

D Vitamini Düzeyi ile Kan Eozinofil Sayısı Arasındaki İlişki

The Relationship Between Vitamin D Level and Blood Eosinophil Counts



Fatma Yılmaz Aydın¹, Şengül Baran Yerlikaya²

DOI: 10.17942/sted.1066260

Geliş/Received : 04.02.2022
Kabul/ Accepted : 24.02.2022

Öz

Amaç: Bu çalışma serum 25(OH)D3 düzeyiyle kan eozinofil sayısı arasındaki ilişkisi değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Yöntem: Ocak 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Eş zamanlı serum 25(OH)D3 vitamin düzeyi ile tam kan sayımı bakılan 1424 hasta alındı. Hastalar 25(OH)D3 düzeyine göre gruplara ayrıldı. Gruplar arasında tam kan parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $39,17 \pm 15,74$ olup, 1133'ü (%79,6) kadın idi. Tüm hastaların ortalama D vitamini düzeyi $16,79 \pm 12,58$ ng/mL olarak tespit edildi. Hastaların %69,5'inde D vitamini eksikliği, %19,1'inde D vitamini yetersizliği saptandı. Gruplar, eozinofil sayısına göre karşılaştırıldı. D vitamini eksik olan Grup 1'de eozinofil sayısı, D vitamini yetersiz olan Grup 2 ve D vitamini yeterli olan Grup 3'e göre anlamlı daha yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.011$ ve $p:0.008$). Grup 2'de, Grup 3'e göre eozinofil sayısı anlamlı daha yüksekti ($p:0.014$).

Sonuç: D vitamini eksikliğinin daha yüksek kan eozinofil sayısı ile ilişkili olduğunu tespit ettik. D vitamini takviyesinin alerjik inflamasyonda görevli olan eozinofillerin kandaki düzeylerini düşürmeye, dolayısıyla alerjik hastalıkların başlama ve alevlenmesine karşı koruyucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: D vitamini, 25(OH) D3, Eozinofil, Alerji

Abstract

Objective: This study was conducted to evaluate the relationship between serum 25(OH)D3 level and blood eosinophil count.

Methods: Patients admitted to the Internal Medicine outpatient clinic between January 2020 and December 2021 were evaluated retrospectively. A total of 1424 patients whose serum 25(OH) D3 vitamin levels and complete blood count were measured simultaneously were included. Patients were divided into groups according to 25(OH)D3 levels. Whole blood parameters were compared between the groups.

Results: The mean age of the patients was 39.17 ± 15.74 years, of which 1133 (79.6%) were female. The mean vitamin D level of all patients was found to be 16.79 ± 12.58 ng/mL. Vitamin D deficient was found in 69.5% of the patients, and vitamin D insufficient was found in 19.1% of the patients. The groups were compared according to the eosinophil count. The eosinophil count was found to be significantly higher in Group 1 with vitamin D deficient than in Group 2 with vitamin D insufficient and Group 3 with sufficient vitamin D ($p:0.011$ and $p:0.008$, respectively). Eosinophil count was significantly higher in Group 2 than in Group 3 ($p:0.014$).

Conclusion: We found that vitamin D deficient was associated with higher blood eosinophil count. We think that vitamin D supplementation may be protective against the onset and exacerbation of allergic diseases, by reducing the blood levels of eosinophils, which are responsible for allergic inflammation.

Key words: Vitamin D, 25(OH) D3, Eosinophil, Allergy

¹Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD (Orcid no: 0000-0002-8101-2497)

²Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD (Orcid no: 0000-0001-9624-8091)

Giriş

D vitamini, kalsiyum ve kemik metabolizmasının yanı sıra immünomodulasyonda önemli bir rol oynayan, steroid yapıda yağda çözünen bir prohormondur (1). En önemli görevi kemik metabolizması ve nöromusküler işlevlerde önemli bir yeri olan kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesi, kemik yapım ve yıkım döngüsünün uygun biçimde devam etmesini sağlamaktır. Paratiroid hormon (PTH) ile böbreğin distal tübülünde etki ederek Ca geri emilimini sağlarken yine PTH ile kemik dokuda kalsiyumun mobilizasyonunu artırır. Bağırsak epitel hücrelerinde ise kalsiyumun aktif transportunu sağlar (2).

