

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İZMİR KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**



**ÇOCUK ACİL SERVİSİNDE AKUT BRONŞİYOLİT TANISI ALAN HASTALARDA
SERUM VİTAMİN D DÜZEYİNİN KLİNİK SKOR ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hale ÇİTLENBİK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat ANIL**

İZMİR , 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2-12
YÖNTEM VE GEREÇ.....	13-14
BULGULAR.....	15-24
TARTIŞMA.....	25-27
SONUÇLAR.....	28
ÖZET.....	29-30
ABSTRACT.....	31-32
KAYNAKLAR.....	33-

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda ilgi, destek ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, her daim yanımda hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Murat Anıl'a

Uzmanlık eğitimimde katkıları bulunan hocalarım Prof. Dr. Bumin Nuri DüNDAR, Prof. Dr. Ali Rahmi Bakiler, Prof. Dr. Mansur Tatlı, Doç. Dr. Nejat Aksu, Doç. Dr. Mehmet Helvacı , Doç. Dr. Ayşe Berna Anıl, Doç. Dr. Önder Yavaşcan, Doç. Dr .Nihal Olgaç DüNDAR, Doç. Dr. Berrak Sarioğlu'na, Doç. Dr. Esra Arun Özer'e,

Asistanlığım boyunca bilgilerinden ve yardımlarından faydalandığım tüm başasistan ve uzman hekimlere, bu yolda benimle yürüyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, her konuda sevgi ve fedakarlıklarını her zaman derinden hissettiğim sevgili aileme,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr.Hale Çitlenbik

GENEL BİLGİLER

Akut bronşiolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı (wheezing), öksürük, hızlı nefes alıp verme, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize; bronşiolin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır (1-2). İki yaş altındaki çocukların %10-20'sinde görülebilir. Akut başlangıçlıdır. Bir yaş altındaki tüm bebeklerin %3'nün hastaneye yatışından sorumlu tutulmaktadır (3).

Hastalık yaşamın ilk iki yılında özellikle de yaşamın ilk altı ayında sık görülür (1). Erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda solunum sorunlarının gelişimini kolaylaştırıcı bazı etmenler vardır. Bu etmenler arasında çocuklarda üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşiyol ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması, çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketim hızlarının daha fazla olması sayılabilir (3-4).

Hastalık erkek çocuklarında, düşük sosyo-ekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülür(5-6).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda akut bronşiolit hikayesi olan çocuklarda sonraki dönemlerde, aile hikayesine ve atopiye bağlanamayan hışıltı atakları ve astım daha sık görülmüştür. Astım ve bronşiolit arasında klinik olarak ayırım yapmak güç olabilir ancak iki hastalığın ortak klinik bulguları ve sekelleri olmasına rağmen patogenezi farklıdır (7).

ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Etyolojide sıklıkla virüsler etkindir. Akut bronşiolitin %70 nedeni Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) olarak ifade edilmektedir. RSV acil servis ve yoğun bakım ihtiyacı olan akut bronşiolitli hastalarda da ilk sırada yer alan etkindir. Acil servis yatışı olan hastaların %70,6'sında, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların ise %73,6'sında RSV etken olarak saptanmıştır. RSV sıklıkla geç sonbahar ve kış aylarında epidemiler yapar. Dünyada, 1-3 yaş arası en önemli pnömoni ve bronşiolit etkenidir. Ayrıca çocuklarda atipik pnömoninin en sık etkeni de bu virüsdür(8-9-10). Rhinovirüs, parainfluenza, influenza, adenovirüs metapnömovirüs, bocavirüs, Mikoplazma pnömonia, Klamidya trakomatis bronşiolite neden olan diğer etkenler arasındadır (9-11).

Enfeksiyonun tek kaynağı insanlardır. Genellikle kontamine salgılarıyla doğrudan ya da yakın temas yoluyla (damlacık yada kişisel eşyalarla) bulaşır (7).

Akut bronşiolit tüm dünyada yaygın olarak görülür. Epidemiyolojik özellikleri, en sık görülen ajan RSV ile paralellik gösterir. RSV enfeksiyonunda bazı yıllar salgınların olması ve yaşamın ilk yıllarında enfeksiyonun yüksek insidansı yalnız insan virüslerine özgüdür. RSV bronşiolitinin mevsimsel özelliği çok belirgindir ve yıllık epidemiler şeklinde ortaya çıkar. Genellikle Ocak, Şubat ve Mart aylarında sık gözlenir fakat Aralık gibi erken yada Haziran gibi geç de görülebilir. Diğer aylardaki hastalıklar sporadiktir ve daha hafif seyretilmektedir (9-12).

Akut bronşiolit önemli mortalite nedenlerinden biridir. ABD’de her yıl 100 000’den fazla çocuğun bronşiolit tanısıyla hastaneye yatırıldığı ve bunun %5’nin ölümlerle sonuçlandığı bildirilmektedir (3-13).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığının 2003 verilerine göre alt solunum yolu enfeksiyonları, 0-1 yaş arası ölümlerin %48’inden, 1-4 yaş arası ölümlerin ise %42’sinden sorumludur. Bu veriler alt solunum yolu enfeksiyonunun ülkemizde çocuklarında, mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (14).

Hastalık, yaşı 6 haftadan küçüklerde, erken doğum öyküsü, doğumsal kalp hastalığı, nörolojik hastalık, immün yetmezlik, sigara maruziyeti, düşük sosyo-ekonomik koşullar, düşük doğum ağırlığı, küçük anne yaşı ve gebeliğinde sigara kullanmış anne bebeklerinde daha sık ve daha ağır seyretmektedir (5-15).

Akut bronşiolit erkek çocuklarında kız çocuklarına göre 1.5-2 kat daha sık görülür. Bunun nedeni erkeklerde solunum yollarının çapının akciğer hacmine oranının küçük olmasına bağlanmaktadır (15).

PATOFİZYOLOJİ

RSV’nin ağız yada burnu enfekte etmesinden sonra inkübasyon periyodu 2-8 gündür. Virüs enfekte olmuş kişilerden doğrudan temas yada damlacık yoluyla bulaşabilir. Virüs solunum yolu epiteli boyunca ilerler. Stoplazmalar arası kurulan köprülerle ve özellikle multinükleer dev hücre oluşturarak hücreden hücreye geçebilmekte ve bronşiolite neden olabilmektedir (12).

Bronşial epitel, virüsün hedef dokusudur. Epitelin virüsler tarafından invazyonundan sonra inflamasyon ve doku nekrozu oluşur. Dejenere olan silyalı epitelin, sekresyonları üst solunum yollarına taşıma fonksiyonunun bozulması nedeni ile sekresyonlar lümen içinde birikir. Submukoza ve adventisya oldukça ödemlidir. Aşırı mukus sekresyonu vardır. Solunum yolunda ödem, nekrotik döküntüler, siliyaların kaybı ve artmış mukus yapımının hepsi bronşiol lümeninde tıkanmaya neden olur. Kısmi solunum yolu tıkanması ‘check-valve’ mekanizması ile havalanma fazlalığına yol açarken, tam tıkanıklıklar atelektaziye yol açmaktadır (16-17-18).

Viral enfeksiyonun lokal tıkaçıcı etkileri yanında küçük çocukların periferik solunum yollarının darlığı, süt çocuklarında sekresyon yapan çok sayıda müköz bez varlığı, solunum yolu mukozasının gevşek olması nedeniyle daha kolay submukozal ödem oluşması bronşiolitli bebeklerde hava yollarının daralmasına katkıda bulunur. Ayrıca Kohn delikleri bebek akciğerinde sayıca azdır ve daha az gelişmiştir. Bu nedenle kolleteral ventilasyon erişkinlerdeki kadar iyi değildir (17-18).

Tüm bu patolojik süreç akciğer dokusunun esnekliğini azaltır ve gaz alışverişini bozar. Oluşan ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğu erken hipoksemiye neden olmaktadır. Karbondioksit retansiyonu ağır hastalık dışında oluşmamaktadır. Hipokseminin en iyi göstergesi solunum hızıdır. Bunun yanında solunumun ekspiryum fazında uzaması, takipne, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının solunum katılması, beslenme güçlüğü ve iritabilite oluşabilmektedir (18-19).

Genel olarak hastalığın başlangıcından 3-4 gün sonra bronşial rejenerasyon başlar. Makrofajlar mukus plaklarını uzaklaştırır. Ancak siliyalar 2 haftadan önce yenilenmez .

