D Vitamini'nin Astım ve Diğer Alerjik Hastalıklardaki Rol ve Önemi

Role and Importance of Vitamin D in Asthma and Other Allergic Diaseases

Öner Özdemir[1], Çağla Karavaizoğlu[2]

[1]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[2]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Cite this article as: Özdemir Ö, Karavaizoğlu Ç. Role and Importance of Vitamin D in Asthma and Other Allergic Diaseases. JAREM 2018; 8: 1-8.

ÖZ

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler işlevler üzerinde önemli rolleri olan bir steroid hormondur. Son zamanlardaki araştırmalar da immun sistemi değişik mekanizmalarla etkileyerek astım ve alerjik hastalıkların tedavi ve gelişiminde rolü olduğu göstermiştir. D vitamini vücutta karaciğer ve böbrekte aktif haline geldikten sonra hücre membranı üzerindeki vitamin D reseptörü üzerinden etkisini gösterir. Vitamin D reseptörü tüm dokularda özellikle solunum ve barsak epitelinde eksprese olup D vitamininin iskelet dışı fonksiyonları olan anti-inflamatuar ve immünomodulatör etkileri oluşturulur. Bunların sonucu olarak, D vitamininin sadece kendinin değil vitamin D reseptörünün de insan vücudundaki birçok sistem üzerinde etkisinin olabileceğine inanılmaktadır. Bazı araştırmacılar D vitamini eksikliğinin, bazıları ise diyetteki D vitamini fazlalığının astım ve alerjik hastalıkların artışına yol açtığını savunmaktadır. Böylece günümüzde D vitamininin alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanımını bazı yazarlar önermektedir. En sık vitamin D'nin özellikle astım atağını önlemede ve dirençli astım tedavisinde faydalı olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda, atopik dermatit ve kronik ürtiker-anjiyoödemin tedavisinde de vitamin D'nin kullanımının önemli role sahip olduğuna dair literatür verisi de artmaktadır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, astım, alerji, vitamin D reseptörü, egzama, ürtiker

ABSTRACT

Vitamin D is a steroid hormone that has important effects on bone metabolism and neuromuscular functions. Recent research has indicated that it also has a role in the development and treatment of allergic diseases by affecting the immune system through different mechanisms. After vitamin D is activated by liver and kidney in the body, it shows its effect by attaching to its receptor on the cell membrane. The vitamin D receptor is expressed on all tissue cells, particularly on those of the respiratory and intestinal epithelium by which extra-skeletal functions of vitamin D such as anti-inflammatory effects and immunomodulation are mediated. As a consequence, it is assumed that vitamin D and its receptor have effects on various systems in the human body. Some researchers suggest that deficiency or excess of vitamin D in the diet causes an increase in asthma and allergic diseases. Therefore, vitamin D supplementation is currently advised by some authors for the prevention and treatment of allergic diseases. It has commonly been reported that vitamin D is particularly found to be useful in preventing asthma attack and in managing resistant asthma. Currently, there has been an increase in the literature regarding the role of vitamin D in the treatment of atopic dermatitis and chronic urticaria-angioedema.

Keywords: Vitamin D, asthma, allergy, vitamin D receptor, eczema, urticaria

ORCID IDs of the authors: Ö.Ö. 0000-0002-5338-9561; Ç.K. 0000-0001-6294-9682

GİRİŞ

Astım birçok hücre ve hücre elemanının katıldığı genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı süreğen enflamatuvar, genellikle akciğerlerde yaygın ama değişken ve çoğunlukla kendiliğinden veya tedaviyle geri dönebilen bir hava/solunum yolu tıkanıklığı (obstuktif) hastalığıdır (1). Gelişmiş ülkelerde son yirmi-otuz yıldır astım ve alerjik hastalıkların sıklığında belirgin artış bildirilmektedir (2).

Bu artışın değişen yaşam koşulları (diyetteki değişimler: vitamin D, eser elementler, antioksidanların yetersiz tüketimi ve lipidlerin değişen oranı) ve çevresel farklılıklara (hijyen ve mikroflora değişimi) bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu konudaki en bilinen hipotezler 'Diyet', 'Hijyen' ve 'Mikroflora' hipotezleridir (3, 4).

Alerjik hastalıkların gelişimindeki sıklığı açıklamaya çalışan hijyen hipotezi de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlarla sık karşılaşmanın, çocuğun bağışıklık sistemini alerjik olmayan Th1(T helper 1) yoluna çevireceğini ve astım ile diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (1). Doğrulanmaya çalışılan bu hipotezle beraber, daha popüler olmaya başlayan mikroflora hipotezi, ailedeki kalabalıklığın (geniş aile), doğumdaki sıranın (kaçıncı doğum), kreşlere devam etmenin astım ve alerjik hastalık riskini nasıl azalttığını açıklamaya yardım edebilir (5-7). Son zamanlardaki gebe anneye üçüncü trimesterde, doğduktan sonra bebeğe ve değişik alerjik hastalıklarda probiyotik kullanımına eğilimin artması hijyen ve mikroflora hipotezlerinin bu konudaki önemini göstermektedir (3). Yine diyetle alınan D vitamini bazılarına göre fazla olduğunda, diğerlerine göre ise

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Öner Özdemir, E-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 13.08.2016 **Kabul Tarihi / Accepted Date:** 27.02.2017
© Telif Hakkı 2018 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2018 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2017.1264

