutherland ve ark., 2010).

Başka bir mekanizma ise vitamin D düzeylerinin azalışı proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artıran TNF- α 'nın artışına dolayısıyla astımda proinflamatuvar etkiye neden olabileceği öne sürülmektedir (Berry ve ark., 2006; Mora ve ark., 2008). Vitamin D, saf T hücrelerinin IL-10 sekrete eden regülatör T hücrelere farklılaşmasını teşvik ederek ve TGF- β ve IL-10 gibi immünomodülatör sitokinlerin seviyesini artırarak adaptif immün sistem üzerinde yararlı etkilere aracılık etmektedir (Hawrylowicz ve O'Garra, 2005; Urry ve ark., 2009). Son çalışmalarda vitamin D'nin glukokortikoid yollarıyla etkileştiği ileri sürülmüştür. Vitamin D'nin şiddetli astımda CD4⁺ hücrelerinden IL-10 üretimini upregüle ederek glukokortikoid yanıtını iyileştirebileceği iddia edilmektedir (Xystrakis ve ark., 2006).

En son olarak ise vitamin D eksikliğinin oksidatif ve DNA hasarını artırdığı; şiddetli astım alevlenmesinde kortikosteroid direncinin olası bu mekanizma ile gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Lan ve ark., 2014).

Hasta grubunda serum vitamin D düzeyini değerlendirdiğimizde, astım kontrol düzeyine göre tam kontrol altında grubun D vitamini düzeyi ortalaması 22,50 \pm 8,67 ng/ml, kısmi kontrol altında olan grubun 23,61 \pm 11,78 ng/ml ve kontrol altında olmayan grubun 22,24 \pm 11,15 ng/ml saptanmıştır, bu üç grubun D vitamini düzeylerinde farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Korn ve arkadaşları önceden astım

teşhisi konmuş 280 yetişkini astım kontrolüne göre kontrollü, kısmen kontrollü ve kontrol altına alınamamış gibi gruplara ayırarak astım kontrolünün klinik parametrelerini değerlendirmiştir. Çalışmamızda astım kontrol düzeyine göre vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen bu çalışmada daha düşük 25(OH)D₃ düzeylerinin astımlı yetişkin hastalarda azalmış astım kontrolü (kontrollü: 29,5±12,5 ng/ml, kısmen kontrollü: 25,9±10,8 ng/ml, kontrol altına alınamamış: 24,2±11,8 ng/ml, p=0,030) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Korn ve ark., 2013). Bu durum vitamin D düzeyi ile astım kontrolü arasındaki ilişki astımdan (medikasyon, daha az açık alan aktivitesi gibi) dolayı diyet ve hayat tarzı değişikliğinin bir sonucu oluşabileceği, astımın kontrol altına alınmasının vitamin D yetersizliğinden olumsuz yönde etkilenebileceği ya da literatürde öne sürüldüğü gibi viral solunum yolları hastalıklarından kaynaklanabileceği şeklinde farklı varsayımı düşündürmektedir.

Yetişkinlerde ve çocuklarda astım alevlenmelerinin çoğu zaman nedeni viral solunum yolu infeksiyonlarıdır (Ginde ve ark., 2009a). Hava yolu epiteli sirkülasyondaki 25(OH)D₃' ü 1,25(OH)₂D₃' e dönüştürecek enzimi yüksek miktarda içermektedir. 1,25(OH)₂D₃ antimikrobiyal peptid olan katelisidin üretimini uyarır. Katelisidin fagositik kofullarda mikrobiyal öldürücülüğü artırır, monosit ve nötrofiller için kemo atraktant olarak görev yapar. Bu şekilde hava yolu epitelinde bakteri, mantar ve virüslere karşı konak savunmayı güçlendirir. Vitamin D eksikliği antimikrobiyal peptid üretimini etkileyerek infeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir (Liu ve ark., 2007; Yim ve ark., 2007). Gözlemsel çalışmalarda vitamin D eksikliğinin solunum yolu infeksiyonu riskini artırdığını, böylelikle çocuklarda ve yetişkinlerde hışıltı insidansına katkıda bulunduğu ve sonuç olarak astım alevlenmelerine neden olabileceği iddia edilmektedir (Ginde ve ark., 2009b).

Yetişkinlerde yapılan astım çalışmalarının bir bölümünde daha düşük vitamin D düzeyinin astım alevlenme sıklığının artışı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Confino-Cohen ve ark., 2014; Montero-Arias ve ark., 2013 ve Salas ve ark., 2014). Astım tedavisinin temel hedeflerinden biri alevlenme sıklığını azaltma ve

morbiditeyi önlemektir. Astım alevlenmelerinin vitamin D eksikliği olan hastalarda sık olduğu gözlenmesi vitamin D düzeyinde artışla alevlenmelerin azalabileceği ihtimalini akla getirmektedir (Confino-Cohen ve ark., 2014). Bu nedenle suboptimal vitamin D durumunda düzelmenin astım tedavisi ve astımı önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (Korn ve ark., 2013).

Vitamin D eksikliği yetişkinlerde astım için önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir (Tsai ve ark., 2013). Yetişkinlerde yapılan çalışmalar yetersiz vitamin D düzeyinin azalmış glukokortikoid yanıt (Sutherland ve ark., 2010), zayıf astım kontrolü (Korn ve ark., 2013), daha sık alevlenmeler (Confino-Cohen ve ark., 2014; Montero-Arias ve ark., 2013; Salas ve ark., 2014) acil servise geliş ve hospitalizasyon (Confino-Cohen ve ark., 2014; Montero-Arias ve ark., 2013; Salas ve ark., 2014; Sutherland ve ark., 2010) ve buna bağlı olarak artmış kortikosteroid kullanımı ile bağlantılı olduğunu öne sürmektedir. Bazı çalışmalar yeterli vitamin D düzeyinin astımda yararlı rolü olabileceğini desteklerken bazı çalışmalar desteklememektedir. Alyasin ve arkadaşları 50 astım hastasında vitamin D düzeyi ile antiinflamatuvar ilaç kullanımı, astım alevlenmesi ve önceki yıl hospitalizasyon sayısı arasında bağlantı bulmamıştır (Alyasin ve ark., 2011). Goleva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astımlı çocuklarda *in vitro* kortikosteroidlere duyarlılık ve steroid gereksinimi ile vitamin D durumu arasında önemli bir ilişki bulunurken astımlı yetişkinlerde bulunmamıştır (Goleva ve ark., 2012). Devereux ve arkadaşları da vitamin D eksikliği olan astımlı yetişkinlerde astım şiddeti ile vitamin D düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır. (Devereux ve ark., 2010). Ancak çocuklardaki verilerin çoğu astım şiddeti ve kontrolünde vitamin D' nin yararlı rolü olabileceği yönündedir (Cassim ve ark., 2015). Benzer şekilde vitamin D yetersizliği ya da eksikliğinin daha sık astım alevlenmeleri (Brehm ve ark., 2012; Doğru ve ark., 2014), daha sık hospitalizasyon (Brehm ve ark., 2010) ve kortikosteroid kullanımı (Doğru ve ark., 2014; Goleva ve ark., 2012) ile ilgili olduğunu ileri sürmektedir. Bu gözlemler vitamin D' nin immün yanıtı kontrol etmek için glukokortikoidlerle sinerjik olarak hareket ettiğini gösteren çalışmalar ile uyumlu olmuştur (Searing ve ark., 2010)