Virüse bağlı hastalığın direk sitopatolojik etkisinin yanında, konağın virüse karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıt sonucu da oluştuğu düşünülmektedir (16-17).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hastalığın ilk belirtileri hapşırma, burun akıntısı ve hafif ateş ile kendini gösteren hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Ateş subfebril olabileceği gibi belirgin olarak da yükselebilir. Bir-iki gün içerisinde bunu hışıltılı solunum, öksürük, solunum sayısında artma ve göğüste retraksiyonlar izler. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma gözlenebilir (19).

Fizik muayenede, hışıltı en belirgin bulgudur. Artmış solunum sayısı ve taşikardi genellikle eşlik eder. Dinlemekle ekspiryum uzamıştır; sibilan ronküsler ve raller duyulabilir. Solunum sıkıntısı belirgin olabilir, siyanoz ve apne görülebilir. Akciğerdeki aşırı havalanmaya bağlı olarak karaciğer ve dalak palpe edilebilir. Hastalık çoğunlukla hafif ve orta şiddette geçirilir. Hastalık belirtileri iki-üç günde artar, yedi-on gün içerisinde ise giderek azalır (20-21).

LABORATUVAR ve RADYOLOJİK BULGULAR

Belirgin bir laboratuvar bulgusu yoktur. Beyaz kan hücre sayısı genellikle normal veya hafif yüksek olabilir. Periferik yaymada lenfosit hakimiyeti dikkati çeker (1-4). Radyolojik olarak havalanma fazlalığı (yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp gölgesinde küçülme, yan grafide retrosternal mesafede artış), peribronşial infiltrasyonlar ve atelektaziler görülebilir (22-23).

Akut bronşiolit tanısı öykü ve fizik muayene bulguları ile konulur. Ağır vakalar dışında radyolojik tetkikler ve etkenin gösterilmesi için laboratuvar tetkiklerinin yapılmasına gerek yoktur (4-24).

AYIRICI TANI

Akut bronşiolit ile en çok karışan klinik tablo akut astım atağıdır. İlk bronşiolit atağında bu ayırımı yapmak zor olmakla birlikte, yineleyen hışıltı epizotları, öncesinde viral enfeksiyon bulgularının olmaması, ailede atopi yada astım öyküsünün olması astım tanısını destekler. Üçten fazla bronşiolit atağı geçiren çocuklarda ailede atopi öyküsü de varsa, astım yönünden araştırma yapılmalıdır (25).

Ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken diğer klinik durumlar yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis, trakeomalazi, vasküler halka, boğmaca, immun yetmezlikler, gastroözafagial reflü, doğuştan kalp ve akciğer hastalıklarıdır (8-21).

DOĞAL SEYİR VE PROGNOZ

Belirtilerin başlangıcından 48-72 saat sonra hastanın solunum sıkıntısı artabilir. Akut bronşiolit tanılı hastaların çoğunda iyi destek tedavisi ile yoğun bakım ihtiyacı önlenir.

Bununla birlikte hastaların %1'inde tekrarlayan apne, uzamış asidoz veya uzamış oksijen ihtiyacı, artmış CO₂ düzeyi nedeni ile yoğun bakım ve solunum desteğine ihtiyaç olabilir. Destekleyici tedavideki iyileşmeler nedeniyle gidişat çok iyidir ve genel olarak ölüm %1'in altındadır (5-10). Altı haftadan küçük bebeklerde, doğuştan kalp hastalığı özellikle pulmoner hipertansiyon eşlik ediyorsa, oksijen bağımlı kronik akciğer hastalığı olan bebeklerde, prematürelde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda klinik daha ağır seyreder. Bu hastalarda akut bronşiolit klinik seyri sırasında ventilatör desteği solunum yetersizliği ve %4 oranında ölüm görülebilir (5-26).

Solunum yetersizliği ve apne dışında görülen komplikasyonlar hipoksi ve hiperkapniye bağlı olarak gelişen SSS bulguları, uygunsuz ADH salınımı, miyokardit ve bronşiolitis obliteranstr (12).

Akut bronşiolit sonrası bronş hiperaktivitesinin %60'laravaran oranlarda olduğu gösterilmiştir. Akut bronşiolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Bu ataklar bronşiolitin immun yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırması ya da zaten astımı var olan çocukların tekrarlayan bronşiolit atakları geçirmeleri sonucu ortaya çıkabilir (25).

BRONŞİOLİTLİ HASTANIN İZLEMİNDE GENEL İLKELER

Hastalığın derecelendirilmesi

Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi için solunum sayısı, hışıltı, retraksiyonlar ve çocuğun genel durumunu dikkate alan skorlama sistemleri kullanılır. Bu skorlama sisemlerinden birisi Wang'ın skorlama sistemidir (27).

Tablo 1: Wang'ın skorlama sistemi

SKOR	SOLUNUM SAYISI	ÇEKİLME	HİŞİLTİ	GENEL DURUM
0	<30	YOK	YOK	Normal
1	30-45	Ekspiryum sonunda ve sadece oskültasyonda (+)	İnterkostal	
2	45-60	Ekspiryumun tamamında veya Steteskop olmadan duyulabiliyor	Trekeal-sternal	
3	>60	Steteskop olmadan hem inspiryum hem de ekspiryumda duyuluyor	Burun kanadı	Huzursuz Letharjik Beslenme güçlüğü

HASTANEYE YATIŞ ÖLÇÜTLERİ

Akut bronşiolitli hastalarda aşağıdaki bulgulardan birinin
Hafif hastalık: 1-3 puan; orta derecede hastalık: 4-8 puan; Ağır hastalık: 9-12 puan

Hastaneye yatış endikasyonları (1-28):

- ✓ Ağır bronşiolitler
- ✓ Toksik görünümlü bebekler
- ✓ Takipnesi olan ve beslenemeyen bebekler
- ✓ Oral alımı yetersiz olan bebekler (olağan günlük oral alımının en az %50 azalması)
- ✓ Altta yatan kardiyopulmoner hastalık/immün yetmezlik olan bebekler
- ✓ Akciğer grafisinde konsildasyon/atelektazi varlığı
- ✓ Sosyal endikasyon
- ✓ <3 ay bebekler

Yoğun bakıma yatış ölçütleri (1-5-19):

- ✓ Ağır solunum yetmezliği gelişmesi
- ✓ Apne
- ✓ Yüksek risk grubunda olanlar
- ✓ FİO₂ %40-50 olmasına rağmen arteriyel kan gazında Ph<7,25, PCO₂>60 mmHg veya PO₂<60 mmHg olması

TEDAVİ

Akut bronşiolitin tedavisi destekleyici olup, hastanın oksijenizasyonunun düzenlenmesi, hidrasyonunun sağlanması ve komplikasyonlar açısından yakından izlemine içermektedir. Dikkatli monitorizasyon ve iyi planlanmış destek tedavi akut bronşiolit tedavisinin esasını oluşturmaktadır (29-30).

Oksijen tedavisi

Oksijen tedavisinin saturasyonun %93'ün altına inmesi durumunda başlanması önerilmektedir. Isıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen FiO₂ %30-40 olacak şekilde hood veya nazal kanül ile verildiğinde birçok olguda hipoksiyi düzelterek, solunum sıkıntısı ve huzursuzluğu geriletmişti. Beslenmesi de iyi olan bir bebekte oda havasında oksijen saturasyonunun %93'ün üzerinde olması taburcu olması için yeterlidir (28-31).

Sıvı tedavisi ve beslenme

Solunum sıkıntısı ve öksürük nedeniyle azalmış sıvı alımı akut bronşiolitli hastalarda dehidratasyona neden olabilir.

Bebekler tolere edebildiği sürece beslenmeye ara vermeden devam edilir. Özellikle anne sütünün devamı oldukça önemlidir. Ancak orta ve ağır bronşiolitli hastalarda beslenmeyle solunum sıkıntısının artması ve aspirasyon riski nedeniyle intravenöz sıvı tercih

edilmelidir. Bebekler dehidratasyon, kalp yetmezliği ve uygunsuz ADH açısından yakın takip edilmelidir (31-32).

Bronkodilatör tedavi

Ayaktan takip edilen hafif-orta akut bronşiolit olgularının bir kısmında inhale beta Agonist tedavisi ile respiratuar skorlarda kısa dönem iyileşme sağlanmakla birlikte tedavinin oksijen saturasyonu üzerine bir etkisinin olmadığı, hastaneye yatışı engelleme ve hastaneden çıkışı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak inhale beta agonist tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren kesin kanıtlar olmadığı için akut bronşiolit tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte önceden tekrarlayan hışıltısı olan yada ailede astım öyküsü olan hastalarda eğer inhale beta agonist tedaviden klinik olarak hastanın fayda gördüğü düşünülüyor ise tedavide önerilebilir (1-29- 31).

