

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİ KLİNİĞİMİZE AKUT BAKTERİYEL ENFEKSİYON TANISI İLE
YATIRILAN 2-7 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA, ENFEKSİYONUN D VİTAMİNİ
DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. Ahmet SARI

UZMANLIK TEZİ

SİVAS-2017

**PEDİATRİ KLİNİĞİMİZE AKUT BAKTERİYEL ENFEKSİYON TANISI İLE
YATIRILAN 2-7 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA, ENFEKSİYONUN D VİTAMİNİ
DÜZEYİNE ETKİSİ**

Dr. Ahmet SARI

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Elif ÜNVER KORĞALI

SİVAS-2017

**Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu T-667
numaralı tez projesi olarak desteklenmiştir.**



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 28.04.2017 tarih ve 2017/4 sayılı kararı ile kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr.Mahmut EKİCİ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Elif ÜNVER KORĞALI

Üye: Doç. Dr. Resul YILMAZ

Bu tez, „/„/„, tarih ve „„/„, sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir

Tıp Fakültesi Dekanı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım, Prof. Dr. Dilara İçağasıoğlu, Doç. Dr. Ahmet Sami Güven, Doç. Dr. Ali Kaya, Yrd. Doç. Dr. Meriç Kaymak Cihan, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici, Yrd. Doç. Dr. İrfan Oğuz Şahin, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Burhan Oflaz ve uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, destek ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Elif Ünver Korğalı'ya, tez hazırlık aşamasında tanışma fırsatı bulduğum, tezimin tamamlanmasında emeği geçen hocalarım, Biyokimya A.B.D.'dan Yrd. Doç. Dr. Özlem Demirpençe ve Gaziosmanpaşa Ünv. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Doç. Dr. Resul Yılmaz'a teşekkür ederim.

Yine tezimin istatistiğini yapmamda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ziynet Çınar'a ve Uzm. Selim Çam'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çocuk Cerrahisi A.B.D.'dan hocalarım, Doç. Dr. Levent Cankorkmaz ve Yrd. Doç. Dr. Cengiz Güney'e diğer branş rotasyon eğitimimde yardımcı olan hocalarıma, asistanlık hayatım boyunca birlikte ve büyük özveri ile çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'da çalışan tüm hemşirelerimize ve kliniğimizde görev alan tüm çalışanlara, zor zamanlarımda desteklerini esirgemeyen tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Maddi manevi her türlü desteği sağlayan aileme, özellikle eşim Fatma Hanım ve varlığıyla hayatıma renk ve anlam katan kızım Hatice Hüma'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmet SARI

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
I. GENEL BİLGİLER.....	3
1. BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR	3
1.1. Menenjit.....	3
1.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	3
1.1.2. Etyoloji.....	3
1.1.3. Klinik Bulgular	4
1.1.4. Tanı	5
1.1.5. Tedavi	6
1.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları	7
1.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	7
1.2.2. Etyoloji.....	7
1.2.3. Klinik Bulgular	8
1.2.4. Tanı	8
1.2.5. Tedavi	9
1.3. Pnömoni.....	10
1.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	10
1.3.2. Etyoloji.....	11
1.3.3. Tanı	12
1.3.4. Tedavi	13
1.4. Sepsis.....	14
1.4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	15
1.4.2. Etyoloji.....	16

1.4.3. Tanı	16
1.4.4. Tedavi	17
1.5. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	18
1.5.1. Tedavi	19
1.6. Bakteriyel Tonsillofarenjit.....	19
1.6.1. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	20
1.6.2. Tedavi	21
1.7. Bakteriyel Gastroenteritler	22
1.7.1. Shigella	23
1.7.2. Salmonella.....	23
1.7.3. Campylobacter Jejuni.....	24
1.7.4. Escherichia Coli	25
2. D VİTAMİNİ	26
2.1. D vitamini kaynağı ve sentezi	26
2.2. D vitamini metabolizması.....	27
2.3. D vitamini reseptörü (VDR).....	29
2.4. D vitaminin kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri.....	30
2.5. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri	31
2.6. D vitamini ve immun sistem.....	31
2.7. D vitamini ve Enfeksiyonlar.....	33
2.8. D vitamini düzeyleri	33
II. MATERYAL VE METOD.....	35
1. Verilerin toplanması	36
1.1. Pnömoni tanısı	36
1.2. Üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı.....	36
1.3. Akut gastroenterit tanısı.....	36
1.4. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tanısı	36
1.5. Sepsis tanısı.....	37
1.6. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı.....	37
2. Örneklerin çalışılması.....	38
3. İstatistiksel analiz	40
III. BULGULAR.....	41
IV. TARTIŞMA.....	52

V. SONUÇLAR.....	61
VI. KAYNAKLAR	62



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo-1: Bakteriyel menenjitte yaşlara göre ampirik antibiyotik tedavi (29)	6
Tablo-2: Yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri (DSÖ) (96)	13
Tablo-3: Toplum kökenli pnömonilerde antibiyotik tedavisi (80).....	14
Tablo-4: Sepsis ile karışan hastalıklar.....	17
Tablo-5: Sepsis ön tanısı olan hastalarda ampirik tedavi için önerilen antibiyotikler (112)....	18
Tablo-6: Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonları	20
Tablo-7: GAS'a bağlı tonsillofarenjit ve viral tonsillofarenjitin karşılaştırılması	21
Tablo-8: Streptokokal farenjitte antibiyotik tedavisi	22
Tablo-9: Sistemik inflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)	37
Tablo-10: Türk Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin önerdiği çocuk ve adolesanlarda serum 25(OH) D düzeylerine göre tanımlamalar (The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society, Drug and Therapeutics Committee)(230).....	38
Tablo-11: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaş ve ölçülen ağırlık, boy, baş çevresi değişkenlerinin karşılaştırılması	42
Tablo-12: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ağırlık persentil karşılaştırılması	42
Tablo-13: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin boy persentil karşılaştırılması.....	43
Tablo-14: Her iki gruptaki bireylerin cinsiyetlere göre D vitamini değerlerinin karşılaştırması	43
Tablo-15: Kontrol grubu ve çalışma grubundaki çocuklarda cinsiyetlerine göre D vitamini düzeyleri.....	44
Tablo-16: Çalışma grubu ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri.....	44
Tablo-17: Çalışmaya katılan hastaların dağılımı ve enfeksiyon üreme yerleri.....	46
Tablo-18: Hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 5.günündeki ölçümlerinin karşılaştırılması	48
Tablo-19: Hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi ölçülen değişkenleri ile kontrol grubundaki bireylerin ölçülen değişkenlerinin karşılaştırılması	48
Tablo-20: Hasta (tedavi öncesi) ve kontrol grubunun kalsiyum, fosfor, ALP değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo-21: Hasta grubundaki bireylerin tedavi 5.günü ölçülen değişkenleri ile kontrol grubundaki bireylerin ölçülen değişkenlerinin karşılaştırılması	50
Tablo-22: Çalışma grubu ve kontrol grubundaki çocukların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo-23: Çalışma ve kontrol grubunun D vitamini değerlerinin karşılaştırması	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: D Vitamini Metabolizması	28
Şekil-2: Serum kalsiyum homeostazisini devam ettirmek için vitamin D'nin etkisi	29
Şekil-3: Aktif D vitaminin immun regulasyon üzerine etkisi	32
Şekil-4: D vitamini, immun sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim.....	33
Şekil-5: Çalışma Akış Şeması	41
Şekil-6: Çalışma Sonuç Şeması.....	51

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik-1: Çalışma grubu ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri.....	45
Grafik-2: Hastaların enfeksiyon yerlerine göre sayısal dağılımı	46
Grafik-3: Hastalık grubuna göre D vitamini düzeylerinin sayısal dağılımı	47

KISALTMALAR

(Alfabetik sıraya göre)

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGE	: Akut Gastroenterit
ANS	: Absolü Nötrofil Sayısı
APSGN	: Akut Poststreptokokkal Glomerulonefrit
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASYE	: Akut Alt Solunum Enfeksiyonu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C- Reaktif Protein
DMSA	: Dimercaptosuccinic Acid
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DYDE	: Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
E. coli	: Escherichia coli
Hib	: H. influenzae tip b
GAS	: A grubu B Hemolitik Streptokoklar
IL	: İnterlökin
L. monocytogenes	: Listeria monocytogenes
LE	: Lökosit Esteraz
LP	: Lumbal Ponksiyon
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
n	: Hasta Sayısı

ng	: Nanogram
N. meningitidis	: Neissera meningitidis
MRI	: Manyetik Rezonans İnceleme
Ort.	: Ortalama
P	: Fosfor
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT	: Trombosit
PTH	: Parathormon
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virus
S. pneumoniae	: Streptococcus pneumoniae
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
Th	: T Helper
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TKP	: Toplum Kaynaklı Pnömoni
TMP/SMX	: Trimetoprim/sulfametoksazole
TNF	: Tümör Nekroz faktörü
UV	: Ultraviyole
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VCUG	: Voiding Sistoüretrografi
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VUR	: Vezikoüreteral Reflü
WBC	: White Blood Cell

PEDİATRİ KLİNİĞİMİZE AKUT BAKTERİYEL ENFEKSİYON TANISI İLE YATIRILAN 2-7 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA, ENFEKSİYONUN D VİTAMİNİ DÜZEYİNE ETKİSİ

ÖZET

AMAÇ

D vitamini eksikliğinin enfeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlar sırasında D vitaminin enfeksiyonlardan etkilenip etkilenmediği ise henüz bilinmeyen bir konudur. Bu noktadan yola çıkarak planladığımız çalışmamızda bakteriyel enfeksiyonu olan 2-7 yaş arasındaki çocuklarda tedavi öncesi ve tedaviden sonra D vitamini düzeylerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını araştırmak istedik. Çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonların D vitamini üzerine etkisini görmeyi amaçladık. Ayrıca ‘D vitamini akut faz reaktanı mıdır?’ ya da ‘geçirilen akut bakteriyel enfeksiyonlardan etkilenir mi?’ sorularına yanıt aradık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği’ne Nisan 2016 ile Kasım 2016 tarihleri arasında bakteriyel enfeksiyon tanısıyla yatırılan ve nedene yönelik yapılan kültür sonuçlarıyla tanısı doğrulanan 2-7 yaş arası, D vitamini seviyesini etkileyecek kronik hastalık, karaciğer ya da böbrek yetmezliği, metabolik kemik hastalığı ya da malnütrisyonu olmayan, son üç aydır D vitamini ya da çeşitli vitamin preparatları kullanmayan ve başvuru öncesinde antibiyotik kullanmamış olan 35 hasta dâhil edildi. Aynı tarihler arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran 35 sağlıklı çocuk, ailelerinden onam alınarak kontrol grubu olarak kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocukların boy ve ağırlıkları ölçülerek yaşa göre persentilleri değerlendirildi. Üç yaşın altındakilerden baş çevresi de ölçülerek persentil eğrileri değerlendirildi. Hastalardan antibiyotik tedavisi başlamadan önce ve tedavinin 5. gününde D vitamini, beyaz küre (WBC), lenfosit, nötrofil, C-reaktif protein (CRP), trombosit (PLT) düzeyleri ve periferik yayma (PY) için kan alındı. Periferik yaymalardan çomak/parçalı oranları çalışıldı. Tedavinin başlangıcı ve 5. günündeki D vitamini düzeyleri diğer enfeksiyon parametreleri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki hastalardan da D vitamini düzeyi için kan

alındı. Çalışma ve kontrol grubundan ayrıca alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor değerleri ölçüldü. Hastalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences ver: 22) programına yüklendi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için iki grup ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi (unpaired t test); normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise iki grup arasındaki ortancaları arasındaki farkın önemlilik testi (Mann-Whitney U test) kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare veya uygun olduğunda Fisher-Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy, baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında enfeksiyon parametreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Hasta grubundaki bireylerin tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 5.günündeki ölçümleri karşılaştırıldığında WBC, CRP, lenfosit, nötrofil ölçümleri ve çomak/parçalı oranı karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 5.günü bakılan D vitamini düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hasta grubu ile kontrol grubunun D vitamini değerleri arasında önemli oranda bir farklılık görülmemiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamızın verilerine göre D vitamini akut bakteriyel enfeksiyonlardan etkilenmemektedir. D vitamini eksikliğinden şüphelenilen akut bakteriyel enfeksiyon geçiren hastaların, D vitamini düzeylerine tedavi öncesi veya tedavi almakta iken bakılabilir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, akut bakteriyel enfeksiyon, 2-7 yaş arası çocuklar

EFFECT OF VITAMIN D ON INFECTION IN CHILDREN AGED 2-7 YEARS WHO ADMITTED TO OUR CLINIC WITH ACUTE BACTERIAL INFECTION

ABSTRACT

PURPOSE

Vitamin D deficiency is well-known to increase susceptibility to infections. Yet, whether vitamin D is affected by infections during bacterial infections is still unclear. Deriving from this point, in our study, we aimed to investigate whether vitamin D levels in children aged between 2-7 years with bacterial infection change before and after therapy. We purposed to observe the effect of vitamin D on bacterial infections in children. We also sought an answer to the questions ‘is vitamin D an acute phase reactant?’ and ‘is it affected by previous bacterial infections?’.

MATERIALS AND METHODS

In this prospective study, 35 patients aged between 2-7 years who did not suffer from a chronic disease, a kidney or liver failure, metabolic bone disease or a malnutrition that may affect their vitamin D levels, who did not use vitamin D or various vitamin agents in the last 3 months, did not use antibiotics prior to administration and admitted to the Cumhuriyet University Health Practice and Research Hospital Paediatric Clinic between April 2016 and November 2016 were included. Thirty five healthy children who applied to the Cumhuriyet University Health Practice and Research Hospital Paediatric Clinic at the same dates were included as controls, taking consent of their families.

The percentiles of all children in the study and the control groups were assessed by their weight and height. The percentile curves were assessed by the head circumference of children aged under 3 years. Blood samples were acquired on baseline and day 5 of therapy for vitamin D levels, white blood cell (WBC) count, lymphocyte count, neutrophile count, C-reactive protein (CRP), platelet count (PLT) and peripheral smear. Rod cell partial rates were evaluated from peripheral smears. Vitamin D levels measured on baseline and day 5 of therapy were compared with other infection parameters. Blood samples were also acquired from control group patients for vitamin D levels. Furthermore, ALP, calcium and phosphorus levels of all individuals in both the study group and the control group were measured. Patients were entered into the SPSS (Statistical Package for Social Sciences, ver. 22) software.

Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate whether data showed normal distribution. Variables that showed normal distribution were expressed as mean $\pm$ standard deviation; those that showed no normal distribution were expressed as median (minimum-maximum).

In assessing the study data, unpaired t test was used for variables showing normal distribution and Mann-Whitney U test was used for variables showing no normal distribution. Categorical data were expressed as number and percent, and Chi square test or, where suitable, Fisher-Exact test was used in assessing the categorical data. For statistical analysis, a p value of <0.05 was considered statistically significant.

FINDINGS

In our study, no statistically significant difference in age, sex, weight, height, head circumference between the patient group and the control group was found ($p<0.05$). The difference in infection parameters between the patient group and the control group was found to be statistically significant ($p<0.05$). When comparing the measurements in the patient group on baseline and day 5 of therapy, there was a statistically significant difference in WBC, CRP, lymphocyte and neutrophil counts and rod cell partial rates ($p<0.05$). In the patient group, no statistically significant difference between vitamin D levels on baseline and on day 5 was found ($p<0.05$). No significant difference in vitamin D levels between the patient group and the control group was found.

CONCLUSIONS

According to our study data, vitamin D was not affected by acute bacterial infections. It may be considered to measure vitamin D levels of patients with previous acute bacterial infection who are suspected of vitamin D deficiency.

Key Words: vitamin D, acute bacterial infection, children aged 2-7 years

GİRİŞ ve AMAÇ

Bakteriyel enfeksiyonlar çocuklarda çok sık görülmekte ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların kısa sürede ayırımına yardımcı olabilecek, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, düşük maliyetli bir laboratuvar göstergesi henüz bulunmamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar klinik bulguların özgül olmaması nedeni ile viral enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı hastalıklarla karışabilir. Bakteriyel enfeksiyonlara tanı konulabilmesi için altın kural kültürde etkenin üretilmesidir. Fakat günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca kültürün sonuçlanması uzun sürmektedir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlarda erken tanı ve etkin tedavi yaşam kurtarıcı olabilmektedir. Diğer yandan ciddi bakteriyel enfeksiyon kuşkusuyla gereksiz antibiyotik kullanımı hastanede yatış süresinin uzamasına, toplumda dirençli bakterilerin giderek artmasına ve basit hastalıkların aile ve topluma olan maliyetinin artmasına neden olmaktadır (1).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulan dengenin yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak tanımlanır ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsar. Enfeksiyon etkeni veya ürünlerinin etkisi ile uyarılan makrofajlar salgıladıkları tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin (IL-6) gibi sitokinlerle akut faz yanıtını başlatırlar (2). Rutin uygulamada akut faz yanıtları bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayırımı için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Klinikte lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, çomak sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi en sık kullanılan akut faz yanıtlarıdır (3).

D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle kalmaz, aynı zamanda D vitaminin pro-apoptotik, anti-inflamatuar ve immün-modulatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. D vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere immün sistem hücrelerinin tamamında tanımlanmıştır. Aktif D vitamininin makrofajların ve natural killer (NK) hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle D vitamini düzeyindeki farklılıkların immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. D vitamini yetersizliği durumunda daha güçlü Th1 cevabına bağlı olarak interferon gama (IFN- γ), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı artar. Bu durum lökosit kemotaksisini etkileyerek immün yanıtın bozulmasına ve enfeksiyonlara eğilimin artmasına yol açmaktadır (4). Bu bilgiler D vitamininin immün

regülasyonundaki etkisine dikkatleri çekerek D vitaminin immun sistem ile ilişkili hastalıkların kontrolünde kullanılabileceğini düşündürmektedir (5).

D vitaminin günümüzde bilmediğimiz başka etkilerinin de olabileceği düşünülmekte ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. De Roth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonlarının gelişmesinde vitamin D eksikliğinin etkili olduğu belirtilirken, Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çocukluk yaş grubunda pnömoni tanısıyla takipli hastalarda vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (6, 7). Marija Djukic ve arkadaşları tarafından D vitamini eksikliğinin immün yanıt, fagositoz hızı, mikrogial hücrelerin intraselüler cevabına etkisi olduğu gösterilmiştir ancak bu çalışmada özellikle enfeksiyonların daha sık olduğu çocuk yaş grubu spesifik olarak değerlendirilmemiştir (8). Literatürde pekçok çalışma D vitamini eksikliği ile enfeksiyon ilişkisi üzerinde durmuştur. Oysa biz çalışmamızda bakteriyel enfeksiyonu olan 2-7 yaş arasındaki çocuklarda tedavi öncesi ve tedaviden sonra D vitamini düzeylerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını araştırmak istedik. Çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonların D vitamini üzerine etkisini görmek istedik. Ayrıca ‘D vitamini akut faz reaktanı mıdır?’ ya da ‘geçirilen akut bakteriyel enfeksiyonlardan etkilenir mi?’ sorularına yanıt aradık. Diğer çalışmalardan farklı olarak bakteriyel enfeksiyonu olan ve olmayan çocukların D vitamini düzeylerini karşılaştırmak istedik. Çalışmamızda 2-7 yaş arasındaki akut bakteriyel enfeksiyon tanısı alan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavinin 5. gününde ölçülen D vitamini düzeylerinin, aynı yaştaki sağlıklı çocukların D vitamini düzeyleri ile karşılaştırılması ve akut bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavinin 5. gününde ölçülen D vitamini düzeylerinin diğer akut faz reaktanları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız Nisan 2016- Aralık 2016 yılı arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Servisi’ne akut bakteriyel enfeksiyon tanısı ile yatırılan, bilinen başka bir hastalığı olmayan 2-7 yaş arası 35 çocuk çalışma grubunu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliği’ne başvuran 2-7 yaş arası 35 sağlıklı çocuk ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmamızda akut bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavinin 5. gününde ölçülen enfeksiyon belirteçleri ve D vitamini düzeyi ile kontrol grubundaki çocukların D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır.

I. GENEL BİLGİLER

1. BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

1.1. Menenjit

Bakteriyel menenjit, bakteriler ve bu bakterilerin oluşturduğu toksinler ile pia, araknoid ve subaraknoid aralığın, beyin omirilik sıvısının (BOS) ve membranların inflamasyonudur. Aşılama, kemoprofilaksi ve tedavideki gelişmelere rağmen, akut bakteriyel menenjit tüm dünyada çocukluk çağında ölüm veya morbiteye yol açması nedeniyle günümüzde hala önemli enfeksiyonlar arasında yerini korumaktadır (9).

1.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Amerika Birleşik Devletleri'nde akut bakteriyel menenjitin yıllık insidans 3-5/100.000 ve mortalite oranı %6-16'dır (10). Gelişmekte olan ülkelerde ise yıllık insidans Batı Avrupa ve ABD'ye göre 10 kat daha fazladır (11, 12). Erken tanı ve tedaviye rağmen menenjit nedeniyle ölüm oranı yenidoğan dönemi dışında %1-8'dir ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde %16-32'lere kadar çıkmaktadır. Bu hastalarda ağır nörolojik sekel ise %10-20 oranında görülmekte ve bu oran gelişmekte olan ülkelere %50'ye kadar çıkmaktadır (13, 14).

1.1.2. Etyoloji

Akut bakteriyel menenjit ilk iki yaş süt çocuklarında daha sık görülmektedir (15, 16). Yenidoğan döneminde bakteriyel menenjit nedenleri annenin gastrointestinal ve genitoüriner florasını ve hastanın karşılaştığı çevreyi yansıtır. Bu etkenler içinde en sık görülenler grup B ve D streptokoklar, E. coli ve Klebsiella gibi gram-negatif bakterilerdir. Ayrıca L. Monocytogenes de etken patojendir. Yaşamın üçüncü ayına kadar grup B ve D streptokoklar ile Listerialar etken olmaya devam ederken, S. pneumoniae, N. meningitidis ve H. influenzae tip b (Hib) de etken olarak görülmeye başlar. İki ay-12 yaş arası hastalarda en sık menenjit etkenleri S. pneumoniae, Hib ve N. meningitidis'dir (17-20). Haemophilus influenzae tip b konjuge aşısının uygulanmaya başlaması ile bu mikroorganizma ile gelişen menenjit olgularında büyük oranda azalma olmuştur (20-23). Konjuge pnömokok aşısı ile menenjit dahil invaziv pnömokok hastalıklarında %90'dan fazla azalma görülmüştür (24). Fakat son yıllarda yapılan bir çalışmada ABD'de konjuge pnömokok aşısına rağmen bakteriyel menenjitli çocuklarda pnömokokların hala en sık etken olduğu bildirilmiştir (25).