Çalışmalarda astım hastalarında düşük vitamin D düzeylerinin astım şiddetinin artmasına katkıda bulunacağı; astım şiddetindeki artışın ise steroid uygulanmasının daha sık yapılmasına neden olacağı öne sürülmektedir. Ayrıca astımlı hastalarda vitamin D verilmesinin astım şiddeti ve tedavi yanıtında iyileşme sağlayabileceği iddia edilmektedir (Searing ve ark, 2010). Belirtilen mekanizmalarla yeterli vitamin D düzeyinin steroide ilave yararı olacağı (steroidlerin etkisini kuvvetlendireceği) düşüncesinden hareketle astımlı hastalarda vitamin D suplemanı çalışmaları yapılmıştır. VIDA (Vitamin D Add-on Therapy Enhances Corticosteroid Responsiveness in Asthma) çalışmasında vitamin D yetersizliği ya da vitamin D eksikliği olan 408 astım hastasında oral vitamin D₃ verilmesi ile inhale kortikosteroidlerin klinik etkinliğini iyileştirip iyileştirmediği değerlendirildiği bir çalışmada plasebo ile vitamin D desteği alan grup arasında alevlenme oranı ya da ilk tedavi başarısızlık zamanı açısından farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma semptomatik astımlı hastalarda vitamin D verilmesini desteklememiştir (Castro ve ark., 2014). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada da vitamin D yetersizliği prevalansı yüksek olan 250 astım hastasına vitamin D₃ verilmiş, ancak vitamin D₃ alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında üst solunum yolu infeksiyonunu ya da alevlenme oranında önemli farklılık olmamıştır (Martineau ve ark., 2015). Sonuç olarak bu iki geniş ölçülü çalışma astımlı yetişkinlerde vitamin D yetersizliğinde vitamin D desteğinin astım kontrolünü iyileştirmediğini ileri sürmektedir. Çocuklarda ve yetişkinlerde vitamin D verilmesi ile yapılan çalışmaların sonuçlarında birtakım farklılıklar bulunmaktadır. Urashima ve arkadaşları 430 okul çağındaki çocuğa dört ay boyunca vitamin D₃ vermiştir. Vitamin D desteği alan çocukların plaseboya göre daha az oranda influenza A infeksiyonu geçirdiği tespit edilmiştir (Urashima ve ark., 2010). Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada kortikosteroide adjuvan terapi olarak 6 ay boyunca vitamin D₃ verilmiştir. Vitamin D₃ verilmesinin astım alevlenmeleri oranını azalttığı gösterilmiştir (Majak ve ark., 2011).

Çalışmayı kısıtlayıcı bazı unsurlar mevcuttur. Bunlar; çalışmadaki katılımcı sayısının az olması, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, vitamin D içeren ilaç alımı

öyküsü, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden diyetle vitamin D alımının ve giyim tarzı gibi verilerin tam olarak değerlendirilememesi olarak sayılabilir.

Vitamin D' nin astım gelişimi ya da önlenmesi ile ilişkili net bilgilere henüz ulaşamamaktadır. Bir kısım araştırmacılar astım tedavisinde vitamin D kullanımına dair herhangi bir konsensus olmamasına rağmen düşük vitamin D düzeyi olan astım hastalarında D vitamini kullanımını desteklemektedir (Rance, 2014). Ayrıca D vitamini düşüklüğünün astım predispozisyonunda etkili olabileceğini ileri sürülmektedir. Sonuç olarak, bu çalışmayla beraber diğer birçok çalışmada yetişkin astım hastalarında serum vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur. Astımda vitamin D verilmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Vitamin D' nin astım patogenezi ile bağlantılı olan doğuştan ve adaptif immün sistem üzerine önemli immünomodülatör etkiyle astımı önlemede başlıca rol oynayabileceği yönünde görüşler mevcuttur (Confino-Cohen ve ark., 2014). Ancak vitamin D desteğinin astımda koruyucu olup olmadığı yönünde bilgiler henüz kanıtlanamamıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada astımlı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında vitamin D düzeyi ve vitamin D yeterliliği açısından fark saptanmıştır. Aynı şekilde dünya çapında gerek çocuk gerek yetişkin astımlı hastalarda yapılan çalışmaların bazılarında vitamin D düzeyi sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur. Türkiye’ de yetişkin astım hastalarında vitamin D düzeyinin değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalar yetersizdir. Daha kapsamlı sayıda astımlı hastada vitamin D düzeyleri incelendiği ve vitamin D eksikliğinin astım prevalansına etkisi olup olmadığına yönelik çalışmaların yapılması bilime katkıda bulunacaktır.

Astım tedavisinin temel hedeflerinden biri alevlenme sıklığını azaltma ve morbiditeyi önlemektir. Literatürlerden elde edilen bilgiler ışığında vitamin D düzeyindeki düşüşün astım alevlenmeleri ve astım şiddetini artırdığı dolayısı ile steroid uygulamasının sıklığında artışa neden olduğu öne sürülmektedir. Astımlı hastalarda serum vitamin D düzeyindeki farklılık astım sürecini etkileyerek ilaç tedavi planının belirlenmesinde önemli rol oynayabilir.

Suboptimal vitamin D düzeyinde düzelmenin sağlanmasının astım tedavisi ve astımı önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir. Astımda optimal vitamin D düzeyinin belirlenmesi için çalışmalar yapılmalıdır. Astım patofizyolojisinin karışık olduğu bilinse de vitamin D’ nin astım tedavisi ya da astımı önlemede rolünü belirlemek için mekanizmaların aydınlatılması gerekmektedir. Bu amaçla, gelecekte vitamin D desteği ile yapılacak olan randomize kontrollü klinik çalışmalarla astım etiyojisi de göz önüne alınarak vitamin D’ nin astım prevalansını önleyip önlemediği çelişkisi aydınlığa kavuşturacaktır.

Farmasötik bakım felsefesine en uygun şekilde ilaç tedavisiyle hastaların optimal iyileşmesini sağlayan ve tedaviye ait bilgilere yönelik uzmanlaşmış kişiler tarafından yürütülen bir uygulama olan klinik eczacılık uygulaması ile kronik bir hastalık olan astım ile vitamin D arasındaki ilişki daha detaylı olarak analiz edilebilir. Klinik eczacılar astım hastalarında vitamin D düzeyininin hastalık üzerine etkisini (astım kontrolü, astım alevlenmeleri, akciğer fonksiyonu, astım süresi, kortikosteroid kullanımı) değerlendirebilir. Bu yönde vitamin D' nin astım üzerine etkisini inceleyen çalışmaların gelecekte yapılacak olan çalışmalara katkıda bulunacağı düşünülmektedir.



ÖZET

Türkiye’ deki Astımlı Yetişkin Hasta Popülasyonunda Serum Vitamin D Düzeylerinin İncelenmesi

Son yıllarda vitamin D’ nin astım, KOAH ve kanser gibi çeşitli akciğer hastalıkları ile bağlantılı olduğuna ilişkin çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bu kapsamda astımlı hastalarda yapılan birçok çalışmada serum vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur. Bu çalışmada Türk toplumunda yetişkin astım hastalarında serum vitamin D düzeyinin incelenmesini ve vitamin D yetersizliğinin değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya önceden astım teşhisi konulmuş 50 hasta ile benzer demografik özelliklere sahip 50 sağlıklı yetişkin kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri kaydedilmiştir. Serum 25(OH)vitamin D₃ düzeyi LC-MS/MS yöntemi ile ölçülmüştür. Serum 25(OH)D₃ düzeyi <30 ng/ml vitamin D yetersizliği olarak değerlendirilmiştir.

Astımlı hasta grubunun 23’ ü (%46) kadın, 27’ si (%54) erkek iken kontrol grubunun 24’ ü (%48) kadın, 26’ sı (%52) erkek idi. Astımlı hasta grubunun yaş ortalaması 40,74±10,16 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 38,92±8,39 yıl idi. Astımlı hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, oturduğu yer gibi demografik özellikler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Astımlı hasta grubunda serum D vitamini düzeyi ortalaması 22,84±10,01 ng/ml iken kontrol grubunda ise serum D vitamini düzeyi ortalaması 39,52±4,80 ng/ml idi. Bu iki grup arasında ortalama serum D vitamini düzeyi ve D vitamini yetersizliği açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). Cinsiyet ile serum D vitamini düzeyi ortalaması arasındaki bağlantı değerlendirilmiş olup hem astımlı hasta grubunda hem kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ancak her iki grupta da kadınların vitamin D düzeyi ortalaması erkeklerden düşük bulunmuştur. Astımlı hastalar vitamin D durumuna göre vitamin D düzeyi yetersiz (<30 ng/ml) ile vitamin D düzeyi yeterli (≥30 ng/ml) olarak gruplandırılmıştır. Astımlı hasta grubunda vitamin D düzeyi yeterli olan grup ile vitamin D düzeyi yetersiz olan grup arasında astım kontrol düzeyi ile astım ilaçları kullanımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Ancak bu iki grup arasında ortalama astım süresi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Vitamin D düzeyi yetersiz olan grubun astım süresi ortalaması, vitamin D düzeyi yeterli olan gruba nazaran daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca astımlı hasta grubunda astım süresi ile vitamin D düzeyi arasında negatif bir bağlantı saptanmıştır (r=-0,418, p<0,001).