Rasemik epinefrin

Hem alfa adrenerjik etkisiyle bronşiol duvarında vazokonstriksiyon yaparak, hem de beta 2 agonist etkisiyle bronkodilatör etki sağlar. Ayaktan tedavi edilen hafif-orta akut bronşiolit olgularında epinefrinin salbutamol ve plaseboya göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33). Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmamaktadır, yerine adrenalin 4 yaş altı 2.5 mg, 4 yaş üzeri 5 mg SF ile tamamlanarak taşikardi, hipertansiyon, aritmi yapıcı etkilerine dikkat edilerek gerekli durumlarda nebulizatörle verilebilir. Yeterli çalışma olmaması nedeni ile rutin kullanımı önerilmemektedir (1-33).

Sistemik veya inhale kortikosteroidler

Akut bronşiolit tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu tedavilerin etkinliğini gösteren yeterli düzeyde bilimsel kanıt mevcut değildir. Rutin kullanımı önerilmemekle birlikte ağır bronşiolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, birkaç gün verilebilir (34).

Antiviral Ajanlar

Ribavirin, 1972'de sentez edilmiş geniş spektrumlu virustatik bir ilaçtır ve hood ile 12-18 saat süresince ufak partikül aerosol ile uygulanabilmektedir. Pulmoner HT'nun eşlik ettiği doğuştan kalp hastalıklarında, kistik fibrozis ve bronkopulmoner displazi gibi kronik bir akciğer sorunu olanlarda, preterm bebeklerde ya da 6 haftalıktan küçük bebeklerde, altta yatan immun yetersizliği olan hastalarda ve ağır gidişli olgularda ribavirin uygulamasının mekanik ventilatör ihtiyacını, hastanede kalış süresini ve uzun dönemde gelişebilecek tekrarlayan hışıltı ataklarını azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Bununla birlikte pahalı olması ve uygulama zorlukları gibi dezavantajları vardır. Antiviral tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren yeterli sayıda çalışma olmadığı için tedavide rutin olarak kullanılmamaktadır (32-35).

Antibiyotikler

RSV bronşiolitinde ikincil bakteriyel enfeksiyon nadir olarak bulunabilir. Toksik tablodaki bir hastada, yüksek ateş, akciğer grafisinde konsolidasyon, lökositoz ve periferik yaymada sola kayma gibi bakteriyel enfeksiyonu düşündürecek bulgular varsa tüm kültürler alındıktan sonra başlanabilir(20-24).

İnvaziv olmayan ventilasyon, Heliox uygulamaları

Akut bronşiolit nedeniyle solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda nazal sürekli basınç ventilasyonu (CPAP) uygulamasının mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.

Akut bronşiolitli hastalarda düşük dansiteli gaz karışımı heliox (%70 helium ve %30 oksijen) tedavisinin klinik skor üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır (36).

Rekombinan insan deoksiribonükleaz(rhDNase)

RSV bronşiolitinde solunum yetmezliği yoğun mukus sekresyonunun solunum yollarından temizlenememesi nedeni ile gelişir. RhDNase kistik fibrozis hastalarında yoğun mukus sekresyonunu parçalamakta kullanılır. Masif tek taraflı atelettazi gelişmiş RSV bronşioliti tanılı hastalarda nebülize rhDNase tedavisinin kısa sürede klinik veradyolojik iyileşmeye neden olduğunu gösteren olgular bildirilmiştir. Ancak bu konuda çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

KLİNİK SINIFLANDIRMAYA GÖRE TEDAVİ PLANI

Hafif Bronşiolitte Tedavi

Bu hastaların tedavileri evde yapılabilir. Aileye solunum sıkıntısı semptomlar anlatılıp, beslenme önerileriyle yakın dönemde hasta kontrole çağrılmak üzere eve gönderilebilir. Sigara marüziyeti engellenmelidir (32-34).

Orta Dereceli Bronşiolitte Tedavi

Hastaneye sevk edilir; yatış gerekebilir. Oksijen desteği, monitörizasyon, oral alamayan hastalara IV sıvı başlanır. Nebülize salbutamol ve nebülize adrenalin denenebilir. Hastalık derecesi hafife inerse hasta taburcu edilebilir(32-33-34).

Ağır Dereceli Bronşiolitte Tedavi

Hasta olanak varsa yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Kan gazı izlemi ve kardiyopulmoner monitörizasyon gereklidir. Nebülize salbutamol, nebülize adrenalin ve sistemik prednizolon denenebilir. Tüm bu desteğe rağmen solunum yetmezliği gelişen olgular mekanik ventilatör ile izleme alınır (1-2-35).

Hastaneden çıkış ölçütleri:

- Solunum sıkıntısı bulguları olmayan
- Oral alımı iyi olan
- Oda havasında oksijen saturasyonu %93'ün üzerinde olan bebekler

D VİTAMİNİ VE FİZYOLOJİSİ

Vitamin D'nin yeryüzünde ne zaman ilk defa belirlediği ve fonksiyonu hakkında bilinenler azdır. Yeryüzünde 750 milyon yıldan beri okyanuslarda mevcut en erken fitoplankton ve

diatom yaşam formları, ergosterolü imal ederek kalsiyumu, yapısal destek için provitamin D2'yi kullanmışlardır. Vitamin D olarak bildiğimiz 7-dehidrokolekalsiferol proreormondur. Eser miktarlarıyla metabolizmada önemli rolleri olup, vücutta yapılamayan ve vücuda dışardan alınmadıkları takdirde yoksunluğuna özgün klinik tabloların ortaya çıktığı maddeler vitamin diye adlandırılır. Dolayısıyla Vitamin D bu tanıma uymamaktadır. Vücudumuzda, deride vitamin D'nin ön maddeleri bulunmakta olup, güneşin ultraviyole ışınlarının belli dalga boyunda olanlarına deri maruz kaldığında, vücutta bu ön maddelerden Vitamin D yapılabilmektedir (37).

Vitamin D vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır:

- 1) Vitamin D3 veya kolekalsiferol (güneş ışığı veya ultraviyole ışın ile deride yapılan şekli)
- 2) Vitamin D2 yada ergokalsiferol (güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleri ve yiyeceklerle alınan şekli)

Aslında vitamin D hem D2 hem de D3'ü ifade eder.

D vitamini endojen olarak sentezlenebilmesinin yanında, diyetle de alınabilmektedir. Endojen olarak epidermiste prekürsör olan 7 dehidrokolesterol, güneş ışığı maruziyeti ile aktive olur ve Previtamin D3'ü oluşturur. Bu açıdan ultraviyole ışınları çoğu insan için vitamin D'nin asıl kaynağıdır. Daha sonra Vitamin D3 kan yoluyla karaciğere taşınır ve burada 25-dehidroksivitamin D'ye hidroksillenir. Bu da daha sonra böbreğe taşınarak diğer ismiyle kalsitriol olarak bilinen 1,25(OH)2D formuna yeniden hidroksillenir. Bu formda kendisinin iyi bilinen kalsiyum metabolizmasındaki rolünü oynar. Aşırı Previtamin D3 ya da Vitamin D3 güneş ışığı tarafından zarar gördüğü ve inaktif formlarına çevrildiği için, güneş ışığına fazla maruz kalınması vitamin D3 intoksikasyonuna neden olmaz (38-39).

Vitamin D'nin diyetle alımı sınırlıdır. Diyetle D vitamini en fazla somon, uskumru, sardalya gibi yağlı balıklar ve yumurta sarısında bulunmaktadır. D vitamini diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini) ve hayvansal dokularda bulunan kolekalsiferol (D3 vitamini) olmak üzere iki şekilde alınır. Diyetle alınan vitamin D formları ince barsaklar tarafından emildikten sonra şilomikronlar ile birleşip lenfatik sisteme ve oradan da venöz dolaşıma katılır. Vitamin D yağ hücrelerinde depo edilir, gerektiğinde dolaşıma salınır (37-38-39).

D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Deride sentezlenen ya da diyetle alınan Vitamin D2 ve Vitamin D3 biyolojik olarak aktif olmadığı için, Vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır. Karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] çevrilir. Ancak Vitamin D'nin aktif hale gelebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)2D'ye dönüşmesi gerekir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde kilit rol oynar. 25(OH)D, D vitaminin dolaşımdaki asıl formudur. İnaktif olan bu formun konsantrasyonu 1,25(OH)2D'nin yaklaşık 1000 katıdır (40-41-42).