İngiltere’de serogrup C ile ABD’de N. meningitidis B, C, Y ve W135 ile invaziv hastalıklar görülürken Sahra Altı Afrika’da ise meningokok A ile epidemiler görülür (15). Ülkemizde bakteriyel menenjitli çocuklar üzerinde yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada olguların yaklaşık %60’ında etken saptanabilmiş ve bunların da %56’sında N. meningitidis, %22’sinde S. pneumoniae ve %20’sinde ise H. influenzae tip b’nin sorumlu etiyolojik bakteri olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen meningokokların %42’sinin serogrup W135 ve %31’inin serogrup B olduğu ve Avrupa’da çok görülen serogrup C’nin ise hiç saptanmadığı tespit edilmiştir. Ülkemizde görülen serogrup W135’e bağlı meningokok menenjitlerindeki bu artışın, Suudi Arabistan’a hac ziyaretine giden insanlar tarafından taşınmış olabileceği düşünülmüştür (26).

Meningokok menenjit olma riski kompleman (C5-C8) ve properdin sisteminde defekt olanlarda daha fazladır. Pnömonokok menenjitine yaklanma riski ise BOS sızıntısı ve baziler kafa kaidesi kırığı olanlarda, dalak fonksiyon bozukluğu, kohlear implantı olanlarda ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonlarında artmıştır. Beyin cerrahisi girişiminden sonra penetran kafa travmalarında ve dermal sinüsü veya nöroenterik kanal embriyopatisi olanlarda stafilokoklar, streptokoklar ve gram negatif basiller en sık menenjit etkenleridir. Ventriküloperitoneal şanti (VPŞ) olan hastalarda da aerobik gram-negatif basillerle, koagülaz negatif stafilokoklar ve S. aureus ile enfeksiyon geçirme riski fazladır. Hücrel immün yetmezliği bulunanlarda Listeria menenjitleri görülebilir (18).

1.1.3. Klinik Bulgular

Bakteriyel menenjitli olan hastaların bulguları yaşa göre değişmektedir. Süt çocuklarında yakınmalar net değildir. Hastada irritabilite, bilinç değişiklikleri, beslenme bozuklukları, ateş, konvülsiyonlar, apne, döküntü ve fontanelde bombelik olabilir. Süt çocuklarından daha büyük çocuklarda ise ateş, baş ağrısı, kusma, kas ağrıları, fotofobi, bilinç değişikliği, konvülsiyonlar, meningeal irritasyon bulguları (ense sertliği, Brudzinski ve Kernig bulgusu) gibi semptom ve bulgular olabilir. Fakat meningeal irritasyon semptom ve bulguları bakteriyel menenjit için spesifik değildir. Bu konuda yapılan bir çalışmada meningeal irritasyon bulguları olan çocukların ancak üçte birinde bakteriyel menenjit saptanmıştır (27). Meningeal irritasyon bulguları, özellikle küçük çocuklarda olmayabilir. Çocuklarda bakteriyel menenjit olgularının üçte birinde başvuru nedeni nöbetlerdir (15). Çocuklarda konvülsiyonlar pnömonokok ve H. influenzae tip b menenjitli hastalarda, meningokok menenjitlere göre daha siktir. Çocuk hastaların %10-20 kadarında fokal nörolojik bulgular meydana gelir.

1.1.4. Tanı

Menenjit tanı ve tedavisindeki gecikmeler, tedavi başarısızlığı ve çeşitli komplikasyonlara yol açmakla beraber morbidite ve mortalite riskinde de önemli oranda artışa yol açar. Olaşabilecek tüm sekelleri önlemek için bakteriyel menenjit düşülen bir çocukta vakit kaybetmeden uygun tanısal değerlendirmenin yapılması gereklidir.

Menenjit tanısında kullanılan laboratuvar tetkikleri arasında genel bakteriyel ve ciddi enfeksiyon bulgularının saptanması açısından; hemogram, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin gibi akut faz reaktanları, kan kültürü ve BOS kültürü ilk planda düşünülecek tetkikler arasındadır. Gerekli olduğu düşünülen vakalarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) yada Manyetik Rezonans İnceleme (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Ancak bu tetkikler içinde menenjitin tanı ve ayırıcı tanısında en önemli olan yaklaşım lumbal ponksiyon (LP) yapılması ve BOS örneğinin hücresel, biyokimyasal (şeker, protein ve LDH), gram boyama ve kültür açısından değerlendirilmesidir.

Lökositoz, periferik yaymada çomak oranında artış, toksik granülasyon, toksik vakuolizasyon ve Döhle cisimciklerinin varlığının yanı sıra, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanlarının yüksekliği, ciddi bakteriyel enfeksiyon bulguları olarak bakteriyel menenjiti destekler. Bakteriyel menenjit tanısı için kan kültür pozitifliği önemli bir bulgudur ve BOS kültüründe negatif sonuç olması durumunda bakteriyel etkenin tahmininde yararlı olabilir. Kraniyal görüntüleme yöntemleri temelde komplikasyon varlığı (hidrosefali, beyin ödemi, subdural efüzyon, subdural ampiyem, infarkt gibi) ve fontaneli kapanmış çocuklarda, LP kontrendikasyonu olabilecek beyin ödemi durumunun saptanması için yapılabilir. Komplikasyon (enfarkt, ödem, apse, subdural ampiyem gibi) durumunun değerlendirmesinde çekilecek görüntüleme yönteminin kontrastlı olması uygun olacaktır.

Menenjit tanısında yaşanan sıkıntıları gidermek için yapılan çok merkezli bir çalışmada, bakteriyel menenjit tahmin skoru (BMS) geliştirilmiştir. Bu tahmin kriterleri pozitif BOS Gram boyama, BOS absolü nötrofil sayısı (ANS) $>1000/\mu\text{l}$, BOS protein $>80\text{ mg/dl}$, periferik kan ANS $>10000/\mu\text{l}$ olarak saptanmıştır. Bu BMS, pozitif bir Gram boyama için 2 puan ve diğer değişkenlerin her biri için 1 puan verilerek değerlendirilmiştir. Bakteriyel menenjit skoru, bakteriyel menenjit riski düşük (BMS = 0) veya yüksek (BMS ≥ 2) olarak tanımlanmıştır (28).

1.1.5. Tedavi

Bakteriyel menenjitli hastanın yaşı ve altta yatan hastalığı olup olmadığına dikkat edilerek en olası etiyolojik ajanları kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanır (Tablo-1). Kültür ve gram boyama sonuçlarına göre tedavi tekrar düzenlenir.

Tablo-1: Bakteriyel menenjitte yaşlara göre ampirik antibiyotik tedavi (29)

<1 ay	Ampisilin (50-100 mg/kg/doz, 6 saat ara ile) ve Gentamisin (2-5 mg/kg /doz, 8 saat ara ile) veya Sefotaksim (50 mg/kg/doz, 6-8 saat ara ile) (gram negatif basil şüphesinde kullanılabilir)
1-3 ay	Ampisilin (50-100 mg/kg/doz, 6 saat ara ile) ve Sefotaksim (75 mg/kg/doz, 6-8 saat ara ile) veya Seftriakson (50 mg/kg/doz, 12 saat ara ile) veya Vankomisin (15 mg/kg/doz, 6 saat ara ile) (pnömokok şüphesinde eklenebilir)
3ay-21yaş	Sefotaksim (75 mg/kg/doz, 6-8 saat ara ile, maksimum doz 12 g/gün) veya Seftriakson (50 mg/kg/doz, 12 saat ara ile, maksimum doz 12 g/gün) ve Vankomisin (15 mg/kg/doz, 6 saat ara ile, maksimum 1 g/doz) veya Rifampisin (10 mg/kg/doz, 12 saatte bir, maksimum doz 600 mg/gün)

Yapılan çalışmalar H. influenzae tip b menenjitlerinde 6 haftadan büyük çocuklarda ilk antibiyotik dozundan önce veya aynı zamanda 0.15 mg/kg/doz 6 saat aralarla intravenöz yolla 2 gün verilen deksametazonun sensörinöral işitme kaybını azalttığını göstermektedir (16, 17, 30). İnflamatuvar mediatörlerin yapımını sınırlayacak ajanlar menenjit tedavisinde yararlı olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda pnömokok menenjitlerinde de dexametazon verilmesi önerilmektedir. Diğer bakterilerin neden olduğu menenjitlerde deksametazonun faydası kesin değildir. Komplikasyon gelişmeden ilerleyen meningokok menenjitlerinde 5-7 gün, H. influenzae tip b menenjitinde 7-10 ve pnömokok menenjitlerinde 10-14 gün tedavi önerilir. Lomber ponksiyon yapılmadan önce antibiyotik almış olan hastalarda bakteriyel etken düşünülüyor ama patojen tanımlanamadıysa sefotaksim veya seftriakson ile tedavi 7-10 güne tamamlanır. Gram negatif ajanların neden olduğu enfeksiyonlar için 3 hafta veya BOS steril olduktan sonra en az 2 hafta tedavi verilmesi önerilir.

1.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) üriner sistemin (üretra, mesane, üreter ve böbrek) enfeksiyonu olup çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve akut otitis media (AOM) ile beraber en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır. Çocukluk çağında tüm populasyonun %10'u en az bir kez üriner sistem enfeksiyonu geçirmektedir (31). Üriner sistem genel olarak, alt üriner sistem (üretra, mesane) ve üst üriner sistem (üreter, renal pelvis, kaliks ve renal parankim) olarak 2 grupta incelenebilir.

1.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Sağlıklı çocuklarda ÜSE için kesitsel prevalans okul öncesinde yaklaşık %2-3, okul çağında kızlarda; yaklaşık %1-2, erkeklerde; yaklaşık %0,03-0,2 arasındadır (93, 94). Ateşi olan 2-12 aylık bebeklerde üriner sistem enfeksiyonu %5,6 iken 2 aydan küçük bebeklerde %4,6 oranında saptanmıştır (32). İlk 2 yaşta; ateşi olan erkeklerde %2-3, kızlarda %7-8 üriner enfeksiyon saptanmıştır (33). İlk bir ayda tüm yenidoğanlarda üriner sistem enfeksiyonu insidansı %0,1-1 arasındadır ve düşük doğum ağırlığında olanlarda bu oran %10'a kadar çıkabilir (34). Altı yaş altındaki çocuklarda, 2007 yılında yapılan toplum tabanlı çok merkezli bir çalışmada ÜSE kümülatif riski %4.2 olarak saptanmıştır (35). Ateş yüksekliği ile çocuk acil polikliniğine başvuran 0-24 aylık çocuklarda ÜSE'leri %1,9-%21 arasında değişen oranlarda sık görülen ciddi bakteriyel enfeksiyonlar arasında yer almaktadır (36-44).

1.2.2. Etyoloji

Üriner sistem enfeksiyonlarında genellikle etken enterik bakterilerdir. En sık görülen etken ise %80 oranda E. Coli'dir (36, 37, 45-48). Klebsiella, proteus, enterobakter, pseudomonas diğer sık görülen gram negatif mikroorganizmalardır (46). Gram pozitif ve anaerob bakteriler daha az görülür. Üriner sistem enfeksiyonuna neden olan gram pozitif organizmalar başlıca grup B streptokoklar ve enterokoklar yenidoğanlarda ve bebeklerde, Staphylococcus saprophyticus ise adölesanlarda görülmektedir (49, 50). Funguslara bağlı üriner enfeksiyonlar çok nadir görülmektedir. Fungal enfeksiyonlar daha çok diabetiklerde, immün yetmezliği olanlarda, üriner keteteri olanlarda ve uzun süre antibiyotik tedavisi alanlarda görülürler (51). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yenidoğan sonrası ilk semptomatik ÜSE'de yaklaşık %62 E. coli, %16 enterobakter, %9 proteus ve %9 klebsiella saptanmıştır (52).

1.2.3. Klinik Bulgular

Üriner sistem enfeksiyonlarında bulgular çok değişken olup farklı klinik şekillerde gelebilir, bu nedenle en ufak şüphede üriner değerlendirme yapılması uygundur. Özellikle yenidoğan ve küçük bebeklerde üriner sisteme lokalizasyonu düşündürecek semptom ve fizik muayene bulguları sıklıkla yoktur ve non-spesifik enfeksiyon bulguları eşlik edebilir. Bu nedenle yenidoğan döneminde açıklanamayan ateş ve enfeksiyon durumunda ÜSE düşünerek temel tetkiklerin yapılmasında yarar vardır.

Alt ÜSE olan çocuklar daha çok sıkışma hissi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, kötü kokulu idrar ve tuvalet eğitimi kazanmış çocuklarda sonradan ortaya çıkan altına idrar kaçırma şikayetleri ile üst ÜSE ise daha çok yüksek ateş, yan-bel ağrısı, karın ağrısı, huzursuzluk, bulantı, kusma, toksik tablo gibi sistemik enfeksiyon bulguları ile gelirler. Üriner sistem enfeksiyonu olmadan görülen ani ve şiddetli idrar yapma hissi, günlük işeme sayısı 5-6'nın üzerinde olması, ağrılı idrar yapma gibi bulgular üretrit, vulvovajinit, balanit, topikal iritasyonlar, vajinal yabancı cisim, kıl kurdu, travma (cinsel taciz, mastürbasyon dâhil), emosyonel stres gibi çeşitli durumlarda da gelişebilir. Alt üriner sistem enfeksiyonu sıklıkla ateş yapmaz ve renal hasara yol açmaz (53). Çocukluk yaş grubunda asemptomatik bakteriüri tanısını koymadan önce klinik bulguların dikkatle gözden geçirilmesi gerekir (53).

1.2.4. Tanı

Tanı için altın standart uygun alınmış idrarda kültür pozitifliğidir. Üriner sistem enfeksiyonu düşünülen bir çocukta, tam idrar tetkiki bulguları destekleyici niteliktedir.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısında kullanılan tam idrar tetkiki (TİT); stick testi ile lökosit esteraz (LE) stick değerleri arasında tek başına en değerli kabul edilen testtir, sensitivitesi %60-70, spesifitesi %60-90 kadardır. Tam idrar tetkikinde bakılan diğer parametrelerden nitritin pozitif olması ÜSE ihtimalini kuvvetle destekler, negatif olması ÜSE'yi ekarte ettirmez. Ateş ile gelen 2 yaş altındaki hastalarda, uygun alınmış (suprapubik aspirasyon veya kateter ile) idrarda LE ve/veya nitrit testi pozitifliğinin, kültüre yakın oranda anlamlı olduğu bilinmektedir (33).

Üriner sistem enfeksiyonu tanısında kullanılan altın standart uygun teknikle alınmış idrarda (suprapubik aspirasyon, kateter, büyük ve koopere çocuklarda uygun alınmış orta akım idrarı) kültür pozitifliğidir. Genellikle tuvalet eğitimi tamamlamamış çocuklarda öncelikli yöntem kateterizasyonla idrar alınmasıdır. Ancak idrar alınan yonteme ve kültürdeki koloni sayımına göre yorum yapılmalıdır. Suprapubik aspirasyonla alınan kültür örneğinde herhangi bir üreme anlamlıdır, ama sıklıkla >100/ml standart olarak pozitif kabul edilir (54,

55). Kateter kullanılarak alınan idrar kültüründe ise genellikle >50000/ml, orta akım idrarında >100000/ml anlamlı bakteriüri olarak kabul edilir (55, 56). Kateter ile alınan idrar tetkikinde, yenidoğanda kliniği olan olgularda tek tip mikroorganizma ürediğinde >1000/ml bakteri bile anlamlı kabul edilebilir (34, 54). Yenidoğan ve tuvalet eğitimi tamamlamamış çocuklarda torba ile idrar örneği alınabilir. Bu metot kontaminasyon riski taşımaktadır ve ancak kültür negatif olduğunda anlamlı bir yöntemdir. Kontaminasyon riski torbanın bağlı kaldığı sürenin uzamasına bağlı olarak artar. Bu uygulamada 30 dakika içinde idrar alınamamışsa torba değiştirilmelidir. Torba kullanılarak alınan idrar kültüründeki üremelerin yaklaşık %85'i yanlış pozitif olduğundan dikkate alınmamalıdır. Torba idrar kültürünün önemi; üreme tespiti edilememişse ÜSE'nin ekarte edilebileceği yönündedir (33).

1.2.5. Tedavi

Üriner sistem enfeksiyonlarında seçilecek antibiyotik hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, ilaç alerjileri ve toplumdaki direnç göz önüne alınarak her hastaya göre düzenlenmelidir. Ağır pyelonefrit tablolarında veya beslenemeyen çocuklarda tedaviye hastanede ve parenteral başlanır, fakat metaanaliz çalışmalarında ağır ÜSE'li hastaların oral antibiyotik tedavisi veya parenteral başlayıp ardışık oral devam eden antibiyotik tedavisinin, parenteral antibiyotikle tedavi edilenler kadar etkili bulunmuştur (57, 58). Tedavi süresi olarak çocuklarda özellikle iki yaş altında 7 günden daha az tedavi rejimleri önerilmez. Tedavi başladıktan sonraki 24-48 saat içinde idrarın steril olması beklenir. Bu dönemde alınan kontrol idrar kültürü, idrarın steril olduğundan emin olmak için yapılır (53, 59). Üriner sistem enfeksiyonu geçirenlerin asemptomatik olsa bile 1-2 yıl süresince belli aralıklarla idrar kültürü ile takip edilmeleri önerilir (53).

Üç aydan küçük bebeklerin tedavisi: Ateş, kusma, dehidratasyon gibi belirtiler varsa çocuk hastaneye yatırılır. Kültürleri alınır, serum kreatinini ölçülür. İntravenöz (iv) veya peroral (PO) sıvı verilir. Hastanın öyküsü ve daha önce kullanılan tedaviler göz önüne alınarak antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Genellikle ilk seçenek olarak önerilen ampicilin+aminoglikozid (iv veya im) parenteral başlanır. Ya da ilk seçenek olarak 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozid de başlanabilir. Tedavi gelen kültür sonucuna göre değiştirilebilir. Hastanın kliniğine göre parenteral tedaviye 10-14 gün devam edilir. İlk 24-48 saat içinde USG ve 4-6 hafta sonra çekilmek üzere VCUG planlanır. Uygun tedavi ile idrar 24-48 saatte steril hale gelir, ateş ve diğer klinik bulgular 2-3 günde düzelir, pyüri 3-4 günde kaybolur. CRP 4-5 günde, ESH 2-3 haftada normale döner, idrar konsantrasyon defekti 2-3 ayda düzelir. Tedaviden 2 gün sonra idrar kültürü yapılır, bakteriürinin kaybolması tedaviye

yanıtın bir göstergesidir. Tedavi bitiminden sonra profilaktik antibiyotik başlanır.

Üç aydan büyük çocukların tedavisi: Kusma, ishal, dehidratasyonu ve bilinen bir anatomik obstrüksiyonu olmayan ve akut piyeleonefrit düşünülmeyen olgularda tedaviye PO başlanır. Genellikle kültür öncesi ilk seçenek olarak Trimethoprim+sulfametaksomal ya da sefalosporinler (sefadroksil, sefalekssin, sefuroksim, sefiksim) önerilmektedir. Kırksekiz saat sonra alınan idrar kültür hassasiyetine ve hastanın kliniğine göre antibiyotik seçimi yapılabilir. Alt ÜSE olan olgularda 7-10 günlük tedavi yeterli olmaktadır.

Akut pyelonefrit düşünülüyorsa (genellikle $>39^{\circ}\text{C}$ ateş, kusma, yan ağrısı gibi bulgular) hasta hastaneye yatırılarak İV/İM antibiyotik, sıvı (İV/PO) başlanır. Genellikle ampicilin+gentamisin ya da 3. kuşak sefalosporin+aminoglikozid önerilmektedir. Hastanın VCUG'si çekilene kadar profilaksi alması önerilmektedir.

1.3. Pnömoni

Pnömoni, akciğer parankiminin enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak geliştirdiği akut inflamasyondur. Pnömoni; solunum sistemi semptom ve bulguları ve/veya göğüs radyografi bulguları ile birlikte ateş yüksekliğinin beraberinde bulunduğu klinik bir tablodur (60-64). Bronkopnömoni, küçük bronşiolle ve peribronşial alveollerin akut inflamasyondur (60).

Toplum kökenli pnömoni (TKP), önceden sağlıklı olan, şikâyetlerin başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir (65-67).

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), bronşit, bronşiolit, pnömoni ya da her üç klinik durumun herhangi ikisini içeren tanımdır. Özellikle süt çocuklarında pnömoninin, akut bronşiolitten ayırımında yaşanan sıkıntıdan dolayı, bu iki hastalığı da kapsayan 'akut alt solunum yolu enfeksiyonu' tanımlaması kullanılmaktadır (60-64).

1.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Pnömoni gelişmekte olan ülkelerde özellikle çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Tüm dünyada her yıl beş yaşından küçük 150 milyon çocuğa pnömoni tanısı konulmakta, 20 milyon çocuk pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve 2 milyondan fazlası yaşamını kaybetmektedir (68-72).

Pnömoni, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2014 yılı raporuna göre, dünya çapında 5 yaşın altındaki çocuklarda ölümlerin % 15'ine neden olur, bunların % 2'sini yenidoğanlar oluşturur. Pnömoni nedeniyle görülen ölümler, yenidoğan döneminde görülen ölümlerin

%10'undan sorumlu olan sepsis/pnömoni gibi nedenler de eklenecek olursa, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %29'unu oluşturmaktadır (71-76).

Pnömoni ülkemizde 0-4 yaştaki çocuklarda ilk sıradaki ölüm nedenidir: 0-1 yaş bebek ölümlerinin %48,8; 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42,1'inden pnömoniler sorumludur (77). Yine Sağlık Bakanlığının 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirdiği Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'na göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13,4, 5-14 yaş grubunda %6.5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir ve 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden sorumludur (78). Ayrıca 2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı %29 olarak saptanmıştır (79). Bu çalışmalardan çıkan sonuçlardan, gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de, özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (80).

Tüm toplum kökenli pnömonilerin %37'si çocukluk yaş grubunda oluşmaktadır. Çocukluk çağında, ayaktan tedavi verilen hastaların %23'ü, hastaneye yatırılıp tedavi edilen hastaların ilk yaşta %33-50'si, tüm yaş gruplarında %29-38'i pnömoni tanısı almaktadır (81).

Gelişmiş ülkelerde, pnömoni insidansı, Kuzey Avrupa ülkeleri ve ABD'de, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken, bu ülkelerde 12-15 yaş grubunda insidans 0.7 atak/100 çocuk/yıl'a düşer. Ülkemizde içerisinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş altı çocuklarda insidans, 21-296 atak/100 çocuk/yıl'dır (61-64, 82-84).

Çocuklar üzerinde yapılan ASYE ile ilgili bir çok çalışmada 1.25:1 ile 2:1 arasında değişen oranlarda erkek cinsiyet hakimiyeti saptanmıştır. Yaşamın ilk beş yılı ASYE' nin en sık görüldüğü dönemdir (85). Erkek cinsiyette alt solunum yolu enfeksiyonu insidansı ilk on yaşta daha fazla görülürken, bu durum adölesan dönemde eşitlenir (81). Genellikle okul çağı çocukları, solunum yolu ile bulaşan virüsleri eve taşıyarak, diğer kardeşler için enfeksiyon kaynağı oluşturlar (66).