Sonuç olarak astımlı hastalarda serum D vitamini düzeyi ve D vitamini yetersizliğinin kontrol grubundan farklı olduğu saptanmıştır. Serum vitamin D düzeyi astımlı hasta grubunda kontrol grubuna göre çok düşük bulunmuştur. Vitamin D’ nin immünomodulator etkisi nedeniyle astımda koruyucu rol oynayabileceği yönünde hipotezler mevcuttur. Bu nedenle astımda vitamin D desteğinin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Vitamin D desteğinin astım üzerine etkisinin açığa kavuşması için daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: astım, vitamin D

SUMMARY

The evaluation of serum vitamin D levels in adult patient population with asthma in Turkey

Recently, studies have been showed that vitamin D has some connections with developing several lung diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cancer. It has been found low serum vitamin D level in many studies which carried out in this framework with asthma patients. In this study, we aimed to investigate the level of serum vitamin D and evaluate vitamin D insufficiency in adults patients with asthma in Turkish population

In this study, a total of 100 adults (50 patients were diagnosed with asthma and 50 control subjects) who applied to hospital. All participants' demographical and clinical features were recorded. Serum 25(OH) vitamin D₃ level has been measured by LC-MS/MS method. Serum 25(OH) D₃ level <30 ng/ml has been accepted as vitamin D insufficiency.

In asthma group, 23(46%) of them were female and 27(54%) of them were male. In control group, 24(48%) of them were female and 26(52%) of them were male. The group of patients with asthma mean age was 40,74±10,16 years while the control group mean age was 38,92±8,39 years. Asthmatic group and control group had no considerable demographical feature differences such as age, gender, settlement and education level (p>0,05). The mean serum vitamin D level in all asthmatic patients group was 22,84±10,01 ng/ml while the control group's was 39,52±4,80 ng/ml. There were substantial differences related to average of vitamin D serum and vitamin D insufficiency between control group and asthmatic group (p<0,001). As Vitamin D serum level was evaluated with gender, there were no significant differences in control group and asthma group (p>0,05). However, serum vitamin D level of females was lower than males in both groups. Asthma patients were separated as 2 groups; insufficient level of vitamin D (<30 ng/ml) and sufficient level of vitamin D (≥ 30 ng/ml). There were no considerable differences with asthma control level and asthma medicine usage in both groups (p>0,05). However, there was a considerable difference related to duration of asthma in both groups. It was founded that the group who had insufficient level of vitamin D had higher average duration of asthma than the group who had sufficient level of vitamin D. Furthermore, In asthma group an important negative correlation was occurred between the duration of asthma and the level of vitamin D (r=-0,418, p>0,05).

As a result of this study, in asthmatic group the mean serum vitamin D level and vitamin D insufficiency were different from control group. The mean serum vitamin D level in asthmatic group was very low compared to the control group. There are some hypothesis which suggests that immunomodulatory effect has been playing a very important role in vitamin D. For this reason, it would be very useful if vitamin D supplementation is used against asthma. To have more clear and decent answers, relation between vitamin D and asthma need to have more comprehensive studies. There is still much need for well-designed and well-powered clinical studies to determine whether supplementation of vitamin D should be recommended in asthma.

Key words: asthma, vitamin D

KAYNAKLAR

- ACCP. American College of Clinical Pharmacy. (2008). The Definition of Clinical Pharmacy, <http://www.accp.com/docs/positions/commentaries/clinpharmdefnfinal.pdf>, *Pharmacotherapy* **28(6)**: 816–817.
- ADORINI L. (2003). Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, **987**: 258-61.
- ALEMZADEH R, KICHLER J, BABAR G, CALHOUN M. (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*, **57(2)**: 183-91.
- ALYASIN S, MOMEN T, KASHEF S, ALIPOUR A, AMIN R. (2011). The relationship between serum 25 hydroxy vitamin D levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res*, **3(4)**: 251-255.
- ARİF AA, DELCLOS GL, LEE ES, TORTOLERO SR, WHITEHEAD LW. (2003). Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *Eur Respir J*, **21**: 827-833.
- ARMAS LA, HOLLIS BW, HEANEY RP. (2004). Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, **89(11)**: 5387-5391.
- AUTIER P, GANDINI S. Vitamin D supplementation and total mortality. (2007). A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, **167**: 1730-1737.
- BARNES PJ. (1997). A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med*, **337(20)**: 1412-8.
- BARNES PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. (2003). *Am J Respir Crit Care Med*, **167(6)**: 813-8.
- BARNES NC, MILLER CJ. (2000). Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*, **55(6)**: 478-83.
- BARNES PJ, ADCOCK JM. (2009). Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*, **373**: 1905-17

- BARRAT FJ, CUA DJ, BOONSTRA A, RICHARDS DF, CRAIN C, SAVELKOUL HF, DE WAAL-MALEFYT R, COFFMAN RL, HAWRYLOWICZ CM, O'GARRA A. (2002). In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2 inducing cytokines. *J Exp Med*, **195**(5): 603-16.
- BATEMAN ED, BOUSHEY HA, BOUSQUET J, BUSSE WW, CLARK TJ, PAUWELS RA, PEDERSEN SE. (2004). Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*, **170**: 836–844.
- BENER A, EHLAYEL MS, TULIC MK, HAMID Q. (2012). Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol*, **157**: 168-175.
- BENS G. (2008). Sunscreens. *Adv Exp Med Biol*, **624**: 137–161.
- BERBEROĞLU M. (2003). Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.(ed) *Pediatric Endocrinology Book* Ankara: Pediatric Endocrinology and Oksoloji Derneği Yayınları 1, 507-574.
- BERGMAN P, LINDH AU, BJORKHEM-BERGMAN L, LINDH JD. (2013). Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, 19; **8**(6): E65835
- BERRY MA, HARGADON B, SHELLEY M, PARKER D, SHAW DE, GREEN RH, BRADDING P, BRIGHTLING CE, WARDLAW AJ, PAVORD ID. (2006). Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med*, **354**: 697–708.
- BEUTHER DA, WEISS ST, SUTHERLAND ER. (2006). Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **174**(2): 112-119.
- BIKLE D (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* **94**(1): 26-34.
- BLACK PN, SCRAGG R. (2005). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, **128**: 3792–3798.
- BOONSTRA A, BARRAT FJ, CRAIN C, HEATH VL, SAVELKOUL HF, O'GARRA A. (2001). 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*, **167**(9): 4974-80.
- BOSSÉ Y, MAGHNI K, HUDSON TJ. (2007). 1alpha,25-dihydroxy-vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics*, **29**(2): 161-8.

- BREHM JM, CELEDÓN JC, SOTO-QUIROS ME, AVILA L, HUNNINGHAKE GM, FORNO E, LASKEY D, SYLVIA JS, HOLLIS BW, WEISS ST, LITONJUA AA. (2009). Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. *Am J Resp Crit Care Med*, **179 (9)**: 765-71.
- BREHM JM, SCHUEMANN B, FUHLBRIGGE AL, HOLLIS BW, STRUNK RC, ZEIGER RS. (2010). Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in The Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*, **126**: 52-58.
- BREHM JM, ACOSTA-PEREZ E, KLEI L, ROEDER K, BARMADA M, BOUTAOUI N, FORNO E, KELLY R, PAUL K, SYLVIA J, LITONJUA AA, CABANA M, ALVAREZ M, COLÓN-SEMIDEY A, CANINO G, CELEDÓN JC. (2012). Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med*, **186**: 140-146.
- BRINGHURST FR, DEMOY MB, KRONENBERG HM. (2003). Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). 10th Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 1317-1323.
- BRUN P, DUPRET JM, PERRET C, THOMASSET M, MATHIEU H. (1987). Vitamin D dependent calcium-binding proteins (CaBPs) in human fetuses: comparative distribution of 9K CaBP mRNA and 28K CaBP during development. *Pediatr Res*, **21(4)**: 362-7.
- BURNS JS, DOCKERY DW, SPEIZER FE. (2006). Low levels of dietary vitamin D intake and pulmonary function in adolescents. *Proc Am Thoracic Soc*, **3**: A526.
- BUSSE W, CORREN J, LANIER BQ, MCALARY M, FOWLER-TAYLOR A, CIOPPA GD, VAN AS A, GUPTA N. (2001). Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **108(2)**: 184-90.
- BUSSE WW, LEMANSKE RF, GERN JE. (2010). Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*, **376**: 826-834
- CAMARGO JCA, RIFAS-SHIMAN SL, LITONJUA AA, RICH-EDWARDS JW, WEISS ST, GOLD DR, KLEINMAN K, GILLMAN MW. (2007). Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at age 3 years. *Am J Clin Nutr*, **85**: 788-795.
- CAMPBELL IA, DOUGLAS JG, FRANCIS RM, PRESCOTT RJ, REID DM. (2004). Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax*, **59(9)**: 761-8.