Son yıllarda D vitamini kemik metabolizması dışında birçok sistem üzerine etkisi olduğu anlaşılmıştır. D vitamini iskelet dışı işlevlerinden sorumlu olan ve tüm dokularda eksprese olan reseptör, Vitamin D Reseptörüdür (VDR) (3). VDR, özellikle eozinofil, dentritik hücre, makrofaj, T lenfosit ve B lenfositlerin yüzeyinde bulunur. Antienflamatuvar ve antioksidan olarak kabul edilen D vitamini, immün yanıtta görevli bu hücrelere VDR aracılığıyla etki ederek alerjen kaynaklı immünomodulasyonda da görev yapar. (4). D vitamini IL-2 aktivitesini azaltıp lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca Th1 ve Th2 lenfosit aracılı immün yanıtta da azalmaya neden olur (5). İmmün yanıtın tipini etkileyen Th1 ve Th2 dengesinin bozulmasının astım ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklara neden olduğu iyi bilinmektedir (6).

Alerjik durumlarda dolaşımdaki sayıları artan eozinofillerin, Th2 lenfositlerin görev aldığı immün yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). D vitamini eksikliğinde immün dengenin bozulması ve Th2 lenfosit oranında artış olması nedeniyle kan eozinofil sayısının da artması beklenmektedir. Fakat literatürde serum 25(OH)D3 seviyeleri ile dolaşımdaki eozinofiller arasında güçlü bir ilişki kurulamamıştır. Bizde bu bilgiler ışığında çalışmamızda serum 25(OH) D3 düzeyiyle kan eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi tespit

etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya cinsiyet ayrımı gözetmeksizin 18 yaş üstü olan, eş zamanlı serum 25(OH) D3 vitamin düzeyi ile tam kan sayımı bakılan 1424 hasta alındı. D vitamini preparatı alanlar, steroid tedavisi alanlar, aktif enflamasyon bulgusu olanlar, alerjik ve hematolojik hastalıkları olanlar, immünsüpresif tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), laboratuvar parametrelerinden 25(OH) D3 vitamin düzeyi ve tam kan sayımı parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, eozinofil) hastane bilgi sisteminden alınıp retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar serum 25(OH) D3 düzeyine göre gruplara ayrıldı; Grup 1 (<20 ng/mL): D vitamin Eksik grup, Grup 2 (≥20 ve <30 ng/mL): D vitamin yetersiz grup, Grup 3 (≥30 ng/mL): D vitamini yeterli grup. Bu gruplara göre tam kan parametreleri karşılaştırıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (21.01.2022/13).

İstatistik

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Değişkenler normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov / Shapira-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma değerleri belirtilerek sunuldu. Normal dağılım göstermeyen değişkenleri karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Grupları kendi içinde karşılaştırmak için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 1424 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 39,17 ± 15,74 olup, 1133'ü (%79,6) kadın idi. Tüm hastaların ortalama D vitamini düzeyi

16,79 ± 12,58 ng/mL olarak tespit edildi. D vitamini eksik olan grupta hasta sayısı 990 (%69,5), D vitamini yetersiz olan grupta hasta sayısı 272 (%19,1) ve D vitamini yeterli grupta hasta sayısı 162 (%11,4) olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri ve ortalama laboratuvar parametreleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

