

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2019;12(1):88-95

doi:10.26559/mersinsbd.438568

### Okul öncesi çocuklarda serum 25-hidroksi D vitamini düzeyleri ile tekrarlayan hışıltı arasındaki ilişki

Feryal Karahan<sup>1</sup>, Cem Hasan Razi<sup>2</sup>, Ayşe Derya Buluş<sup>3</sup>, Nesibe Andıran<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mersin Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast., Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD., Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Poliklinik, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Özel Poliklinik, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Çevresel faktörlerden biri olan 25-hidroksi D vitamini'nin okul öncesi çocuklarda tekrarlayan hışıltı ataklarına etkisini araştırmak. **Yöntem:** Çalışmaya Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği'nde tekrarlayan vizing atağı nedeni ile takipli 77 hasta, kontrol grubuna benzer yaş grubunda olan çocuk sağlığı polikliniğine başvuran 74 sağlıklı çocuk alındı. Hasta ve kontrol grubunun dosyaları incelenerek çocukların ağırlık, boy, doğum şekli, anne yaşı, D vitamini kullanma süresi, beslenme öyküsü ve ayrıca hasta grubundakilerin ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve vizing nedeniyle hastaneye yatış sayısı belirlendi. Her iki grupta serum kalsiyum, fosfor ve 25-Hidroksi D vitamini düzeyleri çalışıldı. **Bulgular:** Hasta grubunun 54'ü (%70.1) erkek, 23'ü (%29.9) kız, ortalama yaşları 29.5±1.9 ay olup kontrol grubunun 44'ü (%59.5) erkek, 30'u (%40.5) kız ve ortalama yaşları 31.7±18.1 aydı. Hasta grubunda serum D vitamini düzeyi ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayıları arasında bir ilişki bulunmadı. Hasta grupta astım prediktif indeksi pozitif olanların vizing atak sayısının negatif olan gruptan anlamlı olarak daha fazla olduğu ancak serum 25 hidroksi vitamin D vitamini düzeyi ile arasında ilişki olmadığı saptandı. **Sonuç:** Çalışmamızda serum D vitamini düzeyi ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasında ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Okul öncesi çocuklar, tekrarlayan vizing, D vitamini

### The relation between serum 25-hydroxy vitamin D levels and recurrent wheezing in preschool children

#### Abstract

**Aim:** To investigate the effect of 25-hydroxy D vitamin, one of the environmental factors, on recurrent wheezing episodes in pre-school children. **Methods:** This research was conducted on 77 patients who had recurrent wheezing attacks and were followed by the pediatric allergy department of Keçiören Training and Research Hospital, and other 74 healthy children attending the pediatric clinic with the same age range as the control group.

**Yazının geliş tarihi:** 29.06.2018

**Yazının kabul tarihi:** 17.12.2018

**Sorumlu yazar:** Feryal Karahan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Çiftlikköy-Yenişehir, Mersin, Türkiye. e-posta: drferyalkarahan@gmail.com Tel: +90 324 2410000-22083 Fax no: +90 324 2410092

Medical charts of the patients and control group were reviewed to determine the weight, height, delivery method, their mother's age, duration of vitamin D usage, nutrition history and the time of the first wheezing attacks of the patient group, number of wheezing attacks and the number of hospitalization due to the recurrent wheezing. Serum calcium, phosphorus, and 25-hidroxy vitamin D and levels were evaluated in both groups. **Results:** Fifty-four (70%) of the patient group were male and 23 (29.9%) of them were female. The mean age was 29.5±17.9 months. Forty-four (59.5%) of the control group were male and 30 (40.5%) of them were female. The mean age was 31.7±18.1 months. There was no relation between serum vitamin D levels, the date of first wheezing attack, total number of wheezing attacks and number of hospitalizations in the patient group. It was found that the number of wheezing attacks of the patients with positive predictive index for asthma was significantly higher than those with negative asthma predictive index but there was no relation with serum 25-hydroxy vitamin D levels. **Conclusions:** In this research, no relation was found between serum vitamin D levels and the date of first wheezing attack, total amount of wheezing attacks and the number of hospitalizations due to these attacks.