- CASSIM R, RUSSELL MA, LODGE CJ, LOWE AJ, KOPLIN JJ, DHARMAGE SC. (2015). The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*, **70(4)**: 339-354.
- CASTRO M, KING TS, KUNSELMAN SJ, CABANA MD, DENLINGER L, HOLGUIN F, KAZANI SD, MOORE WC, MOY J, SORKNESS CA, AVILA P, BACHARIER LB, BLEECKER E, BOUSHEY HA, CHMIEL J, FITZPATRICK AM, GENTILE D, HUNDAL M, ISRAEL E, KRAFT M, KRISHNAN JA, LAFORCE C, LAZARUS SC, LEMANSKE R, LUGOGO N, MARTIN RJ, MAUGER DT, NAURECKAS E, PETERS SP, PHIPATANAKUL W, QUE LG, SHESHADRI A, SMITH L, SOLWAY J, SULLIVAN-VEDDER L, SUMINO K, WECHSLER ME, WENZEL S, WHITE SR, SUTHERLAND ER. (2014). Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*, **311(20)**: 2083-2091.
- CHEN TC, CHIMEH F, LU Z, MATHIEU J, PERSON KS, ZHANG A, KOHN N, MARTINELLO S, BERKOWITZ R, HOLICK MF. (2007a). Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, **460**: 213-7.
- CHEN S, SIMS GP, CHEN XX, GU YY, CHEN S, LIPSKY PE. (2007b). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*, **179(3)**: 1634-1647.
- CHENG HM, KIM S, PARK GH, CHANG SE, BANG S, WON CH, LEE MW, CHOI JH, MOON KC. (2014). Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*, **133**: 1048-55.
- CLEMENS TL, ADAMS JS, HENDERSON SL, HOLICK MF. (1982). Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*, **1**: 74-76.
- COHN L, ELIAS JA, CHUPP GL. (2004). Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*, **22**: 789-815.
- CONFINO-COHEN R, BRUFMAN I, GOLDBERG A, FELDMAN BS. (2014). Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *Allerg*, **69**: 1673-1680.
- ÇINAR N, HARMANCI A, YILDIZ BO, BAYRAKTAR M. (2014). Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J Intern Med*, **25(2)**: 197-201.
- DANIEL C, SARTORY NA, ZAHN N, RADEKE HH, STEIN JM. (2008). Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*, **324(1)**: 23-33.

- DEEB KK, TRUMP DL, JOHNSON CS. (2007). *Nature Reviews Cancer* **7**, 684-700.
- DEVEREUX G, LITONJUA AA, TURNER S, CRAIG L, MCNEILL G, MARTINDALE S, HELMS PJ, SEATON A, WEISS S. (2007). Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*, **85**: 853–859.
- DEVEREUX G, WILSON A, AVENELL A, MCNEILL G, FRASER WD. (2010). A case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy*, **65**: 666–667.
- DICPINIGAITIS PV, DOBKIN JB, REICHEL J. (2002). Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma*, **39**(4): 291-7.
- DIMELOE S, NANZER A, RYANNA K, HAWRYLOWICZ C. (2010). Regulatory T cells, inflammation and The allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **120**: 86-95.
- DOETS EL, DE WIT LS, DHONUKSHE-RUTTEN RA, CAVELAARS AE, RAATS MM, TIMOTIJEVIC L, BRZOZOWSKA A, WIJNHOFEN TM, PAVLOVIC M, TOTLAND TH, ANDERSEN LF, RUPRICH J, PIJLS LT, ASHWELL M, LAMBERT JP, VAN 'T VEER P, DE GROOT LC. (2008). Current micronutrient recommendations in Europe: Towards understanding their differences and similarities. *Eur J Nutr*, **47**: S17-S40
- DOĞRU M, KIRMIZIBEKMEZ H, YEŞİLTEPE MUTLU RG, AKTAŞ A, ÖZTÜRKMEN S. (2014). Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, **164**: 319-325.
- DOUROS K, LOUKOU I, BOUTOPOULOU B, FOUZAS S. (2015). Does vitamin D deficiency epidemic parallel with allergy and asthma epidemic. *Mini Rev Med Chem*, **15**(12): 967-73.
- DURGIN JM, ZI HANAN, WARD CO. (1971). Medication errors in the seventies *Am J Hosp Pharm*, **28**: 58-61.
- DURSUN A. (2007). D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenme Yenilikler I- II, *Katkı Pediatri Dergisi*, **28**: 225-234.
- DUSSO AS, BROWN AJ, SLATOPOLSKY E. (2005). Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, **289**(1): F8-28.
- EDER W, EGE MJ, VON MUTIUS E. (2006). The asthma epidemic. *N Engl J Med*, **355**: 2226-35.
- ERKKOLA M, KAILA M, NWARU B, KRONBERG-KIPPILA C, AHONEN S, NEVALAINEN J, VEIJOLA R, PEKKANEN J, ILONEN J, SIMELL O, KNIP M, VIRTANEN SM. (2009). Maternal vitamin D intake during pregnancy is

inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year old children. *Clin Exp Allergy*, **39(6)**: 875-82.

EVANS KN, BULMER JN, KILBY MD, HEWISON M. (2004). Vitamin D and placental decidual function. *J Soc Gynecol Investig*, **11(5)**: 263-71.

EASTELL R, REID DM, COMPSTON J, COOPER C, FOGELMAN I, FRANCIS RM, HOSKING DJ, PURDIE DW, RALSTON SH, REEVE J, RUSSELL RG, STVENSON JC, TORGERSON DJ. (1998). A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*, **244(4)**: 271-92.

FRIEDMAN NJ, ZEIGER RS. (2005). The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **115(6)**: 1238-48.

GALE CR, ROBINSON SM, HARVEY NC, JAVAID MK, JIANG B, MARTYN CN, GODFREY KM, COOPER C. (2008). Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*, **62(1)**: 68-77.

GARCÍA-CÁRDENAS V, SABATER-HERNÁNDEZ D, KENNY P, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ F, FAUS MJ, BENRIMOJ SI. (2013). Effect of a pharmacist intervention on asthma control. *Respir Med*, **107(9)**: 1346-55.

GAULTIER C, HARF A, BALMAIN N, CUISINIER-GLEIZES P, MATHIEU H. (1984). Lung mechanics in rachitic rats. *Am Rev Respir Dis*, **130(6)**: 1108-10.

GAUDERMAN WJ, AVOL E, GILLILAND F, VORA H, THOMAS D, BERHANE K, MCCONNELL R, KUENZLI N, LURMANN F, RAPPAPORT E, MARGOLIS H, BATES D, PETERS J. (2004). The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*, **351(11)**: 1057-67.

GERGEN PJ, TEACH SJ, MITCHELL HE, FREISHTAT RF, CALATRONI A, MATSUI E, KATTAN M, OOMBERG GR, LIU AH, KERCSMAR C, O'CONNOR G, PONGRACIC J, RIVERA-SANCHEZ Y, MORGAN WJ, SORKNESS CA, BINKLEY N, BUSS W. (2013). Lack of a relation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and asthma in adolescents. *Am J Clin Nutr*, **97**: 1228-1234.