D vitamini düzeyine göre gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaş açısından istatistiksel fark saptanmadı (p:0.304). Tam kan parametreleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında lökosit, lenfosit, trombosit ve eozinofil sayılarına göre istatistiksel fark saptanırken, nötrofil sayısına göre gruplar arasında fark yoktu.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve ortalama laboratuvar parametreleri	
Parametreler	n= 1424
Cinsiyet	
Erkek, n(%)	291 (%20.4)
Kadın, n(%)	1133 (%79.6)
Yaş, ortalama ± Std / ortanca (min-maks)	39.17 ± 15.74/37 (18-89)
25 (OH) D3 ng/mL, ortalama ± Std/ ortanca (min-maks)	16.79 ± 12.58 / 14.01 (2.1-63)
Eksiklik (<20 ng/mL), n (%)	990 (%69.5)
Yetersizlik (≥20 ng/mL ve <30 ng/mL), n (%)	272 (%19.1)
Yeterli (≥30 ng/mL), n(%)	162 (%11.4)
Lökosit sayısı (10 ³ /mL), ortalama±Std/ortanca (min-maks)	7689±2023/7470 (1600-10580)
Nötrofil sayısı (10 ³ /mL), ortalama± Std/ortanca (min-maks)	4481± 1598/4173 (1060-8500)
Lenfosit sayısı (10 ³ /mL), ortalama±Std/ortanca (min-maks)	2404±764/2310 (400-4020)
Trombosit sayısı (10 ⁹ /mL), ortalama±Std/ortanca (min-maks)	290±73/282 (150-545)
Eozinofil sayısı (10 ³ /mL), ortalama±Std/ortanca (min-maks)	166±142/130 (2-1196)

Tablo 2. D vitamini düzeyine göre grupların karşılaştırılması.

D Vitamini				
	Eksik (n:990)	Yetersiz (n:272)	Yeterli (n:162)	p
Yaş				
ortalama \pm Std	38.85 \pm 15.84	40.26 \pm 15.48	39.30 \pm 15.53	0.304
ortanca (min-maks)	36 (18-89)	39 (18-88)	37.5 (18-81)	
Lökosit sayısı (10^3/mL),				
ortalama \pm Std	7549 \pm 1951	8001 \pm 2248	8021 \pm 1975	0.001
ortanca (min-maks)	7335 (1600-10580)	7790 (4140-10400)	7715 (3940-10500)	
Nötrofil sayısı (10^3/mL),				
ortalama \pm Std	4530 \pm 1610	4419 \pm 1606	4284 \pm 1503	0.186
ortanca (min-maks)	4240 (1060-8500)	4140 (1710-8400)	4045 (1340-8200)	
Lenfosit sayısı (10^3/mL),				
ortalama \pm Std	2338 \pm 743	2553 \pm 811	2561 \pm 750	<0.001
ortanca (min-maks)	2260 (400-4020)	2500 (920-4010)	2425 (990-3850)	
Trombosit sayısı (10^9/mL),				
ortalama \pm Std	293 \pm 74	284 \pm 72	280 \pm 69	0.007
ortanca (min-maks)	286 (150-545)	271 (150-535)	272 (151-496)	
Eozinofil sayısı (10^3/mL),				
ortalama \pm Std	177.21 \pm 159.42	151.43 \pm 93.40	129.98 \pm 79.66	0.022
ortanca (min-maks)	130 (2-1196)	140 (10-670)	120 (10-430)	

Tüm hastaların ortalama eozinofil düzeyi $166 \pm 142 \text{ } 10^3/\text{mL}$ bulunurken, Grup 1'de $177,21 \pm 159,42 \text{ } 10^3/\text{mL}$, Grup 2'de $151,43 \pm 93,40 \text{ } 10^3/\text{mL}$, Grup 3'te $129,98 \pm 79,66 \text{ } 10^3/\text{mL}$ saptandı (p:0.022). D vitamini düzeyine göre yaş, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve eozinofil sayılarının gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