**Keywords:** Preschool Children, Recurrent Wheezing, Vitamin D

## Giriş

Vizing havanın inflamasyon, bronkospazm ve mukozal ödem nedeniyle daralmış bronş duvarlarında yaptığı turbulans sonucu oluşan yüksek frekanslı polifonik bir ıslık (hışıltı) sesidir. Süt çocukluğu döneminde vizing sıklığının % 4 ile %32 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu yüksek prevalans, bu yaştaki solunum yolunun pulmoner mekanı ile ilgilidir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda solunum yollarının anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle obstrüksiyon daha kolay gelişir.<sup>1-3</sup>

Erken çocukluk döneminde tekrarlayan vizingi olan çocukların en az %15'inde bu durum genetik ve virüs ilişkili faktörler zemininde 6 yaşına kadar devam eder.<sup>4</sup> Vizingi olan çocuklarda ayırıcı tanıda inflamatuvar durumlar, enfeksiyonlar, konjenital malformasyonlar, gastroözefageal reflü, trakeal-bronşial bası yapan nedenler, üst solunum yolu hastalıkları ve aspirasyon sendromları düşünülmelidir.<sup>4</sup> Çocukluk çağında akut solunum yolu enfeksiyonu tekrarlayan vizingin en sık nedenidir.<sup>5,6</sup>

Süt çocukluğunda vizing atakları geçiren çocukların yalnızca bir kısmında gelecekte astım gelişmektedir. Tekrarlayan vizing atakları olan çocuklarda astım gelişimini öngörmek için astım prediktif indeksi (API) kullanılmaktadır. API; ana kriterlerden birinin (doktor tanı ebevyenlerde astım öyküsü ile hastada atopik dermatit) veya minör kriterlerden ikisinin (hastada doktor tanıli alerjik rinit öyküsü,

soğuk algınlığından bağımsız vizing ve Eozinofili (>%4)) varlığı pozitif olarak kabul edilir.<sup>7</sup>

Tekrarlayan vizing etyolojisinde en sık solunum yolu enfeksiyonları suçlanırken son yıllarda çalışmalar D vitamini üzerine yoğunlaşmaktadır. D vitamini eksikliğinin; enfeksiyon, astım, egzema, gıda alerjisi gibi atopik hastalıkların riskini arttırdığı ve kortikosteroidlere terapötik yanıtı düşürdüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>8,9,10</sup> Bu amaçla son yıllarda yapılan çok sayıda araştırma, akciğer gelişimi ve immün sistemdeki etkileri ile D vitamininin tekrarlayan vizing ve astım patogenezi üzerindeki rolü üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmalarda D vitamininin, monosit ve makrofajların kemotaktik, fagositik fonksiyonlarını arttırarak, anti-mikrobisidal etkinliği güçlendirdiği gösterilmiştir.<sup>11</sup> Aktif D vitamini epiteloit, miyeloid seri hücrelerinin yanı sıra "natural killer" hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinden antimikrobiyal peptit olan katelisin sentezini de uyarır.<sup>12</sup> Böylece D vitamininin immün sistemdeki etkileri ile solunum yoluyla bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıklar engellenebilir.

D vitamini, inflamasyon ve immünomodülasyonla ilişkili çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenleyerek, immün sistemin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.<sup>13</sup> Ayrıca D vitamini IL-17 ve IL-4 aracılığıyla IL-13 ekspresyonunu

baskıların, Th1/Th2 dengesini Th2 baskınlığına doğru da değiştirebilir.<sup>8-10</sup>

Çalışmamızda okul öncesi yaş grubunda, tekrarlayan vizing ve serum 25(OH)D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **Yöntem**

Uzmanlık tez çalışması olan bu vaka kontrol çalışmasına, lokal etik komiteden gerekli izinler alındıktan sonra destekleme fonu kullanılarak, Ekim 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Polikliniği'nde tekrarlayan vizing atakları nedeniyle izlenen 77 hasta ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran sağlıklı 74 çocuk alındı. Dahil edilme kriterleri arasında; 6 ay-6 yaş arasında olan, daha önce en az 3 defa vizing atağı geçiren, kronik hastalığı (kistik fibrozis, gastroözefagiyal reflü, kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı gibi) olmayan ve çocuk alerji polikliniğinde düzenli takip edilen hastalar ile kontrol grubunda çocuk hastalıkları polikliniğine genel muayene için başvuran benzer yaş grubunda olan kronik hastalığı, vizing atağı ve ilaç kullanma öyküsü olmayan, muayene bulguları tamamen normal olan sağlıklı çocuklar yer aldı.