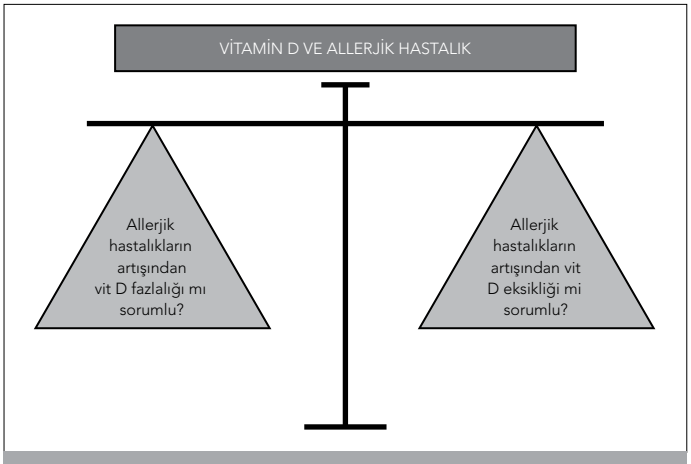
yetersiz olduğunda alerjik hastalık oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 1).

Bu derlemede, D vitamininin birçok hastalıkta olduğu gibi alerjik hastalıklarda da çeşitli mekanizmalarla olumlu etkilerini son literatür verileri ışığında ele alacağız.

D VİTAMİNİNİN METABOLİZMASI

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler işlevler için önemli rolleri olduğu bilinen kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik yapımı döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gerekli olan steroid yapıda bir pro-hormondur (8).

İnsanlarda D vitamininin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D2 [ergokalsiferol, 25 (OH) D2] ve vitamin D3 [kolekalsiferol, 25 (OH) D3]'dür. Vitamin D3, deride güneş ışınları ile 7- dehidrokolesterol'den sentez edilir. Dalga boyu 290-315 arasındaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce pre-vitamin D3'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile pre-vitamin D3'den vitamin D3 oluşur. Vitamin D2 ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur. Güneş ışınları ile oluşan vitamin D3, gereksinimin %90-95'ini karşılar. Deride sentez edilen ve besinlerle alınan D2 ve D3 vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D2 [25 (OH) D2] ve 25-hidroksi vitamin D3 [25 (OH) D3]'e dönüştürülür. Karaciğerde sentez edilen 25 (OH) D, D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. Renal tübül hücrelerine giren DBP-25 (OH) D vitamin kompleksinden burada serbest kalan 25 (OH) D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sisteminde 1-α-hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1,25 (OH) 2 D'ye döner (9).



Şekil 1. D vitamininin alerjik hastalıklar üzerine etkisini gösteren iki hipotez gösterilmiştir

Kalsitriol (25 (OH) D) hem 25 (OH) D3 ve 25 (OH) D2 düzeylerini tanımlamak için kullanılır. Kan 25 (OH) D düzeyi doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. D vitamininin dolaşımdaki majör formu 25 (OH) D3'dür ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Plazma 1,25 (OH) 2D düzeyi eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir, bu nedenle D vitamini durumunu değerlendirmede kullanılmaz (10-13). Serum 25 (OH) D3 düzeyi için; normal değerler: 30-100 ng/mL (75-250 nmol/l), yetersizlik: 21-29 ng/mL (51-74 nmol/l), eksiklik ise <20 ng/mL (<50 nmol/l) olarak kabul edilmektedir (3). Bu değerler D vitamininin kalsemik / kemik üzerine etkilerini gösterebilmesi için gereken seviyeler olmakla beraber; aynı düzeyler ekstrakalsemik (kemik dışı) dokular/immün sistem dâhil diğer sistemlere etki gösterebilmek için yeterli midir (Tablo 1), yoksa daha yüksek düzeyler mi gerekmektedir? Bu konuda daha detaylı ileri çalışmalar gerekmektedir (10-13).

Hücrelere taşınan aktif 1,25 (OH) 2D hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar 'genomik' ve'non-genomik' yolak olarak adlandırılır. Genomik (genler üzerinden) yolakta DBP'lerle dokulara taşınan 1,25(OH)2D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Oluşan üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik (genler üzerinden olmayan) yolakta ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yolaklarını aktive eder. Bu reseptör tüm dokularda eksprese olur ve iskelet dışı D vitamini işlevinden sorumludur. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleştirilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas β, düz kas, kalp kası, bağırsak hücreleri ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (9, 14).

D VİTAMİNİNİN VÜCUTTAKİ İŞLEVLERİ

D vitamini böbrek, kemik ve bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. D vitamini PTH ile birlikte distal tübul hücrelerinde etkisini gösterir. Distal tübul hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun %1'i emilir. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizas-

Tablo 1. Vitamin D düzeyleri ve insan sağlığındaki anlamı

Vitamin D durumu	Ng / mL	Nmol / L	Sağlıktaki önemi
Eksiklik	<20	<50	Süt çocuğu ve çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi ile ilişkili
Yetersizlik	21-29	52,5-72,5	Genellikle sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık için yetersiz kabul edilir
Yeterli	≥30	>75	Genellikle sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık için yeterli kabul edilir
Ekstra-kalsemik Etki	≥30 (?)	>75 (?)	İmmünomodulasyon
Toksik	>100	>250	Yüksek seviyelerde acil potansiyel yan etkiler