D vitamini sentezinde kilit rol oynayan 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parat hormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) rol oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin düşmesi ve PTH düzeyi D vitamini üretimini artırır. FGF 23 ise 1,25(OH)2D üretimini baskılar ve inaktif forma dönüşmesine neden olur (39).

VİTAMİN D RESEPTÖRLERİ

Son yıllarda birçok hücrede vitamin D varlığı gösterilmiştir. Bunlar arasında bağırsak hücreleri, kolon enterositleri, karaciğer, hücreleri, osteoblastlar, kondrositler, prostat, plasenta, meme, over, hipofiz, pankreas, kas, distal renal hücreler, deri fibroblast ve keratinositleri, epidermal hücreler, aortik endotel hücreleri, dolaşımdaki immun hücreler, nöronlar ve beyin sayılabilir. Vitamin D reseptörleri vasküler düz kas, endotel ve kardiyomyositleri içeren geniş doku dağılımı gösterir. Ayrıca 25(OH)D hem vasküler düz kas hem de endotel hücrelerde 1,25(OH)2D'ye dönüşüyor olabilir. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D hücre membranı ve stoplazmadan geçerek vitamin D reseptörüne bağlanacağı nükleusa ulaşır. Vitamin D ve 1,25(OH)2D kompleksi, retinoik asit x-reseptörüne bağlanarak protein sentezini indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü olarak davranır. 1,25(OH)2D direkt veya indirekt olarak böbrekte renin üretimi, pankreasta insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımı, kardiyomyosit ve vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu içeren 200'e yakın geni regüle eder (43).

VİTAMİN D FONKSİYONLARI

1,25(OH)2D'nin major fonksiyonu plazma kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor emilimini artırır. D vitamini olmadığında diyetdeki kalsiyumun ancak %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilebilmektedir. Vitamin D olduğunda ise bu oran kalsiyum için %30-40, fosfor için %80'e çıkmaktadır (41-44).

1,25(OH)2D plazma kalsiyum seviyesinin devamı için böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. Diğer görevleri arasında kemik rezorpsiyonunu arttırmak, PTH sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını arttırmak, renin sentezini azaltmak, myokardiyal kontraktileti arttırmak sayılabilir. Aynı zamanda 1,25(OH)2D, T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktive ederek Ig sentezini arttıran katalisidin denenen bir maddenin yapımını sağlayarak immunmodülatör olarak fonksiyon görür (41-44).

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

25(OH)D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği sağlanamamış olsa da, çoğu uzman 15 ng/ml altındaki değerleri eksiklik olarak değerlendirmektedir. 25(OH)D seviyesi <15 ng/ml eksiklik, 15-20 ng/ml arası yetersizlik, >20 ng/ml yeterli olarak kabul edilmektedir(40).

Erişkin ve çocukların yaklaşık %50'si D vitamini eksikliği riski altında bulunduğundan bugün için D vitamini eksikliği dünya çapında bir epidemiy olarak kabul edilmektedir (42).

D vitamini eksikliği için risk faktörleri genetik faktörler, term dışı doğumlar, koyu cilt, güneş ışığından yetersiz yararlanma, fiziksel inaktivite, şişmanlık, beslenme bozukluğu ve yaşlılık olarak söylenebilir (45).

D vitamini eksikliği nedenleri (46);

- 1)Emilim yetersizliği (diyetdeki yetersizlik, yetersiz güneş ışığı, emilim bozukluğu)
- 2) 25 hidroksilasyonda bozukluk (karaciğer hastalıkları, ilaçlar)
- 3) 1,25 hidroksilasyonda bozukluk (böbrek yetmezliği, hipoparatiroidi)
- 4) Serum vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma (böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom)

D vitamini eksikliğinin sonuçları

a) Kemik metabolizması üzerine etkisi

Ağır D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye neden olmaktadır. Rikets, büyümekte olan organizmada görülen, osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu ile karakterize, belirtileri esas olarak iskelet sisteminde ortaya çıkan metabolik bir kemik hastalığıdır.

Çocuklarda annenin hamilelik öncesi yetersiz D vitamini ve güneş ışığı alması, doğum sonrasındaki dönemde anne sütündeki yetersiz D vitamini, süt çocukluğunda yetersiz D vitamini desteği, besinlerle yetersiz alım, yağ emiliminde bozulma, yetersiz güneş ışığı teması gibi nedenlerle rikets oluşabilir. Hipokalsemik tetani, kraniotabes, kosta tesbihleri, güvercin göğsü, tibiada eğrilik, kifoskolyoz, diş çıkmasında gecikme gibi klinik belirtiler görülebilir. Klasik bilinen evrelerine göre klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkar (46-47).

b) Kemik dışı etkileri (48)

- ✓ İmmunolojik etkileri
- ✓ Enfeksiyon hastalıkları üzerine etkisi
- ✓ Otoimmün hastalıklar üzerine etkisi
- ✓ Tip 2 DM üzerine etkisi
- ✓ Malignite üzerine etkisi
- ✓ Kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi
- ✓ Astım üzerine etkisi

c) Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri

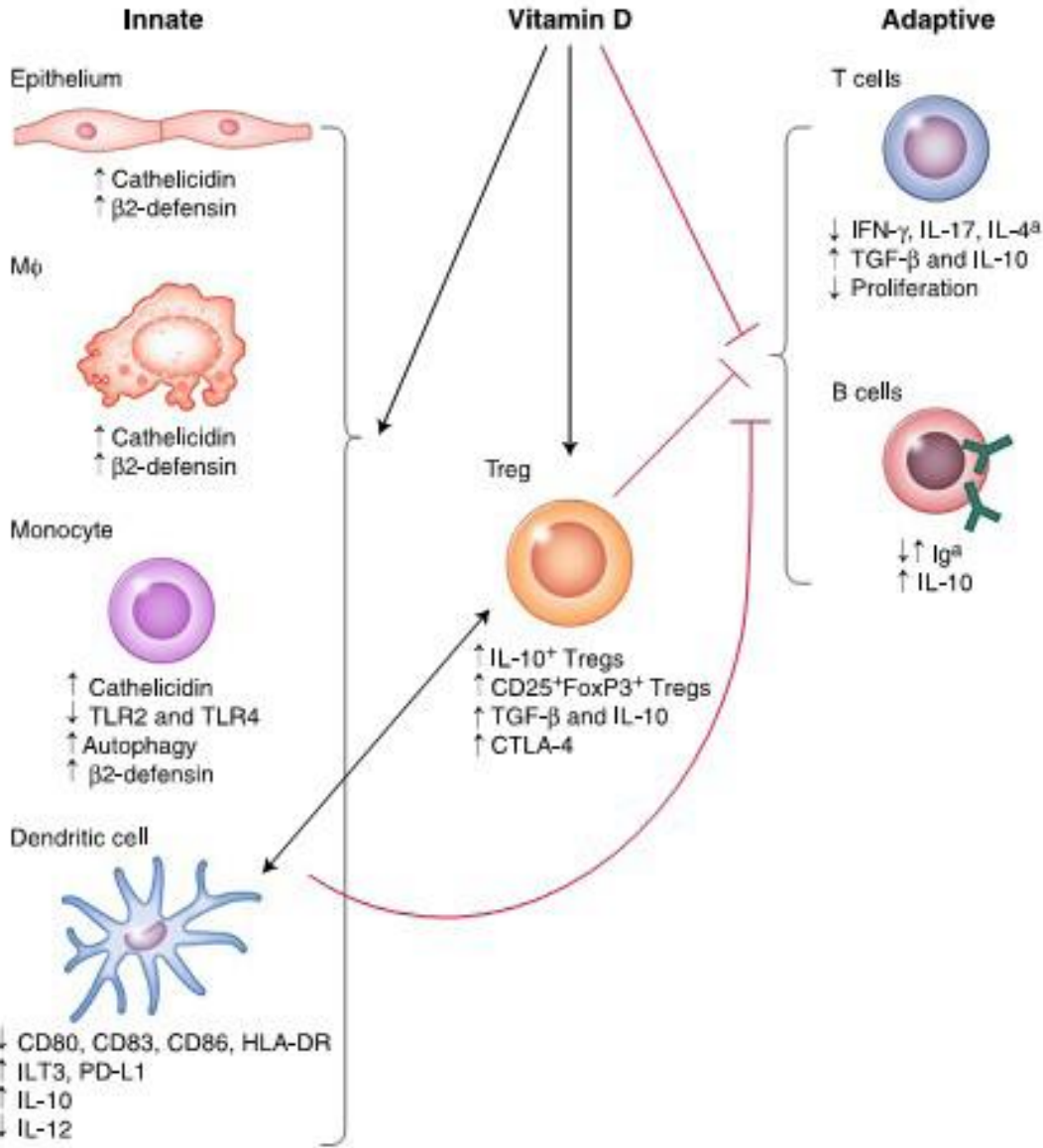
Vitamin D'nin immün regülasyondaki rolü giderek daha çok anlaşılmaktadır. 25(OH)D'nin 1-alfa hidroksilasyonu beyin, meme, prostat, kolon ve inflamasyon bölgesindeki immün sistem hücreleri gibi böbrek dışı bölgelerde de gelişir. Lokal olarak sentezlenen 25(OH)D, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. 25(OH)D monositler, makrofajlar, dentritik hücreler, aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dahil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer vitamin D reseptörlerine bağlanır (47).