1.3.2. Etiyoloji

Pnömonilere neden olan ajanların, toplumlara, bölgelere ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermesi, uygun bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini gerektirir. Çocukluk yaş grubunda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan ajanların belirlenmesi oldukça zordur. Enfeksiyona neden olan patojenin akciğer dokusundan direkt kültürde üretilmesi tanıda altın standart olmasına karşın, örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri

gerektirir. İnvazif yöntemler genellikle tanıda kullanılmayıp daha çok nazofaringeal kültür, kan kültürü, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Enfeksiyöz etkenleri tanımlamada kullanılan bu yöntemler, olguların ancak %24-85'inde etiyolojik etkenleri belirleyebilmektedir (85, 86).

Çocukluk yaş grubundaki toplum kaynaklı pnömonilerde, bakteriyal-viral ya da atipik bakteri (*S. pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* ya da *S.pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*) ya da ikili viral etken (Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)-influenza) ile oluşan çoklu nedene bağlı enfeksiyonlar %16-34 oranında bildirilmektedir (86-88). Tek başına bakteriyel veya viral enfeksiyon oranı %30-50 olarak bildirilmiştir (85, 89).

1.3.3. Tanı

Pnömoni tanısında hastanın klinik bulguları çok önemli olup, klinik bulguların değerlendirmesindeki amaç, pnömoni varlığının kanıtlanması ve şiddetinin derecelendirilmesidir (64, 80, 82, 84, 90, 91). Pnömoni tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayene bulgularına dayanır (64, 80, 82-84).

Dünya Sağlık Örgütü'nün pnömoni tanımı, artan solunum sayısına (takipne), akut öksürük ya da solunum güçlüğü bulgularının eşlik ettiği klinik bir tablodur. Ciddi pnömoni göğüs alt duvarında çökme bulgusunun temel alındığı bir derecelendirme olup, gelişmekte olan ülkelerde, erken dönemde hastaneye yatışın gerçekleştirilerek ölümlerin azaltılması amaçlanmıştır (72, 92). Gelişmiş ülkelerde pnömoni tanısında altın standart yöntem göğüs radyolojisidir. Pnömoni; ateş ve/veya akut solunumsal semptomların eşlik ettiği akciğer grafisinde parankimal tutulumun olduğu klinik tablodur (63, 64, 80, 82, 84, 90, 91).

Pnömoni düşünülen hastanın; genel görünümü dikkate alınmalı, toksisite bulguları, bilinç durumu, çevreye ilgisi ve aktivitesi, siyanoz varlığı, beslenme durumu, huzursuzluğu olup olmadığı değerlendirilmelidir (67). Ateş, vital bulgular arasında en sık saptanan bulgulardan biridir. Ayrıca yüksek ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir (67, 90). Hiçbir klinik bulgusu olmayan beş yaşın altındaki hastalarda, yüksek ateş ($>39^{\circ}\text{C}$) ve lökositoz ($>20000/\text{mm}^3$) tespit edilenlerin %26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir (93). Odağı bulunamayan ateş veya karın ağrısı tablosu ile karşımıza gelen, ateşli ve ani olarak hastalanan çocuklarda pnömoni düşünülmelidir (61, 62, 90).

Pnömoninin en temel bulgusu takipnedir. Pnömoni tanısında, takipnenin radyolojik olarak desteklenmiş olması özgüllüğü ve duyarlılığı artıran bir tanı yöntemidir. Pnömoniyi dışlamada tek değerli bulgu, takipnenin tespit edilememesidir. Takipnenin görülemeyebileceği durumlar dikkate alınmalı, hastanın solunum iş yükünün çok artması

nedeniyle yorulmuş ve solunum sayısı azalmış olabilir (62, 91, 94, 95).

Çocuklarda DSÖ'ne göre, normal solunum hızları ve takipne ölçütleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri (DSÖ) (96)

Yaş	Normal Solunum Hızı (Solunum sayısı/dakika)	Takipne sınırı (Solunum sayısı/dakika)
0-2 ay	40-60	60
3-11 ay	25-40	50
1 -5 yaş	20-30	40
>5 yaş	15-25	30-20

Solunum güçlüğü bulgularının değerlendirilmesinde; takipne, hipoksemi (oda havasında, nabız oksimetresinde transkutanöz O₂ saturasyonu <%92), solunum iş yükünün artması (göğüste çekilmeler, burun kanadı solunumu, inleme) dikkate alınmalıdır. Solunumsal iş yükünün arttığı hastalarda, özellikle huzursuz ya da laterjik görünümü olan, aktivitesi azalmış çocuklar hipoksemi açısından mutlaka değerlendirilmelidir (67, 80, 84). İlk 2 aydan sonra çocuklarda pnömoni tanısı koymak için, takipne ile birlikte solunum güçlüğünün bulunması gerekir. Çocuklarda pnömoni olup olmadığını değerlendirmede, tek bir klinik bulgunun varlığı yeterli değildir (96). Klinik bulguların birden çok olması tanısal değeri arttırır. Pnömoni tanısı konulan süt çocuklarında (<1 yaş) takipne (SS >50/dk) hipoksemi ile yakından ilişkilidir (97). Burun kanadı solunumu (<12 ay), hipoksemi, takipne, göğüste çekilmeler, 2 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda pnömoni tanısında kullanılan en değerli fizik muayene bulgularıdır (98). Pnömoni tanısında ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde basit klinik semptomlar (genel görünüm, beslenme isteği, solunum sayısı ve göğüste subkostal çekilmeler) duyarlı ve özgül bulgulardır (80, 84).

1.3.4. Tedavi

Pnömoni tedavisinde temel amaç; yeterli oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, etkenin vücuttan temizlenmesi, hastalığın klinik olarak iyileşmesidir. Çocuk hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik tedavisi, hızlı tanısal ve güvenilir testler bulunana kadar hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci bilgileri ve

direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörlerine dayandırılmalıdır. Bu verilere dikkat edilerek hazırlanmış olan pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine uyulması morbidite ve mortaliteyi azaltır (80, 84, 90).

Tablo-3: Toplum kökenli pnömonilerde antibiyotik tedavisi (80)

Yaş	Ayaktan tedavi	Hastanede tedavi	
	Pnömoni	Ağır pnömoni	*Çok ağır pnömoni
0-2 ay	Hastaneye yatır	Ampisilin IV + Aminoglikozit	§Ampisilin IV + Sefotaksim ± Aminoglikozit
3 hafta-3 ay	** (C.trachomatis için) Oral makrolid (azitromisin, klaritromisin, eritromisin)	Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (C.trachomatis için)	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (C.trachomatis için)
2 ay-5 yaş	*** Penisilin veya Amoksisilin	***Penisilin G/ Ampisilin-sulbaktam/ amoksisilin- klavulonat/ Sefuroksim #	§Sefotaksim/Seftriakson #
>5 yaş	***Penisilin /Amoksisilin ve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid

* Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral empiyem, pnömosel veya piyopnömotoraks varsa

** Hasta afebril, hipoksemi ve toksisite bulguları yok, ancak boğulur tarzda öksürüğü varsa

*** Olası etken S.pneumoniae ise, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon saptanmışsa

§ Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda, S.pneumoniae suşlarında betalaktam direncinde veya MRSA'ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle

Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle

1.4. Sepsis

Sepsis, enfeksiyonun tetiklediği çeşitli sistemik fizyolojik değişikliklerle seyreden çocuklarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir sendromdur. Amerikan Göğüs

Hastalıkları Doktorları ve Kritik Bakım Kurumu Topluluğu (ACCP/SCCM) 1992 yılında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, ağır sepsis ve septik şok konularında tanımlar ve sınıflamalar geliştirmiştir (99). San Antonio, Texas (ABD)'de Şubat 2002'de yapılan Uluslararası Pediatrik Sepsis Birlikteliği toplantısında pediatrik yaş gruplarına göre sepsis kriterleri ve tanımları belirlenmiştir. Başka bir çalışmada 2005 yılında çocuklarda organ disfonksiyonu ve sepsis tanımlamaları yeniden geliştirilmiştir (100). Bu tanımlar, hastalığın şiddetini belirlemede, tedaviye cevabın takibinde, klinisyenler ve araştırmacılar arasında dil birliğinin sağlanmasına da önemli katkıda bulunmuştur.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu; vücudun enfeksiyöz nedenlere veya başka bir patolojik uyarıya (travma, yanık, pankreatit gibi) karşı geliştirdiği klinik yanıttır.

SIRS tanısı konulabilmesi için aşağıdaki dört bulgudan en az ikisi (vücut sıcaklığı veya lökosit sayısının anormal olması durumundan herhangi birisinin mutlaka olması şartıyla) olmalıdır (99, 101)

1.Vücut ısısının $>38,5^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$ olması

2.Taşikardi (Eksternal uyarı, kronik ilaçlar veya ağrılı uyarı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre >2 SS olması ya da (5-4 saat içinde açıklanamayan nabız artışı) veya 1 yaş altı çocukta bradikardi (vagal uyarı, beta-bloker kullanımı ya da doğuştan kalp hastalığı olmadan ortalama kalp hızının yaşa göre <10 persantil olması ya da yarım saatte kalp hızında açıklanamayan düşme) olması

3.Takipne (solunum sayısının yaşa göre >2 SS olması) ya da nöromusküler hastalık veya anesteziye bağlı olmayan, akut gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacı olması

4.Lökosit sayısının yaşa göre yüksek ya da düşük olması (kemoterapiye bağlı sekonder lökopeni hariç) veya $>10\%$ 'dan fazla genç nötrofil (band formu) olması.

1.4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Çocuklarda sepsis, süt çocuklarında (5.2/1000) daha ileri yaştaki çocuklara göre (0.2/1000) daha sık görülmektedir (102). Çocuklarda sepsise bağlı ölüm oranları 1960'lı yıllarda %97 iken 1990'lı yıllarda %9'a düşmüştür (103, 104). Sepsis nedeni ile ABD'de her yıl yaklaşık 4300 çocuk (tüm çocuk ölümlerinin %7'si) kaybedilmektedir (102). İngiltere'den ise ağır sepsis tanısıyla yoğun bakıma alınan çocuk hastalarda %17 mortalite oranı bildirilmiştir (105).

Ülkemizde yeterli veri yoktur, ancak ABD'ndeki oranlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100,000 civarında sepsis görülmesi gerektiği söylenebilir. Ülkemizde 7 yıllık bir dönem süresince hastanede yatan hastalar arasında yapılan bir çalışmada, gram

negatif sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (106). Çalışmaya alınan hastalarda gram negatif bakterilerle gelişen sepsis olduğu kabul edilirse ve aynı sayı da gram pozitif bakterilerle sepsis geliştiği varsayılırsa tüm oranın yaklaşık 8/1000 olduğu söylenebilir (107).

1.4.2. Etyoloji

Sepsis etkenleri; altta yatan hastalık, çocuğun yaşı, enfeksiyonun toplum veya hastanede kazanılmış olması ve hastanın immün durumu ile farklılık gösterir. Yenidoğan bebeklerde en sık görülen etkenler; gram negatif enterik basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), B grubu streptokok ve *Listeria monocytogenes*'dir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b, *Neisseria meningitidis* yenidoğan döneminden sonra görülen toplum kaynaklı sepsisin en sık nedenleridir. Bir-üç ay arası yaş grubunda görülen sepsis ajanları ise hem yenidoğan döneminde hem de yenidoğan dönemi sonrasında görülen etkenler olabilir (101, 108, 109).

Hastaneden kazanılmış sepsislerde görülen ajanlar hastanın yattığı hastaneye ve hastane içinde bulunduğu üniteye, hastanın primer hastalığına ve yapılan girişimlere göre değişiklik gösterir. Koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus*, enterokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *acinetobacter* türleri ve *kandida* türleri hastane kaynaklı sepsiste en sık karşılaşılan etkenlerdir (108, 110).

Sepsise neden olan ajanlar altta yatan hastalığa göre de değişiklik gösterir. *S. pneumoniae* ve *salmonella* türleri dalağı olmayan veya dalak fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda daha sık görülmektedir. Meningokok enfeksiyonları ve meningokok sepsisi sıklığı kompleman sisteminde eksikliği olan hastalarda artmıştır. Nefrotik sendromu olan hastalarda *S. pneumoniae* enfeksiyonlarına bağlı sepsis riski artmıştır. Nötropenik hasta grubunda gram negatif bakteri (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*), gram pozitif bakteri (koagülaz negatif stafilokoklar, hemolitik streptokoklar) ve mantar (*kandida*) sepsisleri görülebilir (108, 109).

1.4.3. Tanı

Sepsis tanısı konulabilmesi için hemokültürde mikroorganizmanın üremesi gerekmez klinik bulguların olması yeterlidir. Tanıyı desteklemek amacıyla laboratuvar bulgularından faydalanılır. İnflamasyon derecesini belirlemek ve takip etmek için; tam kan sayımı, lökosit formülü, çomak/nötrofil oranı, C-reaktif protein ve plazma prokalsitonin düzeyi kullanılmalıdır. Bu tetkiklerin yüksek olması sepsis tanısını destekler, ancak kesinleştirmez; normal olmaları da sepsisi dışlamaz. Sepsis kliniği temelde enfeksiyonların neden olduğu

sistemik inflamasyon tablosudur. Sepsis tanısı düşünölenlerde benzer kliniği oluşturabilecek diğer hastalıklar daima akılda bulundurulmalıdır (Tablo-4).

Tablo-4: Sepsis ile karışan hastalıklar

-
- Doğumsal metabolik hastalıklar
 - Zehirlenmeler
 - PDA'nın kapandığı PDA bağımlı doğumsal kalp hastalıkları
 - Pankreatit
 - Asidoza yol açan durumlar (Diabetes mellitus, renal tübüler asidoz gibi)
 - Cerrahi karın sendromları (İnvajinasyon gibi)
 - Yanık
 - İskemi ve reperfüzyon hasarı
 - Hematolojik maligniteler
 - Bazı kollajen doku hastalıkları (Sistemik lupus eritematozis gibi)
-

1.4.4. Tedavi

Sepsis ve septik şok mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Mortaliteyi azaltan en önemli faktör erken tanı konulması ve erken dönemden itibaren tedavinin etkin bir şekilde yapılmasıdır. Antibiyotik ve destek tedavisi, sepsis ve septik şok tedavisinin iki ana başlığıdır (111).

Hastanın yaşı, muhtemel enfektif ajan, enfeksiyon kaynağı ve tipine (toplum veya hastane kaynaklı olması) ve klinik özelliklerine göre antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanır ve kültür sonuçlarına göre yeniden düzenlenir (Tablo-5). Fakat kültürde üreme olmaması durumunda hastanın klinik cevabına ve ilaç yan etkilerine göre tedavi yeniden düzenlenebilir.

Hastane kaynaklı sepsislerde antibiyotik seçiminde hastanın takip edildiği servisin bakteriyel florası ve duyarlılık paterni dikkate alınmalıdır. Toplum kaynaklı metisiline dirençli *S. aureus* şüphesinin yüksek olduğu yerlerde ampirik olarak antistafilokokkal tedavi (örneğin vankomisin) başlanmalıdır (112).

Tablo-5: Sepsis ön tanısı olan hastalarda ampirik tedavi için önerilen antibiyotikler (112)

Yaş veya Klinik Durum	Antibiyotik Tedavisi
Yenidoğan (Toplum Kaynaklı)	Ampisilin+gentamisin veya sefotaksim
Yenidoğan (Nozokomiyal)	Vankomisin+gentamisin veya seftazidim
Çocuk (Toplum Kaynaklı)	Seftriakson veya sefotaksim+vankomisin
Çocuk (Nozokomiyal)	Vankomisin+aminoglikozid veya antipsödomonal penisilin veya seftazidim veya karbapenem
Deri veya yumuşak doku tutulumu (Toplum Kaynaklı)	Semisentetik penisilin ve/veya klindamisin ya da vankomisin
Herpes simpleks virüs	Asiklovir

Sepsis hastalarında destek tedavisi; hava yolu bakımı, solunum desteği, dolaşım desteği, metabolik bozuklukların tedavisi ve ortaya çıkan organ/sistem bozukluklarının düzeltilmesi gibi temel yaşam desteği tedavilerinden oluşur.

1.5. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Derin deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE), hem klinik tutulum, hem sistemik belirtiler, hem de tedavi açısından yüzeysel enfeksiyonlardan farklıdır. Bu enfeksiyonlar, deri tutulumunun yanı sıra fasyalara ve kas kompartmanlarına da yerleşebildiği için yıkıcı ve kalıcı hasar bırakabilen enfeksiyonlardır. Ayrıca erken tanı ve uygun tedavi yapılmazsa fatal seyredebilir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla sekonder enfeksiyon olarak gelişirler. Bir primer enfeksiyonun yayılması veya tedavisiz bırakılması ya da travma ve cerrahi girişim sonrası ortaya çıkar. Monomikrobiyal (streptokoksik ve nadiren stafilokoksik) ya da polimikrobiyal (karışık aerop-anaerop floradan köken alan) olabilirler.

1. Ciddi ve sürekli ağrı,
2. Derin kan damarlarının oklüzyonuna bağlı büller,
3. Deri nekrozu ya da ekimotik görünüm,
4. Palpasyonla ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen gaz oluşumu,
5. Eritemli alanla çevrili ödem,
6. Kütanöz anestezi,
7. Sistemik toksisite belirtileri (ateş, lökositöz vs.),
8. Antibiyotik tedavisine rağmen hızlı yayılım.

1.5.1. Tedavi

Deri ve yumuşak dokunun bakteriyel enfeksiyonları, lokal yara bakımı ve oral antibiyotiklerle ayaktan takip ve tedavi edilebilen yüzeysel piyodermiden, cerrahi debridman ile birlikte uygun antibiyotik tedavisi verilmediğinde ölümcül seyredebilen nekrotizan fasiitler gibi çok ciddi seyirli bir dizi enfeksiyonu içerir. Bu enfeksiyonların takibinde aşağıdaki bilgilerin göz önünde tutulması uygun olur:

1.Toplum kaynaklı DYDE'lerden en sık izole edilen bakteriler *S. aureus* ve β -hemolitik streptokoklardır. Geçmiş dönemlerde bu enfeksiyonlar antistafilokoksik penisilinler, birinci kuşak sefalosporinler veya makrolidler ile başarıyla tedavi edilirken, son yıllarda toplum kökenli *S. aureus*'larda dahi metisilin direnci dikkat çekecek kadar artmıştır. Bu yüzden her merkez, kendi MRSA ve makrolide dirençli *S. pyogenes* oranlarını göz önüne alarak ampirik tedavi rejimlerini düzenlemelidir.

2.Ülkemizde komplike DYDE'lere yol açan bakterilerin gerçek insidansı bilinmemektedir. Ancak veriler tüm dünyada grup A β -hemolitik streptokoklara bağlı nekrotizan enfeksiyon oranlarında ciddi bir artışı göstermektedir. Grup A β - hemolitik streptokok enfeksiyonları, rutinde duyarlılığının çalışılmamasına rağmen, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle ciddi olarak takip edilmelidir (113).

1.6. Bakteriyel Tonsillofarenjit

Akut tonsillofarenjitlerin etiolojisinde grup A beta hemolitik streptokoklar çocuk hastaların % 15-30' unda, erişkinlerin ise yaklaşık %10'unda bakteriyel etkenler arasında ilk sırada yer alır. Grup A beta hemolitik streptokokların neden olduğu tonsillofarenjitin inkübasyon süresi 2-4 gündür. Hastalarda ani başlayan üşüme-titremeyle birlikte ateş, boğaz ağrısı, halsizlik ve baş ağrısı görülür. Ateş ilk 12 saatte başlar, 40 C°' ye kadar yükselebilir ve 1-4 gün devam eder. Çocuklarda bulantı, kusma, yutma güçlüğü ve karın ağrısı sıklıkla eşlik eder (114, 115). Burun akıntısı, ses kısıklığı, öksürük ve konjonktivit gibi belirtilerin olması daha çok viral tonsillofarenjiti düşündürür. Hastaların 1/3' ünde tonsiller büyüktür, yarısında ise tonsillerde membran saptanır (116). Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonu düşünülen hastanın farenksi hiperemiktir ve tonsiller üzerinde yamalı gri-beyaz renkte eksüda ve döküntü vardır (117). Hastalığın en önemli bulguları, boyunda lenfadenomegali olsun ya da olmasın tonsillerde ve tonsil pililerinde, yumuşak damakta peteşi ve foliküler eksudasyondur. Ancak bu bulgular streptokoklara bağlı tonsillofarenjit tanısı koydurmayıp diğer viral tonsillofarenjitlerde de görülür (118). Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının neden olduğu klinik durumlar Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonları

Mukozal yüzeylerde	• Tonsillofarenjit • Otit • Sinüzit • Vajinit
Deri	• İmpetigo • Kızıl
İnvaziv Enfeksiyonlar	• İzole bakteriyemi • Fokal enfeksiyonlar

1.6.1. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanıdaki en önemli nokta viral tonsillofarenjitlerin GAS'a bağlı tonsillofarenjitlerden ayırmak ve gereksiz antibiyoterapi kullanılmasını engellemektir. Viral ve bakteriyel tonsillofarenjit ayırımı için klinik bulgular ve fizik muayene ile bazı ipuçlar elde edilse bile, özellikle çok tipik olmayan olgularda bu yolla ayırıcı tanı yapmak her zaman mümkün olmamaktadır (119). Hem bakteriyel, hemde viral enfeksiyonların seyrinde akut faz reaktanlarda artış görülür ve non spesifiktir. Boğaz kültürü ve/veya hızlı antijen testi ile akut tonsillofarenjitli olgularda GAS enfeksiyonu olup olmadığını gösterilebilir (120). Boğaz kültürü, akut GAS tonsillofarenjiti tanısında altın standarttır. Boğaz kültüründe sürüntü örneği tonsiller ve posterior farenksten iyice bastırılarak uygun şekilde alınır ve çalışılırsa duyarlılığı %90-95'tir ve 24-48 saatte sonuçlanır (121). Grup A beta hemolitik streptokoklara bağlı tonsillofarenjit tanısında kullanılan bir diğer test hızlı antijen testidir. Hızlı antijen test 1-2 dakikada sonuç verir ve sensitivitesi $\geq$ %95, spesifitesi %80-90' dır (122, 123). Kültür pozitif olguların %15-20' sinde hızlı test negatif sonuç verir. Hızlı antijen testi negatif olanlardan boğaz kültürü alınmalıdır. Grup A beta hemolitik streptokok farenjiti düşünülen hastalarda hızlı antijen testi yapılmalı ve test sonucu pozitif ise kültür alınmadan antibiyotik tedavisi başlanmalı, hızlı antijen testi negatif ise kültür alınıp sonucuna göre tedavi verilmesi önerilmektedir (121, 122). Grup A beta hemolitik streptokoklara bağlı tonsillofarenjit ile viral tonsillofarenjit karşılaştırılması Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7: GAS'a bağı tonsillofarenjit ve viral tonsillofarenjitin karşılaştırılması

Özellik	Klasik GAS	Viral
Mevsim	Geç kış ve erken ilkbahar	Her mevsim
Yaş	Pik: 5-15 yaş	Tüm yaşlar
Semptomlar	Erken başlangıç Boğaz ağrısı, ciddi olabilir Baş ağrısı Karın ağrısı, bulantı, kusma	Boğaz ağrısı, genelde hafif ateş değişkendir Miyalji, atralji EBV ve influenza ile olan karın ağrısı
Bulgular	Farenjiyel eritem ve eksüda Ağrılı, büyümüş anterior servikal lenf nodları Palatal peteşiler Tonsiller hipertrofi Kızıl döküntüsü Öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı ve konjuktivit yoktur	Genelde eksüda yoktur Bazılarında ülserasyon olabilir Genelde minör, ağrısız lenfadenopati Karakteristik ekzantemler Döküntü etkene göre değişir Öksürük, rinit, ses kısıklığı ve konjuktivit eşlik edebilir

1.6.2. Tedavi

Grup A beta hemolitik streptokoklar antibiyotik tedavisi gerektiren tek tonsillofarenjit etkenidir ve diğer etkenlerin büyük çoğunluğunu virusler oluşturmaktadır ve semptomatik tedavi gerektirir. Grup A beta hemolitik streptokoklar tonsillofarenjitinde antibiyotik tedavisinin amacı; peritonsiller, retrofaringeal abse, otitis media, servikal adenit, sinüzit gibi süpüratif komplikasyonların önlenmesidir. Ayrıca akut romatizmal ateş (ARA) ve akut poststreptokokkal glomerulonefrit (APSGN) gibi nonsüpüratif komplikasyonları önlenmesi, hastalık süresinin kısaltılması, bulaştırıcılığın azaltılması ve rekürenslerin önlenmesidir (121, 124-126). Halen GAS'larda penisilin direnci saptanmamıştır bu nedenle ilk seçenek tedavi penisilin grubu antibiyotiklerdir. Akut romatizmal ateş oluşumunu önlenmesi için semptomların başlamasından sonraki on gün içinde penisilin tedavisine başlanması gerekir. Tedavi tek doz benzatin penisilin G veya 10 gün süre ile oral penisilin olarak önerilir (118,

122, 124). Penisilin alerjisi olanlarda eritromisin kullanılabilir. Grup A beta hemolitik streptokok tonsillofarenjiti tedavisinde kullanılan diğer antibiyotikler ampisilin, sefaklor, sefprozil, sefuroksim aksetil, sefpodoksim proksetil, sefdinir ve lorakarbefdir (127-132). Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarında oral penisilin tedavisinden sonra %6-38 oranında başarısızlık olduğu bildirilmektedir. Tedavi başarısızlığının başlıca nedenleri; antibiyotiklerin uygun sürede ve doz aralığında kullanılmaması, boğaz florasında bulunan H. influenzae, stafilokoklar ve anaerobların salgıladıkları beta-laktamazların etkisi ile penisilin parçalanması, antibiyotiğe tolerans gelişmesi veya kronik GAS taşıyıcılığıdır. Streptokok enfeksiyonları tedavisinde sulfonamidler, kotrimaksazol, kloramfenikol, aminoglikozidler ve tetrasiklinler kullanılmamalıdır (122, 133).