Birimler arası çevrim: 1 Ng /mL=2,496 Nmol /L

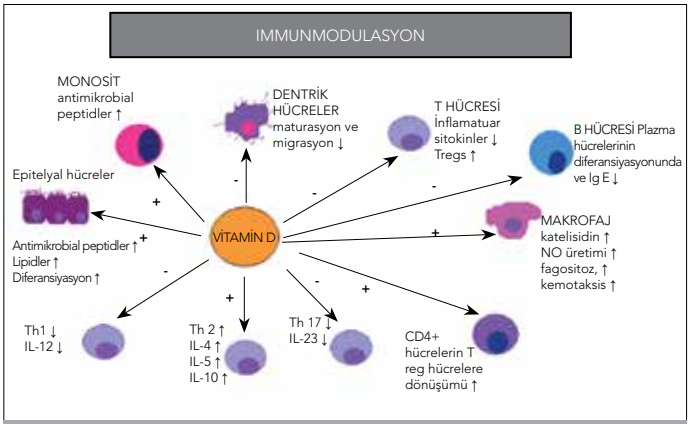
yonunu arttırır. Bunun için PTH ile birlikte hareket eder. Bağırsak epitel hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini, kalsiyum bağlayan proteinin sentezini arttırarak kalsiyumun aktif transportunu arttırır. Ayrıca son yıllarda D vitamini ile ilgili yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında birçok sistem üzerine etkisi olduğu anlaşılmıştır (8-14). Tüm dokularda özellikle solunum ve barsak epitelinde eksprese olan ve iskelet dışı D vitamini (anti-inflamatuar, anti-proliferatif) işlevlerinden sorumlu olan VDR, ayrıca T- / B- lenfositler ve mononükleer hücrelerde bulunan ve immünomodulasyonda da görevi olan reseptörlerdir (Şekil 2).

D VİTAMİNİ VE İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

D vitamininin doğal immüniteye etkisi hem anti-mikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de enflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olmaktadır. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR-2 ve TLR-4'ün ekspresyonunu inhibe eder. Erken enflamatuvar immun cevabın başlamasında TLR önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması pro-enflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin enflamatuvar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektif immun cevabı da azaltır ve katelisidin başta olmak üzere antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. Bu vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır (15, 16).

Kalsitriol varlığında dentritik hücrelerde, antijen sunan moleküllerin (CD1a ve MHC class II, ve ko-stimülatör moleküller olan CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Pro-enflamatuvar sitokin IL-12 üretimleri azalır, anti-enflamatuar sitokin IL-10 yapımları artar (Şekil 2). Bu etkisi de $CD4^+$ -T hücrelerine direkt etki eden ve IL-10 sekrete eden $CD4^+$ -Treg hücre popülasyonunu artırarak yapar (17).

1,25 (OH) 2D nükleer reseptöre ulaşıp, aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşünde azalma olur, sonuç olarak bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Bunun yanı sıra hem B lenfositlerinden immunoglobulin sentezi hem de antijen sunan dendritik hücrelerinin maturasyonu baskılanır (Şekil 2). Böylece B hücrelerce gecikmiş sensitivite reaksiyonları 1,25 (OH) 2D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu sonucu aktifleşmiş lenfositlerin üzerinden anti-proliferatif etkinin yanı sıra doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını da baskılamaktadır (18).



Şekil 2. D vitamininin doğal ve edinilmiş immün sistem hücrelerinde modulasyona yol açan etkileri görülmektedir

VİTAMİN D RESEPTÖR (VDR) POLİMORFİZMİ

Nükleer reseptör ailesinden olup, tüm dokularda eksprese olan VDR iskelet dışı D vitamini işlevlerinden sorumludur. İki yüz doksan bir gen ve 80 farklı metabolik yolak üzerine VDR'nin etkisi gösterilmiştir. Vitamin D reseptörü üzerinden 1,25 (OH) 2D3, bu genlerin 2/3'ünü upregule (ekspresyonu artar)+1/3'ünü ise downregule (ekspresyonu azalır) eder. Kemik dışı bu etkilerin bazıları şöyledir: Solunum ve barsak epitel bariyerine etkisi, yine antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve immunomodülasyon etkileridir (15-18).

Son zamanlarda VDR polimorfizmlerinin astım gelişiminde rolü ortaya konulmaya başlanmıştır. Örneğin; VDR knockout farelerde astım hastalığının gelişmediği görülmesinin yanında, mutasyona uğramış VDR sonucunda gelişen herediter vitamin D-rezistan raşitizmli hastalarda, bronşiyal hiperreaktivite ve inflammasyonun indüklenmesinin engellendiği gösterilmiştir (19). Sonuç olarak, VDR'nin yok edilmesi ya da mutasyonu sonucunda astım gelişiminin engellenebildiği gösterilmiştir. Yine VDR'nin TaqI, BsmI, FokI C allelleri yerine ApaI a alleline sahip astımlı hastalarda hastalığın ve günlük aktivitelerinde kontrol ve düzelmenin daha kolay sağlanabildiği gösterilmiştir (20). TaqI, BsmI, FokI C allellerine sahip kişilerde bu VDR polimorfizminin astım gelişimine zemin hazırladığı bildirilmiştir (21). Bu literatür verileri sadece D vitamini değil reseptörünün (VDR) de astım ve alerjik hastalıkların gelişiminde önemli olabileceğini de düşündürtmektedir.