Vitamin D'nin doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olur. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR2 ve TLR4'ün ekspresyonunu inhibe eder. TLR erken immün cevabın başlamasında önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR azalması proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör-alfa üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin inflamatuvar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektör immün cevabı da azaltır ve antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisin ailesinden olan AMP “İnsan katelisinin antimikrobiyal peptit-18” (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni Vitamin D Reseptörü (VDR) içerir. Kalsitriol insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP- 18 ekspresyonunu artırır. Vitamin D'nin AMP üretimini artırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır (48-49-50).

Doğal etkinin yanı sıra Vitamin D direkt olarak efektör T lenfosit fonksiyonlarını düzenler. İn vitro çalışmalarda kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, IL 2 yapımını ve Th1 sitokinlerden interferon gama yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin Th2 sitokinlerden IL4, IL5 ve IL13 üzerine etkisi daha az bilinmektedir. İn vitro çalışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th2 cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceği; çok az veya çok fazla vitamin D'nin alerjik immün cevabı başlatabileceği ileri sürülmüştür (48-49-50).

Çocuklarda, enfeksiyonlar tüm dünyada en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Pek çok epidemiyolojik çalışmada, yetersiz Vitamin D düzeyi ile çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve/veya hastanede yatma arasında ilişki gösterilmiştir. Najada ve ark. solunum yolu hastalığı nedeniyle hastanede yatan bebeklerde nutrisyonel rikets insidansını yüksek bulmuştur.

Wayse ve ark. Hindistan'da özel bir hastaneye başvuran raşitik olmayan çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarını (ASYE) araştırmış, subklinik vitamin D eksikliğinin ve anne sütü ile beslenmemenin ağır ASYE için risk faktörü olduğunu görmüşlerdir. Gebelikte maternal diyeti değerlendiren yapılmış iki geniş çalışmada ise, yüksek vitamin D düzeylerinin astıma ve hışıltı ataklarına karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Gebelik boyunca Vitamin D düzeylerinin artırılmasının hışıltı semptomları riskinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (51-52-53).



Şekil 1. Vitamin D'nin immunolojik fonksiyonları (54)

YÖNTEM VE GEREÇ

01.01.2013-31.12.2013 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran, akut bronşiyolit tanısını alan ve yaşı 1 ay-24 ay arasında olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Akut bronşiyolit tanısında Amerikan Pediatri Akademisi'nin akut bronşiyolit tanı kriteri kullanılmıştır. Bu kritere göre, iki yaşından küçük hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını (burun akıntısı gibi) takiben akciğer muayenesinde hışıltı ve/veya ral saptanan hastalar akut bronşiyolit olarak kabul edilmişlerdir. Bu hastalar arasında, hastayı izleyen doktor tarafından kan tahlili (tam kan sayımı, temel biyokimyasal analizler, kan gazı vb.) planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların biyokimya laboratuvarında saklanan serum örneklerinden 25 (OH) Vitamin D düzeyleri çalışılmıştır. Hangi hastadan kan tahlili isteneceği, hastayı izleyen hekimin kararına bırakılmıştır.

Tüm hastaların bronşiyolit için klinik şiddet skorlaması yapılmıştır.

Skor	Solunum sayısı	Hışıltı	Çekilme	Genel durum
0	<30	Yok	Yok	Normal
1	30-45	Ekspiryum sonunda ve sadece oskültasyonda (+)	İnterkostal	
2	45-60	Ekspiryumun tamamında veya Steteskop olmadan duyulabiliyor	Trakeal-sternal	
3	>60	Steteskop olmadan hem inspiyum hem de ekspiryumda duyuluyor	Burun kanadı	Huzursuz / letharjik / beslenme güçlüğü

Tablo 2 : Akut bronşiyolit klinik şiddet skorlaması (27)

Bu skorlamaya göre hastalar 3 gruba ayrıldı:

- Hafif bronşiyolit (0-3 puan)
- Orta bronşiyolit (3-9 puan)
- Ağır bronşiyolit (9-12 puan)

Olguların yaşamsal bulguları (nabız sayısı, solunum sayısı, kan basıncı, vücut sıcaklığı), laboratuvar tetkikleri, klinik izlem sonuçları kayıt altına alındı. Serum 25(OH) D düzeyi < 15 ng/ml eksiklik, 15-20 ng/ml arası yetersizlik, > 20 ng/ml olması yeterli olarak

kabul edilmiştir (40). Hastaların klinik şiddet skorları, hastaneye yatış durumları ve temel laboratuvar tetkikleri Vitamin D düzeyleri ile karşılaştırdı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız iki veya daha fazla grubun rakamsal verileri karşılaştırılırken öncelikle verilerin parametrik özellik gösterip göstermediği incelendi. Bu incelemede örneklem büyüklüğü ile Kolmogorov-Smirnov ve Oneway-ANOVA testleri kullanıldı. Bağımsız iki grubun parametrik olmayan verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi; ikiden fazla grubun parametrik olmayan verilerinin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis analizi kullanıldı.

Klinik skorlar ile 25(OH) D düzeyleri arasındaki korelasyon Sperman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon katsayısı (r) saptandı. r değeri 1'e ne kadar yakınsa korelasyon o ölçüde fazla olarak değerlendirildi. r değerinin önündeki (+) veya (-) işaret korelasyonun yönünü ifade etmektedir.

Analizler SPSS 16.0 (IBM SPSS Statistic Software) istatistik programı ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 154 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların ortanca yaşı 7 ay olup 51'i kız (% 22) 120'si (% 78) erkektir. Olguların 17'sinde daha önceden alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatma öyküsü vardı. Ayrıca 54 olguda daha önceden en az bir bronşiyolit atağı öyküsü tariflendi (Tablo 3).

Tablo 3 : Çalışmaya dahil edilen toplam 154 akut bronşiyolit tanılı hastanın demografik ve tıbbi özgeçmiş bilgileri

Parametre	Ortanca (ÇDA) veya sayı (%)
Yaş (ay)	7 (3-13)
Cinsiyet (kız / erkek)	51 / 120
Vücut ağırlığı (kg)	8 (5,7-10)
Doğum ağırlığı (g)	3060 (2800-3492)
Prematüre doğum	30 (17,5)
Hastaneye yatış öyküsü	
Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle	17 (9,9)
Diğer nedenler	11 (6,4)
İlk bronşiyolit atağı	100
≥ 2. bronşiyolit atağı	54
Ebeveyn veya kardeşlerde doktor tanılı astım/ rinit / egzema varlığı	18