GINA. (2002). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute Revised NIH Publications <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=82>

GINA. (2008). Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes of Health

- GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update). www.ginasthma.org
- GINA. (2014). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute Of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised.
- GINDE AA, MANSBACH JM, CAMARGO CA JR. (2009a). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, **169**: 384- 390.
- GINDE AA, MANSBACH JM, CAMARGO CA JR. (2009b). Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, **9**(1): 81-7.
- GOLEVA E, SEARING DA, JACKSON LP, RICHERS BN, LEUNG DY. (2012). Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **129**: 1243–1251.
- GREESNPAN F, GARDNER, DG. (2001). Basic and Clinical Endocrinology. 6th Ed. New York: Lange Medical books/McGraw Hill Publishing, 281-8.
- GUMS TH, CARTER BL, MILAVETZ G, BUYS L, ROSENKRANS K, URIBE L, COFFEY C, MACLAUGHLIN EJ, YOUNG RB, ABLES AZ, PATEL-SHORI N, WISNIEWSKI A. (2014). Physician-pharmacist collaborative management of asthma in primary care. *Pharmacotherapy*, **34**(10):1033-42
- HANLEY DA, CRANNEY A, JONES G, WHITING SJ, LESLIE WD, COLE DE, ATKINSON SA, JOSSE RG, FELDMAN S, KLINE GA, ROSEN C. (2010). Vitamin D in adult health and disease: A review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*, **182**: E610–E618.
- HARRISON BD, STOKES TC, HART GJ, VAUGHAN DA, ALI NJ, ROBINSON AA (1986). Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet*, **1**(8474): 181-4.
- HAWRYLOWICZ CM, O'GARRA A. (2005). Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*, **5**: 271–283.
- HEANEY RP, DAVIES KM, CHEN TC, HOLICK MF, BARGER-LUX MJ (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, **77**(1): 204-210.
- HEANEY RP, RECKER RR, GROTE J, HORST RL, ARMAS LA. (2011). Vitamin d(3) is more potent than vitamin d(2) in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **96**: E447-452

- HERR C, GREULICH T, KOCZULLA RA, MEYER S, ZAKHARKINE T, BRANSCHIEDT, ESCHMANN R, BALS R.(2011). The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection and cancer. *Respiratory Research*, **12**: 31.
- HOLICK MF. (1994). McCollum Award Lecture, vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*, **60**: 619-630.
- HOLICK MF. (2003a). Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*, **88(2)**: 296-307.
- HOLICK MF. (2003b). Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res*, **164**: 3-28.
- HOLICK MF. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, **80**: 1678-1688.
- HOLICK MF. (2005). The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*, **135(11)**: 2739S-48S.
- HOLICK MF. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*, **116(8)**: 2062-72.
- HOLICK MF. (2007a). Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging*, **24(12)**: 1017-29.
- HOLICK, MF. (2007b) Vitamin D deficiency. *N Engl JMed* **357**: 266 –281
- HOLICK, MF. (2008). Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv. Exp. Med. Biol.* **624**, 1–15.
- HOLICK MF, MATSUOKA LY, WORTSMAN J. (1989). Age, vitamin d, and solar ultraviolet. *Lancet*, **2**: 1104-1105
- HOLICK MF, CHEN TC. (2008). Vitamin d deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, **87(4)**: 1080S-1086S
- HOLICK MF, BINKLEY NC, BISCHOFF-FERRARI HA, GORDON CM, HANLEY DA, HEANEY RP, MURAD MH, WEAVER CM. (2012). Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*, **97**: 1153–1158.
- HOLLIS BW, WAGNER CL, DREZNER MK, BINKLEY NC. (2007). Circulating vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define

adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **103** (3-5): 631-634.

HOLLAMS EM, HART PH, HOLT BJ, SERRALHA M, PARSONS F, DE KLERK NH, ZHANG G, SLY PD, HOLT PG. (2011). Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*, **38**: 1320-1327

HOLT PG, SLY PD. (2000). Prevention of adult asthma by early intervention during childhood: potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax*, **55**: 700-3.

<http://vitamind.ucr.edu/about/chemistry>, Norman AW, Erişim tarihi 13.03.2014
Department of Biochemistry & Biomedical Sciences University of California,

<http://klinikecza.org/altmenu/bilgi.asp>, Klinik Eczacılık Derneği, 23.05.2014.

HUMBERT M, BEASLEY R, AYRES J, SLAVIN R, HEBERT J, BOUSQUET J, BEEH KM, RAMOS S, CANONICA GW, HEDGECOCK S, FOX H, BLOGG M, SURREY K. (2005). Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*, **60**(3): 309-16.

HONDRAS MA, LINDE K, JONES AP. (2005). Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.

HYPONEN E, SOVIO U, WJST M, PATEL S, PEKKANEN J, HARTIKAINEN AL, JARVELINB MR. (2004). Vitamin D supplementation in infancy and The risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci*, **1037**: 84-95.

HYPONEN E, POWER C. (2007). Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr*, **85**: 860-8

INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011.

ITO Y, ADACHI Y, YOSHIDA K, AKASAWA A. (2013). No association between serum vitamin D status and the prevalence of allergic diseases in Japanese children. *Int Arch Allergy Immunol*, **160**: 218-220.

JEFFERY PK, GODFREY RW, ADELROTH E, NELSON F, ROGERS A, JOHANSSON SA. (1992). Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis*, **145**(4 Pt 1): 890-9.

- JOLLIFFE DA, GRIFFITHS CJ, MARTINEAU AR. (2013). Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **136**: 321-329.
- JOHNSTONE J, VIENET MD. (1996). The Society of Hospital Pharmacists of Australia Committee of Specialty Practice in Clinical Pharmacy. SHPA standards of practice for clinical pharmacy. In: Johnstone J, Vienet MD (eds). Practice Standards and Definitions. The Society of Hospital Pharmacists of Australia, Melbourne.
- JUGE AUBRY CE, HENRICHOT E, MEIER CA. (2005). Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **19(4)**: 547-56.
- JUNIPER EF, KLINE PA, VANZIELEGHEM MA, RAMSDALE EH, O'BYRNE PM, HARGREAVE FE. (1990). Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyper-responsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, **142(4)**: 832-6.
- KAMEN D, TANGORICHA V. (2010). Vitamin D and molecular actions on the immune system modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*, **88**: 441-450.
- KERLEY CP, ELNAZIR B, FAUL J, CORMICAN L. (2015). Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: a review of human studies. *Pulm Pharmacol Ther*. **32**: 75-92.
- KIMBALL S, FULEIHAN GEL H, VIETH R. (2008): Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **45(4)**: 339-414.
- KIRSTEN KV, HEGE SB. (2008). The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcome. Nordic Pharmacological Society. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **102**: 275-280.
- KORN S, HUBNER M, JUNG M, BLETTNER M, BUHL R. (2013). Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res*, **14**: 25.
- LAN N, LUO G, YANG X, CHENG Y, ZHANG Y, WANG X, XIE T, LI G, LIU Z, ZHONG N. (2014). 25-Hydroxyvitamin D3-Deficiency Enhances Oxidative Stress and Corticosteroid Resistance in Severe Asthma Exacerbation. *Plos ONE*, **9(11)**: e111599
- LANGE NE, LITONJUA A, HAWRYLOWICZ CM, WEISS S. (2009). Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*, **5**: 693-702.
- LAZARUS SC, BOUSHEY HA, FAHY JV, CHINCHILLI VM, LEMANSKE RF, JR, SORKNESS CA, KRAFT M, FISH JE, PETERS SP, CRAIG T, DRAZEN JM, FORD JG, ISRAEL E, MARTIN RJ, MAUGER EA, NACHMAN SA, SPAHN