Tablo-8: Streptokokal farenjitte antibiyotik tedavisi

Antibiyotik	Kullanılan Doz	Uygulama yolu	Uygulama süresi
Penisilin V	<27 kg, 3x250 mg/gün ≥27 kg, 3x500 mg/gün	Ağız yolu ile	10 gün
Benzatin Penisilin G	≤27 kg, 600 000 IU ≥27 kg, 1 200 000 IU	Kas içine	Tek doz

Penisilin alerjisi olanlarda

Eritromisin estolat	20-40 mg/kg/gün, 2-4 doz	Ağız yolu ile	10 gün
Eritromisin etilsüksinat	40 mg/kg/gün, 2-4 doz	Ağız yolu ile	10 gün

1.7. Bakteriyel Gastroenteritler

Bakteriler gastrointestinal floranın büyük bir kısmını oluştururlar. Bacteroides, Clostridia, Peptostreptokok ve Peptokok gibi anaerob bakteriler bunların büyük çoğunluğu oluştururken, geri kalan az bir kısmı ise, E. coli, Klebsiella, Proteus ve Enterokoklar gibi aerob bakteriler oluşturur. Doğal floranın patojen bakterilerin kolonizasyonunu önlemede önemli bir görevi vardır ve doğal flora bozulduğunda patojen mikroorganizmalar bağırsaklara yerleşerek ishal tablosu oluşturabilir.

Bakteriyel ishaller ülkemizde ve benzer iklim koşullarındaki bölgelerde daha çok yaz aylarında görülürler. Temizliğe yeterince dikkat edilmemesi, temiz içme suyu kaynaklarının, kanalizasyon sisteminin ve genelde halkın sosyoekonomik düzeyinin düşük olması bakteriyel ishallere zemin hazırlamaktadır. *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri, *E. coli*, *Yersinia* türleri gelişmiş ülkelerde sporadik ishallerin en sık görülen etkenleridir (135, 136).

1.7.1. Shigella

Gram negatif, çomak şeklinde, fakültatif anaerop, flajilsiz, kapsülsüz bakterilerdir (136). Klinik olarak hastalık oluşturulabilen 4 türü; *S.dysenteriae*, *S.flexneri*, *S.sonnei*, *S.Boydii* olarak sayılabilir. Shigellanın esas virulans özelliği barsak epiteline invazyon göstermesidir (137).

Shigellaya bağlı hastalığın kuluçka dönemi 2-4 gündür, fakat 7 güne kadar da uzayabilir. Hastalık en çok 5 yaş ve daha küçük çocuklarda görülür (138). Ortaya çıkan klinik durum az ama sık dışkılama, tenezm, dışkıda kan ve mukus bulunmasıyla dikkat çeker (137). Çok az sayıda (10-100) organizma hastalık oluşturabilir. *Shigella* insandan insana rahatlıkla bulaşabilmektedir (136). *Shigella* toksinin nörotoksik özelliğinin olması nedeniyle çocuklarda konvülziyonlar sıklıkla görülür (139). Hastalığın kesin tanısı; dışkının makroskopik, mikroskopik, bakteriyolojik olarak incelenmesi ve dışkı kültüründe etkenin üretilmesi ile konur.

Hastanın sıvı elektrolit kayıpları, hastanın durumuna göre, oral rehidratasyon sıvısı (ORS) veya intravenöz uygulamalarla düzeltilmelidir. Shigellada antibiyotik tedavisi klinik iyileşmeyi hızlandırdığı gibi taşıyıcılık süresini de kısaltır. Dirençli suşlar nedeniyle antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre antibiyotik seçimi yapılmalıdır. En sık kullanılan ilaç 5 gün süre ile trimetoprim-sülfometoksazol (TMP-SMX) 10 mg/kg/gün dozundadır. Son yıllarda aşırı kullanıma bağlı olarak bu ilaca karşı %50'lere varan oranlarda direnç ortaya çıkmıştır. Dirençli vakalarda kloramfenikol, ampisilin, seftriakson gibi antibiyotikler kullanılmaktadır (140).

1.7.2. Salmonella

Salmonella'lar ağız yoluyla temiz olmayan su ve yiyeceklerle alınarak mideye gelirler ve mide asidine duyarlıdırlar. Bakteriyel ajanın bağırsak cidarından girişinin engellenmesinde sekretuar Ig A ve mukus tabakası rol oynar. *Salmonella*da kanlı ve mukuslu dışkılamaya yol açan neden mukozaya invazyon ve enflamasyondur. Tifo, paratifo ve septisemi geçirenlerde humoral ve hücrel immünite gelişir. Bu antijenlerine karşı gelişen salgısal Ig A ve hücrel

başışıklık korunmada önemli rol oynar.

Hastalığın genel kliniği 6-72 saatlik (ortalama 24 saat) bir kuluçka döneminden sonra bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, ateş (38,5°C-39°C), ishal ve karında hassasiyet şeklinde görülür. Hastanın dışkısı genellikle kanlı değildir, fakat gizli kan pozitifdir. Eğer mezenterik lenfadenit gelişirse karın ağrısı artar ve klinik durum appendisite benzer (141, 142). Salmonellaya bağlı ishal düşünülen her hastaya antibiyotik tedavisi rutin olarak uygulanmamalıdır. Antibiyotik tedavisi; üç aylıktan küçük bebeklerde, immün yetmezlikli hastalarda, bakteriyemi ve sistemik hastalık riski artmış olanlarda kullanılmalıdır.

Kesin tanı bakterinin izole edilmesi ile konur. Etkeni kemik iliği, kan, idrar ve dışkı örneklerinden yapılan kültürlerde üretmek mümkündür. Dışkı kültürü birkaç kez tekrarlanması durumunda üreme oranı %90' a ulaşabilir. Tifo da serolojik yöntemlerle de *S. typhi* antijenlerine karşı gelişmiş antikorların saptanması mümkündür. Gastroenterit tablosunda çoğunlukla antikor cevabı saptanmaz (143, 144).

1.7.3. *Campylobacter Jejuni*

*Campylobacter*ler, çok sayıda ülkede gastroenterit etkenleri arasında ilk sıralarda yer alır. Gelişmekte olan ülkelerde kontamine su ve gıda tüketimine bağlı olarak yenidoğan döneminde görülen ishal vakalarında dışkı örneklerinden en sık izole edilen mikroorganizmalar *campylobacter* türleridir. Kaynak olarak vahşi ve evcil hayvanların (kümes hayvanları, kuş, sığır, domuz, keçi, köpek, kemiriciler) gastrointestinal sisteminde kommensal olarak saptanmaktadır. *Campylobacter jejuni* enteriti endüstrileşmiş ülkelerde salmonella ve shigella enteritinden daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde daha çok asemptomatik enfeksiyon şeklinde geçirilir. *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu endüstrileşmiş ülkelerde, bir yaş altı çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu enfeksiyon 0-5 yaş arasındaki ishallerde daha sıktır. Hastalar arasında cinsiyet ayrımı olmayıp eşit oranda görülmektedir (145, 146).

Campylobacter türlerinin insanlara bulaş şekli en fazla fekal-oral yolla olmaktadır. Ağız yoluyla alınmasından sonra enfeksiyona neden olup olmayacağı ve inkübasyon süresi, alınan bakterinin miktarına, virulansına ve konağın duyarlılığına bağlı olarak 18 saat-8 gün arası farklılık gösterir. Mikroorganizmanın bağırsağa tutunmasını takiben bakteriyel endotoksin oluşumu ile sulu dışkılama gelişir. Dışkıda lökositlerin varlığı ile giden enflamatuvar ishal, bakterinin bağırsak duvarına invazyonu ve mukozasında proliferasyonu sonucu ortaya çıkar (147). *Campylobacter* enfeksiyonuna bağlı gastroenterit tablosu, hafiften şiddetliye değişkenlik gösteren, birkaç gün veya hafta süren, ateş, karın ağrısı ve ishal

semptomları ile kendini gösterir. *Campylobacter jejuni* enteritinde ishal kanlı veya kansız olabilir.

Diğer ishallerde olduğu gibi *campylobacter* enteritinde de sıvı ve elektrolit kayıplarının yerine konması, tedavinin esasını oluşturur. Kendi kendini sınırlayıcı bir enfeksiyondur ve antibiyotik tedavisi genellikle önerilmemektedir. Yüksek ateşi, kanlı ishali olan; dışkılama sayısı günde 10'un üzerinde veya ishali bir haftadan uzun süren olgularda antibiyotik tedavisi gerekebilir. Tedavide makrolid grubu antibiyotikler (eritromisin 20-40 mg/kg/gün 7-10 gün veya Azitromisin 1.gün 10 mg/kg/doz tek dozda sonra 4 gün 5 mg/kg/doz tek doz veya 3 gün 10 mg/kg/doz tek doz) kullanılabilir. (147, 148).

1.7.4. Escherichia Coli

Escherichia colinin ishal etkeni olan tipleri; enterotoksijenik, enteropatojenik, enterohemorajik, enteroinvazif ve enteroagregatif *e.coli* olarak sayılabilir (149).

Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC); İnce barsak mukozasına invaze olmadan kolonize olur. Bunun neticesinde barsak duvarında bir değişiklik olmaksızın bol, sulu, kan ve mukus içermeyen bir ishal ortaya çıkar (135). Oluşturduğu ishal tipik olarak sulu, hafif (15gün) ve kendini sınırlayıcıdır. Karında kramplar kliniğe eşlik edebilir. Ancak bebeklerde dehidratasyona yol açabilir (138).

Enteroinvazif *E.coli* (EIEC); shigella gibi barsak epitelinde lezyon oluşturarak dizanteri benzeri hastalık yapan mikroorganizmalardır (149). Sonuçta karın ağrısı, tenesmus, kanlı-mukuslu olabilen dizanteriform bir ishal oluşturur. Hastalar sıklıkla ateşlidir ve dışkıda lökosit görülebilir(138).

Enterohemorajik *E.coli* (EHEC); hemorajik kolit, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve ishal sonrası trombotik trombositopenik purpura ile ilişkilidir. Shiga toksini üreten *E. Coli* O157: H7, bu tipin prototipi olup en tehlikeli üyesidir. Enterohemorajik *E.coli* (EHEC) ile gelişen ishal genellikle kansız başlar, daha sonra gizli veya massif kanlı ishale ilerler. Hastalarda şiddetli karın ağrısı tipiktir. Ateş nadir olarak görülür. Ağır enfeksiyonlar hemorajik kolite neden olabilir (138). Enterohemorajik *E.coli* bağlı gastroenterit geçiren hastaların %13'ünde HÜS görülür (150).

Enteropatojenik *E.coli* (EPEC); *e.coli* O157: H7 gibi ince barsak mukozasına yapışır. İshali suludur ve çoğunlukla dehidratasyon ile ölüme yol açacak kadar ciddidir (138). Gelişmekte olan ülkelerde infant ishali ve mortalitesinin özellikle iki yaş altında önemli bir sebebidir (141).

Enteroagregatif E.coli (EAEC); bu suşlar doku kültüründeki Hep-2 hücrelerine yapışma özelliği gösterdiğinden bu adla anılmaktadır. Bu gruptaki mikroorganizmaların bazıları patojen değildir. Hastalık oluştuğunda belirgin sıvı kaybına ve dehidratasyona yol açan sulu ishal ile seyreder. Kusma veya kanlı dışkılama çok nadirdir. Uzayan ishale neden olabilir ve şiddetli kolik tarzında karın ağrıları 2-4 hafta sürebilir (149). Çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde infant ve küçük çocuklarda ishallere yol açsa da, tüm yaş gruplarını etkileyebilir (138).

Etyolojik nedene bağlı olmaksızın akut ishallerde tedavi yaklaşımındaki amaç öncelikle sıvı-elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıdır. Daha sonra sırasıyla beslenme dengesinin yeniden kurulması ve etyolojik ajana karşı spesifik tedavi gelir. Escherichia coli enteritinde çoğunlukla antibiyotik kullanımı gerekir. EPEC'e bağlı ishallerde gentamisin 5-7.5 mg/kg/gün, EIEC'e bağlı ishallerde ise TMP-SMX 10 mg/kg/gün veya ampisilin 100 mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir.

2. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli yere sahip olan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (151). D vitamini mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviyole (UV) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (Vitamin D2) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UV ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (Vitamin D3) ortak adıdır. Vitamin D2 ve Vitamin D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olup ve eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir (151, 152).

2.1. D vitamini kaynağı ve sentezi

D vitamini'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve diyetle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Besinlerle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilirler. Barsaklardan emilen vitamin D2 ve vitamin D3 spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar (153). D vitamini yönünden zengin besinler; somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz ve su teresi olarak sayılabilir. Ancak hiçbir besin günlük D vitaminin tamamını karşılayacak

kadar D vitamini içermez (151, 154). Anne sütü yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir, bu miktar günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamaz (155).

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınların etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder (156). Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B (UVB) ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (157). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir (158).

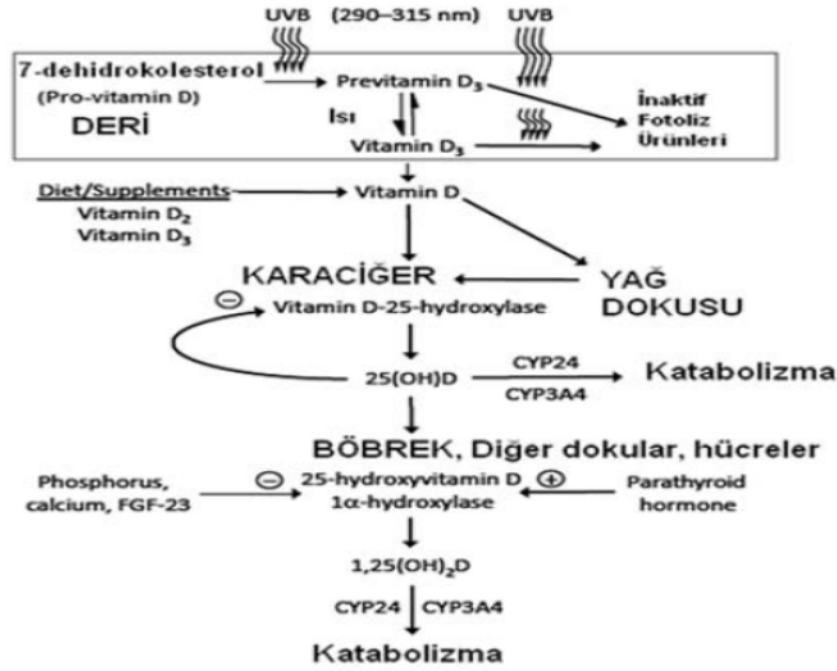
Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen diğer bir faktör ise melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nmol dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin pro vitamin D3'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşlenmeleri gerekmektedir (151, 154).

2.2. D vitamini metabolizması

Vitaminler genel olarak vücutta üretilemeyip dışarıdan alınması gereken ve çeşitli enzim tepkimelerinde bir yardımcı gibi rol oynayan bileşiklerdir. D vitamini ise diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta yapılabilen bir vitamindir (159). D vitamini vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır:

1) Vitamin D3 veya kolekalsiferol (güneş ışığı veya ultraviyole ışını etkisiyle deride yapılan şekli),

2) Vitamin D2 veya ergokalsiferol (güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleri ve yiyeceklerle alınan şekli).



Şekil-1: D Vitamini Metabolizması

Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004;29(12):664-73 makalesiden uyarlanarak Türkçe'ye çevrilmiştir (163)

Deride yapılan veya besinlerle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak inaktiftir. Dolaşım sistemindeki D vitamini vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) dönüşmektedir. 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşım sistemindeki D vitamininin en büyük kısmı 25(OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda tutulan vitamin D ile bir denge halindedir. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. Bu nedendir ki vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüştürülmesi gerekmektedir. D vitaminin aktif formu 1,25(OH)₂D vitaminidir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-(OH)D'nin, 1,25(OH)₂D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. D vitamini sentezinde anahtar rol oynayan enzim 1 alfa hidroksilaz'dır (157, 160-162). 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor- 23 (FGF- 23) rol oynar.

progresyonunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (165).

Vitamin D etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta “1,25(OH)₂D-VDR-RXR“ birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (VDRE=Vitamin D responsive element) olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (166, 167).

Vitamin D reseptör gen polimorfizmi; VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (168).

2.4. D vitaminin kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri

Vitamin D'nin birçok fonksiyonu olmakla birlikte, özellikle sağlıklı, mineralize bir iskeletin sürdürülebilirliğinde kritik öneme sahiptir ve serum kalsiyum dengesi için parathormon (PTH) ile uyum içinde çalışır. Vitamin D kalsiyum ve kemik dengesinin sağlanmasında gerekli olmakla birlikte, D vitamininin osteoblastik kemik yapımı ve mineralizasyonu direkt olarak uyardığı görüşünü destekleyen direkt kanıt yoktur. Kalsiyum dengesinin sağlanmasında önemli olan 3 temel organ; kemik, bağırsak ve böbreklerdir. Vitamin D olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilmektedir. Aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D vitamininin VDR ile etkileşimiyle kalsiyum Emilimi %30-40'a, fosfor Emilimi %80'e çıkmaktadır (169, 170). Bunların sonucunda böbrekte kalsiyumun tübüler geri Emilimi artmakta, böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25(OH)₂D vitamini düzeyini arttırmaktadır. 1,25(OH)₂D vitamini düzeyini artması kemiklerden kalsiyum mobilize etmektedir. Kalsiyumun dengede tutulması çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır (168, 169, 171, 172). Paradoksal görünmesine rağmen, D vitamini osteoklastik kemik yıkım sürecinde de rol oynar (173-176). Vitamin D'nin endokrin rolüne ek olarak hem kemik yapımı hem de yıkımında düzenleyici ayrı bir otokrin veya parakrin rolünün varlığı söz konusudur (177).

2.5. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri

Vitamin D reseptörü beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerinde (olgunlaşmamış timositler, olgunlaşmış sitotoksik T lenfositler ve yardımcı T lenfositlerde) bulunmaktadır. Bu reseptör D vitamininin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitaminine yanıt vermektedirler (157, 178). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler (157, 179). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya Mikobakteriyum Tüberkulozise maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimi Mikobakterium Tüberkulozis ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan kathepsidin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (180). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini renin sentezini inhibe eder, insulin üretimini artırır ve myokard kontraktilitesini artırır (181).

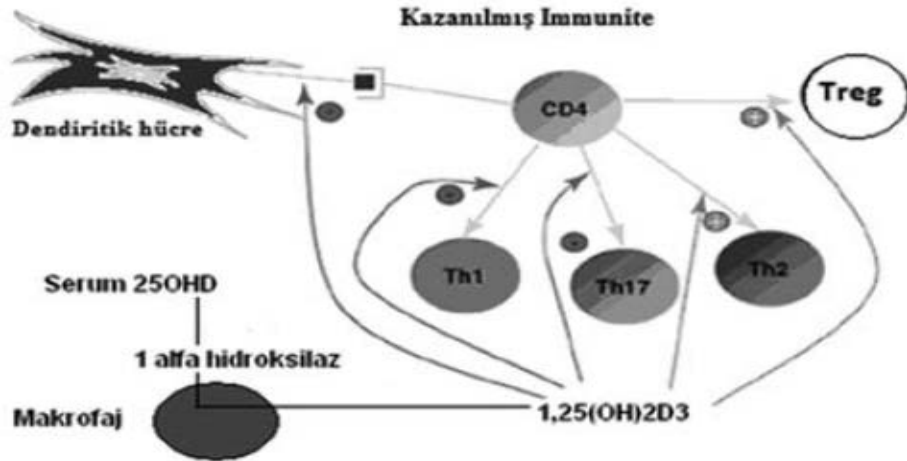
$25(\text{OH})\text{D}$ vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı ölüm oranları da yüksektir (182, 183). Vitamin D yüksek olanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (184). Güneş ışınına maruziyeti fazla olan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmıştır. Malign melanoma gelişenlerde ölüm oranı, güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmıştır (185, 186). D vitamini yetersizliği olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabet sıklığının arttığı bildirilmektedir (187-190). Hipertansiyon tanısıyla takipli hastalarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca haftada 3 defa UV B ışına maruz kalınmasının serum $25(\text{OH})\text{D}$ vitamin düzeyini yaklaşık %80 arttırdığı ve kan basıncını normalleştirdiği gözlenmiştir (191). Yapılan başka bir çalışmada D vitamini yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlenmiştir (192, 193). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamini yetersizliğini önlemenin ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyurmanın, yaşamın ilerleyen dönemlerinde zihinsel fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (194). Kırsal bölgelerde yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hisiltılı hastalık insidansında artış olduğu gösterilmiştir (195).