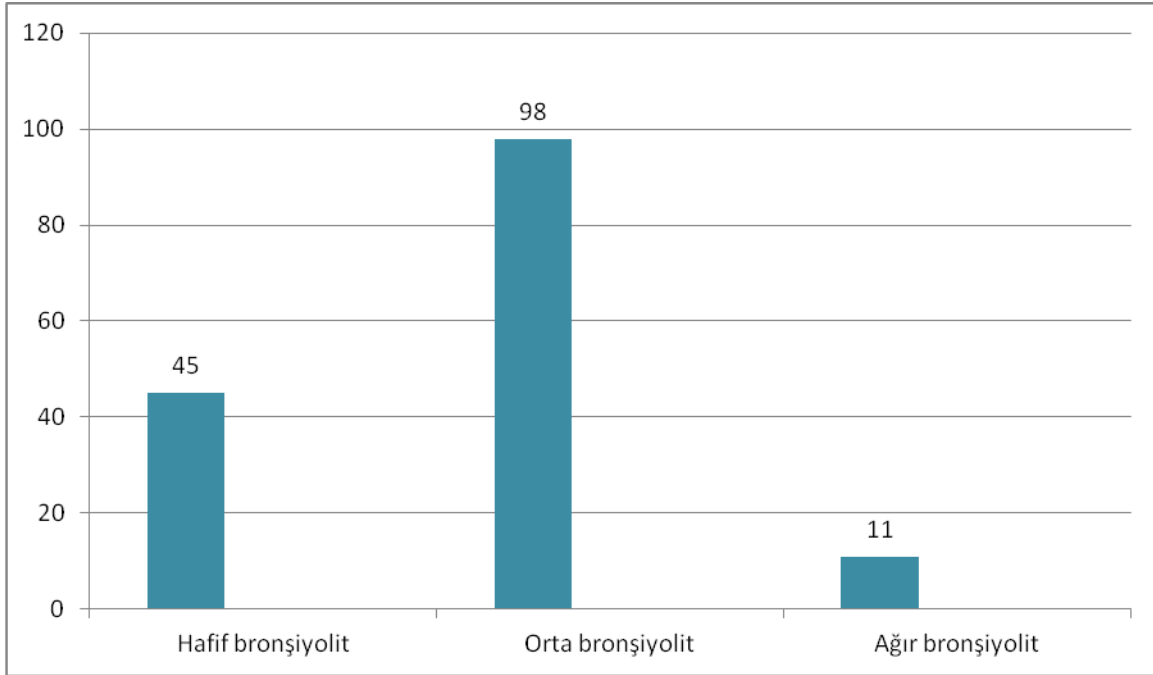
ÇDA: Çeyrek değerler aralığı (25-75 persentil)

Olguların dakika solunum sayısının, oda havasındaki oksijen saturasyonunun ve klinik skorun ortanca değerleri sırasıyla 48, %96 ve 5 olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4 : Çalışmaya dahil edilen toplam 154 akut bronşiyolit tanılı hastanın yaşamsal bulguları ve klinik skorlarının 25, 50 (ortanca) ve 75. persentil değerleri

Persentil	Solunum sayısı (/dakika)	Oda havasında Oksijen saturasyonu (%)	Kalp atım sayısı (/dakika)	tepe Vücut sıcaklığı (°C)	Klinik skor, N
25. persentil	40	93	138	36	4
Ortanca	48	96	148	37,2	5
75. persentil	58	97	160	37,8	7

Klinik skorlarına göre olguların 45'i hafif (% 29), 98'i orta (% 64) ve 11'i ağır bronşiyolit (% 7) olarak saptandı (Grafik 1).



Grafik 1 : Çalışmaya dahil edilen toplam 154 akut bronşiyolit tanılı hastanın klinik skorlarına göre hafif (0-3 puan), orta (4-9 puan) ve ağır (>9 puan) olarak gruplara ayrılması

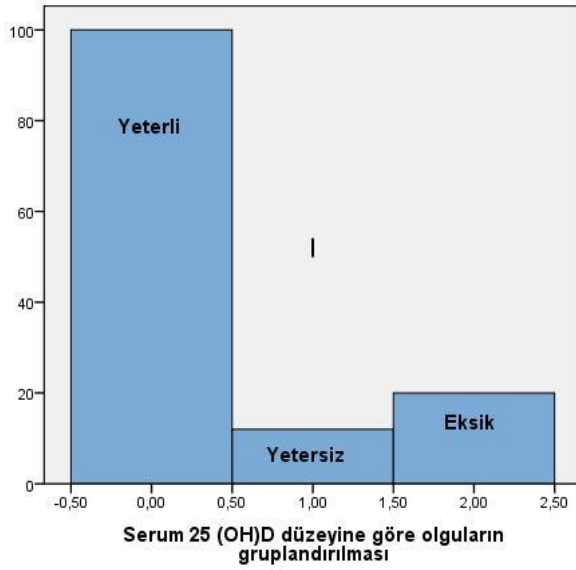
Akut bronşiyolit tanılı olguların tamamında oksijen saturasyonu ölçülmüştür. Toplam 76 olguda (%49,3) kangazı inceleme endikasyonu konulmuştur. Olguların ortanca oksijen saturasyonu (sO₂), kan pH, pCO₂, HCO₃, baz fazlalılığı (BE), laktat ve 25 (OH) vitamin D değerleri sırasıyla %93, 7,34, 36, 19,8, (-6,2), 1,8 ve 28,5 olarak saptanmıştır (Tablo 5). Olguların 132'sinde (%85,7) serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmüştür. Toplam 32 olguda (%24,2) serum 25 (OH) vitamin D düzeyi <20 pg/ml bulunmuştur (Grafik 2).

Tablo 5 : Çalışmaya dahil edilen toplam 154 akut bronşiyolit tanılı hastanın serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ve 76 hastanın kan gazı değerlerinin 25, 50 (ortanca) ve 75. persentil değerleri

	sO ₂ (%)	Kan gazı değerleri					25 (OH) Vitamin D
		pH	pCO ₂	HCO ₃	BE	Laktat	
25. persentil	93	7,30	32,0	18,3	-8,0	1,1	20,1
Ortanca	96	7,34	36,0	19,8	-6,2	1,8	28,5

	sO ₂ (%)	Kan gazı değerleri					25 (OH) Vitamin D
		pH	pCO ₂	HCO ₃	BE	Laktat	
25. persentil	93	7,30	32,0	18,3	-8,0	1,1	20,1
Ortanca	96	7,34	36,0	19,8	-6,2	1,8	28,5
75. persentil	97	7,38	40,6	21,6	-3,1	2,5	37,6

BE: Baz fazlalığı (base excess); sO₂; oda havasında oksijen saturasyonu



Grafik 2 : Akut bronşiyolit tanılı toplam 132 olgunun serum 25 (OH) vitamin D düzeylerine göre sınıflandırılması

Klinik skorlamaya göre hafif, orta ve ağır akut bronşiyolit olarak sınıflandırılan olgular, demografik ve tıbbi özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldıklarında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6 : Klinik skorlamaya göre hafif, orta ve ağır akut bronşiyolitli olguların demografik, tıbbi özgeçmiş ve çevre özelliklerinin karşılaştırılması

	Hafif bronşiyolit (n=45)	Orta Bronşiyolit (n=98)	Ağır bronşiyolit (n=11)	P değeri
Yaş (ay)	7 (3,5-12)	6 (2-12)	6 (4-15)	0,567
Cinsiyet (kız / erkek)	13 /32	29/69	3/8	0,960
Vücut ağırlığı (kg)	8,5 (6,6-10)	8 (5-9,6)	8 (5,8-10)	0,324
Doğum ağırlığı (g)	3250 (2860- 3600)	3000 (2750-3400)	3150 (2900- 3600)	0,113
Prematüre doğum	7	21	2	0,708
Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış öyküsü (+)	5	17	3	0,378
Diğer nedenlerle hastaneye yatış öyküsü (+)	2	8	2	0,305
≥2. bronşiyolit atağı (+)	16	34	4	0,991
Ebeveyn veya kardeşlerde doktor tanılı astım/ rinit / egzema varlığı	5	13	0	0,568
Anne sütü (+)*	6	19	2	0,675
Ek gıda (+)**	4	5	2	0,241
İnek sütü (+)***	7	13	0	0,374
Evde sigara içen yok	19	37	0	0,101
Sigara 1 kişi içiyor	19	45	7	
Sigara >1 kişi içiyor	7	16	4	
Soba (+)	39	87	6	<0,001****
Klima (+)	1	7	5	

Doğalgaz (+)	5	4	0	
Hane halkı sayısı,n	4 (3-5)	4 (4-5)	4 (4-5)	0,366
Evde oda sayısı,n	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,876

*: Yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenme veya yaşı <6 ay olanların sadece anne sütü ile beslenmesi

** : Ek gıdaya 6.aydan önce başlanması

***: 12.aydan önce diyete inek sütünün eklenmesi

****: Ağır grupta soba kullanımı daha az ve klima kullanımı daha fazla (p<0,001)

Klinik skorlamaya göre hafif, orta ve ağır akut bronşiyolit olarak sınıflandırılan olguların oda havasında oksijen saturasyonu (sO₂), kan gazı parametreleri (pH, pCO₂, HCO₃, baz fazlalılığı -BE-, laktat) ve 25 (OH) vitamin D düzeylerinin karşılaştırıldığında sO₂, kan pH ve HCO₃ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Ancak 25 (OH) vitamin D düzeyleri kategorize edildiğinde (≥ 20 ng/ml: yeterli, 15-20 ng/ml:yetersiz, ≤ 15 ng/ml:eksik) bronşiyolit grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 7).