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN NEDEN VE SONUÇLARI

D vitamininin eksikliğinin en sık görülen sebebi güneş ışığına yeterince maruz kalamama, kapalı kıyafetler giyme, diyetle (özellikle deniz ürünleri) eksik alımıdır. Kişinin yaşadığı jeografik ortam, güneş kremleri, cilt rengi-koyuluğu, bir takım ilaçlar (anti-konvülzan, rifampin, glukokortikoidler, antiretroviral, vb.), hepatik-renal yetmezlikler, nefrotik sendrom, obezite ve malabsorpsiyona yol açan hastalıklar (Crohn, Çölyak, Whipple hastalığı, kistik fibrozis vb.) gibi bazı durumlarda da D vitamini eksikliği görülebilmektedir (8-12).

Eksikliği sonrası oluşan en bilinen hastalıklar raşitizm ve osteomalazi, osteoporoz gibi kemik hastalıklarıdır. Bunun yanında şizofreni, depresyon, enfeksiyonlara eğilim, akciğer, kardiyovasküler hastalıklar ve hatta kansere eğilim ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca D vitaminin otoimmun hastalıklar üzerinde de etkisi vardır (8-14). Aşağıda immün sistem yoluyla astım gibi alerjik hastalıklar üzerine etkileri anlatılacaktır.

D VİTAMİNİ VE ASTIM BRONŞİT İLE İLİŞKİSİ

D vitamini ve astım gelişim ve tedavisi üzerine olan etkisi Tablo 1'de özetlenmiş olup, burada biraz daha detaylandırılacaktır. D vitamininin alerji gelişimi üzerine etkisiyle ilgili çeşitli hipotezler vardır. Bunlardan birincisi alerjik hastalıkların artışından vitamin D aşırı kullanımının Th2 yanıtını baskın hale getirmesi sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Maternal (gebelik) ve erken çocuklukta D vitamini desteği bundan sorumlu tutulmuştur (Şekil 1). İkinci hipotez ise astım gibi alerjik hastalıklarda görülen artışın D vitamini eksikliğinin yaygın olması ile ilişkili olduğu, vitamin D eksikliğinin Treg hücreleri etkileyerek buna sebep olduğunu savunan çalışmalar da bildirilmiştir (22-25).

Gebelik/Doğumdaki Vitamin D Düzeyi ve Alerjik Hastalık Gelişimi (Doğum Kohortları)

Pek çok geniş çaplı doğum kohort çalışmasında süt çocukluğu döneminde D vitamini takviyesi ile ileri dönemde astım ve alerji gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır (26). Gebelikteki annenin vitamin D düzeyi ile alerji gelişim riskini değerlendiren bu çalışmaların sonuçları çelişkili ve yeterli değildir.

Geç gebelikteki yüksek maternal plazma D vitamini [25 (OH) D3] düzeyinin, 9. ayda süt çocuklarında egzama (atopik dermatit) riski artışıyla birlikte olduğunu kanıtlayan çalışmalar yapılmıştır (27). Ancak diğer bazı çalışmalarda gebeliği sırasında daha yüksek D vitamini alan annelerin çocuklarında 3. yaşa geldiklerinde tekrarlayan hışıltı oranı daha az bulunmuştur (28, 29). Kord serumunda bakılan 25 [OH] D düzeyi ile 2 yaşta multi-trigger wheezing ile 5 yaşta wheezing gelişim riskinin arasında ters orantılı olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (30, 31). Bununla birlikte maternal D vitamini verilimi sonucu 5. yaşta wheezing oranının düşük olduğu (32), fakat başka bir çalışmada ise maternal D vitamini 2,800'e karşı 400 IU/gün kullanımının üçüncü yaşta bu hastalıkta anlamlı derecede azalma yapmadığı bulunmuştur (33). von Mutius ve ark. (34) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada prenatal verilen D vitamininin çocuklarda astım gelişimini engellemediği gösterilmiştir. Antenatal dönemde vitamin D kullanarak astımı azaltma çalışması olan VDAART (Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial) da 3 yıl sonunda 806 riskli anneye gebelikte verilen 4,400 IU karşılık 400 IU D vitamininin etkisi kıyaslanmış ve doğan çocuklarda %6,1 oranında astım gelişimi azalmış, fakat bu anlamlı bulunmamıştır (35).

Bu sonuçlar, D vitamininin gebelikte ya da erken çocuklukta verilme zamanının alerjik hastalık gelişimde önemli olabileceğini göstermektedir. Bunun yanında D vitamininin değişen dozları alerjik hastalık ve astım patogenezindeki etkisini değiştirebileceği düşünülmektedir.

Astım Prevalansı ve Serum D Vitamini Düzeyi ile İlişkisi

Confino-Cohen ve ark. (36) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 21-50 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada 4 yıllık hastane kayıtları incelenmiş, 307,900 / 1,783,334 hastada vitamin D ölçümü yapılmış olduğu, bunların 21,737'sinin (%6,9) doktor tanılı astım hastası olduğu görülmüştür. Doktor tanılı astım prevalansı ile vitamin D seviyeleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Rajabbik ve ark. (37) tarafından gerçekleştirilen kohort çalışmaların sistematik derlemesinde düşük D vitamini düzeyi ile çocuklardaki astım teşhisi arasında ilişki net gösterilmemiştir.