- JD, SZEFLER SJ. (2001). Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*, **285(20)**: 2583-93.
- LEE JH, O'KEEFE JH, BELL D, HENSRUD DD, HOLICK MF. (2008). Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*, **52**: 1949-1956.
- LEFF JA, BUSSE WW, PEARLMAN D, BRONSKY EA, KEMP J, HENDELES L, DOCKHORN R, KUNDU S, ZHANG J, SEIDENBERG BC, REISS TF. (1998). Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*, **339(3)**: 147-52.
- LEHMANN B, MEURER M. (2010). Vitamin D Metabolism, *Dermatologic Therapy*, Vol. **23**, 2-12.
- LEMANSKE RF, JR., SORKNESS CA, MAUGER EA, LAZARUS SC, BOUSHEY HA, FAHY JV, DRAZEN JM, CHINCHILLI VM, CRAIG T, FISH JE, FORD JG, ISRAEL E, KRAFT M, MARTIN RJ, NACHMAN SA, PETERS SP, SPAHN JD, SZEFLER SJ. (2001). Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA*, **285(20)**: 2594-603.
- LEMAY KS, SAINI B, BOSNIC-ANTICEVIC S, SMITH L, STEWART K, EMMERTON L, BURTON DL, KRASS I, ARMOUR CL. (2015). An exploration of clinical interventions provided by pharmacists within a complex asthma service. *Pharm Pract*, **13(1)**: 529
- LI F, PENG M, JIANG L, SUN Q, ZHANG K, LIAN F, LITONJUA AA, GAO J, GAO X. (2011). Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration*, **81**: 469-475.
- LIPWORTH BJ. (1999). Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*, **353(9146)**: 57-62.
- LITONJUA AA, WEISS ST. (2007). Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*, **120(5)**: 1031-5.
- LIU PT, STENGER S, TANG DH, MODLIN RL. (2007). Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol*, **179**: 2060-2063.
- LUKACS, N.W., STRIETER RM, CHENSUE SW, WIDMER M, KUNKEL SL. (1995). TNF-alpha mediates recruitment of neutrophils and eosinophils during airway inflammation. *J Immunol*, **154(10)**: p. 5411-7.
- LU Z, CHEN TC, ZHANG A, PERSONS KS, KOHN N, BERKOWITZ R, MARTINELLO S, HOLICK MF. (2007). An evaluation of the vitamin D₃ content in fish: is the

vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D₃. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **103**: 642-644.

MAEDA SS, KUNII IS, HAYASHI L, LAZARETTI-CASTRO M. (2007). The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res*, **40**, 1653–1659.

MAHON BD, WITTKE A, WEAVER V, CANTORNA MT. (2003). The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J. Cell Biochem*, **89(5)**: 922-932

MAI XM, LANGHAMMER A, CAMARGO CA, CHEN Y. (2012). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident asthma in adults. *Am J Epidemiol*, **176(12)**: 1169-1176.

MAJAK P, OLSZOWIEC-CHLEBNA M, SMEJDA K, STELMACH I. (2011). Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*, **127**: 1294-1296.

MAK G, HANANIA NA. (2011). Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **17**: 1-5.

MALO JL, LEMIERE C, GAUTRIN D, LABRECQUE M. (2004). Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med*, **10(1)**: 57–61.

MANN EH, CHAMBERS ES, PFEFFER PE, HAWRYLOWICZ CM. (2014). Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma. *Ann N.Y. Acad Sci*, **1317**: 57-69.

MANSOOR S, HABIB A, GHANI F, FATMI Z, BADRUDDIN S, MANSOOR S, SIDDIQUI I, JABBAR A. (2010). Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clinical Biochemistry*, **43**: 1431-5.

MARIN L, DUFOUR ME, TORDET C, NGUYEN M. (1990). 1,25(OH)₂D₃ stimulates phospholipid biosynthesis and surfactant release in fetal rat lung explants, **57(3-4)**: 257-6.

MARIN L, DUFOUR ME, NGUYEN TM, TORDET C, GARABEDIAN M. (1993). Maturation changes induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in type II cells from fetal rat lung explants. *Am J Physiol*, **265(1 Pt 1)**: L45-52.

MARTINEAU AR, MACLAUGHLIN BD, HOOPER RL, BARNES NC, JOLLIFFE DA, GREILLER CL, KILPIN K, MCLAUGHLIN D, FLETCHER G, MEIN CA, HOTI M, WALTON R, GRIGG J, TIMMS PM, RAJAKULASINGAM RK, BHOWMIK A, ROWE M, VENTON TR, CHOUDHURY AB, SIMCOCK DE, SADIQUE Z, MONTEIRO WR, CORRIGAN CJ, HAWRYLOWICZ CM, GRIFFITHS CJ. (2015). Double-blind randomised placebo-controlled trial

of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). *Thorax*, **70**: 451-457.

MASH B, BHEEKIE A, JONES PW. (2000). Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.

MASOLI, M, FABIAN, D, HOLT, S. BEASLEY, R. (2004). Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*, **59**: 469-478,

MATSUOKA LY, IDE L, WORTSMAN J, MACLAUGHLIN JA, HOLICK MF. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin d₃ synthesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **64**: 1165-1168.

MEILER F, ZIMMERMANN M, BLASER K, AKDIS CA, AKDIS M. (2006). T-cell subsets in the pathogenesis of human asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, **6(2)**: p. 91-6.

MILGROM H, FICK RB, JR., SU JQ, REIMANN JD, BUSH RK, WATROUS ML, METZGER WJ. (1999). Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMab- E25 Study Group. *N Engl J Med*, 341(**26**): 1966-73.

MOORE C. (2004). Vitamin D intake in the United States, *J Am Diet Assoc*, **104**: 980- 983.

MONTERO-ARIAS F, SEDO-MEJIA G, RAMOS-ESQUIVEL A. (2013). Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res*, **5**: 283-288.

MORA JR, IWATA M, VON ANDRIAN UH. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*, **8**: 685-698.

MUNGAN D. (2004). Astım tanı ve tedavisi. Türk Toraks Derneği birinci mesleki gelişim kursu program ve özet kitabı. 43-52.

NELSON JA, STRAUSS L, SKOWRONSKI M, CIUFO R, NOVAK R, MCFADDEN ER, JR. (1998). Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med*, **339(3)**: 141-6.

NEMERE I, CARSON F. (1998). Membrane receptors for steroid hormones: D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Com*, **248**: 442-9.

NEWHAM DM, MCDEVITT DG, LIPWORTH BJ. (1994). Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. *Am J Med*, **97(1)**:29-37.

NIRUBAN SJ, ALAGIAKRISHNAN K, BEACH J, SENTHILSELVAN A. (2015). Association between vitamin D and respiratory outcomes in Canadian adolescents and adults. *J Asthma*, **52(7)**: 653-661

- NGUYEN M, GUILLOZO H, GARABÉDIAN M, BALSAN S. (1987). Luna possible additional target organ for vitamin D during fetal life in the rat. *Biol Neonate*, **52**: 232-240.
- NGUYEN TM, GUILLOZO H, MARIN L, TORDET C, KOITE S, GARABEDIAN M. (1996). Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *Am J Physiol*, **271**(3 Pt 1): L392-9.
- NGUYEN M, TRUBERT CL, RIZK-RABIN M, REHAN VK, BESANÇON F, CAYRE YE, GARABÉDIAN M. (2004). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 bisphosphatase. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **89-90** (1-5): 93-7.
- NORMAN AW, BOUILLON R. (2010). Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp. Biol, Med.* (Maywood), **235**(9): 1034-1045.
- OBER C. (2005). Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol*, **116**: 274–278.
- O'DRISCOLL BR, KALRA S, WILSON M, PICKERING CA, CARROLL KB, WOODCOCK AA. (1993). Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet*, **341**(8841): 324-7.
- ÖZKAN B, DÖNERAY H. (2008). Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, **4**(5): 38-44.
- PAUL G, BREHM JM, ALCORN JF, HOLGUÍN F, AUJLA SJ, CELEDÓN JC. (2012). Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **185**(2): 124-32.
- PAUWELS RA, LOFDAHL CG, POSTMA DS, TATTERSFIELD AE, O'BYRNE P, BARNES PJ, ULLMAN A. (1997). Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*, **337**(20): 1405-11.
- PEARLMAN DS, CHERVINSKY P, LAFORCE C, SELTZER JM, SOUTHERN DL, KEMP JP, DOCKHORN RJ, GROSSMAN J, LIDDLE RF, YANCEY SW, COCCHETTO DM, ALEXANDER JW, VAN AS A . (1992). A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to- moderate asthma. *N Engl J Med*, **327**(20): 1420-5.
- PENNA G, ADORINI L. (2000). 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits Differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*, **164**(5): 2405-11.