Tablo 7 : Klinik skorlamaya göre hafif, orta ve ağır akut bronşiyolitli olguların oda havasında oksijen saturasyonu (sO₂), kan gazı parametreleri (pH, pCO₂, HCO₃, baz fazlalılığı -BE-, laktat) ve 25 (OH) vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre, ortanca (ÇDA) veya n (%)	Hafif bronşiyolit (n=45)	Orta Bronşiyolit (n=98)	Ağır bronşiyolit (n=11)	P değeri
sO₂	97 (96-99)	94 (91-96)	94 (90-95)	<0,001*
Ph	-	7,34 (7,31-7,38)	7,30 (7,23-7,39)	0,028
pCO₂	-	36,3 (32-40,6)	34,7 (31,2-47,6)	0,254
HCO₃	-	20,4 (18,8-22,7)	19,5 (6,3-21,1)	0,043
BE	-	-6,0 [(-7,6)-(-2,8)]	-6,9 [(-9,7)-(-4,8)]	0,072
Laktat	-	1,7 (1,1-2,3)	2 (1,4-3,1)	0,194
25 (OH) vitamin D	34,1 (21,8-49,2)	31,6 (21,9-41,1)	25,8 (12,1-41,6)	0,313

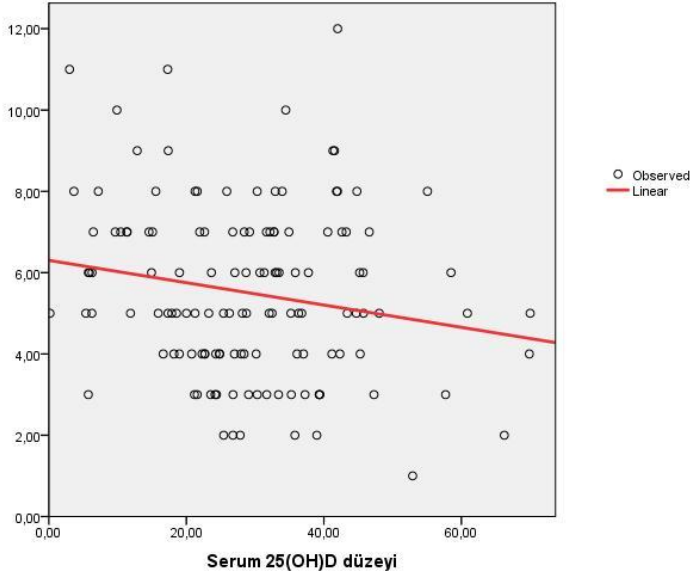
25(OH)vitamin D				
≥20 pg/ml	33 (73,3)	63 (64,2)	4 (36,3)	
15-20 pg/ml	3 (6,6)	7 (7,1)	2 (18,1)	0,035***
≤15 pg/ml	1 (2,2)	16 (16,3)	3 (27,2)	

ÇDA: Çeyrek değerler aralığı (25-75 persentil) sO₂ : Oda havasında oksijen saturasyonu;
 BE: baz fazlalılığı (base excess); *: Orta-ağır bronşiyolit grubu hafif bronşiyolit gruptan istatistiksel olarak farklı; **: Her 3 grup istatistiksel olarak birbirinden farklı; ***: Her üç grup istatistiksel olarak birbirinden farklı

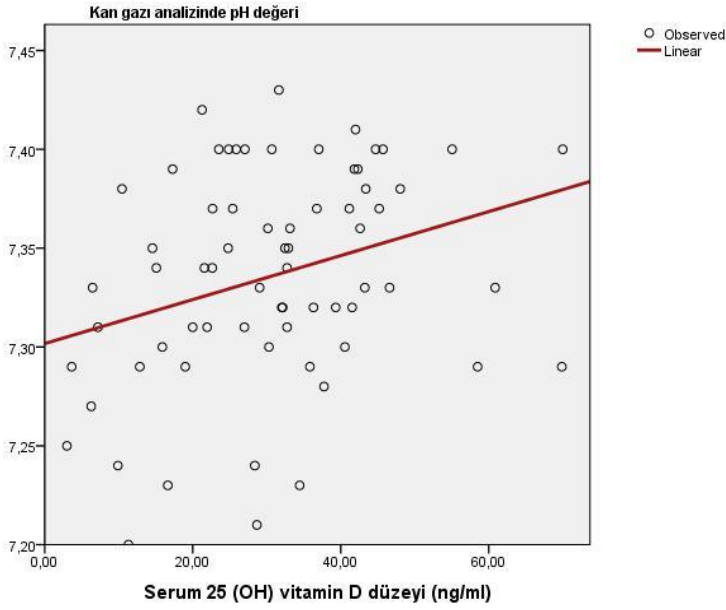
Akut bronşiyolit tanılı olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile klinik skor, oda havasında oksijen saturasyonu (sO₂) ve kan gazı parametreleri (pH, pCO₂, HCO₃, baz fazlalılığı -BE-, laktat) arasındaki korelasyon analizi yapılmıştır. Buna göre serum 25 (OH) vitamin D düzeyi ile sO₂ ve kan pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 8) (Grafik 4).

Tablo 8 : Akut bronşiyolit tanılı olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile klinik skor, oda havasında oksijen saturasyonu (sO₂) ve kan gazı parametreleri (pH, pCO₂, HCO₃, baz fazlalılığı -BE-, laktat) arasındaki korelasyon analizi

		Klinik Skor	sO₂	Ph	CO₂	HCO₃	BE	Laktat
25 (OH) Vitamin D	Korelasyon katsayısı (r)	-0,141	-0,287	0,338	-0,236	0,049	0,084	-0,091
	P değeri	0,106	<0,01	0,007	0,065	0,708	0,515	0,480



Grafik 3 : Akut bronşiyolit tanılı olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile klinik skor arasındaki korelasyon eğrisi



Grafik 4 : Akut bronşiyolit tanılı olguların serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile kan gazı analizindeki pH değerleri arasındaki korelasyon eğrisi

Akut bronşiyolit tanısıyla izlenen toplam 154 olgunun 96'sı (% 62) hastaneye yatırılmıştır (4 olgu çocuk yoğun bakım kliniğine yatırıldı). Hastaneye yatırılanlar ve acilden taburcu edilenler karşılaştırıldığında hasta yaşı, cinsiyet, vücut ağırlığı, doğum ağırlığı ve

birden fazla bronşiyolit atağı geçirme sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 9 : Akut bronşiyolit tanılı olgular arasında hastaneye yatanlar ile acilden taburcu edilenlerin demografik ve tıbbi özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre, ortanca (ÇDA) veya n (%)	Hastaneye yatış (-) (n=58)	Hastaneye yatış (+) (n=96)	P değeri
Yaş (ay)	7 (4,3-13,2)	5 (2-11)	0,014
Cinsiyet erkek (+) n (%)	47(81,0)	62(64,5)	0,030
Vücut ağırlığı (kg)	9 (7-10)	7,3 (5-9)	0,001
Doğum ağırlığı (g)	3225 (2865-3600)	3000 (2750-3395)	0,032
Prematüre doğum (+), n (%)	10(17,2)	20(20,8)	0,586
Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış öyküsü (+)	8	17	0,523
Diğer nedenlerle hastaneye yatış öyküsü (+)	2	10	0,213
≥ 2 bronşiyolit atağı (+)	27	27	0,020
Kronik hastalık (+)	1	4	0,313
Anne sütü (+)*	11	16	0,716
Ek gıda (+)**	5	6	0,580
İnek sütü (+)***	10	10	0,232
Evde sigara içen yok	19 28	37 43	0,765
Sigara 1 kişi içiyor	11	16	
Sigara>1 kişi içiyor			
Soba (+)	49	83	0,471
Klima (+)	4	9	
Doğal gaz (+)	5	4	
Evde oda sayısı	3 (3-4)	3 (3-4)	0,496
Hane halkı sayısı	4 (4-5)	4 (4-5)	0,492

*: Yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenme veya yaşı <6 ay olanların sadece anne sütü ile beslenmesi

** : Ek gıdaya 6.aydan önce başlanması

***: 12.aydan önce diyetine inek sütünün eklenmesi

ÇDA: Çeyrek değerler aralığı (25-75 pesentil)