D Vitamininin Astım Alevlenmesi ve Solunum Yolu Enfeksiyonlarıyla İlişkisi

D vitamininin erken yaşta hırıltılı solunumu tetikleyen enfeksiyonlara yatkınlıkta ve cevapta etkili olduğu bulunmuştur (38). D vitamininin solunum yolu enfeksiyonlarını (RSV, rinovirüs, vb.) azalttığı ve buna bağlı olarak astım atağının engellenmesi ve kontrolüne katkıda bulunduğu düşünülmektedir. D vitamininin astım ataklarını değişik mekanizmalarla engelleyebildiği sanılmaktadır. β-defensin; katelisidin gibi AMP proteinlerin sentezini artırarak, ayrıca solunum epitelinde virüsün indüklediği NFkβ- ilişkili kemokin (CXCL10) ve IFN-β salınışını azaltarak hem immünomodulasyon ile hem de antimikrobiyal etkisiyle yapmaktadır (39).

NHANES III çalışmasında düşük 25 (OH) D3 düzeyi olan hastalarda ÜSYE oranının daha yüksek olduğu, bunun da mevsimden bağımsız ve astımlılarda daha belirgin olduğu bulunmuştur (40). Hatta bazı çalışmalarda D vitamini kullanımının astım atak sırasında faydalı olduğu da gösterilmiştir (41). Başka bir çalışmada ise, >300 Japon okul çocuğu ele alınmış ve günde 1,200 IU D vitamininin 4 ay süreyle kullanımı çocukların %42'sinde daha az influenza A enfeksiyonu geçirdiği ve astım hastasında da 6 kat daha az atak geçirdiklerini göstermiştir (42). Kohort çalışması olan CAMP, 1024 çocukta yapılmış ve viral infeksiyonlara bağlı daha az ciddi semptomlar ve sekeller olduğu gözlenmiştir (43). Beş çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde çocuklarda D vitamini desteğinin (500 IU/gün) atakların önlenmesi ve astım kontrolünün sağlanmasında faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (44). Ancak aksini gösteren de çalışmalar olduğu için bu konuda henüz yeterli veri ve fikir birliği yoktur (45).

D Vitamininin Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Düşük D vitamini (25 (OH) D3) düzeyinin bozuk akciğer kapasitesi ile (↓FEV_1/ FVC) ve artmış bronş duyarlığı ile ilişkisini gösteren klinikte gözlemsel çalışmalar vardır. Ayrıca düşük D vitamin düzeyi astım alevlenme riskini ve steroid gereksinimini artırırken, steroide cevapsızlığa, kötü astım kontrolüne ve klinikte artmış hastane yatışına neden olmaktadır (41-45). Yüksek D vitamin seviyesi ile daha iyi akciğer fonksiyonları arasında da ilişki tespit edilmiştir. Yine kesitsel bir çalışmada, 25,000 erişkin analizinde düşük serum 25 (OH) D3 düzeyi ve azalmış akciğer fonksiyonu arasında kuvvetli ilişki bulunduğu gösterilmiştir (46). Başka bir çalışmada, doğumdaki düşük D vitamini düzeyinin, çocuklukta yüksek havayolu direnci ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (47).

Tedaviye Dirençli – Steroide Dirençli Astım

Vitamin D'nin immünomodülatör özelliği (Şekil 2) nedeniyle astım ve alerjik hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (48). Ayrıca vitamin D eksikliği ve yetersizliği olanlarda hastalığın şiddeti, kötü kontrolü ile vitamin D düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Steroid ihtiyacının da hastalık şiddeti / ekzazerbasyonu ve vitamin D düzeyi ile ilişkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar da mevcuttur (49). D vitamininin solunum yolu düz kasları üzerinde module edici ve eozinofilik enflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir (50). Yine aktif D vitamininin rezistan astımlılarda artmış saptanan IL-17A seviyelerini baskıladığı ve T-regülatör hücrelerinin bozulmuş indüksiyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir (51). Bu verilerin yanı sıra başka çalışmalarda da, daha şiddetli astıma sahip hastaların daha az ev dışı aktivitelerde bulunacağı ve daha az güneş ışınına maruziyeti nedeniyle daha düşük D vitamini seviyelerine sahip olabileceklerini unutmamak gerektiği belirtilmiştir (23).

Astımlılarda Yapılan ve Türkiye'den Bildirilen Çalışmalar

Ülkemizde steroide dirençli hastalarda yapılan çalışmaların yanında, Uysalol ve ark. (52) çalışmasında çocukluk çağı astımı ile vitamin D eksikliği ilişkisi sorgulanmış ve D vitamini eksikliği ile astım arasında ters ilişki olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte astım hastalığı tanısı alanlarda vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin yüksek olduğu, hastalığın daha şiddetli geçirildiği, kötü kontrollü astım ile vitamin D düzeyi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (49).

D Vitamini ve Alerjen İmmunoterapisine Etkileri

Alerjen immunoterapisi sırasında vitamin D kullanımının alerjik fare hastalık modellerinde, spesifik immunoterapinin uzun dö-

nemde etkisini artırdığı gösterilmiştir (53). Genç astımlı hastalarda immünoterapinin klinik ve immünolojik etkinliği 25 (OH) D serum konsantrasyonu ile korele bulunmuştur. Bir çalışmada, yüksek D vitamini düzeyine sahip ve akar alerjisi nedeniyle subkutan immunoterapi gören kişilerde, immünoterapinin astım semptomlarında azalma ve kortikosteroitten kurtarıcı etkisinin daha da anlamlı olduğu görülmüştür (54). Yine alerjik rinitli 5 ayrı ot polenine spesifik dil altı (sublingual) immunoterapi alanlarda D vitaminin kombine kullanımının nazal ve astım semptomlarının azaltılmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir (55).