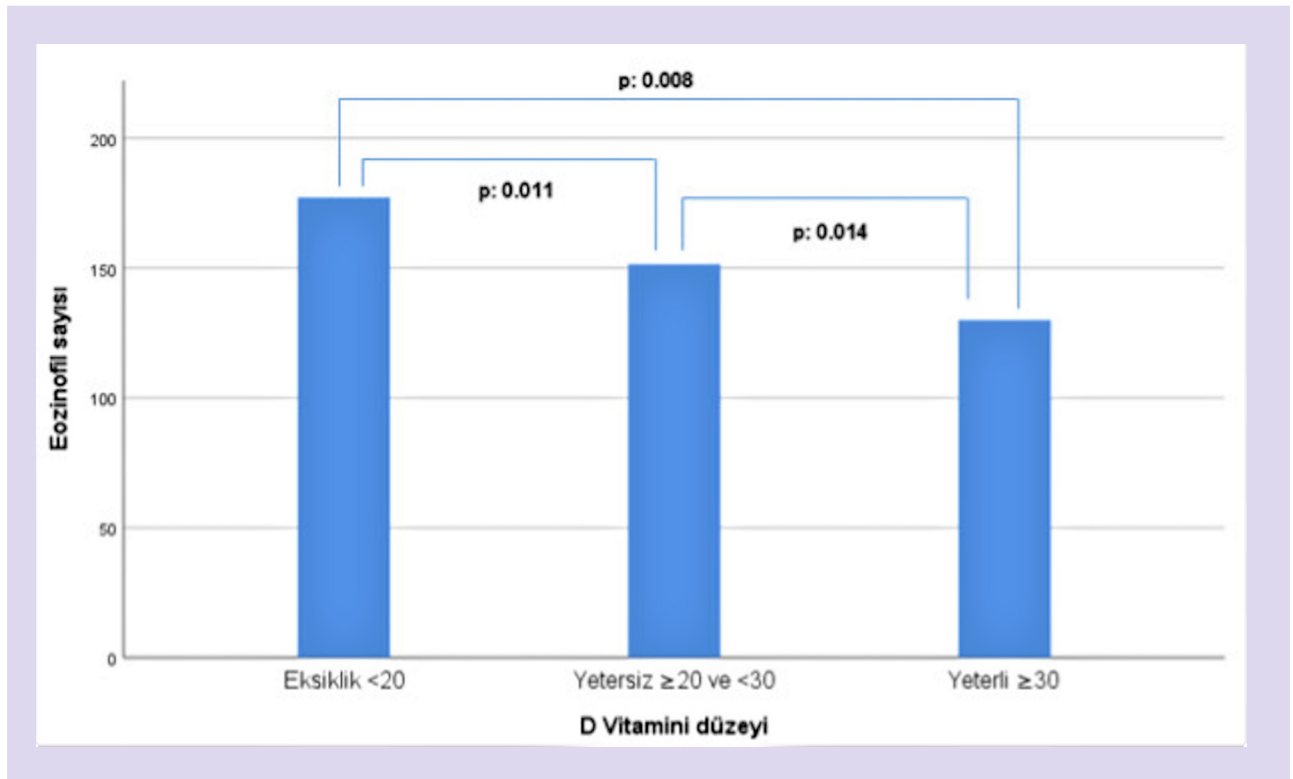
Gruplar, eozinofil sayısına göre karşılaştırıldı. D vitamini eksik olan Grup 1'de eozinofil sayısı, Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı daha yüksek saptandı (sırasıyla p:0.011 ve p:0.008). Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında, D vitamini yetersiz olan Grup 2'de eozinofil sayısı anlamlı daha yüksekti (p: 0.014) (Şekil 1).

Tartışma

D vitamini düzeyi ile kan eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmamızda, D vitamini eksikliği olan hastalarda eozinofil sayısının yüksek olduğunu tespit ettik. Bu ilişkiyi değerlendiren birtakım çalışmalar mevcut olup bu çalışmaların çoğunluğu alerjik hastalıkları ya da astımı olan grupları

içermekteydi. Bizim çalışmamız ise bunların aksine alerjik hastalıkları olmayan, seçilmemiş bir popülasyonu değerlendirmesi sebebiyle daha kıymetlidir.