Çalışmaya alınan tüm çocukların ağırlık, boy, doğum şekli, ön ve arka fontanel genişliği (açık/kapalı), beslenme öyküsü (anne sütü, formüla, ek gıda, anne sütü + formüla, anne sütü + ek gıda, formüla + ek gıda), 25-Hidroksi D Vitamini kullanma süresi, anne yaşı ve hasta grubunda vizing atak sayısı ile hastaneye yatış sayıları dosyalarından kaydedildi. Ayrıca hasta grubunda astım prediktif indeksi kullanılarak astım riski yüksek hastalar saptandı.<sup>7</sup>

Hasta ve kontrol grubundan, 2012 Kasım, Aralık ve 2013 Ocak aylarında alınan periferik venöz kan örneğinden; 25-Hidroksi D Vitamini (25(OH) D), parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) düzeylerine bakıldı. Ca, P ve ALP fotometrik yöntem ile ölçüldü. 25(OH) D ve PTH düzeyleri kemilüminesans

immünometrik assay yöntemi ile çalışıldı. Serum 25(OH) D düzeyi;  $\leq 15$  ng/mL eksik, 16-20 ng/mL yetersizlik,  $\geq 20$  ng/mL normal olarak kabul edildi.<sup>14</sup>

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirilirken ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testi ile değerlendirildi. Kesikli sayısal değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **Bulgular**

Hasta grubunun 54'ü(%70.1) erkek, 23'ü(%29.9) kız, ortalama yaşları  $29.5 \pm 17.9$  ay ve kontrol grubunun ise 44'ü (%59.5) erkek, 30'u (%40.5) kız, ortalama yaşları  $31.7 \pm 18.1$  ay idi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, perinatal öykü (doğum ağırlığı, haftası, doğum şekli) ve anne yaşı karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ )(Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların çalışmaya alındıkları dönemde beslenme durumlarının (anne sütü, formüla, ek gıda, anne sütü + formüla, anne sütü + ek gıda, formüla + ek gıda) benzer olduğu saptandı( $p > 0,05$ ).

Hasta grubunun anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanlarının ilk vizing atak zamanına, vizing atak sayısına ve hastaneye yatış sayısına etkisine bakıldığında; ek gıdaya geçiş zamanının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ( $p > 0,05$ ), ancak anne sütü alma süresi arttıkça ilk vizing atak zamanının geciktiğini bulduk ( $p = 0,049$ )(Tablo 2).

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri ve perinatal öykülerinin karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (n:77)	Kontrol Grubu (n:74)	p-değeri
Yaş (ay) †	29,5±18,0	31,7±18,1	0,459
Cinsiyet n (%)			0,170
Erkek	54 (70,1)	44(59,5)	
Kız	23(29,)	30(40,5)	
Vücut Ağırlığı (kg) †	13,3±3,9	13,5±4,0	0,861
Perinatal öykü			
Doğum Ağırlığı (gr) †	3265,4±460,8	3162,1±511,2	0,194
Doğum Haftası *	39 (38-41)	39 (38-42)	0,858
Doğum Şekli n (%)			0,580
Normal	43 (55,8)	38 (51,4)	
Sezaryen	34 (44,2)	36 (48,6)	
Anne Yaşı (yıl) †	28,5±5,7	28,5±5,1	0,982

† Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum), \* Ortanca (minimum-maksimum)

**Tablo 2.** Hasta grubu içerisinde anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

	Anne Sütü Alma Süresi		Ek Gıdaya Geçiş Zamanı	
	<i>r- değeri</i>	<i>p-değeri</i>	<i>r- değeri</i>	<i>p-değeri</i>
İlk vizing atak zamanı	0,225	0,049	0,140	0,224
Vizing atak sayısı	0,116	0,314	0,004	0,974
Yatış Sayısı	0,048	0,681	0,155	0,178

Hasta grubunun D Vitamini kullanma süresi ortalama 11 ay, 25(OH) D3 düzeyi 23.9 ng/ml (5.3-56), kontrol grubunun ise 12 ay ve 25(OH) D düzeyi 23,3 ng/ml (7.68-91.6) olarak bulundu; iki grup arasında

anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hasta grubunda 25(OH) D Vitamini düzeyi ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayıları arasında bir ilişki bulunmadı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarının kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25 (OH) D vitamini ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar	Hasta	Kontrol	p-değeri
Ca(mg/dL)†	10,26±0,472	1,16±0,438	0,184
P(mg/dL)†	4,74±0,76	5,07±0,666	<b>0,005</b>
ALP *	214 (114-549)	208 (113-415)	0,394
25(OH) D(ng/mL)*	23,9 (5,35-56)	23,3 (7,68-91,6)	0,635
PTH *	68 (9,2-275)	36,3 (9,2-274)	<b>&lt;0,001</b>

† Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum), \* Ortanca (minimum-maksimum)

Hasta grubundaki 77 çocuk astım prediktif indeksine(API) göre değerlendirildiğinde; API 13'ünde pozitif, 64'ünde negatif saptandı. API pozitif olan grupta vizing atak sayısının ortalama 10 (3-13), negatif olan grupta ise ortalama 5 (3-13)

olduğu gözlemlendi(p=0,012). İki grup arasında vizing atak zamanı ve hastaneye yatış sayısı arasında fark bulunmadı. API ile 25(OH) D Vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta grubunun D vitamini düzeylerine göre ilk vizing atak zamanı (ay), vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki ilişki.