D VİTAMİNİ VE DİĞER ALERJİK HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

D vitamini ve diğer alerjik hastalıklar üzerine etkisi Tablo 1'de özetlenmiştir. Aşağıda son literatür verileri ışığında biraz daha detaylandırılacaktır.

Alerjik Rino-Konjonktivit Üzerine Etkisi

Türkiye Konya'da yapılan bir çalışmada 49 mevsimsel alerjik konjunktivitli hastada serum vitamin D seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (56). Norveç'ten 2014'de yayınlanan bir makalede 1351 erişkin hastada düşük serum vitamin D düzeyleri erkeklerde artmış alerjik rinit riski ile birliktelik gösterirken, kadınlarda azalmış alerjik rinit riski ile birliktelik göstermiştir. Ancak bu durumun kadın cinsiyet hormonlarının immün cevabı Th1 yönünde etkileyebilmesine bağlı olabileceği de düşünülmüştür (57). Kore'den bildirilen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmekle beraber, vitamin D serum düzeyleri kontrol grubunda vazomotor rinitli olanlardan, bunların da alerjik rinitli olanlardan daha yüksek düzeye sahip oldukları gösterilmiştir (58). Benzer şekilde, Türkiye'den bildirilen çalışmalarda kontrol grubuna göre alerjik ve nonalerjik rinitli hastalarda düşük serum vitamin D düzeyleri saptanmıştır (59, 60). Aksine, alerjik rino-konjonktivitlilerde kontrole göre daha yüksek serum D vitamini saptanmıştır (61).

Atopik Dermatit İlişkisi

Bazı çalışmalarda, D vitamini seviyesi ile atopik dermatit prevalansı ve/veya şiddeti arasında negatif ilişki olduğu savunulmakta, vitamin D düşüklüğünün alerjik sensitizasyonu ve/veya şiddetli hastalığı olanlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir (62). Gözlemsel olarak, güneşin az olduğu dönemde hastalık prevalansının sıklığı bilinir. Anektodal çalışmalarda yine helioterapi (darbandlı UVB) uygulamasının faydası da gösterilmiştir. D vitamininin stratum korneum bariyer oluşumuna, filaggrin gibi proteinlerin sentezi, keratinosit proliferasyon ve differensiyasyonunun regulasyonu üzerinden etkisinin olduğu düşünülmektedir. Yine mikroorganizma kolonizasyonunu azalttığı sanılmaktadır (63, 64). Bu bilgilerle uyumlu olarak, birçok klinik çalışmada, D vitamini kullanımı sonucunda egzamalı hastaların yüksek SCORAD skorunda azalma ve klinikte düzelme bildirilmiştir (65). Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda vitamin D desteğinin egzama şiddetine bir etkisi olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (66).

Besin Alerjisi Üzerine Etkisi

Jeografik konum (günışığına maruziyet) ile besin alerjisi ve anafilâksi gelişimi ile adrenalin otoenjektörü kullanımı doğru orantılı şekilde korele bulunmuştur. Benzer bulgular, D vitamini – anafilâksi hipotezinin gelişmesine yol açmıştır (67). Avustralya gibi ülkelerde, melanoma gelişimi ile adrenalin otoenjektör kullanımı ters orantılı şekilde korele bulunmuştur. Böylece indirekt olarak güneşe maruziyetin besin alerjisi gelişimini azalttığı ortaya konulmuştur (68).

D vitamini eksikliğinin, anormal barsak bariyer permeabilitesine ek olarak immun balansın bozulması, Th2 lenfosit oranının artması, T-regülatör ve tolerojen dendritik hücrelerin sayısının azalmasına yol açarak besin alerjisinin meydana gelebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (69).

Kronik Ürtiker ve Anjioödem Üzerine Etkisi

Thorp ve ark. (70) çalışmasında erişkin kronik ürtikerli hastalarda D vitamini seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. D vitamini desteği immünomodulatör etkiyle bu hastalarda faydalı olabilmektedir. Ayrıca Goetz ve ark. (71) da idiopatik ürtiker ve anjioödemde D vitamini tedavisini %70 oranında başarılı bulmuşlardır (72, 73).

SONUÇ

D vitamini eksikliğinin başta astım olmak üzere diğer alerjik hastalıklarda da yüksek oranda olduğu savunulmakla birlikte, alerjik hastalıkların önleme ve tedavisinde rutin kullanımı halen önerilmez (74). Astımlı hastalardan koyu ciltli kişilerde (Afrika-Amerikalı, Hispanik-Amerikalı), obez olanlarda, yaşlılarda, iç ortam ve ofiste çalışanlarında, kapalı kıyafet giyenlerinde, ülkeye göre jeografik olarak güneşi az gören yerlerde yaşayanlarda serum 25 (OH) D3 tetkiki istenilmelidir. Bunun yanı sıra astımda orta dozlarda (1,000-2,000 IU/gün) D3 vitamini kullanımının özellikle sık sistemik steroid kullananlar ve tedaviye dirençli astımlılarda

Tablo 2. Vitamin D' nin astım ve diğer alerjik hastalıklardaki rolü gösterilmektedir