- POON AH, LAPRISE C, LEMIRE M, MONTPETIT A, SINNETT D, SCHURR E, HUDSON TJ. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. (2004). *Am J Respir Crit Care Med*, **170**: 967-73.
- PRENTICE A, SCHOENMAKERS I, JONES K, JARJOU L, GOLDBERG G. (2009). Vitamin D deficiency and its health consequences in Africa. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab*, **7**, 94–106.
- PROSSER DE, JONES G. (2004). Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*, **29**: 664-673.
- RABY BA, LAZARUS R, SILVERMAN EK, LAKE S, LANGE C, WJST M, WEISS ST. (2004). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **170**: 1057-65.
- RAJAKUMAR K, FERNSTROM JD, HOLICK MF, JANOSKY JE, GREENSPAN SL. (2008). Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring)*, **16(1)**: 90-5.
- RANCE K. (2014). The emerging role of vitamin D in asthma management. *J Am Assoc Nurse Pract*, **26(5)**: 263-7.
- RICCIARDOLO FL., STERK PJ, GASTON B, FOLKERTS G. (2004). Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*, **84(3)**: p. 731-65.
- ROCKELL J, SKEAFF C, WILLIAMS, S, GREEN T. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos. Int*, **17**, 1382–1389.
- RODRIGO G, RODRIGO C, BURSCHTIN O. (1999). A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med*, **107(4)**: 363-70.
- ROSEN CJ. CLINICAL PRACTICE. (2011). Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. **364(3)**: 248-54.
- ROWE BH, EDMONDS ML, SPOONER CH, DINER B, CAMARGO CA, Jr. (2004). Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med*, **98(4)**: 275-84.
- SALAS NM, LUO L, HARKINS MS. (2014). Vitamin D deficiency and adults asthma exacerbations. *J Asthma*, **51**: 950-955.
- SCHOOR MN, LIPS P. (2011). Worldwide vitamin D status. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*, **25**: 671-80.

- SEARING DA, ZHANG Y, MURPHY JR, HAUK PJ, GOLEVA E, LEUNG DY. (2010). Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* **125**: 995–1000.
- SHIN JS, CHOI MY, LONGTINE MS, NELSON DM. (2010). Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta, Volume 31, Issue 12, Pages 1027-1034*
- SHORE SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; **121(5)**: 1087-1093.
- SHREWSBURY S, PYKE S, BRITTON M. (2000). Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*, **320(7246)**: 1368-7.
- SMITH AD, TAYLOR DR. (2005). Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **5(1)**: 49-56.
- STAEVA-VIEIRA TP, FREEDMAN LP. (2002). 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits IFN gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol*, **168(3)**: 1181-9.
- STEIN RT, SHERRILL D, MORGAN WJ, HOLBERG CJ, HALONEN M, TAUSSIG LM, WRIGHT AL, MARTINEZ FD. (1999). Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, **354(9178)**: 541–5.
- SULLIVAN P, BEKIR S, JAFFAR Z, PAGE C, JEFFERY P, COSTELLO J. (1994). Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*, **343(8904)**: 1006-8.
- SUTHERLAND ER, GOLEVA E, JACKSON LP, STEVENS AD, LEUNG DY. (2010). Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **181**: 699–704.
- SÜRÜCÜ A. (1999). “Hastanelerde Eczacılık Hizmetlerinin Yönetim ve Organizasyonu (Osmangazi Üniveritesi Eğitim Uygulama ve Arastırma Hastanesi Eczanesi için Bir Örgüt Modeli Önerisi)” Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eskisehir, s: 27-28.
- STRACHAN DP. (1999). The epidemiology of childhood asthma. *Allergy*, 54 suppl **49**: 7-11.
- SZEFLER SJ, NELSON HS. (1998). Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 102 (4 Pt **2**): S23-35.
- TAMAOKI J, CHIYOTANI A, TAGAYA E, SAKAI N, KONNO K. (1994). Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax*, **49(6)**: 545-8.

- TANG J, ZHOU R, LUGER D, ZHU W, SILVER PB, GRAJEWSKI RS, SU SB, CHAN CC, ADORINI L, CASPI RR. (2009). Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J. Immunol*, **182(8)**: 4624-4632.
- THUSEN BH, SKAABY T, HUSEMOEN LL, FENGER M, JØRGENSEN T, LINNEBERG A. (2015). The association of serum 25-OH vitamin D with atopy, asthma and lung function in a prospective study of Danish adults. *Clin Exp Allergy* , **45**: 265-272
- TREVOR AJ, KATZUNG BG, MASTERS SB. (2010): Katzung ve Trevor Farmakoloji: Sınav ve Gözden Geçirme. Çeviri Ed. Prof. Dr. Melih Altan 8. Baskı Bölüm 20, S: 166-171.
- TSAI CL, DELCLOS GL, HUANG JS, HANANIA NA, CAMARGO CA JR. (2013). Age related differences in asthma outcomes in the United States, 1988-2006. *An Allergy Asthma Immunol*, 110-240-246; 246 e 241.
- TÜRKTAS H. (1998). Asthma. In: Türktas İ, Türktas H, editörler. Ankara: Bozkır matbaacılık, 1-59.
- TÜRKTAS İ, SELÇUK Z, KALYONCU A. (2001). Prevalance of Asthma Associated Symptoms in Turkish Children. *Turk J Pediatr*, **43**: 1-11.
- TÜRKTAS H, TÜRKTAS İ. (1998). Astımda Epidemiyoloji, Risk faktörleri, Ankara; 5-26.
- TURKELTAUB PC, GERGEN PJ. (1991): Prevalence of upper and lower respiratory conditons in the US population by social and environmantal factors: data from the second National and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy*, **67**: 147-154.
- TÜRK TORAKS DERNEĞİ ASTİM TANI VE TEDAVİ REHBERİ. (2009). DURSUN B, GEMİCİOĞLU B, MÜNGAN D, OĞUZÜLGEN İK, TÜRKTAS H, YILDIZ F, YORGANCIOĞLU A. *Türk Toraks Dergisi*, 10 (ek 10), s:14-15.
- UKENA D, HARNEST U, SAKALOUSKAS R, MAGYAR P, VETTER N, STEFFEN H, LEICHTL S, RATHGEB F, KELLER A, STEINJANS VW. (1997). Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J*, **10(12)**: 2754-60.
- UÇAR F, YAVUZ TASLIPINAR M, OZDEN SOYDAS A, OZCAN N. (2012): Ankara Etlık İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*, **2(1)**: 12-15.

- URASHIMA M, SEGAWA T, OKAZAKI M, KURIHARA M, WADA Y, IDA H. (2010). Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*, **91**: 1255-1260.
- URRY Z, XYSTRAKIS E, RICHARDS DF, MCDONALD J, SATTAR Z, COUSINS DJ, CORRIGAN CJ, HICKMAN E, BROWN Z, HAWRYLOWICZ CM. (2009). Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitaminD₃ abrogates regulatory function. *J Clin Invest*, **119**: 387-398.
- VAN DER MEI IA, PONSONBY AL, ENGELSEN O, PASCO JA, MCGRATH JJ, EYLES DW, BLIZZARD L, DWYER T, LUCAS R, JONES G. (2007): The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ. Health Perspect*, 115, 1132-1139.
- VAN OEFFELEN AA, BEKKERS MB, SMIT HA, KERKHOF M, KOPPELMAN GH, HAVEMAN-NIES A, VAN DER A DL, JANSEN EH, WIJGA AH. (2011). Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*, **22**: 784-793.
- VIETH R. (1999): Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr*, **69**: 842-856.
- VOLLMERT C, ILLIG T, ALTMULLER J, KLUGBAUER S, LOESGE S, DUMITRESCU L, WJST M. (2004). Single nucleotide polymorphism screening and association analysis: exclusion of integrin beta 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. *Clin Exp Allergy*, **34**: 1841-50.
- WACKER M, HOLICK MF. (2013). Vitamin D Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrient*, 5, 111-148.
- WEBB AR, KLINE L, HOLICK MF. (1998). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitaminD₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*, **67**: 373-378.
- WEINBERGER M, HENDELES L. (1996): Theophylline in asthma. *N Engl J Med*, **334(21)**: 1380-8.
- WENZEL SE, LUMRY W, MANNING M, KALBERG C, COX F, EMMETT A, RICKARD K. (1998). Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **80(6)**: 463-70.
- WHITING SJ, LANGLOIS KA, VATANPARAST H, GREENE-FINESTONE LS. (2011). The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: An examination in children and adults with and without supplement use. *Am. J. Clin. Nutr*, 94, 128-135.