	Normal (n:49)	Yetersiz (n:14)	Eksik (n:14)	p-değeri
İlk vizing atak zamanı*	7 (1-48)	8 (1-18)	6 (1-36)	0,690
Vizing atak sayısı*	5 (3-13)	6 (3-12)	4 (3-12)	0,601
Yatış sayısı*	1 (0-5)	1 (0-8)	1 (0-3)	0,859

\* Ortanca (minimum-maksimum)

## Tartışma

Hayatın ilk yılında çocukların en az % 20'si bir vizing atağı geçirir, bu oran ilk 3 yılda %40'a kadar artmaktadır. Türkiye'de 46.813 çocuğu kapsayan bir çalışmada vizing atağı %15.1 olarak bulundu.<sup>15</sup> Öneş ve ark'nın<sup>16</sup> 1995 ve 2004 yılında yaptıkları ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood) çalışmasında vizingin yaşam boyu prevalansının %15.1'den %25.3'e, 12 yıllık vizing prevalansının %8.2'den %11.3'e ve astım prevalansının %9.8'den %17.8'e yükseldiği görülmüştür. Vizing ve astım prevalansındaki bu hızlı

yükseliş batılılaşmanın neden olduğu çevresel değişiklikler, artan hava kirliliği ile toplum ve sağlık personeli arasında artan astım farkındalığına bağlanmaktadır. Tekrarlayan vizingin en önemli nedenleri arasında solunum yolu enfeksiyonları, erkek cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, prematürite, 6 aydan az emzirme, konjenital kalp hastalığı, atopi öyküsü, astım ve pasif sigara maruziyeti sayılmaktadır.<sup>17</sup>

Tekrarlayan vizing atakları günlük yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Latin Amerika ve Avrupa genelinde yürütülen çok merkezli bir çalışmada, tekrarlayan vizingin;

morbidite ilişkili şiddetli ataklar (% 59.4), acil servise başvurular (% 71.1) ve hastaneye yatışlar (% 26.8) ile ilişkili olduğu görülmüştür.<sup>18</sup> Bu nedenle risk faktörlerini belirlemek, risk faktörlerinin önlenmesi ile vizing ataklarının azaltılması ve böylece yaşam kalitesinin yüksek tutulması en önemli hedeflerdendir. Risk faktörlerini belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri olan; besin ve antioksidanlar arasında yer alan, D vitamini düzeyinin, güneş ışığına maruz kalma süresinin azalması, daha az egzersiz, obezite ve yetersiz beslenme ile azaldığı gösterilmiştir.<sup>19</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamininin solunum yolu patojenlerine karşı antimikrobiyal etkisi ve immünmodülatör özelliği ile vizing ataklarına etkisi araştırılmaktadır, koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen bulgular halen tartışmalıdır.

Kanada da Roth ve ark'nın<sup>20</sup> 1-25 aylık çocuklarla yaptığı bir çalışmada; akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında ortalama serum D vitamini seviyeleri açısından farklılık saptanmamıştır (30.8 ng/ml ve 30.9 ng/ml, sırasıyla). Serum D vitamini seviyelerinin benzer olması mama ve takviye besinlerle D vitamini alınmasına bağlanmıştır. Ancak hasta grubunda, yüksek 25(OH)D vitamini (30 ng/ml ) seviyelerine sahip olmalarına rağmen vizing atağı olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda ise tekrarlayan vizing nedeniyle takipli olan çocukların serum 25(OH) D Vitamini düzeyi ile ilk vizing atak zamanı, vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Dell ve ark<sup>21</sup> ise 2 yaşına kadar tekrarlayan vizing ve astım nedeni ile takip edilen 2184 çocukta anne sütünün vizing ataklarına etkisini, anne sütü alma sürelerine göre gruplandırarak incelemiştir. Anne sütünün tekrarlayan vizing ve astıma karşı koruyucu etkisi olduğunu, anne sütü alma süresi uzadıkça bu etkinin arttığını tesbit etmişler. Diğer taraftan Kramer ve ark'nın<sup>22</sup> 13.889 çocuğu 6.5 yaşına kadar izlediği bir çalışmada anne sütü ile beslenmenin çocukluk çağı astım riskine olan etkisi

araştırılmış ve sadece anne sütü alma süresinin uzamasıyla 6.5 yaşındaki astım riskinin azalmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda anne sütü alma süresi uzadıkça ilk vizing atak zamanının geciktiğini fakat vizing atak sayısını ve hastaneye yatış sayısının etkilenmediğini tespit ettik.