2.6. D vitamini ve immün sistem

D vitamini hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtı düzenler. Doğal immün yanıtı (monosit/makrofajların antimikrobiyal aktivitesi ve antijen sunumu) artırırken; kazanılmış

immun yanıtı (T ve B hücre fonksiyonları) baskılar. Son dönemde 1alfa hidroksilaz enziminin ve VDR'nin diğer doku sistemlerinde özellikle immün sistem hücrelerinde saptanması biyolojik etkilerinin daha da kapsamlı olduğunu düşündürmektedir. D vitamininin immün sistem ile ilişkisi periferik kandaki mononükleer hücreler, antijen sunan makrofajlar ve dendritik hücreler üzerinde vitamin D reseptörleri tespit edilince anlaşılmıştır. D vitamini, immün sistemde çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtların dengesinde rol oynamaktadır (196, 197). D vitaminin klinik önemi, çok farklı otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda D vitamini eksikliğinin de birlikte saptanması ile ortaya çıkmıştır. Vitamin D reseptör ekspresyonu sonrası inaktif haldeki CD4⁺ hücrelerin çalışması beş kat artmıştır. Ayrıca 1,25(OH)₂D'nin yardımcı T hücrelerden IFN-gama, IL2 ve IL5 üretimini inhibe ettiği ve IL4 yapımını artırdığı gösterilmiştir.

Vitamin D reseptörünün (VDR) T lenfositlerde yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğu saptanmıştır. En yüksek oranda olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerde bulunmaktadır. Yardımcı T lenfositlerde daha az olmakla birlikte yine de anlamlı oranda VDR bulunur (196-198). D vitaminin otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda, enfeksiyonlarda, kanser profilaksisi ve tedavisi gibi pekçok alanda kullanılabileceği yönünde yeni bilgiler yayınlanmaktadır (199, 200) (Şekil 3-4).

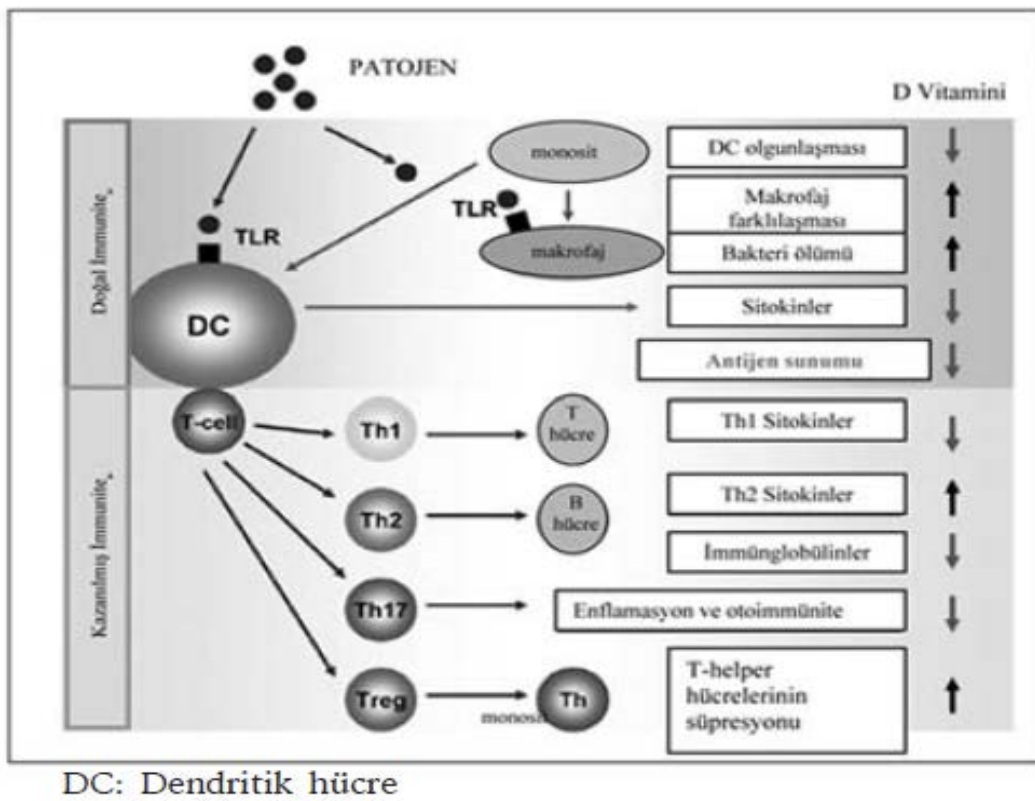


Şekil-3: Aktif D vitaminin immün regulasyon üzerine etkisi

Di Rosa, M. et al. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. Immunology, 2011. 134(2):123-139. makalesinden uyarlanarak Türkçe'ye çevrilmiştir (198)

2.7. D vitamini ve Enfeksiyonlar

D vitaminin çocuklarda enfeksiyonlara yakalanma riskini azalttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle konak savunmasında, inflamasyonda ve bağışıklığın düzenlenmesinde farklı süreçleri modüle ettiği bildirilmiştir (201-203). Natural killer hücrelerinin ve makrofajların fagositik aktivitesinin artmasında, vitamin D ligandlarının artmasının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dahası D vitamini bakteriler, virüsler ve mantarlar tarafından tetiklenen ve makrofajlar tarafından üretilen bir antimikrobiyal peptid olan endojen defencin genleri ve cathelicidin yapımını arttırmaktadır. Bu ürünler ise bakteri üzerinde direkt öldürücü etkiye sahiptir (204).



Şekil-4: D vitamini, immün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim

Di Rosa, M. et al. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. Immunology, 2011. 134(2):123-139. makalesinden uyarlanarak Türkçe'ye çevrilmiştir (198)

2.8. D vitamini düzeyleri

D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂D vitamin ve 25(OH)D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25(OH)D vitamini yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D

vitamin kısımları ayırt edilememektedir (154, 157, 158, 160-162). D vitaminin biyolojik olarak aktif şekli 1,25(OH)₂D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde bulunur. Serum 25(OH)D vitamini seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂D vitamini değerleri etkilenmemektedir (178). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü 3-6 saat kadar kısa ve dolaşan kan düzeyi 25(OH)D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamini yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum emilimi azalır ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. Parathormon salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (157, 162, 205).

D vitamini, PTH ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. Parathormon düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D vitamini düzeyi 15 ng/mL (37,5 nmol/L) altına indiğinde PTH düzeyi arttığı gösterilmiştir. Böylece erişkinlerde eşik değer 15 ng/mL olarak kabul edilmektedir (206, 207). Çocuklarda D vitamini yeterliliği için belirlenmiş bir eşik değer bulunmamakla birlikte, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 11 ng/mL (27,5 nmol/L) altında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (158, 208).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ise 25-OH vitamin D düzeylerini ≤ 5 ng/mL ağır eksiklik, ≤ 15 ng/mL eksiklik, 15-20 ng/mL yetersizlik, 20-100 ng/mL normal, >100 ng/mL fazlalık, >150 ng/mL intoksikasyon olarak belirlemiştir (209).

II. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Nisan 2016- Aralık 2016 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Çalışmamıza Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Servisi'ne akut bakteriyel enfeksiyon tanısı ile yatırılan 2-7 yaş arası çocuklar alındı. Ülkemizde 2005 yılından itibaren T.C. Sağlık Bakanlığı ulusal politikası olarak yenidoğan her bebeğe 1 yaşa kadar günde 400 IU D vitamini kullanması önerilmekte ve 1.basamak sağlık kuruluşlarında bebeği olan ailelere ücretsiz olarak D vitamini damlası verilmektedir. Bazen düzenli D vitamini kullanımı 2 yaşa kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda alt yaş sınırı 2 olarak alınmıştır. Yine adölesan dönemde D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Yaş nedeniyle oluşabilecek yanlıgıları ortadan kaldırmak için çalışmamızda daha kısıtlı bir yaş grubu olan 2-7 yaş arasındaki okul öncesi dönem çocukları çalışma grubumuzu oluşturmuştur. Çalışma grubunu, klinik ve laboratuvar bulguları ile bakteriyel enfeksiyon düşünülerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan ve kültür sonuçlarıyla bakteriyel enfeksiyon varlığı doğrulanarak tedavi edilen, yaşları 2-7 yaş arasında değişen toplam 35 hasta oluşturdu. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, 2 yaş altı, 7 yaş üzeri olan, bilinen herhangi bir kronik hastalığı, karaciğer ya da böbrek yetmezliği, metabolik kemik hastalığı ya da malnütrisyonu olanlar, son üç aydır 25(OH)D vitamini ya da çeşitli vitamin preparatları kullananlar, başvuru öncesi antibiyotik kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, baş çevresi değerleri ve persentilleri, başvuru semptom ve bulguları, verilen tedaviler, tedavi öncesi ve tedavinin 5. gününde bakılan D vitamini, lökosit sayısı (WBC), lenfosit oranları, nötrofil oranları, C-reaktif protein (CRP), platelet (PLT), periferik yaymadaki çomak/parçalı oranı (Ç/P oranı), alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor ve kültür sonuçlarında üreyen mikroorganizmalar hasta izlem formuna kaydedildi.

Aynı dönemde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran herhangi bir kronik hastalığı olmayan, D vitamini desteği almayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu olan 35 sağlıklı çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu. Ailelere yapılacak işlemler ve amacı anlatılarak sözlü ve yazılı izin alındı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 2015-11/01 nolu 24.11.2015 tarihli Etik Kurulu kararı ile onaylandı.

Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu T-667 numaralı tez projesi olarak desteklenmiştir.

1. Verilerin toplanması

Çalışma grubumuzdaki hastalar pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, sepsis ve üriner sistem enfeksiyonlarından oluşmaktaydı.

1.1. Pnömoni tanısı

Pnömoni tanısı klinik belirti ve bulgularla birlikte akciğer grafisinde infiltrasyonların varlığı ile konuldu. Klinik olarak hastalarda ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerin (takipne, göğüste çekilmeler gibi) varlığı arandı. Pnömoni tanısı için DSÖ'nün takipne kriterleri kullanıldı (Tablo 2).

1.2. Üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı

Öksürük, ateş, burun akıntısı, gibi solunum sistemi yakınmaları ile başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ani başlangıç, boğaz ağrısı, ateş >38,5 °C, bulantı, kusma gibi etyolojik etken olarak bakteriyel tonsillofarenjit düşündüren hastalardan boğaz kültürü alındı.

Boğaz kültürü ise; çocuklardan eküvyonla boğaz salgısı alınması her zaman çok kolay olmasa da örnek alırken eküvyon kuvvetlice her iki tonsil ve posterior orofarinks bölgesine sürülerek, bu arada dil bastırılarak alındı. Ağzın anterior bölgelerinde daha az sayıda bakteri bulunur. Ayrıca ağız içi, özellikle tükürük *S.pyogenes*'in üremesini inhibe eden bakterilerle kolonizedir. Bu nedenle dil ve ağız mukozasına temastan kaçınılmaya çalışıldı.

1.3. Akut gastroenterit tanısı

Ondört günden daha kısa bir süre kusmalı veya kusmasız seyreden günde 3 kez veya daha fazla sulu veya normalden yumuşak dışkılaması olanlar AGE olarak kabul edildi. Akut gastroenteriti olan her çocuktan alınan dışkı örnekleri steril, sızdırmaz kapaklı kaşıklı dışkı kaplarına yaklaşık 1 gr olacak şekilde toplandı. Örnekler dışkının varsa kanlı ve/veya mukuslu bölgelerinden alındı. Bu örnekler buz kalıpları arasında en geç iki saat içerisinde laboratuvara taşındı.

1.4. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tanısı

Tutulan cilt bölgesinin muayenesinde, eritem, endürasyon, lenfanjit, krepitasyon, hassasiyet, deri renginde değişiklik, bül varlığı, eksudasyon ve pürülasyon bulgularından herhangi birisi bulunan hastalar deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olarak kabul edildi. Ayrıca lezyonun durumuna göre sürüntü ve yumuşak doku örnekleri alındı.

1.5. Sepsis tanısı

Sepsis tanısı International Pediatric Sepsis Concensus Conferenc'in pediatrik yaş gruplarına göre sepsis kriterleri ve tanımları baz alınarak klinik ve laboratuvar bulgular ile konuldu (100).(tablo-9)

Tablo-9: Sistemik inflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Sistemik inflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): Farklı klinik uyarılara karşı konakta gelişen yanıtı tanımlar. Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı ile tanımlanır:

- Vücut ısısı $> 38^{\circ}\text{C}$ ya da $< 36^{\circ}\text{C}$
 - Kalp hızı > 90 vuru/dakika
 - Solunum hızı > 20 /dakika ya da $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
 - Lökosit sayısı $> 12.000/\text{mm}^3$ ya da $< 4000/\text{mm}^3$ ya da $> \%10$ genç nötrofillerin saptanması
-

Sepsis: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile birlikte klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümanente enfeksiyonun varlığı.

1.6. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı

Üriner sistem enfeksiyonu tanısında kullanılan altın standart uygun teknikle alınmış idrarda (suprapubik aspirasyon, kateter, büyük ve koopere çocuklarda uygun alınmış orta akım idrarı) kültür pozitifliğidir. Genellikle tuvalet eğitimi tamamlamamış çocuklarda öncelikli yöntem kateterizasyonla idrar alınmasıdır. Ancak idrar alınan yöntem ve kültürdeki koloni sayımına göre yorum yapılmalıdır. Piyürisi olan hastalardan idrar kültürü 5 yaş üstü çocuklarda uygun temizlik sonrası orta akım idrar örneği alınarak ve 5 yaş altındaki çocuklarda ise mesane kateterizasyonu ile idrar örneği alınarak gönderildi. Kateter kullanılarak alınan idrar kültüründe $>50000/\text{ml}$, orta akım idrarında $>100000/\text{ml}$ anlamlı bakteriüri olarak kabul edildi. Hastanın idrar sonuçlarına ek olarak laboratuvar tetkiklerinde CRP, ESH, WBC yüksekliğinin eşlik ettiği, klinik fizik muayenesinde ise yüksek ateş, kusma, yan ağrısı kostavertebral açı hassasiyeti gibi üst ÜSE'ü düşündüren bulguları olan hastalar piyelonefrit olarak tanı aldı.

Hastalardan hastaneye yatışlarında tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor, periferik yayma ve kan kültürü için kan örnekleri alındı. Ayrıca antibiyotik tedavisi öncesi çocuğun hastalığına yönelik kültür örnekleri (menenjite yönelik BOS kültürü, gastroenterite yönelik gaita kültürü, ÜSE'a yönelik idrar kültürü, boğaz sürüntü kültürü ve yara yeri sürüntü kültürü) gönderildi. Hastalardan tedavi öncesi alınan kan

örnekleri ile beraber 2 cc kan örneği alınıp 4.000 rpm’de 10 dk santrifüj edilip -80 dereceli 5 gün dolapta saklandı. Kültüründe üremesi olan hastaların saklanan örnekleri analiz öncesi bir gece -20°C’ de bekletildikten sonra +4°C’ ye konularak çözülmeleri sağlandı bu örnekten 25-OH vitamin D düzeyi çalışıldı. Çalışılan bu değer, 25-OH vitamin D tedavi öncesi düzeyi olarak kabul edildi. Bakteriyel enfeksiyon geçirdiği kültür sonuçlarıyla doğrulanan ve bakteriyel pnömoni olan hastalardan tedavinin 5. gününde tam kan sayımı, CRP, periferik yayma ve 25-OH vitamin D için tekrar kan örnekleri alındı.

2. Örneklerin çalışılması

Serum 25-OH vitamin D düzeyi, Beckman Coulter DXI 800 cihazında Kemi Luminesan tekniğiyle çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi. Serum 25(OH)D3 düzeyi Türk Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği’nin verilerine göre ≤ 15 ng/ml ise D vitamini eksikliği, 15- 20 ng/ml D vitamini yetersizliği, 20-100 ng/ml normal D vitamini, >100 ng/ml D vitamini fazlalığı, >150 ng/ml intoksikasyon olarak kabul edilmiştir (230).

Tablo-10: Türk Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği’nin önerdiği çocuk ve adolesanlarda serum 25(OH) D düzeylerine göre tanımlamalar (The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society, Drug and Therapeutics Committee)(230).

25(OH)D (ng/mL)	Tanım
<15	Eksiklik
15-20	Yetersizlik
20-100	Normal
>100	Fazlalık
>150	İntoksikasyon

Serum ALP, kalsiyum, fosfor düzeyleri, Beckman Coulter AU 5800 cihazında ALP ve kalsiyum kolorimetrik test tekniği ile fosfor ise molibdat test tekniği ile çalışıldı. Sonuçlar ALP de ıu/L, kalsiyum ve fosfor da mg/dL olarak verilmiştir.

Total Kan Sayımı (CBC) Mindray BC-6800 markalı cihazda Diagon markalı kitle, kit prosedürüne uygun şekilde çalışıldı.

CRP değerleri Beckman Coulter İmmage 800 markalı cihazda, Beckman Coulter USA marka kitle, kit prosedürüne uygun şekilde çalışıldı. CRP için 0-8 mg/L arasındaki değerler normal kabul edilmiştir.

Kan, BOS ve diğer steril vücut sıvılarının kültürü BACTEC 9240 cihazında (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) otomatik BACTEC yöntemi ile çalışılmıştır.

Mikroskopide gaita örnekleri; eritrosit ve lökositlerin varlığı yönünden incelenmiş. Bakteriyojik olarak, Salmonella, Shigella ve Campylobacter türleri için uygun besiyerlerine ekimler yapılmıştır.

Laboratuvara gönderilen gaita örnekleri %5 koyun kanlı agar (BD), Eosin Metilen Blue (EMB) agar (BD), ve Salmonella, Shigella (SS) agar plaklarına ve Selenif F buyyon tüplerine ekimleri yapılarak $36\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 18-24 saat enkübasyonları sonrasında değerlendirilmiştir.

İlk gün üreme tespit edilemeyen plakların enkübasyonları 1 gün daha uzatıldıktan sonra değerlendirmeye alınmıştır.

Selenite F buyyonlarında 8 saatlik enkübasyon sonrası EMB ve SS agar basiyerlerine saf kültürleri yapılarak $36\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 1 gecelik enkübasyon sonrasında değerlendirmeye alınmıştır.

Laboratuvara gönderilen üst solunum yolu sürüntü ve yumuşak doku örnekleri %5 koyun kanlı agar (BD), Eosin Metilen Blue agar (EMB) plaklarına ekimleri yapılarak $36\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 1 gün enkübasyona bırakılmıştır. Ertesi gün değerlendirmeye alınan plaklarda üreyen bakteriler idantifikasyona/tanımlamaya alınırken, üreme olmayanlar 1 gün daha $36\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de enkübasyona bırakılmıştır.

Tüm besiyeri plaklarında üreyen bakterilerin idantifikasyona/tanımlanmaları ise MALDİ-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-Flight Mass Spektrometry) cihaz/sisteminde (Bruker-ABD) yapılarak patojen olduğu düşünülen bakteriler antibikrobiyal duyarlılık/dirençlilik testlerine alınmıştır.

Patojen enterik bakteri yönünden moleküler analiz için gönderilen gaita örnekleri test kiti prosedürüne göre hazırladıktan sonra Real time PCR (BD MAX-ABD) cihazlarına yüklenerek yaklaşık 3 saat sonra sonuçlar alınmıştır.

Hasta grubunun Giemsa ile hazırlanan periferik kan yaymaları tedavi öncesinde ve tedavinin 5. gününde bu konuda deneyimli aynı kişi tarafından Nikon ECLİPSE E200 marka mikroskopta değerlendirilmiş, çomak parçalı, nötrofil (Ç/P) oranı hesaplanmıştır.

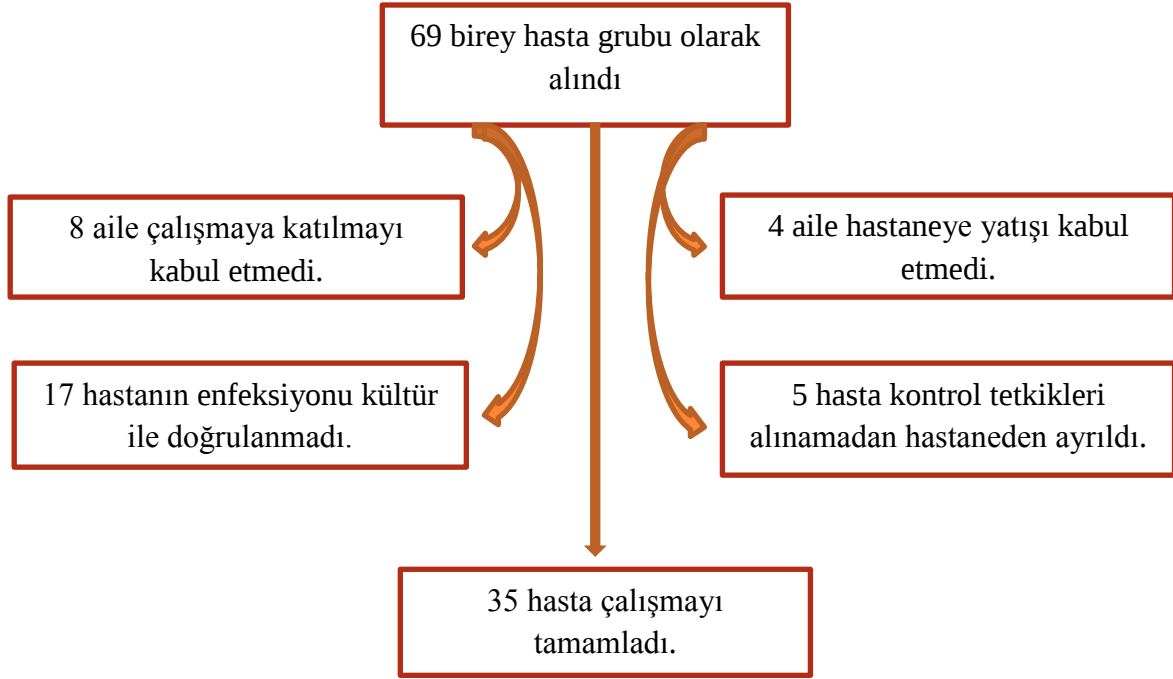
3. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences ver: 22) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için iki grup ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi (unpaired t test); normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise iki grup arasındaki ortancaları arasındaki farkın önemlilik testi (Mann-Whitney U test) kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare veya uygun olduğunda Fisher-Exact testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

III. BULGULAR

Çalışmamız Nisan 2016- Aralık 2016 tarihleri arasında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Pediatri Servisine akut bakteriyel enfeksiyon tanısı ile yatırılan 2-7 yaş arası 35 çocuk çalışma grubunu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 2-7 yaş arası 35 sağlıklı çocuk ise kontrol grubunu oluşturmuştur.