Hastalık	D vitamin etkisi	Etki mekanizması	Kaynaklar
Astım Bronşit	↓ ↑	Th2↑↓, Th1↑, Treg hücre↑, AMP↑, β-defensin↑, katelisidin↑, solunum epitelinde CXCL10 ve IFN-β ↓	22-55
Alerjik Rinit	↓ ↑	Th2↑↓, Th1↑, Treg hücre↑	56-61
Alerjik Konjonktivit	↓ ↑	Th2↑↓, Th1↑, Treg hücre↑	56-61
Atopik Dermatit (Egzama)	↓ ↑	Stratum korneum↑, filaggrin↑, keratinosit ↑, mikroorganizma kolonizasyonu↓	62-66
Ürtiker / Anjioödem	↓	İmmünomodulasyon	70-73
Besin Alerjisi	↓	Barsak permeabilitesi↓, Th2↓, Treg↑, tolerojen dendritik hücre↑	69

↓: hastalık şiddetini azaltır, ↑: arttırır, ↓ ↑: hem arttırır hem azaltır

önerenler mevcuttur (75). Yine, atopik dermatit ve kronik ürtikerli hastalarda faydalı olabileceği düşünülmektedir. Vitamin D'nin astım ve diğer alerjik hastalıklardaki rolü Tablo 2'de topluca gösterilmektedir.

D vitaminini allerjik hastalıklarda kullanma deneyimimiz olmasa da, son olarak literatür verilerinin ışığında kendi yorumumuz olarak, özellikle seçilmiş astımlı hastalarda D vitaminin kullanımının faydalı olabileceği kanaati hasıl olmuştur. Bundan dolayı alerjik hastalıklarda D vitaminin rutin kullanıma girebilmesi için uygun dozun, sürenin ve kişinin genotipinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç olup, bu önemli hususların aydınlatılması gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.Ö.; Tasarım - Ö.Ö.; Denetleme - Ö.Ö.; Kaynaklar - Ç.K.; Malzemeler - Ç.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Ç.K.; Analiz ve/veya Yorum / - Ö.Ö.; Literatür Taraması - Ç.K.; Yazıyı Yazan - Ö.Ö.; Eleştirel İnceleme - Ö.Ö.; Diğer - Ç.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ö.Ö.; Design - Ö.Ö.; Supervision - Ö.Ö.; Resources - Ç.K.; Materials - Ç.K.; Data Collection and/or Processing - Ç.K.; Analysis and/or Interpretation - Ö.Ö.; Literature Search - Ç.K.; Writing Manuscript - Ö.Ö.; Critical Review - Ö.Ö.; Other - Ç.K.;

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available from: www.ginasthma.org. http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. Lancet 2006; 368: 733-43. [CrossRef]
3. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 724-33. [CrossRef]
4. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med 2010; 363: 1211-21. [CrossRef]
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birTh cohort study. BMJ 2001; 322: 390-5. [CrossRef]
6. Ball TM, Castro-Rodrigue JA, GriffiTh KA, Holberg CJ, Martine FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000; 343: 538-43. [CrossRef]
7. de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurence of atopic disease at school age. Allergy 2005; 60: 619-25. [CrossRef]
8. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Curr Drug Targets 2011; 12: 4-18. [CrossRef]
9. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenmede Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi 2007; 28: 225-34.
10. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br J Nutr 2003; 89: 552-72. [CrossRef]
11. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1689-96. [CrossRef]
12. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol 2009; 19: 73-8. [CrossRef]
13. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-81. [CrossRef]
14. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Williams Textbook of Endokrinology (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-23.
15. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nat Rev Immunol 2008; 8: 685-98. [CrossRef]
16. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 121: 234-8. [CrossRef]
17. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response- The role of glucocorticoids and vitamin D. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 120: 86-95. [CrossRef]
18. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F. Role of vitamin D in The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2008; 10: 185-97. [CrossRef]
19. Bar-Yoseph R, Bentur L, Goldbart A, Livnat G, Hakim F, Weisman Y, et al. A mutated vitamin D receptor in hereditary vitamin D-resistant rickets prevents induction of bronchial hyperreactivity and inflammation. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E1610-6. [CrossRef]
20. Iordanidou M, Paraskakis E, Giannakopoulou E, Tavridou A, Gentile G, Borro M, et al. Vitamin D receptor ApaI a allele is associated with better childhood asthma control and improvement in ability for daily activities. OMICS 2014; 18: 673-81 [CrossRef]
21. Tizaoui K, Berraies A, Hamdi B, Kaabachi W, Hamzaoui K, Hamzaoui A, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case control studies. Lung 2014; 192: 955-65. [CrossRef]
22. Wjst M. Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. Allergy Asthma Clin Immunol 2009; 5: 8. [CrossRef]
23. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT, et al. Vitamin D Receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. J Immunol 2004; 173: 3432-6. [CrossRef]
24. Junge KM, Bauer T, Geissler S, Hirche F, Thürmann L, Bauer M, et al. Increased Vitamin D levels at birth and in early infancy increase offspring allergy risk - Evidence for involvement of epigenetic mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 610-3. [CrossRef]
25. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 202-7. [CrossRef]
26. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 477-83. [CrossRef]
27. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. Eur J Clin Nutr 2008; 62: 68-77. [CrossRef]
28. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. Am J Clin Nutr 2007; 85: 788-95. [CrossRef]
29. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr 2007; 85: 853-9. [CrossRef]
30. Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Podlecka D, Stelmach W, Polańska K, et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing. Respir Med 2015; 109: 38-43. [CrossRef]

31. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. Pediatrics 2011; 127: e180-7. [CrossRef]
32. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr 2007; 85: 853-9. [CrossRef]
33. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: A randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 353-61. [CrossRef]
34. von Mutius E, Martinez FD**.** Inconclusive results of randomized trials of prenatal vitamin D for asthma prevention in offspring: curbing the enthusiasm. JAMA 2016; 315: 347-8. [CrossRef]
35. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years. The VDAART randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 362-70. [CrossRef]
36. Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman BS. Vitamin D asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. Allergy 2014; 69: 1673-80. [CrossRef]
37. Rajabbik MH, Tamara L, Alkhaled L, Fares M, Fuleihan G, Mroueh S, et al. Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 31. [CrossRef]
38. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. Immunol Allergy Clin N Am 2010; 30: 397-409. [CrossRef]
39. Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 217-22. [CrossRef]
40. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2009; 169: 384-90. [CrossRef]
41. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. Allergy 2015; 70: 339-54. [CrossRef]
42. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1255-60. [CrossRef]
43. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 52-8. [CrossRef]
44. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2015; 52: 382-90. [CrossRef]
45. Martineau AR, MacLaughlin BD, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, et al. Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). Thorax 2015; 70: 451-7. [CrossRef]
46. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. Chest 2005; 128: 3792-8. [CrossRef]
47. Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. Clin Exp Allergy 2016; 46: 337-46. [CrossRef]
48. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific High-Affinity Receptors For 1,25-vitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 1308-10. [CrossRef]
49. Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, Ozhan B, Bas VN, Tufan AK, et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20: 26-36.
50. de Groot JC, van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 670-5. [CrossRef]
51. Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, Richards DF, Black C, Timms PM, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1α,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 297-304. [CrossRef]
52. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? Ital J Pediatr 2013; 39: 78. [CrossRef]
53. Heine G, Tabeling C, Hartmann B, González Calera CR, Kühl AA, Lindner J, et al. 25-hydroxvitamin D3 promotes the long-term effect of specific immunotherapy in a murine allergy model. J Immunol 2014; 193: 1017-23. [CrossRef]
54. Bantz Selene K, Zhou Z, Zheng T. The role of vitamin D in pediatric asthma. Ann Pediatr Child Health 2015; 3: 1032.
55. Jerzynska J, Stelmach W, Rychlik B, Lechańska J, Podlecka D, Stelmach I, et al. The clinical effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2016; 37: 105-14. [CrossRef]
56. Yenigun A, Dadaci Z, Oncel M. Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhino-conjunctivitis with positive skin prick test. Am J Rhinol Allergy 2015; 29: e46-9. [CrossRef]
57. Dadaci Z, Borazan M, Kiyici A , Oncel Acir N, et al. Plasma vitamin D and serum total immunoglobulin E levels in patients with seasonal allergic conjunctivitis. Acta Opthalmol 2014; 92: e443-6 [CrossRef]
58. Jung JW, Kim JY, Cho SH, Choi BW, Min KU, Kang HR, et al. Allergic rhinitis and serum 25-hydroxyvitamin D level in Korean adults. Ann Allergy Asthma Immvunol 2013; 111: 352-7. [CrossRef]
59. Dogru M, Suleyman A. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in children with allergic or nonallergic rhinitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 80: 39-42. [CrossRef]
60. Sagdic A, Sener O, Bulucu F, Karadurmus N, Özel HE, Yamanel L, et al. Oxidative stress status and plasma trace elements in patients with asthma or allergic rhinitis. Allergol Immunopathol (Madr) 2011; 39: 200-5. [CrossRef]
61. Goksugur SB, Erdurmus M, Bekdas M, Erkocoglu M, Agca S, Tosun M, et al. Tear and serum vitamin D levels in children with allergic rhinoconjunctivitis. Allergol Immunopathol (Madr) 2015; 43: 533-7. [CrossRef]
62. Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. Pediatr Dermatol 2013; 30: 359-63. [CrossRef]
63. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 831-5. [CrossRef]
64. Benetti C, Piacentini GL, Capristo C, Boner AL, Peroni DG. Microorganism-induced exacerbations in atopic dermatitis: a possible preventive role for vitamin D? Allergy Asthma Proc 2015; 36: 19-25. [CrossRef]
65. Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Glińska O, Karczmarewicz E, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis J Amer Academy Dermatol 2013; 69: 238-44. [CrossRef]
66. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD005205. [CrossRef]

67. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. Vitamin D-Anaphylaxis Hypothesis. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 488-95. [CrossRef]
68. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 131-6. [CrossRef]
69. Vasallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link betweem sunshine, vitamin D, and food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 217-22. [CrossRef]
70. Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 413. [CrossRef]
71. Goetz DW. Vitamin D treatment of idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema. Allergy Asthma Proc 2010; 31: 158-60. [CrossRef]
72. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin d supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria patients: a prospective case-control study. Dermatoendocrinol 2014; 6: e29727.
73. Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, Yosuf Q, Bhat IA, Qasim I, et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. World Allergy Organ J 2015; 8: 15. [CrossRef]
74. Della GA, Landi M, Bellini F, Bosoni M, Ferrante G, Onorari M, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. World Allergy Organ J 2014; 7: 27.
75. Benetti C, Comberiati P, Capristo C, Boner AL, Peroni DG. Therapeutic effects of vitamin D in asthma and allergy. Mini Rev Med Chem 2015; 15: 935-43. [CrossRef]