Günümüzde astımın immunopatolojisi üzerinde durulmakta ve D vitamini eksikliğunun etkileri araştırılmaktadır. Uysalol ve ark<sup>23</sup> Tekirdağ'da yaşları 2-14 arasında değişen 85'i astımlı ve 85'i tamamen sağlıklı çocuklardan oluşan vaka kontrol çalışmasında; D vitamini düzeyindeki azalmanın astım şiddetini arttırdığını ve kontrollü astım sıklığını azalttığını göstermiştir. Diğer taraftan Devereux ve ark'nın<sup>24</sup> yaptığı çalışmada serum D vitamini seviyesi ile astım arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Doğru ve ark'nın<sup>25</sup> yaptığı bir çalışmada ise tekrarlayan vizing öyküsü olan 110 çocukta serum D vitamini düzeyi ile astım prediktif indeksi pozitifliği arasında bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda API ile 25(OH) D Vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak API pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde vizing atak sayısının daha fazla olduğu saptandı(p=0,012).

Çalışmamızın kısıtlılığı; Çalışma grubumuzun küçük olması, 25(OH) D Vitamini düzeyi ile mevsimsel ilişkinin değerlendirilmemesi ve annelerin 25(OH) D Vitamini düzeylerinin bakılmaması ve çalışmamızın kesitsel olmasıdır. Ayrıca tekrarlayan hışıltı atakları ile 25(OH) D vitamini arasındaki ilişkiyi araştırırken hastaların prospektif takibinin yapılmış olması daha objektif veriler sağlayacaktır.

Sonuç olarak okul öncesi çocukluk çağında 25(OH) D Vitamini düzeyinin tekrarlayan vizingi olan çocuklarda vizing atak sayısı ve hastaneye yatış sayısını etkilemediği saptanmış olup, D vitamini desteğinin tekrarlayan vizing üzerinde ne ölçüde etkili olduğunu göstermek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Cortés Alvarez N, Martín Mateos MA, Plaza Martín AM, Giner Muñoz MT, Piquer M, Sierra Martínez JL. Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in the first three years of life. *Allergol Immunopathol (Mard)* 2007;35:228-231.
2. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souëf P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-1110.
3. Uysal P, Karaman Ö. Hışılıtlı çocuğa yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2013;2:99-105.
4. Moss M, Gern J, Lemanske R. Asthma in infancy and childhood, in Middleton's Allergy Principles & Practice. 2003, Mosby.p. 1225.
5. Grad R, Morgan WJ. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(2):299-307.
6. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, Sato T, Tomita Y, Maeda R, Ito M, Katayose M, Kawasaki Y, Hosoya M. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr* 2014;173(7):959-966
7. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 pt 1):1403-1406.
8. Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, Su SB, Chan CC, Adorini L, Caspi RR. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009 Apr 15;182(8):4624-32. doi: 10.4049/jimmunol.0801543.
9. Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52(1):12-8.
10. Matheu V, Bäck O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3):585-92.
11. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modülatör of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-496.
12. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005;19(9):1067-1077
13. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19(11):2685-2695.
14. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398-417
15. Turktas, I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43:1-11.
16. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-1453.
17. Bozaykut A, Paketci A, Sezer RG, Paketci C. Evaluation of risk factors for recurrent wheezing episodes. *J Clin Med Res.* 2013;5:395-400.
18. Mallol J, Garcí'a-Marcos L, Sole' D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010;65(11):1004-1009

19. Mason RS, Sequeira VB, Gordon-Thomson C. Vitamin D: the light side of sunshine. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65 :986-93. doi: 10.1038 / ejcn.2011.105.
20. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood, *Eur J Clin Nutr* 2009;63:297-299.
21. Dell S, To T. Breastfeeding and asthma in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1261-5.
22. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, sevkovskaya Z, Dzikovich, Shishko G, Mazer B, PROBIT study group. Effect of prolonged and exclusive breastfeeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007;335:815-21
23. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, Uzel N. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr* 2013 13;39:78.
24. Devereux G, Wilson A, Avenell A, McNeill G, Fraser WD. A casecontrol study of vitamin D status and asthma in adults, *Allergy* 2010;65:666-667.
25. Dogru M, Seren P. Tekrarlayan hışılılı çocuklarda serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri ve hışılılının frekansı ve fenotipler ile ilişkisi. *Eur Ann Allergy Clin Immünol.* 2017;49(6):257-262.