D vitamini düzeyi, serum 25(OH) D düzeyine göre belirlenmektedir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: $>30 \text{ ng/ml}$ durumunda yeterli vitamin D düzeyi, $20\text{-}30 \text{ ng/ml}$ vitamin D yetersizliği, $<20 \text{ ng/ml}$ vitamin D eksikliği, $<10 \text{ ng/ml}$ ciddi vitamin D eksikliği kabul edilir (8). Dünyadaki birçok farklı topluluğu ve farklı yaş gruplarını içeren epidemiyolojik araştırmalarda, D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin ciddi boyutlarda olduğu ortaya konulmuştur (9-12). D vitamini eksikliği, Asya kıtası ve Ortadoğu'da %45-90, Avrupa'da %30 ile %80 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da bu oran bölgelere göre değişkenlik göstermekle beraber %40-90 olarak tespit edilmiştir (13). İngiltere'de yapılan bir çalışmada erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında D vitamini düzeyinin yetersiz olduğu, %16'sında ise ciddi eksiklik olduğu gösterilmiştir (12). İstanbul'da 2488 hastanın



dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %24'ünde yetersizlik ve %66'sında eksiklik saptanmıştır (14). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise Endokrin polikliniğine başvuran 206 diyabet hastasında D vitamini düzeyi değerlendirilmiş ve %61,6'sında eksiklik, %28,6'sında da yetersizlik görülmüştür (15). Biz de çalışmamızda hastalarımızın %69,5'inde D vitamini eksikliği, %19,1'inde D vitamini düzeyinde yetersizlik olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar mevcut literatür ile uyumludur.

Son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz, otoimmün ve alerjik hastalıkların dahil olduğu birçok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (16,17). Çeşitli araştırmalar alerjik enflamasyonun Th2 hücreler tarafından oluşturulduğu hipotezini desteklemektedir. Th2 hücreleri salgıladığı IL-4 ve IL-13 ile B hücrelerinden IgE yapımını, IL-5 ile kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasını, IL-4 ve IL-3 ile mast hücrelerini uyararak alerjik enflamasyonu yönetir. D vitamini eksikliğinin immünmodulasyonda bozulmaya ve Th2 aracılıklı immün yanıtta artışa neden olması sonucunda alerjik hastalıkların ortaya çıkabileceği savunulmaktadır. Bazı çalışmalar D vitamini eksikliği ile alerjik hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Daha çok astım ile ilişkisi araştırılmış olsa da D vitamini eksikliğinin atopik dermatit ve alerjik rinit sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (4). Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü, alerjik hastalıkları önlemek için D vitamini takviyesini önermektedir (18).

Literatürde D vitamini ile kan eozinofil sayısı arasındaki ilişki tam olarak kurulamamıştır. Bazı çalışmalar düşük D vitamini düzeylerinin artan kan eozinofil sayısı ile ilişkili olduğunu belirtirken bazı çalışmalarda anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. 616 astım hastasının dahil edildiği bir çalışmada Brehm ve arkadaşları, hastaların %28'inde D vitamini eksikliği saptamış ayrıca serum D vitamini ile kan

eozinofil sayısı arasında ters ilişki olduğunu ve serum D vitamininin her 10 ng/mL artışının kan eozinofil sayısında 29 hücrelik azalma ile ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada serum D vitamini düzeyinin 20ng/mL'den 30 ng/mL'ye artışının kan eozinofil sayısında 54 hücrelik bir düşüşe neden olduğunu saptamışlardır (19). Bir başka çalışmada ise astımlı hastalara mevcut tedaviye ek olarak D vitamini takviyesi verilerek kan eozinofil sayıları değerlendirilmiştir. D vitamini verilen grupta kan eozinofil sayısında düşme görülürken, plasebo grubunda ise D vitamininde azalma, eozinofil sayısında bir miktar artış saptamışlardır (20). Al-Thagfan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da D vitamini düzeyi ile eozinofil sayısı arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (21). Bazı çalışmalarda ise, kan eozinofil sayısı ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (22-24). Biz ise çalışmamızda, D vitamini eksik olan Grup 1'de eozinofil sayısını, D vitamini yetersiz olan Grup 2 ve D vitamini yeterli olan Grup 3'e göre anlamlı daha yüksek olarak saptadık (sırasıyla p:0.011 ve p:0.008). Grup 2 ile Grup 3'ü karşılaştırdığımızda ise Grup 2'de eozinofil sayısı anlamlı daha yüksek idi (p:0.014).