Şekil-5: Çalışma Akış Şeması

Çalışmamıza alınan her iki grupta 35 kişinin 18'i (%51,4) kız, 17'si (%48,6) erkekti. Çalışma grubunun yaş ortalaması $4,51 \pm 1,57$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $4,98 \pm 1,79$ yıl idi. Her iki gruptaki bireylerin yaş, ağırlık, boy, baş çevresi değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (tablo-11)

Tablo-11: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaş ve ölçülen ağırlık, boy, baş çevresi değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta	Kontrol	p
	(ort.±ss)	(ort.±ss)	
Yaş	4,51 ± 1,57	4,98 ± 1,79	0,246
Ağırlık	17,44 ± 4,12	17,73 ± 4,83	0,792
Boy	105,80 ± 13,69	106,77 ± 13,85	0,769
Baş çevresi	48,92 ± 2,37	47,88 ± 1,03	0,187

Çocukların ağırlıkları persentil eğrisi üzerinde değerlendirildiğinde her iki grupta da 3. persentilin altında ve 97. persentilin üstünde çocuk saptanmadı. Her iki gruptaki çocukların ağırlıkları 3-50. persentil ve 50-97. persentil aralığı şeklinde sınıflandığında iki grup arasında çocukların ağırlık persentilleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$). (Tablo-12)

Tablo-12: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ağırlık persentil karşılaştırılması

Gruplar	Ağırlık persentil		Toplam
	3-50p	50-97p	
	n (%)	n (%)	n (%)
Hasta	20 (57,1)	15 (42,9)	35 (100)
Kontrol	24 (68,6)	11 (31,4)	35 (100)
Toplam	44 (62,9)	26 (37,1)	70 (100)
$\chi^2=0,97$ $p=0,327$			

Çocukların boy persentil eğrisi üzerinde değerlendirildiğinde hasta grubunda 1 çocuk 3. persentilin altında idi, kontrol grubunda ise 3. persentil altında çocuk saptanmadı. Her iki grupta 97. persentilin üstünde çocuk saptanmadı. Her iki gruptaki çocukların ağırlıkları 3-50. persentil ve 50-97. persentil aralığı şeklinde sınıflandığında iki grup arasında çocukların boy persentilleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$).

Tablo-13: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin boy persentil karşılaştırılması

Gruplar	Boy persentil			Toplam
	<3p	3-50p	50-97p	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hasta	1 (2,9)	13 (37,1)	21 (60,0)	35 (100)
Kontrol	0 (0,0)	22 (62,9)	13 (37,1)	35 (100)
Toplam	1 (1,4)	35 (50,0)	34 (48,6)	70 (100)
$\chi^2=5,19$ $p=0,074$				

Her iki gruptaki 3 yaşın altındaki 10’ar çocuğun baş çevresi ölçülmüş olup, bunların baş çevresi persentilleri 6’sının (%60) 3-50, 4’ünün (%40) 50-97 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 70 çocuğun 36’sı kız olup, kız çocukların D vitamini ortalaması $20,13 \pm 16,85$ ng/ml bulunmuştur. Çocuklardan 34’ü erkek olup D vitamini düzeyi ortalama $22,86 \pm 10,40$ ng/ml’dir. Bu sonuçlarla çocukların cinsiyeti ile ölçülen D vitamini düzeyleri ortalaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0.05$).

Çalışmamızda herhangi bir soruna yer vermemesi için her iki grupta da kız/ erkek sayısı eşit alınmıştır ve çalışmaya katılan tüm çocuklarda cinsiyete göre D vitamini düzeyleri tablo-14’te belirtilmiştir.

Tablo-14: Her iki gruptaki bireylerin cinsiyetlere göre D vitamini değerlerinin karşılaştırması

	Kız (n=36)	Erkek (n=34)	p
	(ort.±ss)	(ort.±ss)	
D vitamini (ng/mL)	$20,13 \pm 16,85$	$22,86 \pm 10,40$	0,411

Çalışma grubundaki 35 çocuğun 18’si kız olup, kız çocukların tedavi öncesi D vitamini ortalaması $21,39 \pm 21,07$ ng/ml, tedavinin 5.günü ölçülen D vitamini ortalaması $18,43 \pm 10,75$ ng/ml bulunmuştur. Hastalardan 17’si erkek olup tedavi öncesi D vitamini düzeyi ortalama $22,30 \pm 11,60$ ng/ml, tedavinin 5.günü ölçülen D vitamini ortalaması $21,99 \pm 10,28$ ng/ml tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki 35 çocuğun 18’i kız olup, kız çocukların D vitamini ortalaması $18,86 \pm 7,00$ ng/ml bulunmuştur. Çocuklardan 17’si erkek olup D vitamini düzeyi ortalama $23,43 \pm 9,37$ ng/ml’dir. Bu sonuçlarla kontrol grubu ve çalışma grubundaki çocukların cinsiyetlerine göre D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ve çalışma grubundaki çocukların cinsiyetlerine göre D vitamini düzeyleri tablo-15’de belirtilmiştir.

Tablo-15: Kontrol grubu ve çalışma grubundaki çocuklarda cinsiyetlerine göre D vitamini düzeyleri

	Kız (n=18)	Erkek (n=17)	
D vitamini (ng/mL)	(ort.±ss)	(ort.±ss)	p
Hasta grubu			
Tedavi öncesi	21,39 ± 21,07	22,30 ± 11,60	0,374
Tedavinin 5.günü	18,43 ± 10,75	21,99 ± 10,28	0,957
Kontrol grubu			
	18,86 ± 7,00	23,43 ± 9,37	0,883

Çalışmaya katılan hastalar Türk Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (230) kriterlerine göre sınıflandırıldığında; hasta grubunun tedavi öncesi ölçülen D vitamini düzeyinde eksiklik (≤ 15 ng/ml) saptanan birey sayısı 14 (% 40), yetersizlik (15-20 ng/ml) tespit edilen birey sayısı 6 (%17,1), normal (≥ 20 ng/ml) hesaplanan birey sayısı 15 (%42,9) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ölçülen D vitamini düzeyinde eksiklik (≤ 15 ng/ml) saptanan birey sayısı 7 (%20), yetersizlik (15- 20 ng/ml) tespit edilen birey sayısı 10 (%28,6), normal (≥ 20 ng/ml) hesaplanan birey sayısı 18 (%51,4) olarak bulunmuştur. Her iki grubun D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Her iki grup D vitamini açısından eksik, yetersiz ve normal olma durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubu ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Çalışma grubu ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri

Gruplar	25-OH vitamin D (ng/mL)			Toplam
	Eksiklik	Yetersizlik	Normal	
	(≤ 15 ng/ml)	(15- 20 ng/ml)	(≥ 20 ng/ml)	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Çalışma grubu				
Tedavi öncesi	14(40)	6(17,1)	15(42,9)	35(100)
Tedavinin 5.günü	17(48,5)	11(31,4)	7(20)	35(100)
Kontrol grubu	7(20)	10(28,6)	18(51,4)	35(100)
Toplam	21(30)	16(22,9)	33(47,1)	70(100)

$\chi^2=3,60$

$p=0,165$

Tablo-18: Hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 5.günündeki ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta Grubu (n=35)		p
	Tedavi öncesi (ort.±ss)	Tedavinin 5.günü (ort.±ss)	
WBC (10 ³ /ul)	13,02 ± 5,96	8,27 ± 3,44	0,001*
CRP (mg/dl)	87,53 ± 8,94	28,81 ± 36,61	0,001*
PLT (10 ³ /ul)	310 ± 112	438 ± 663	0,256
Nötrofil (%)	74,60 ± 11,90	46,08 ± 12,00	0,001*
Lenfosit (%)	18,42 ± 10,97	44,81 ± 11,34	0,001*
Çomak/Parçalı	0,59 ± 0,30	0,21 ± 0,11	0,001*

*p<0,05

Çalışma grubunun tedavi öncesi enfeksiyon parametreleri ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında; çalışma grubunun tedavi öncesinde bakılan CRP değerleri ortalama 87,53±8,94 mg/dl ve kontrol grubunun CRP değerleri ise ortalama 2,20±1,30 mg/dl olarak tespit edilmiş olup tedavi öncesindeki CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Benzer şekilde hasta grubunun tedavi öncesindeki WBC ve % nötrofil değerleri de kontrol grubundaki değerlere göre anlamlı derecede yüksektir. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesinde bakılan lökosit sayısı, trombosit sayısı, lenfosit, nötrofil yüzdeleri ve CRP değerlerinin kontrol grubundaki hastaların aynı parametreleri ile karşılaştırılması tablo-19’de gösterilmiştir.

Tablo-19: Hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi ölçülen değişkenleri ile kontrol grubundaki bireylerin ölçülen değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (tedavi öncesi) (ort.±ss)	Kontrol grubu (ort.±ss)	p
WBC (10 ³ /ul)	13,02 ± 5,96	7,76 ± 1,86	0,001*
CRP (mg/dl)	87,53 ± 8,94	2,20 ± 1,30	0,001*
PLT (10 ³ /ul)	310 ± 112	331 ± 90	0,385
Nötrofil (%)	74,60 ± 11,90	44,57 ± 10,86	0,001*
Lenfosit (%)	18,42 ± 10,97	46,04 ± 10,42	0,001*

*p<0,05

Çalışma grubunun tedavi öncesi lökosit sayısı, CRP, nötrofil ve lenfosit değerleri ile kontrol grubunun lökosit sayısı, CRP, nötrofil ve lenfosit değerlerinden anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

D vitamini açısından hasta ve kontrol grubunun kalsiyum, fosfor, ALP değerleri de ölçüldü ve karşılaştırıldı. Her iki gruptaki bireylerin ALP, kalsiyum ölçümleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Çalışma grubunun tedavi öncesi ortalama fosfor değerleri $4,50\pm0,65$ mg/dl, kontrol grubunun ortalama fosfor değerleri $4,02\pm1,01$ mg/dl olarak tespit edildi. Çalışma grubunun tedavi öncesi fosfor değerleri ile kontrol grubunun fosfor değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunun kalsiyum, fosfor, ALP değerlerinin karşılaştırılması tablo-20 de gösterilmiştir.

Tablo-20: Hasta (tedavi öncesi) ve kontrol grubunun kalsiyum, fosfor, ALP değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (tedavi öncesi) (ort.±ss)	Kontrol grubu (ort.±ss)	p
ALP (IU/L)	230 ± 75	227 ± 89	0,861
Kalsiyum (mg/dl)	$9,61 \pm 0,49$	$9,39 \pm 0,49$	0,831
Fosfor (mg/dl)	$4,50 \pm 0,65$	$4,02 \pm 1,01$	0,003*

* $p<0,05$

Hasta grubundakilerin tedavinin 5.gününde bakılan parametreleri, kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında, CRP değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak trombosit sayısı, % nötrofil oranları, WBC sayısı ve % lenfosit oranları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma grubundaki hastaların tedavinin 5.günü bakılan lökosit sayısı, trombosit sayısı, lenfosit, nötrofil yüzdeleri ve CRP değerlerinin kontrol grubundaki hastaların aynı parametreleri ile karşılaştırılması tablo-21’de gösterilmiştir.

Tablo-21: Hasta grubundaki bireylerin tedavi 5.günü ölçülen değişkenleri ile kontrol grubundaki bireylerin ölçülen değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
	(tedavinin 5.günü) (ort.±ss)	(ort.±ss)	
WBC (10 ³ /ul)	8,27 ± 3,44	7,76 ± 1,86	0,769
CRP (mg/dl)	28,81 ± 36,61	2,20 ± 1,30	0,0001*
PLT (10 ³ /ul)	438 ± 663	331 ± 90	0,350
Nötrofil (%)	46,08 ± 12,00	44,57 ± 10,86	0,583
Lenfosit (%)	44,81 ± 11,34	46,04 ± 10,42	0,636

*p<0,05

Çalışmamız hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 5.günündeki WBC, PLT, lenfosit, nötrofil yüzdeleri ve CRP değerlerinin kontrol grubundaki hastaların aynı parametreleri ile karşılaştırılması tablo-22’de gösterilmiştir.

Tablo-22: Çalışma grubu ve kontrol grubundaki çocukların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu (n=35)		Kontrol grubu (n=35)
	Tedavi öncesi (ort.±ss)	Tedavinin 5.günü (ort.±ss)	(ort.±ss)
WBC (10 ³ /Ul)	13,02 ± 5,96 ^{a,b}	8,27 ± 3,44	7,76 ± 1,86
CRP (mg/dl)	87,53 ± 8,94 ^{a,b}	28,81 ± 36,61 ^c	2,20 ± 1,30
PLT (10 ³ /ul)	310 ± 112	438 ± 663	331 ± 90
Nötrofil (%)	74,60 ± 11,90 ^{a,b}	46,08 ± 12,00	44,57 ± 10,86
Lenfosit (%)	18,42 ± 10,97 ^{a,b}	44,81 ± 11,34	46,04 ± 10,42

a: p<0.05 Tedavi öncesi ve tedavinin 5. günü karşılaştırıldığında

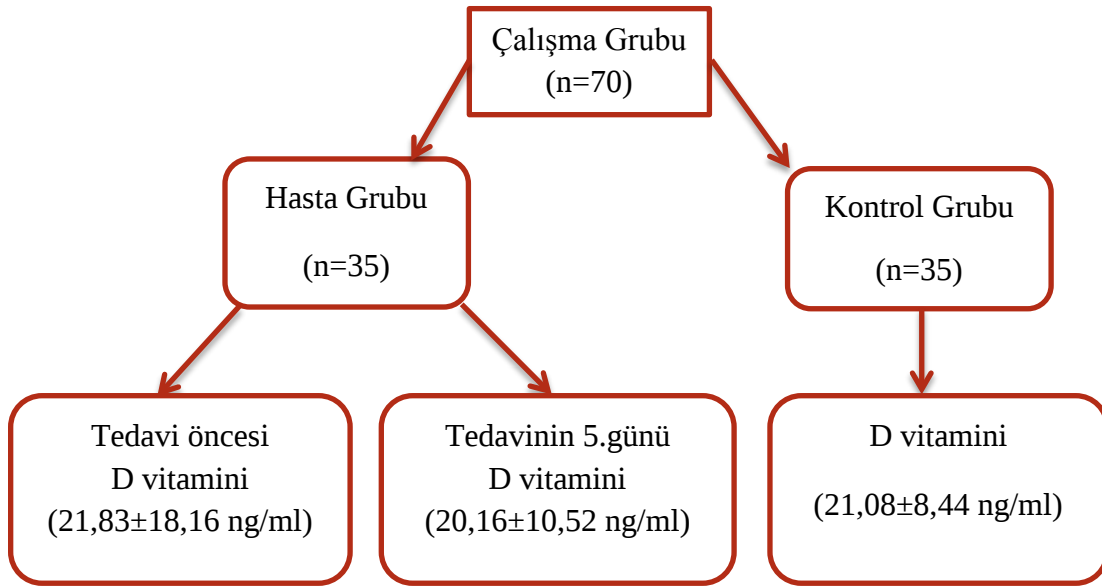
b: p<0.05 Tedavi öncesi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında

c: p<0.05 Tedavinin 5. günü ve kontrol grubu karşılaştırıldığında

Tablo-23: Çalışma ve kontrol grubunun D vitamini değerlerinin karşılaştırması

	Hasta grubu (n=35)		Kontrol grubu
	Tedavi öncesi (ort.±ss)	Tedavinin 5.günü (ort.±ss)	(n=35) (ort.±ss)
D vitamini (ng/mL)	21,83 ± 18,16	20,16 ± 10,52	21,08 ± 8,44

Çalışmamızda hastaların D vitamini düzeyleri çalışma grubunun tedavi öncesinde ortalama 21,83±18,16 ng/ml, tedavinin 5.gününde 20,16±10,52 ng/ml ve kontrol grubunda 21,08±8,44 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında hem tedavi öncesi ve tedavinin 5.gününde (p=0,625), hem tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında (p=0,826), hem de tedavinin 5.günü ve kontrol grubu arasında (p=0,688), D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki gruptaki D vitamini düzeyleri şekil-6’da gösterilmiştir.



Şekil-6: Çalışma Sonuç Şeması

IV. TARTIŞMA

Bakteriyel enfeksiyonlar çocuklarda çok sık görülmekte ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların kısa sürede ayırımına yardımcı olabilecek, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, düşük maliyetli bir laboratuvar göstergesi henüz bulunmamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar, klinik bulguların özgül olmaması nedeni ile viral enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı hastalıklarla karışabilir. Bakteriyel enfeksiyonların tanısı için altın kural kültürde etkenin üretilmesidir. Fakat günlük uygulamada kültür alınması ve etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca kültürün sonuçlanması uzun sürmektedir. Ancak bakteriyel enfeksiyonlarda erken tanı ve etkin tedavi yaşam kurtarıcı olabilmektedir.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulan dengenin yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklik olmaktadır. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak tanımlanır ve metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları kapsar.

D vitamini tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen en eski hormonlardan birisidir. D vitaminine ait reseptörler, T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamini etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı kalmaz. D vitamininin aynı zamanda proapoptotik, antienflamatuar ve immünomodülatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliğinin enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve enfeksiyon belirti veya bulgularının iskelet sistemi bulgularından önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (5). D vitaminin, kemik mineralizasyonu yanında bağışıklığın düzenlenmesi, glikoz metabolizması ve endotel fonksiyonları üzerinde de etkileri vardır (212, 213). Deri ve diğer epitel yüzeylerin mekanik bariyeri enfeksiyonlara karşı ilk engel oluşturur ve aktif D vitamini, epitel hücrelerinin bütünlüğünü korumada önemli bir role sahiptir (214).

D vitamini eksikliği ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiye ait ilk prototip enfeksiyon tüberkülozdur. Son 20 yıl içinde yapılan çalışmalarda azalmış serum 25(OH)D düzeyi ile tüberküloz enfeksiyonuna duyarlılık ve enfeksiyonun ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Davies ve arkadaşları tarafından kültür pozitif tüberkülozlu olgularda serum 25(OH)D düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (211). Wilkinson ve arkadaşları 2000 yılında Londra'da yaşayan Hintliler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum 25(OH)D eksikliği (<10 nmol/ L) oranını, aktif tüberkülozlu olgularda % 67, kontrol grubunda ise % 26 saptamışlardır (215).

Bindokuzyüzlü yılların başlarında ise güneş ışığı ile derinin mikobakteriyel enfeksiyonlarının tedavi edildiği gösterilmesinden sonra D vitamini-enfeksiyon ilişkisi yeni bir boyut kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz değil, aynı zamanda otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir (216, 217, 218).

D vitamininin bulunduğu bir ortamda monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özelliklerinin arttığı ve dolayısıyla antimikrobiosidal aktivitelerinin güçlendiği gösterilmiştir. Bilindiği üzere; monosit ve makrofajların kazanılmış immünitede olduğu gibi antijen sunucu özelliklerinin yanında çeşitli enfeksiyonların invaziv özelliklerine karşı doğal immünitinin hareketlenmesinde de anahtar rolü bulunmaktadır (216, 219). D vitamini de Th1 ve Th2'yi etkiler. D vitamini doğrudan Th2 diferansiyasyonunu indüklerken, Th1 hücrelerinin aktivasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe eder (220). D vitamininin, monositlerin oksidatif stresini artırıp, uzatarak monositlerde süperoksit oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (221). Ayrıca aşırı inflamatuvar sitokin üretimini önler ve nötrofil hareketliliğini ve fagositozu kolaylaştırır (222). Aktif D vitamini nükleusa girerek doğal immüniteyi güçlendiren ve mikroorganizmanın parçalanmasına katkı sağlayan etkisini göstermiş olur. Diğer yandan, makrofajlarda lokal olarak üretilen aktif D vitamini; aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden ise immünglobinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun bölgede kontrol edilmesine katkıda bulunur (Şekil 4). Örnek olarak; mikobakteri ile enfekte monosit, 25(OH)D düzeyi düşük (<8 ng/mL) bir ortam ile inkübe edilirse, bu durum monositlerin ölümü ile sonuçlanır. Enfekte monositler 25(OH)D düzeyi yüksek (28 ng/mL) olan bir kan ile inkübe edilirse bu ortam ise bakterilerin ölümüne neden olur. Bu sonuçlar D vitamininin enfeksiyonların azaltılmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Şekil-4'de D vitamini ile immün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim gösterilmiştir (217, 218). D vitamininin, farklı enfeksiyonlara karşı bağışıklık cevabı düzenleyen immün hücrelerde endojen antimikrobiyal peptidlerin sentezlenmesini uyardığı bulunmuştur (223). D vitamininin güçlendirilmiş bağışıklık mekanizması karmaşık olmasına rağmen, epitelyal hücreler, nötrofiller ve makrofajlarda antimikrobiyal peptidleri indükleyerek doğuştan gelen bağışıklık sisteminin optimal fonksiyonunda önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir (220, 224).

Chi ve arkadaşlarının 2011 yılında, 568 yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışmada, kord kanındaki D vitamini düzeyi ile yenidoğan dönemindeki immün regülasyon arasındaki ilişki araştırılmış ve doğuştan immün yanıt ve regülatuar T hücre sayısı ile kord kanı D vitamini düzeyi arasında ilişki ortaya konulmuştur (210).

D vitamini eksikliği durumunda, özellikle kış aylarında invaziv pnömokokal enfeksiyonlar, meningokokal enfeksiyonlar, A grubu streptokokal hastalıklar sık görülmektedir. Bu üç bakteri de D vitamininin indüklediği antimikrobiyosidallere duyarlıdır. Sonuç olarak farmakolojik dozda D vitamini adjuvan olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olabilir (219, 225). Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonunun gözlenmediği bildirilmiştir (226).

Çocuklarda D vitamini ve respiratuar enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma Rehman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (227). Bu çalışmada yaşları 3-12 yıl arasında değişen ve sık akciğer enfeksiyonu geçiren, ALP değeri yüksek ama klinik olarak rikets bulguları olmayan 27 çocuğa 60.000 U D vitamini ve 650 mg/ gün Ca, altı hafta süre ile verilmiş ve son altı ay içerisinde en fazla bir kez akciğer enfeksiyonu geçiren yaş ve cinsleri uygun 20 çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır. Dokuz aylık tedavi süresince her iki grupta akciğer enfeksiyonuna yakalanma bakımından bir fark saptanmamıştır.