- WILLIAM B, GRANT MFH, HOLICK MF.(2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative Medicine Review*, **10(2)**: 94-111.
- WILSON AJ, GIBSON PG, COUGHLAN J. (2000). Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.
- WITTKE A, WEAVER V, MAHON BD, AUGUST A, CANTORNA MT. (2004). Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol*, **173**: 3432-6.
- WITTKE A, CHANG A, FROICU M, HARANDI OF, WEAVER V, AUGUST A, PAULSON RF, CANTORNA MT. (2007): Vitamin D receptor expression by the lung micro-environment is required for maximal induction of lung inflammation. *Arch Biochem Biophys*, **460**: 306-13.
- WJST M. (2005). Variants in the vitamin D receptor gene and asthma. *BMC Genet*, **6**: 2
- WJST M. (2006). The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, **17**: 477-83.
- XYSTRAKIS E, KUSUMAKAR S, BOSWELL S, PEEK E, URRY Z, RICHARDS DF, ADIKIBI T, PRIDGEON C, DALLMAN M, LOKE TK, ROBINSON DS, BARRAT FJ, O'GARRA A, LAVENDER P, LEE TH, CORRIGAN C, HAWRYLOWICZ CM. (2006). Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest*, **116**: 146–155.
- YAO TC, TU YL, CHANG SW, TSAI HJ, GU PW, NING HC, HUA MC, LIAO SL, TSAI MH, CHIU CY, LAI SH, YEH KW, HUANG JL (2014). Suboptimal vitamin D status in a population-based study of Asian children; prevalence and relation to allergic diseases and atopy. *PloS One* 3; **9(6)**: e99105
- YIM S, DHAWAN P, RAGUNATH C, CHRISTAKOS S, DIAMOND G. (2007). Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros*, **6**: 403-410.
- YORGANCIOĞLU A, ŞAKAR A, TARHAN S, ÇELİK P, GÖKTAŞ C. (2003). Astımlı olgularda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları. *Tüberküloz Toraks Dergisi*, **5(1)**: 5-10.
- ZERWEKH JE. (2008). Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 87, 1087S-1091S
- ZHANG R, NAUGHTON DP. (2010). Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*, **9**: 65

Sayı : BŞH – 2012 -01
Konu : Etik kurul onayı Hk.

24.04.2012

Sn. Ecz. Özge ORHAN,

28.03.2012 tarihinde Etik Kurulumuza başvurduğunuz “Türkiyedeki Astımlı Yetişkin Hasta Popülasyonunda Serum Vitamin D Düzeylerinin İncelenmesi” isimli yüksek lisans tez çalışmanız hastanemiz etik kurulunda 13.04.2012 tarihinde incelenmiş ve oybirliği ile etik olarak hastanemizde yapılması uygun bulunmuştur. Bilgilerinize rica olunur.

ÖZEL MEDICANA INTERNATIONAL
ANKARA HASTANESİ
Uzm. Dr. Gülşay KILIÇ
Endokrin Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Uzm.
Mesul Müdür - 03267234980

Uzm. Dr. Gülşay KILIÇ
Özel Medicana International Ankara Hastanesi
Etik Kurul Sekreteri

HASTA TAKİP FORMU

TARİH:

ADI-SOYADI	
YAŞ	
MESLEK	
YAŞADIĞI ŞEHİR	
MEDENİ HALİ	
CİNSİYETİ	
EĞİTİM DURUMU	
HASTANIN DİĞER HASTALIKLARI:	
ASTİM TANISI NE ZAMAN VE NEREDE ALMIŞ:	
ASTİMİN KONTROL DÜZEYİ:	
HASTANIN KULLANDIĞI İLAÇLAR:	
DİYETLE VİTAMİN D ALIM DURUMU:	
GÜNEŞE MARUZİYET:	

**‘TÜRKİYE’DEKİ ASTIMLI YETİŞKİN HASTA POPÜLASYONUNDA SERUM
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ’**

ONAM FORMU

Çalışmaya katılma isteği beyan metni; eğer çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki beyanın altını imzalamalısınız.

Ben, bu çalışmaya dahil olmayı kabul ediyorum. Bu çalışma ile oluşabilecek problemler hakkında yeterli bilgiye sahibim. Çalışma ile ilgili her türlü bilgiyi Uzm. Dr. Nihal Başay ve Ecz. Özge Orhan’ a sordum, yanıtları açık olarak aldım.

Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmaya kendi isteğimle katılıyorum.

Hasta Adı Soyadı:.....**Tarih:**.../.../.....

Adres:.....

Telefon No:

İmza:

Tanıklık eden

Kurum Yetkilisi Adı, Soyadı:.....**Tarih:**.../.../.....

İmza:

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı: Özge

Soyadı: Orhan

Doğum yeri ve tarihi: Ankara/26.05.1987

Medeni durumu: Bekar

Telefon: 0545 790 57 85

E-mail: orhanecz1907@hotmail.com

II-Eğitim

Lisans: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi-Sağlık Yönetimi (2015-)

Yüksek Lisans: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Anabilim Dalı (2010-)

Üniversite:Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Ankara) (2005-2010)

Lise: Dinar Anadolu Lisesi (Dinar/Afyonkarahisar) (2001-2005)

Ortaokul: SPK İlköğretim Okulu(Dinar/Afyonkarahisar) (1998-2001)

İlkokul: Yeniyol İlkokulu (Dinar/Afyonkarahisar) (1993-1998)

Yabancı Dili

İngilizce: Intermediate

III-Ünvanları

2010: Eczacı

IV-Mesleki Deneyimi

- 2009 : Novagenix Bio Analitik İlaç Ar-Ge Merkezi San. Tic. A.Ş./Stajer Eczacı
2010 : Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Stajer Eczacı
2011-2013: Ankara Medicana International Hastanesi, Eczacı
2013-2015: Sivas Gürün Devlet Hastanesi, Sorumlu Eczacı
2015- : Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Eczacı

V-Bilimsel İlgi Alanları

2010-Tiroit Hormonların Metabolik Etkinliklerinin İncelenmesi, Lisans Araştırma Projesi, Prof. Dr. Arzu ONAY BEŞİKÇİ

2014-Mayıs Çiçeğine Bağlı Yanık Olgusu-Uzm.Dr. Ahmet Murat Koyuncu, Uzm.Dr. Hilal Koyuncu, Uzm.Dr. Engin Haftacı, Ecz. Özge Orhan, Gürün Devlet Hastanesi, Gürün, Sivas, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*.

2015-Akılcı Human Albumin Kullanımı-Human Albumin Kullanımı İzlem Raporu 01-Ankara Numune Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Birimi, Doç.Dr. Rabia Kahveci, Uzm.Hem.Emine Özer Küçük, Ecz. Özge Orhan.

V-Diğer Bilgiler

- Dinar Anadolu Lisesi (Dinar/Afyonkarahisar) (2005-Okul 1. Ödülü)
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans Ortalaması: 3.63-Bölüm 3.)
Dermokozmetik-Kozmetik Eğitimi- Meslek İçi Eğitim Semineri
Türk Eczacıları Birliği (2010)

Diyabet Eğitimi- Meslek İçi Eğitim Semineri Türk Eczacıları Birliği	(2011)
Astım Eğitimi- Meslek İçi Eğitim Semineri Ankara Eczacı Odası	(2012)
İyi Eczacılık Uygulamaları-Klinik Eczacılık- Farmasötik Bakım Meslek İçi Eğitim Semineri Türk Eczacıları Birliği	(2012)
Farmavizyon Eczacılık Fuarı-CNR EXPO	(2013)
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu-Eczacılık Hizmetleri Eğitimi	(2015)
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi-Sağlık Yönetimi	(TM-Bölüm 1.)