Sonuç

Literatürde D vitamini ile kan eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çalışmamızda D vitamini eksikliğinin daha yüksek kan eozinofil sayısı ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Tedavisi ve önlenmesi oldukça kolay olan D vitamini eksikliği tedavisinin alerjik inflamasyonda görevli ana efektör hücrelerden biri olan eozinofillerin kandaki düzeylerini düşürmeye, dolayısıyla alerjik hastalıkların başlama ve alevlenmesine karşı koruyucu olabileceğini düşünmekteyiz.

İletişim: Dr. Öğr. Üyesi Fatma Yılmaz Aydın
E-Posta: fatmay83@hotmail.com

Kaynaklar

1. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 4-18.
2. Özdemir Ö, Karavaizoğlu Ç. Role and Importance of Vitamin D in Asthma and Other Allergic Diseases. DOI: 10.5152 JAREM 2018; 8: 1-8.
3. Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1317: pp. 57-69.
4. Southo Filho JTD, Andre AS, Riberio FM, Sardenberg Alves PA, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil count. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018 Mar;11(1):25-29.
5. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it?. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: pp. 114-125.
6. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:290-295.
7. Spencer LA, Weller PF. Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights. *Immunol Cell Biol* 2010; 88: pp. 250-256.
8. Gogas Yavuz D. Vitamin D eksikliği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019. 119-127.
9. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in healthy European paediatric population. *JPGN* 2013;56:692-701.
10. Demiral M, Sırmagül B, Kirel B. Endokrin polikliniğine başvuran çocuklarda D vitamini düzeyleri. *J Curr Pediatr.* 2016;14:60-6.
11. Taşkiran B, Cansu GB. Güneydoğu bölgesinde erişkinlerde D vitamini eksikliği. *Osmangazi Journal of Medicine* 2016;39:13-20. *Çocuk Dergisi* 2018;18(3): 102
12. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, et al. Vitamin D deficiency in Europa: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033-44
13. Börekci ÖN. Current information on vitamin D deficiency. *Jour Turk Fam Phy* 2019; 10 (1): 35-42.
14. Cigerli O, Parıldar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Demirag NG. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr.* 2013 Jul;16(7):1306-13.
15. Karatas S, Hacıoğlu Y, Köse S. Vitamin D Deficiency and Microalbuminuria in Patients with Diabetes Mellitus. *Turk J Diab Obes* 2021;3: 265-269.
16. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:182-94.
17. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrom at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305.
18. Yepes-Nunez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia CA, Zhang Y, Morgano GP, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D, World Allergy Organ J. 9 (2016) 17.
19. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et. al.: Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: pp. 765-7.
20. Ozkars MY, Keskin O, Küçükosmanoglu E, Ulusal H, Orkme M. Astımlı Olgularımızda D Vitamini Kullanımı ile Astım Kontrolünün Degerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bulteni*;2017;48(4):142-145.
21. Al-Thagfan SS, Alolayan SO, Ahmed S, Emara MM, Awadallah MF. Impacts of deficiency in vitamin D derivatives on disease severity in adult bronchial asthma patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021 Oct;70:102073.
22. Montero-Arias F, Sedo-Mejia G, Ramos-Esquivel A. Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5: pp. 283-288.
23. Krobtrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, et. al.: The effect of vitamin D status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5: pp. 289-294.
24. 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: pp. 670-675.