Yine yapılan çalışmalarda, çocuklarda düşük veya yetersiz serum D vitamini konsantrasyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Muhe ve arkadaşları Etiyopyalı çocuklarda yaptıkları araştırmada nutrisyonel riketsli olgular ile pnömoni arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (228). Wayse ve arkadaşları subklinik D vitamini eksikliği olan vakalarda (<10 ng/ ml) alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının 11 kat arttığını tespit etmişlerdir (229). Bu konuda yapılan çalışmaların ortak sonucu; D vitamini eksikliğin enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve enfeksiyon belirti veya bulgularının iskelet sistemi bulgularından önce ortaya çıktığını göstermeleridir.

D vitamini eksikliğin endemik olduğu ve dünyada bir milyar kişinin bundan etkilendiği düşünülmektedir (160). Çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği önemli bir sağlık sorunu olup, birçok ülkede yapılan çalışmalarda değişik sıklıklar bildirilmiştir.

Yunanistan'da 3-18 yaş arası 210 çocuğun alındığı çalışmada 3-10 yaş arasında %14 oranında D vitamini eksikliği bulunmuştur (231). Mansbach ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı çalışmada 1-5 yaş arası 1799 çocukta D vitamini eksikliği %14, D vitamini yetersizliği %63 olarak saptanmıştır (232). Gordon ve arkadaşları Boston'da 8-24 ay arası 133 infantın %12'sinde D vitamini eksikliği, %40'ında D vitamini yetersizliği saptamıştır (233).

Maguire ve arkadaşlarının Toronto'da yaptığı 24-30 ay arası 91 çocukta D vitamini eksikliği %32 ve D vitamini yetersizliği %82 olarak saptanmıştır (234). Narchi ve arkadaşları (235) Suudi Arabistan'da adolesan riketsi tanısı koydukları vakaların %95,2'sinin, Rajeswari ve arkadaşları (236) ise Hindistan'da saptadıkları semptomatik riketsli adolesanların hepsinin

kız olduğunu bildirmişlerdir. Mohammed Moussavi ve arkadaşlarının çalışmasında kızlarda % 72,1 ve erkeklerde %18,3 oranında D vitamini eksikliği tespit edildiği ve kızlarda 4 kat daha sık olduğu belirtilmiştir (237).

Birleşik Krallık'ta 7560 çocuğun alındığı çalışmada 7-11 yaş arası çocuklarda %29 D vitamini eksikliği, %72 D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Bu çalışmada açık havada geçirilen zaman, düşük sosyoekonomik düzey, daha ileri puberte evresinde olmak, beyaz olmayan etnik köken ve cinsiyetin kız olmasının D vitamini eksikliği ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir (239).

D vitamininin cinsiyet ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasının verileri Black ve ark. tarafından incelenmiş ve sonuç olarak; serum ortalama D vitamini düzeyinin kadınlarda (28,72 ng/ml) erkeklere (31,37 ng/ml) oranla anlamlı düşük bulunduğu bildirilmiştir (240). Chapuy ve arkadaşlarının Fransa'nın 9 coğrafik bölgesinde 1569 gönüllüyü kapsayan çalışmasında ise yaş ve cinsiyetin serum 25(OH)D3 düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (238). Çalışmamıza dahil edilen 70 çocuğun 36'sı kız olup, kız çocukların D vitamini ortalaması 20,13±16,85 ng/ml bulunmuştur. Otuzdört çocuk ise erkek olup D vitamini düzeyi ortalama 22,86±10,40 ng/ml'dir. Çalışmamızdaki bu sonuçlarla çocukların cinsiyeti ile ölçülen D vitamini düzeyleri ortalaması arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Ülkemizde 2005 yılından itibaren D vitamini eksikliğini önlemek amacıyla günde 400 IU D vitamini profilaksisi uygulanmaya başlanmıştır. Bu uygulamanın etkinliğini ölçmek amacıyla Kocaeli'de yapılan bir çalışmada düzenli D vitamini profilaksisi alan, ortalama yaşları 263 gün olan 85 bebeğin D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların yalnızca %11,8'inde vitamin D yetersizliği (<20 ng/ml) saptanmıştır. Bu çalışmada maternal vitamin D eksikliğinin %80'lerde olduğu ülkemizde, düzenli günlük vitamin D profilaksisi alan çocuklarda rikets oluşturmayacak düzeyde, yeterli D vitamini düzeylerinin sağlanacağı belirtilmiştir (241).

Türkiye'de hayatın ilk günlerinden başlayıp, günlük 400 IU D vitamini profilaksisi almanın D vitamini eksikliğinden korunmada yeterli olduğu belirtilmiştir (242). Ülkemizde beş yaş altında D vitamini düzeyi ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Önceki yıllarda çocuklarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği insidansı %1.67-19 arasında bulunmuştur (243). Özkan ve arkadaşları tarafından Erzurum bölgesinde 0-3 yaş grubunda nutrisyonel rikets sıklığı %6 olarak bulunmuştur (244). Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında 'D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması' projesi

başlatılmıştır. 0-12 ay arası her bebeğe koruma amacıyla, D vitamini 400 IU/gün (3 damla/gün) 1 yıl süreyle başlanmaktadır (243). Yine aynı bölgede 2007 yılında Özkan ve arkadaşlarının Sağlık Bakanlığı ile beraber yaklaşık 50.000 kişide yürüttükleri ortak çalışmada 0-3 yaş grubunda D vitamini eksikliğine bağlı nutrisyonel rikets sıklığının %1'in altında olduğu saptanmıştır (245). Bizim çalışmamız 2-7 yaş arasındaki çocuklar arasında yapıldı ve hasta grubumuzdaki çocukların %57,1'inin, hastaneye yatışı sırasında D vitamini düzeyleri eksik ya da yetersizdi. Kontrol grubumuzda ise bu oran %48,6 idi. Sadece eksiklik olanların oranı ise hasta grupta %40, kontrol grupta %20 saptandı. Çalışma grubunda yeterli düzeyde D vitamini olan hasta oranı %42,9 iken kontrol grubunda %51,4 saptandı. Bu veriler ülkemizde 2-7 yaş grubundaki okul öncesi çağ çocuklarında D vitamini eksikliğinin önemli bir sorun olduğunu diğer literatür verileriyle benzer olarak desteklemektedir. Akman ve arkadaşlarının 1-16 yaş grubu çocuklarda Türkiye'de yaptıkları çalışmada %8 oranında D vitamini eksikliği (25(OH)D <20 ng/ml), %25,5 oranında D vitamini yetersizliği (25(OH)D 20-29 ng/ml) tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 1-7 yaş grubunda D vitamini eksikliği %14,5, D vitamini yetersizliği % 22,5 olarak saptanmıştır (246). Hatun ve arkadaşlarının 2005 yılında Kocaeli'nde 13-17 yaş grubu çocuklarda yaptıkları çalışmada %21,3 oranında D vitamini eksikliği, %43,8 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir (247).

Finlandiya'da yapılmış olan 800 hastalık bir diğer çalışmada D vitamini düzeyinin 16 ng/ml değerinin altına düşmesiyle sinüzit, tonsillit, otitis media, larenjit, farenjit, bronşit ve pnömoni sıklığında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (248). Yemen'de yapılan ve okul öncesi çocuklarından akut alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların incelendiği bir çalışmada, bu çocuklarda %50 oranında D vitamini eksikliğinin bulunduğu tespit edilmiştir (249). Bizim çalışmamızda, çalışmaya katılan tüm çocuklara bakıldığında D vitamini eksiklik ve yetersizlik oranları da oldukça yüksektir. Ancak çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki çocukların D vitamini düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. D vitamini düzeyleri tedavi öncesi ve tedavinin 5.gününde ölçüldüğünde bu değerlerinde kontrol grubundaki D vitamini düzeyleri ile arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Literatürde pek çok çalışma D vitamini eksikliği ile enfeksiyon varlığı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmaların çoğunda D vitamini eksikliği varlığında enfeksiyon hastalıkları sıklığının arttığı bildirilmektedir. Oysaki biz bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda çocukluk çağında sık geçirilen akut bakteriyel enfeksiyonların D vitamini düzeyi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmak istedik. Literatürde bizim çalışmamıza benzer fazla çalışma bulunmamakla beraber, Aydemir ve ark. 1-16 yaş aralığındaki sepsis tanısı alan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası D vitamini

düzeylerini ölçerek karşılaştırmışlardır (250). Bu çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmada çocuklar grup1 (yüksek olası sepsis), grup 2 (muhtemel sepsis), grup 3 (olası sepsis) ve grup 4 (sepsis yok) olmak üzere dört gruba ayrılmışlardır. Çalışmaya toplam 128 çocuk dâhil edilmiş ve bunların 20'si kontrol grubu olarak alınmıştır. Olası yüksek sepsis yanı sıra, sadece kan kültürü kanıtlanmış hastaların verileri kullanılarak, olası yüksek sepsis saptanan ancak kan kültürü negatif olan 68 çocuk çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya sepsis bulunmayan (kontrol) 20 çocuk ve 40 sepsisli çocuk alınmıştır. Aydemir ve ark. 25-hidroksivitamin D düzeyini tedavi öncesi ortalama 74 ng/mL, tedavinin 48-72. saatinde ortalama 44 ng/mL olarak tespit etmişlerdir. Tedavi öncesi ve tedavinin 48-72. saatinde ölçülen D vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç doğrultusunda, D vitaminin akut faz reaktanı olabileceğini, tedavi sonrası gerilemesinin de bu tezi desteklediğini belirtmişlerdir. Aydemir ve ark. çalışmalarında, 25-hidroksivitamin D'nin CRP, TNF- α ve IL-6 ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlardan yola çıkarak, 25-hidroksivitamin D düzeyinin CRP, TNF- α ve IL-6'ya benzer şekilde sepsis tanısında akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da akut bakteriyel enfeksiyon geçiren çocuklarda akut faz reaktanı olarak bakılan lökosit sayısı, CRP, lenfosit, nötrofil sayısı ve çomak/parçalı oranı açısından tedavi öncesi ve tedavinin 5. günündeki değerler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Fakat tedavi öncesi ve tedavinin 5. gününde bakılan D vitamini düzeyleri ortalaması ise sırasıyla $21,83\pm 18,16$ ng/ml ve $20,16\pm 10,52$ ng/ml olup aralarında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre 2-7 yaş arasındaki okul öncesi dönemdeki çocuklarda D vitamini düzeyleri akut bakteriyel enfeksiyonlardan etkilenmemektedir. Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasına göre bizim çalışmamızda çıkan farklı sonuçların çeşitli sebeplerden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Aydemir ve arkadaşları çalışma grubunu 1-16 yaş arasında ve sepsis olduğu kabul edilen çocuklardan seçmişlerdir. Oysa bizim çalışmamızda 2-7 yaş aralığındaki akut bakteriyel enfeksiyonu olan çocukların D vitamini düzeylerine bakılmıştır. Aydemir ve ark. ayrıca çalışmalarında sepsisi olan çocuklarda D vitamini düzeyini araştırmıştır. Sepsis, enfeksiyonun tetiklediği çeşitli sistemik fizyolojik değişikliklerle seyreden çocuklarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir sendromdur veya başka bir deyişle enfeksiyona düzensiz konak yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanabilir. Oysaki bizim çalışmamızdaki çocuklar akut bakteriyel enfeksiyonu olan ve bu enfeksiyonların lokalize seyrettiği hastalardır. Sadece 5 hastamız sepsis olarak düşünülmüş ancak o hastalarda da ateş ve halsizlik dışında ciddi multiorgan tutulumunu düşündüren klinik ve laboratuvar değişiklikler izlenmemiştir. Bizim

çalışmamızdaki sepsisli hastaların tedavi öncesi vitamin D düzeyi $15,87 \pm 8,59$ ng/ml, tedavi sonrası $19,09 \pm 6,17$ ng/ml olup farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,515$). Çalışmamızda 2-7 yaş arasındaki daha homojen bir çocuk grubu varken, Aydemir ve ark. çalışmalarını 1-16 yaş aralığındaki daha geniş bir çocuk grubu üzerinde yapmıştır.

D vitamini düzeyleri çocukların yaşlarına göre, kan değerlerinin yapıldığı mevsime göre ve yaşanan yerin güneş ışınlarını alma durumuna göre değişiklik gösterebilir. Shapira ve ark. tarafından İsrail’de yapılan bir çalışmada, kış mevsiminde ölçülen serum D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu ve vakaların yaşları küçüldükçe serum D vitamini düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (251). Çalışmamıza alınan bireylerin yaşları 2-7 yaş arası ve yaş ortalaması hasta grubunda $4,51 \pm 1,57$ yıl, kontrol grubunda $4,98 \pm 1,79$ yıl olması nedeniyle D vitamini değerlerindeki düşüklük bu çalışmayı desteklemektedir. Aydemir ve ark. yaptıkları çalışmada sepsis grubunda $7 \pm 2,7$ yıl, kontrol grubunda $6 \pm 2,5$ yıl olarak alınması yaş grubunun çalışmamızdan daha büyük yaş çocuklarda yapıldığını göstermektedir. Aydemir ve ark. 2012-2013 yılları arasında Ankara’da yapılmıştır, çalışmalarında mevsim belirtilmemiştir. Ankara ili İç Anadolu Bölgesi’nin kuzeybatısında, 39° ve 57° kuzey enlemi ve 32° ve 53° doğu boylamı arasında bulunur. Bizim çalışmamızın yapıldığı Sivas ilimizde aynı coğrafi bölgede İç Anadolu Bölgesi’nin kuzeydoğusunda, $38^\circ 32'$ ve $40^\circ 16'$ kuzey enlemleri ve $35^\circ 50'$ ve $38^\circ 14'$ doğu boylamları arasında yer alır. Aydemir ve ark. çalışmalarını yaptıkları yer ile bizim çalışmamızı yaptığımız yer açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır. Fakat Sivas ilinin rakımı (1285 metre) Ankara ilinden (870 metre) daha yüksektir ve mevsimsel açıdan Sivas’ta daha soğuk ve karasal iklim yaşanmaktadır. Çalışmanın yapıldığı coğrafi bölge farklılıkları ve iklim özellikleri de sonuçlar üzerine etkili olmuş olabilir.

Kış aylarında, güneş ışınlarının deriye daha az miktarda ulaşması ve doğal besinlerin çoğu zaman günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamaması nedeniyle D vitamini yetersizliği görülme sıklığı artmaktadır (252). D vitamini eksikliği durumunda özellikle kış aylarında invaziv pnömokokal enfeksiyonlar, meningokokal enfeksiyonlar, A grubu streptokokal hastalıklar sık görülmektedir. Bu üç bakterinin D vitamininin indüklediği mikrobisidallere duyarlı olduğu gözlenmiştir (211, 227). Çalışmamızın büyük bir bölümü sonbahar-kış aylarında gerçekleşmesi ve hastalarımızın önemli bir kısmının bu hastalıklardan oluşması literatürdeki verileri desteklemektedir.

Binfield ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde çocuklardaki akut bakteriyel enfeksiyonların D vitamini üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu çalışma Yeni Zelanda’da kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonu olan 6 ay ile 15 yaş arası 30 çocuk üzerinde yapılmış ve başvuru esnasında alınan D vitamini düzeyiyle, 1

aylık takip sonrası alınan D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (253). Akut bakteriyel enfeksiyon tespit edildiği sırada ortalama 25(OH)D vitamini $27,04 \pm 8,81$ ng/ml ve tedavi tamamlandıktan sonraki bir aylık izlemde ortalama 25(OH)D vitamini $29,12 \pm 10,33$ ng/ml olarak tespit etmişlerdir. Binfield ve arkadaşları bu çalışmalarındaki sonuçlara dayanarak çocuklarda akut bakteriyel enfeksiyonların D vitamini üzerinde etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Oysaki literatürde erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, akut pankreatitin ilk 48 saatlik takibi sonrasında 25(OH)D vitamini düzeylerinin düştüğü bulunmuştur (254). Newens ve ark. Londra merkezli bir retrospektif analizde, sıtma tanısı konulan 14 yetişkin hastada akut hastalık dönemi ile 2-6 haftalık takip sonrasında elde edilen 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (255). Ama çocuklar üzerinde bu konudaki çalışmalar çok azdır ve kesin bir bilgi henüz net değildir. Bizim çalışmamız da bu konudaki sayılı çalışmalardan biri olup Binfield ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlarla örtüşmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da tedavi öncesi, tedavinin 5. gününde ve kontrol grubumuzdaki çocuklarda D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Binfield ve arkadaşlarının çalışmasında sadece akut bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklar değerlendirilirken, bizim çalışmamızda ayrıca sağlıklı çocukların olduğu kontrol grubu da bulunmaktadır. Gruplar arasında D vitamini düzeyleri açısından fark olmayışı Binfield ve ark.'nın çalışmasıyla örtüşmekte, kontrol grubumuzun olması ise çalışmamızı daha değerli kılmaktadır. Ayrıca Binfield ve arkadaşları Yeni Zelanda da çocuklarda D vitamini eksikliğinin önemli bir sorun olduğunu belirtirken, çalışmalarında D vitamini düzeyleri ortalama 28 ng/ml dir. Bizim çalışmamızda ise hem hasta hem de kontrol grubundaki D vitamini düzeyleri ortalama 21 ng/ml olup, Yeni Zelandalı çocuklarınkine göre çok daha düşüktür.

Çalışmamızda akut bakteriyel enfeksiyonu olan 35 hastada D vitamini eksikliği ve yetersizliği sıklığı %57,1 oranında saptanmıştır. Buna ek olarak 5 günlük süre zarfında D vitamini düzeyinde anlamlılık gösteren bir düşüş gözlenmemiştir. Çalışmamızda D vitamini durumu açısından akut bakteriyel enfeksiyon geçirenler ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamasına rağmen, literatürdeki diğer çalışmalarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı saptanmıştır.

Ülkemiz, Kuzey Yarım Küre'de, 36-42 derece kuzey enlemleriyle 26-45 doğu boylamları arasında yer alır. Bu coğrafi konumu itibarıyla ülkemiz kutuptan çok Ekvatora yakındır ve güneş ışığı alan bir coğrafyada yer almaktadır. Ancak çalışmamızda da görüldüğü gibi halen D vitamini eksikliği önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda D vitamini eksikliği, hasta grubunda %40 ve sağlıklı çocuklarda %20 olarak tespit edildi. Bu

veriler ışığında ülkemizde özellikle kış aylarında çocuklara D vitamini desteği verilmesi uygun olabilir.

Çalışma grubunun tedavi öncesi fosfor değerleri, kontrol grubunun fosfor değerleri ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunun tedavi öncesi fosfor değerleri ortalaması, kontrol grubunun ortalama fosfor değerlerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatür tarandığında enfeksiyonun fosfor düzeyine etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ortaya çıkan bu farkın tesadüfi olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yinede akut bakteriyel enfeksiyonların fosfor düzeyine etkisini inceleyen daha ayrıntılı bir çalışma yapılması uygun olabilir.

Çalışmamız literatürdeki az sayıdaki çalışmalardan biridir ancak bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Çalışmamız belli bir zaman aralığında yapıldığından, çalışmaya dahil edilen akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların hastalıklarına göre dağılımının eşit olmayışı, D vitamini kullanım bilgilerinin ailenin beyanına göre kabul edilmesi çalışmamızın sınırlayıcı kısımlarıdır. Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon durumunda, tedaviye yanıt, tedavi süresi, klinik durum ya da diğer laboratuvar parametrelerinin D vitamini düzeyinden etkilenip etkilenmediği de araştırılması gereken diğer konulardır. Bu konuları açığa çıkaracak daha fazla sayıda hasta ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.



V. SONUÇLAR

1. Çalışma Nisan 2016- Aralık 2016 tarihleri arasında yapıldı.
2. Çalışmaya 2-7 yaş arası akut bakteriyel enfeksiyonu olan 35 hasta ile herhangi bir şikâyeti olmayan 35 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 70 çocuk alındı. Hasta ve sağlam çocukların aralarında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
3. Çalışmamıza alınan her iki grupta 35 kişinin 18'i (%51,4) kız, 17'si (%48,6) erkekti.
4. Çalışmaya alınan hastaların %57,1'nin tedavi öncesinde bakılan D vitamini eksik ya da yetersizdi. Kontrol grubumuzda ise bu oran %48,6 idi. Sadece eksiklik olanların oranı ise hasta grubunda %40, kontrol grubunda %20 saptandı. D vitamini yeterli olan hasta oranı %42,9 idi. Yalnızca 2 bireyde çalışma grubunun tedavi öncesi bakılan D vitamini düzeyi <5 ng/ml yani şiddetli eksiklik olarak saptandı, hastalar çocuk endokrinoloji bölümüne yönlendirildi. D vitamini eksikliği ve yetersizliği açısından hasta kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).
5. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin WBC, CRP, nötrofil ve lenfosit değerleri karşılaştırıldığında çalışma grubunun tedavi öncesi değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
6. Çalışma grubundaki bireylerin tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 5.günündeki ölçümleri karşılaştırıldığında WBC sayısı, CRP değeri, % nötrofil ve çomak/parçalı oranı karşılaştırıldığında tedavi öncesi değerlerin tedavinin 5.gününe göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
7. Çalışmamızın büyük kısmının yaz aylarında geçmesine rağmen ortalama D vitamini düzeyinin çalışma ve hasta grubunda eksiklik olması nedeniyle özellikle kış aylarında çocuklara D vitamini desteği yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.
8. Çalışma grubunda tedavi öncesi D vitamini düzey ortalaması $21,83\pm 18,16$ ng/ml, tedavinin 5.günü D vitamini düzey ortalaması $20,16\pm 10,52$ ng/ml, kontrol grubunda $21,08\pm 8,44$ ng/ml saptandı. Tedavi öncesi tedavinin 5.günü ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
9. Çalışmamızın verilerine göre D vitamini akut bakteriyel enfeksiyonlardan etkilenmemektedir. D vitamini eksikliğinden şüphelenilen akut bakteriyel enfeksiyon geçiren hastaların, D vitamini düzeylerine tedavi öncesi veya tedavi almakta iken bakılabilir. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda D vitamininin önemini daha iyi kavrayabilmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. KAYNAKLAR

1. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15: 74-80.
2. Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-7.
3. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15:81-8.
4. Hatun, Şükrü, et al. "Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets." *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 46 (2003): 224-41.
5. Özkan, Behzat, and H. D. Döneray. "D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri." *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 54 (2011): 99-119.
6. Roth, D. E., Shah, R., Black, R. E., & Baqui, A. H. (2010). Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatrica*, 99(3), 389-393.
7. Ünal, T., Çayır, A., Kaya, A., & Özkan, B. (2012). Serum 25 (OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür?. *Dicle Tıp Dergisi*, 39(4).
8. Djukic, M., Onken, M. L., Schütze, S., Redlich, S., Götz, A., Hanisch, U. K., ... & Nau, R. (2014). Vitamin D deficiency reduces the immune response, phagocytosis rate, and intracellular killing rate of microglial cells. *Infection and immunity*, 82(6), 2585-2594.
9. Dash N, Panigrahi D, Al Khusaiby S. Acute bacterial meningitis among children <5 years of age in Oman: a retrospective study during 2000- 2005. *J Infect Developing Countries* 2008; 2: 112-5.
10. Narkeviciutei I, Bernatoniene J, Mikelionytei A et al. Aetiological diagnostics of acute bacterial meningitis in children. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:782-7.
11. Sigauque B, Roca A, Sanz S et al. Acute bacterial meningitis among children, in Manhica, a rural area in Southern Mozambique. *Acta Trop* 2008; 105: 21-7.
12. Leimkugel J, Adams FA, Gagneux S et al. An outbreak of serotype 1 Streptococcus pneumoniae meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of Neisseria meningitidis meningitis epidemics. *J Infect Dis* 2005; 192: 192-9.

13. Kabani A, Jadavji T. Sequelae of acute bacterial meningitis in children. *Antibiot Chemother* 1992; 45: 209-17.
14. Mani R, Pradhan S, Nagarathna S. Bacteriological profile of community acquired bacterial meningitis: a ten-year retrospective study in a tertiary neurocare centre in South India. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 108- 14.
15. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 795-810.
16. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 281-317.
17. Prober CG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; 2512-24.
18. Saez-Llorens X, McCracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3th edition. Churchill Livingstone: Elsevier; 2008; 284-91.
19. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990; 162: 1316-23.
20. Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 816-22.
21. Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 101.
22. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance team. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6.
23. Makwana N, Riordan FA. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS Drugs* 2007; 21: 355-66.
24. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-9.
25. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Children with Bacterial Meningitis Presenting to the Emergency Department during the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 522–8.

26. Ceyhan M, Yıldırım I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1089-96.
27. Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 161-4.
28. Nigrovic LE, Kupperman N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae. *Pediatrics* 2002; 110: 712-9.
29. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 32–42.
30. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
31. Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 309-13.
32. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LMD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1441-59.
33. Downs SM. American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Urinary Tract Subcommittee. Technical Report Summary: Urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 54.
34. Long SS, Klein JO. Bacterial infections of the urinary tract. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious diseases of fetus and newborn*. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2001: 1035-46.
35. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298: 179–86.
36. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005; 116: 644–8.
37. Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JJ, et al. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 44–54.
38. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 60–5.
39. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102: 16–21.

40. Sahsi RS, Carpenter CR. Does this child have a urinary tract infection? *Ann Emerg Med* 2009; 53: 680–4.
41. Crain EF, Gershel JC. Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics* 1990; 86: 363–7.
42. Hoberman A, Chao H, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17–23.
43. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children American Academy of Pediatrics; Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999; 103: 843–52.
44. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 302.
45. Sedberry-Ross S, Pohl HG. Urinary tract infections in children. *Curr Urol Rep* 2008; 9: 165–71.
46. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79–86.
47. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage. *Pediatrics* 2007; 120: 922-8.
48. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, et al. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2010; 125: 664–72.
49. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A):14-9.
50. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 417–22.
51. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal Infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; 17: 410.
52. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Yenidoğan sonrası üriner sistem enfeksiyonu ve iki yıllık izlem sonuçları. *Çocuk Dergisi* 2003; 3: 106-13.
53. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Philadelphia: Saunders Comp, 2004.
54. Hanson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004: 1007-1025.

55. Steele RW. Pediatric Infectious Disease. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1994; 239-57.
56. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 11-7.
57. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1).
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003772.pub2/pdf>,
13.02.2012.
58. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4).
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003237.pub2/pdf>,
13.02.2012.
59. Shaikh N, Hobarman A. Acute management, imaging, and prognosis of urinary tract infections in children. <http://www.uptodate.com/online>, 21.01.2012.
60. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003: 219-25.
61. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician* 2004; 70: 899-908.
62. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002; 346: 429-37.
63. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 136-7.
64. Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 20.01.2012.
65. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004: 273-84.
66. Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatris Infectious Diseases*. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004:260-73.
67. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 4-7.

68. Rudan I, Tomaskovic L. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of incidence of clinical pneumonia among children under five years age. Bull World Health Organ 2004; 82: 895- 903.
69. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K. WHO estimates of the causes of death in children. Lancet 2005; 365: 1147-52.
70. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, et al. Pneumonia: the leading killer of children. Lancet 2006; 368: 1048-50.
71. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I, Lawn J.E., Cousens S., Mathers C. and Black R.E.(2014). Global, regional and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. The Lancet [Published online on 1 October 2014: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61698-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61698-6/fulltext)].
72. Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, et al. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. J Clin Invest 2008; 118: 1291-1300.
73. Mulholland K. Global Burden of Acute Respiratory Infections in Children: Implications for Interventions. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 469-74.
74. Mulholland K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. Lancet 1999; 354: 590-2.
75. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? Lancet 2003; 361: 2226-34.
76. Williams BG, Gouws E, Boschi-pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect Dis 2002; 2: 25-32.
77. T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000: 103-85.
78. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, (editörler). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. 1Basım. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.şti; 2006; 1-56.
79. Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri Enstitüsü. Ankara: Türkiye; 2004: 136-9.
80. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F. ve ark. Türk Toraks Derneği Çocukluklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Toraks Dergisi 2009; 10: 1-24.

81. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J* 1998; 9: 217-33.
82. Mani CS, Murrey DL. Acute Pneumonia and its Complications. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008: 245-53.
83. Community Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm>, Guideline 2005; 14: 1-16, 22.01.2012.
84. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of community Aquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002; 57: 1-24.
85. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-8.
86. Michelow IC. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community- Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004; 113: 701- 7.
87. Lichenstein R, Suggs AH, Campbell J. Pediatric pneumonia. *Emerg Med Clin North Am*, 2003; 21: 437-51.
88. Talal Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 76-82.
89. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community- acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9: 109-14.
90. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children. <http://www.uptodate.com>, 20.01.2012.
91. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia. *JAMA* 1998; 279: 308-13.
92. WHO Programme for Control of Acute Respiratory Infections. Acute respiratory infections in children. Case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. WHO. Geneva, Switzerland. *Bulletin of World Health Organization* 1996; 74: 501-7.
93. Bachur R, Perr H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 166- 73

94. Mahabbe-Gittens EM, Grup-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005; 44: 427-35.
95. Gadomski AM, Permutt T, Stanton B. Correcting respiratory rate for the presence of fever. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1043-9.
96. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. In: practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva, 1995. https://apps.who.int/chd/publications/ari/mgt_ari/ws28095m.htm, 17.12.2011.
97. Kramer MS, Roberts-Brauer R, Williams RL. Bias and “overcall” in interpreting chest radiographs in young febrile children. *Pediatrics* 1992; 90: 11-3.
98. Rigsby CK, Strife JL, Johnson ND, et al. Is the frontal radiograph alone sufficient to evaluate for pneumonia in children? *Pediatr Radiol* 2004; 34: 379- 83.
99. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37: 666-8.
100. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
101. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of infectious diseases*. 7th edition. Churchill Livingstone:Elsevier; 2010: 987-1010.
102. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695–701.
103. DuPont HL, Spink WW. Infections due to Gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine* 1969;48: 307–32.
104. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A: Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998; 102: 18.
105. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ. Pediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Pediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94: 348–53.

106. Uzun O, Akalin HE. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital, Clin Infect Dis 1992; 15: 866-73.
107. Kurt C. Sepsis ile ilişkili tanımlar, epidemiyoloji, insidans ve klinik, 'Güncel Bilgiler Işığında Sepsis', İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2006; 51: 17-26.
108. Kaplan S. Bacteremia and septic shock. In: Long SL, Pickering LK, Prober GC (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2003: 810-25.
109. Stormorken A, Powell KR. Sepsis and septic shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Text Book of Pediatrics. 17th edition. Philadelphia: Saunders; 2004: 846-50.
110. Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. Emerg Med Austr 2004; 16: 125-34.
111. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. Pediatrics 2003; 112: 793-9.
112. Cottrill JG, Nadel S, Goldenstein B. Septicemia, toxin and inflammation- mediated syndromes: The systemic inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis and Septic Shock. In: SS Long, LK Pickering, CG Poobor (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd edition. Churchill Livingstone: Elsevier; 2008: 99-110.
113. Chambers HF. Management of skin and soft-tissue infection. N Engl J Med 2008;359:1063-7.
114. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. Dermatol Online J 2003;9(3):4.
115. Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:752-8.
116. Yalçın I. Çocuklarda akut tonsillofarenjit. Yalçın I, Salman N, Somer A, (editörler). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 1.Baskı. İstanbul, Medya Tower tanıtım ve yayıncılık, 2007:34-7.
117. Bisno AL. Acute pharyngitis. N Eng J Med 200;344(3):205-11.

118. Leblebicioğlu H, Cengiz T. Akut tonsillofarenjitte A grubu beta hemolitik streptokok sıklığı ve klinik semptom ve bulgularının değerlendirilmesi. TCDD Hastaneleri Tıp Bülteni 1991;3:119-23.
119. Kara A. Tonsillofarenjit. Çocuk Enf Derg 2009;3(özel sayı):25-34.
120. Ulusoy S. Üst solunum yolları enfeksiyonlarında tetkik gerekli mi?. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar, Şubat 2008; sempozyum dizisi No:61:67-70.
121. Ada M, Aksaray N, Alhan E, Bakır M, Camcıoğlu Y, Hacımustafaoğlu M, Sıdal M, Öneş Ü, Ömerci AR, Yalçın I, (eds): Çocuklarda akut tonsillofarenjit. Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları, Çocuk Enfeksiyonları Derneği, Üst solunum yolu enfeksiyonları çalışma grubu yayınları, İstanbul Elit Ofset, 2002;35-48.
122. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002;35(2):113-25.
123. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, DeMeo KK, Anderson LR. Antigen detection test for streptococcal pharyngitis: evaluation of sensitivity with respect to true infections. J Pediatr 1986;108(5):654-8.
124. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, (eds): Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006:610-19.
125. Leblebicioğlu H. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında ne zaman antibiyotik verelim?. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar, Şubat 2008; sempozyum dizisi No:61:43-7.
126. Binatlı Akçakaya N. Çocuk çağında tekrarlayan streptokok enfeksiyonları?. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Solunum yolu enfeksiyonları sempozyumu, İstanbul, 2000:37-42.
127. Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharengitis: is the difference worth it ?. Pediatr Infect Dis J 1993;12(4):268-74.

128. Pichichero ME, Casey JR. Meta-analysis of Cephalosporin Versus Penicillin Treatment of Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis in Children. *Pediatrics* 2004;113(4):866-82.
129. Pichichero ME, Gooch WM. Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12 suppl):171-3.
130. McLinn SE. Cefaclor in treatment of otitis median and pharyngitis in children. *Am J Dis Child* 1980;134(6):560-3.
131. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2 suppl):129-34.
132. Pichichero ME, Casey JR, Block SL, Guttendorf R, Flanner H, Markowitz D, Clausen S. Pharmacodynamic Analysis and Clinical Trial of Amoxicillin Sprinkle Administered Once Daily for 7 Days Compared to Penicillin V Potassium Administered Four Times Daily for 10 Days in the Treatment of Tonsillopharyngitis Due to *Streptococcus pyogenes* in Children. *Antimicrob Agents and chemother* 2008;52(7):2512-20.
133. Pichichero ME. Group A beta-hemolytic streptococcal infections. *Pediatr Rev* 1998;19(9):291-302.
134. Çaylan R. Bakteriyel İshaller. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1051-1064.
135. Çokuğraş H. Çocuklarda Akut İshallerin Etyopatogenezi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Yaz İshalleri- Besin Zehirlenmeleri Sempozyumu. İstanbul, 1998: 9-22.
136. Tabak F. Akut Gastroenteritler. In: Tabak F (ed). *Enfeksiyon Hastalıkları El Kitabı* (1. baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005: 115-120.
137. Gomez HF, Cleary RG. *Shigella* IN: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics* Philedelphia 1996; 791-92.
138. American Academy of Pediatrics. Summaries of Infectious Diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases* (27th): Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 201-735.

139. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut Gastroenterit ve Tedavisi. Klinik Pediatri.2004; 3: 12-18.
140. Aysev A.D. Shigella Türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2164-2168.
141. Bass DM. Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed) Philadelphia: Saunders, 2007: 1182-1401.
142. Erdem B. Salmonella Türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı. İstanbul, NobelTıp Kitabevleri, 2008: 2152-2164.
143. Yurdakök K, Asaker O, Berkman E. Salmonella gastroenteritis in children. TurkJ Pediatr 1998; 40: 69-78.
144. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE, DuPont HL, Dawkins AT, Snyder MJ. Typhoid fever: Pathogenesis and immunologic control. N Eng J Med 1970; 283:739-746.
145. Öngen B. Türkiye’de İshal Etkenleri. ANKEM Derg 2006; 20(Ek 2): 121-144.
146. Çıragil P. Campylobacter ve Arcobacter. Fitzgerald C, Nachamkin I. Manual Of Clinical Microbiology. 9. Baskı. Başustaoğlu A (çeviri editörü). Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 933-946.
147. Haşçelik G. Campylobacter Türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M(editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2215-2223.
148. Galanis E. Campylobacter and Bacterial Gastroenteritis Can. Med. Assoc. J2007; 177:570-571.
149. Yalçın I, Uzel N, Salman N, Somer A, Önes Ü. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds). Pediatri (3. baskı) cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi,2002: 559-561, 508-514.
150. Rowe PC, Orrbine E, Lior H, Wells GA, Yetisir E, Clulow M, Mc Laine PN. Riskof hemolytic uremic syndrome after sporadic E. Coli 0157:H7 infection: results of aanadian coll aborative study. J pediatr 1998; 132: 777-82.64.
151. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):8-28.

152. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4(1):1-7.
153. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. Indian J Med Res 2008;127(3):256-62.
154. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-41.
155. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005;34:367-72.
156. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. Güncel Çocuk Sağlığı 2008;1(3):158-170.
157. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006;116(8):2062-72.
158. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov
159. Lips, P., Vitamin D physiology. Progress in biophysics and molecular biology, 2006. 92(1): p. 4-8.
160. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266-81.
161. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69(5):842-56.
162. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
163. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004;29(12):664-73.
164. Vieth, R., Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. The American journal of clinical nutrition, 1999. 69(5): p. 842-856.
165. Holick, M.F., Sunlight “D” ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. The Lancet, 2001. 357(9249): p. 4-6.
166. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. Physiol Rev 1998;78(4):1193-231.
167. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. Inflamm Res 1998;47(12):451-75.
168. Vitamininin, Ç.Y.T.D., Çocuklarda Yineleyen Tonsillofarenjitte D Vitamininin Rolü.

169. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(3): p. 266-281.
170. Ozkan, B., et al., Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *European journal of pediatrics*, 2009. 168(1): p. 95-100.
171. Holick, M.F., Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*, 2006. 116(8): p. 2062.
172. Özkan, B., Nutritional Rickets-Review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2010: p. 2.
173. Fukagawa, M. and K. Kurokawa, Calcium homeostasis and imbalance. *Nephron*, 2002. 92(Suppl. 1): p. 41-45.
174. Suda, T., et al., Vitamin D and bone. *Journal of cellular biochemistry*, 2003. 88(2): p. 259-266.
175. Atkins, G.J., et al., Metabolism of vitamin D₃ in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone*, 2007. 40(6): p. 1517-1528.
176. Anderson, P., et al., RNAi-mediated silencing of CYP27B1 abolishes 1, 25 (OH)₂ D₃ synthesis and reduces osteocalcin and CYP24 mRNA expression in human osteosarcoma (HOS) cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2007. 103(3): p. 601-605.
177. Anderson, P.H. and G.J. Atkins, The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism. *Molecular aspects of medicine*, 2008. 29(6): p. 397-406.
178. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689- 96.
179. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662-87.
180. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3.
181. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48.
182. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):451-9.
183. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(21):2287-8.

184. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.
185. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
186. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195- 9.
187. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182:71- 8.
188. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(8):1095-109.
189. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):72-7.
190. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
191. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9292):709-10.
192. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54(3):199-212.
193. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7.
194. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
195. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.
196. Özkan, B. and H. Döneray, D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 2011. 54(2).
197. Asılsoy, S., Vitamin D ve allerjik hastalıklar. *Asthma Allergy Immunology/Astım Allerji Immunoloji*, 2011. 9(1).

198. van Etten, E. and C. Mathieu, Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D 3: basic concepts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2005. 97(1): p. 93-101.
199. Di Rosa, M., et al., Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*, 2011. 134(2): p. 123-139.
200. Lagishetty, V., N.Q. Liu, and M. Hewison, Vitamin D metabolism and innate immunity. *Molecular and cellular endocrinology*, 2011. 347(1): p. 97-105.
201. Ströder, J. and P. Kasal, Evaluation of phagocytosis in rickets. *Acta Paediatrica*, 1970. 59(3): p. 288-292.
202. Bar-Shavit, Z., et al., 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and the regulation of macrophage function. *Calcified tissue international*, 1981. 33(1): p. 673-676.
203. Sutherland, E.R., et al., Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2010. 181(7): p. 699-704.
204. Adams, J., Vitamin D as a defensin. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2006. 6(4): p. 344.
205. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
206. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):644-50.
207. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-83.
208. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992;120(5):733-39.
209. Misra, M., et al., Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 2008. 122(2): p. 398-417.
210. Chi A, Wildfire J, McLoughlin R, Wood RA, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Umbilical cord plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and immune function at birth: the Urban Environment and Childhood Asthma study. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(6):842-50.

211. Davies PD, Brown RC, Woodhead JD. Serum concentrations vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985; 40: 187-190
212. Lee, P., Eisman, J.A. & Center, J.R. (2009) Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 360, 1912-1914.
213. Braun, A., Chang, D., Mahadevappa, K., Gibbons, F.K., Liu, Y., Giovannucci, E. & Christopher, K.B. (2011) Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit. Care Med.*, 39, 671-677.
214. Gniadecki, R., Gajkowska, B. & Hansen, M. (1997) 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates the assembly of adherens junctions in keratinocytes: involvement of protein kinase C. *Endocrinology*, 138, 2241-2248.
215. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toosi Z, et al. Influence of vitamin D deficient and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis in Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000; 365: 618-621.
216. Hewison M. Vitamin D and the immun system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-379.
217. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106R-113R.
218. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 20-25.
219. Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-410.
220. Clancy, N., Onwuneme, C., Carroll, A., McCarthy, R., McKenna, M.J., Murphy, N. & Molloy, E.J. (2013) Vitamin D and neonatal immune function. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 26, 639-646.
221. Levy, R. & Malech, H.L. (1991) Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3, lipopolysaccharide, or lipoteichoic acid on the expression of NADPH oxidase components in cultured human monocytes. *J. Immunol.*, 147, 3066-3071.
222. Youssef, D.A., Miller, C.W., El-Abbassi, A.M., Cutchins, D.C., Cutchins, C., Grant, W.B. & Peiris, A.N. (2011) Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol.*, 3, 220-229.

223. Jeng, L., Yamshchikov, A.V., Judd, S.E., Blumberg, H.M., Martin, G.S., Ziegler, T.R. & Tangpricha, V. (2009) Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J. Transl. Med.*, 7, 28.
224. Kempker, J.A., Han, J.E., Tangpricha, V., Ziegler, T.R. & Martin, G.S. (2012) Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermatoendocrinol.*, 4, 101-108.
225. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spielberg HL. immunosuppressive actions of 1,25-OH(2)D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704S-1708S.
226. Channel JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol* 2006; 134: 1129-1140.
227. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 58.
228. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.
229. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory tract infections in Indian children under 5 year. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567.
230. Misra M, Pacaud D, Petryk A et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
231. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukakos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005 Dec;77(6):348-55.
232. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: Do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-10.
233. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:505-12.
234. Maguire JL, Birken CS, O'Connor DL, et al; for the TARGet Kids! Collaboration. Prevalence and predictors of low vitamin D concentrations in urban Canadian toddlers. *Paediatr Child Health* 2011;16(2):e11-e15.
235. Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N: Symptomatic rickets in adolescence, *Arch Dis Child* 2001; 84: 501–503.

236. Rajeswari J, Balasubramanian K, Bhatia V, Sharma VP, Agarwal AK. Aetiology and clinical profile of osteomalacia in adolescent girls in northern India. *Natl J India* 2003; 16: 139–142.
237. Moussavi M, Heidarpour R, Aminorroaya A, Pournaghshband Z, Amini M. Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students in 2004. *Horm Res* 2005; 64: 144–148.
238. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
239. Tolppanen AM, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA Risk Factors for Variation in 25-Hydroxyvitamin D3 and D2 Concentrations and Vitamin D Deficiency in Children. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2012, 97(4):0000–0000.
240. 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– 3798.
241. Web MSC, Reynold RJ. Management of acute bronchiolitis. *Current Pediatrics* 1996:6252-6.
242. Mutlu GY, Kusdal Y, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun Ş. Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011, 2011:4.
243. Akman AO, Tümer L, Hasanoğlu A, İlhan M, Çaycı B. Hidden Danger awaiting children: Vitamin D deficiency. *Danone Institute Publications* 2009.
244. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdag R. Erzurumda 0-3 yas grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;42:389-96.
245. Özkan B, Karacan M, Vancelik S, Keskin YZ, Döneray H. Incidence of vitamin D deficiency rickets in eastern part of Turkey. Poster presentation at the 47th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE), September 20-23 2008, İstanbul.
246. Akman AO, Tumer L, Hasanoğlu A, İlhan M, Caycı B. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011; 53:968-73.
247. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005 Feb;135(2):218-22.

248. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):714-7.
249. Banajeh SM, al-Sunbali NN, al-Sanahani SH. Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen. *Annals of tropical paediatrics*. 1997;17(4):321-6.
250. Aydemir, Gokhan, et al. "High serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with pediatric sepsis." *The Tohoku journal of experimental medicine* 234.4 (2014): 295-298.
251. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, Lerner A, Shoenfeld Y. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis; *Isr Med Assoc J*. 2010 Dec;12(12):751-6
252. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003 Feb 1;88(2):296-307.
253. Binfield, Alex, et al. "Are vitamin D levels affected by acute bacterial infections in children?." *Journal of paediatrics and child health* 50.8 (2014): 643-646.
254. Bang UC, Novovic S, Andersen AM, Fenger M, Hansen MB, Jensen JE. Variations in serum 25-hydroxyvitamin D during acute pancreatitis: an exploratory longitudinal study. *Endocr. Res*. 2011; 36: 135–41.
255. Newens K, Filteau S, Tomkins A. Plasma 25-hydroxyvitamin D does not vary over the course of a malarial infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2006; 100: 41–4. [Epub 2005 Sep 19].