Akut bronşiyolit tanılı olgular arasında hastaneye yatanlar ile acilden taburcu edilenlerin klinik skorları, oda havasındaki oksijen saturasyonları (sO_2), kan gazı parametreleri ile serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında klinik skor ve sO_2 açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10 : Akut bronşiyolit tanılı olgularda hastaneye yatanlar ile acilden taburcu edilenlerin klinik skorları, oda havasındaki oksijen saturasyonları (sO_2), kan gazı parametreleri ile serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

Ortanca (ÇDA) veya n (%) veya ortalama±SS (minimum-maksimum)	Hastaneye yatış (-) (n=58)	Hastaneye yatış (+) (n=96)	P değeri
Klinik skor, n	5 (4-6)	7 (5-8)	<0,001
Oda havasında oksijen saturasyonu (%)	95 (93,2-97,7)	94 (91-96)	0,032
Ph	7,34±0,04 (7,27-7,40)	7,33±0,05 (7,20-7,43)	0,340
pCO ₂	34,8±4,4 (25,6-43,1)	37,5±7,9 (24,1-59)	0,183
HCO ₃	19,6 (18,3-21,5)	20,3 (18,8-22)	0,618
BE	-6,6 [(-7,4)-(-3)]	-6,0 [(-8)-(-2,8)]	0,886
Laktat	1,9±0,9 (0,8-4,1)	1,8±0,8 (0,1-3,7)	0,907
25 (OH) vitamin D	32,0±16,3 (3,6-70)	30,9±14 (6,4-69,8)	0,436
25 (OH) vitamin D ≥20 pg/ml 15-20 pg/ml ≤15 pg/ml	38 4 6	62 8 14	0,774

Hastaneye yatırılan ve taburcu olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak farklı çıkan parametreler (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, doğum ağırlığı, ≥ 2 bronşiyolit atağı olma, klinik skor, oda havasında oksijen saturasyonu) logistik regresyon analiziyle yeniden değerlendirildiler. Bu değerlendirme sonucunda cinsiyet, vücut ağırlığı ve klinik skor en anlamlı parametreler olarak belirlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Akut bronşiyolit tanılı olgularda hastaneye yatış riskini etkileyen faktörler

	P	Olasılık oranı	%95 Güven aralığı
Cinsiyet	0,016	3,341	1,247-8,951
Vücut ağırlığı	0,015	0,814	0,688-0,961
Klinik skor	<0,001	2,311	1,726-3,0995

TARTIŞMA

Akut bronşiyolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı (wheezing), öksürük, hızlı nefes alıp verme, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize olup; bronşiolilerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır (1-2). İki yaş altındaki çocukların %10-20'sinde görülebilmektedir. Bir yaş altındaki tüm bebeklerin %3'nün hastaneye yatışından sorumlu tutulmaktadır (3). Hastalık özellikle yaşamın ilk 6 ayında daha sık görülmektedir (1).

Akut bronşiyolitte risk faktörlerinin bilinmesi ve bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması, çocukların sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda bronşiyolitin şiddetli bir klinik tabloya neden olmasına etki eden bazı risk faktörleri saptanmıştır. Bunların arasında erkek cinsiyet, prematüre doğum, yaşın 3 aydan küçük olması, kronik pulmoner hastalığın olması (özellikle bronkopulmoner displazi), havayolunda anatomik bir defektin bulunması, doğumsal kalp hastalığı varlığı, immün yetmezlik olması ve nörolojik bir hastalığın bulunması sayılabilmektedir (61-62-63-64-65-66). Araştırmamızda bilinen kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldığından, kronik hastalığın bronşiyolit üzerine olan etkisi incelenmemiştir. Bronşiyolit tanılı olgular klinik skorlarına göre 3 gruba ayrılıp (hafif, orta ve ağır) karşılaştırıldıklarında, yukarıda belirtilen diğer parametrelerin sıklığı gruplar arasında anlamlı olarak saptanmamıştır. Ancak, literatürle uyumlu olarak, yaşı küçük olanların, erkek bebeklerin, vücut ağırlığı ve doğum ağırlığı daha az olanların hastaneye daha yüksek oranda yattığı görülmüştür.

Düşük sosyo-ekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşullarında yaşayanlarda, sigara dumanına maruz kalanlarda, anne sütü almayan bebeklerde, kreşe gidenlerde, ikiz kardeşi olanlarda, evde kendisinden büyük kardeşi olanlarda ve oturduğu coğrafi bölge deniz seviyesinden 2500 m veya daha yukarıda olanlarda bronşiyolit daha ağır bir klinik tabloya neden olmaktadır (5-6). Araştırmamızda olguların sosyoekonomik düzeyleri incelenmemiştir. Ev koşulları değerlendirildiğinde genelde tüm hasta ailelerinin hane halkı sayısı 4-5 kişi olup ortalama 3 odalı evlerde yaşadıkları belirlenmiştir. Ancak pasif sigara içiciliği oldukça yüksek oranda belirlenmiştir. Evde sigara içilmeyen aile sayısı tüm olguların sadece üçte biri olarak saptanmıştır. Pasif içicilik sıklığı hafif, orta ve ağır gruplarda farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde hastaneye yatan ve acilden taburcu edilenler arasında da pasif içicilik sıklığı açısından bir farka rastlanmamıştır. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme oranının veya 6 aydan küçük olanların sadece anne sütü ile beslenme durumlarının son derece yetersiz olduğu görülmüştür. Tüm olguların beşte birinden daha azı ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmiştir veya beslenmektedir. Olguların yaklaşık %13'ünde ise 1 yaşından önce inek sütü diyetine girmiştir. Fakat beslenme durumu ile klinik şiddet skoru ve hastaneye yatış açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Nepal'de yapılan bir çalışmada, evde ısınmanın odun sobası, kömür sobası ve kerosen sobası ile sağlanan ailelerinin çocuklarında, elektrikle ısınanlara göre daha yüksek oranda alt solunum yolu enfeksiyonuna rastlanmıştır (67). Amerika'da Navajo yerlileri'nde yapılan bir çalışmada odun sobası kullanan evlerin içinde yabancı partikül sayısının çok daha yüksek olduğu, bunun da alt solunum yolu enfeksiyonunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (68). Klimalara bağlı gelişen en önemli solunum yolu enfeksiyonlarından birisi Lejyoner Hastalığı'dır (69). Ancak literatürde akut bronşiyolit ile klima kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Araştırma grubumuzdaki olguların büyük kısmı evlerinde ısınmada soba kullanmaktadırlar. Orta ve ağır bronşiyolit grubundaki olgularda soba kullanımı daha az, klima kullanımı (ısınma amaçlı)

daha yüksek oranda bulunmuştur. Fakat bu sonucu yorumlarken İzmir'de kış mevsiminin genelde ılıman geçtiği ve ev içi ısınma araçlarına çok fazla ihtiyaç olmadığı da dikkate alınmalıdır.

25(OH) vitamin D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği sağlanamamış olsa da, çoğu uzman 15 ng/ml altındaki değerleri eksiklik olarak değerlendirmektedir. 25(OH)D seviyesi <15 ng/ml eksiklik, 15-20 ng/ml arası yetersizlik, >20 ng/ml yeterli olarak kabul edilmektedir (40). Erişkin ve çocukların yaklaşık %50'si D vitamini eksikliği riski altında bulunduğundan bugün için D vitamini eksikliği dünya çapında bir epidemi olarak kabul edilmektedir (42). D vitamini eksikliği için risk faktörleri genetik faktörler, term dışı doğumlar, koyu cilt, güneş ışığından yetersiz yararlanma, fiziksel inaktivite, şişmanlık, beslenme bozukluğu ve yaşlılık olarak söylenebilir (45). Çalışmamızda olguların yaklaşık dörtte birinde serum vitamin D düzeyi <20 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu olguların tamamında anneler çocuklarına her gün vitamin D damlası verdiklerini ifade etmişlerdir. Ayrıca çalışmanın yapıldığı İzmir bir Ege bölgesi kenti olup insanlar yılın büyük kısmında güneşten yararlanabilmektedirler.

Vitamin D'nin immün regülasyondaki rolü giderek daha çok anlaşılmaktadır. 25(OH) Vitamin D'nin 1-alfa hidroksilasyonu beyin, meme, prostat, kolon ve inflamasyon bölgesindeki immün sistem hücreleri gibi böbrek dışı bölgelerde de gelişir. Lokal olarak sentezlenen 25(OH) Vitamin D, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. 25(OH) vitamin D monositler, makrofajlar, dentritik hücreler, aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dahil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer vitamin D reseptörlerine bağlanır (47). T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktive ederek Ig sentezini arttıran katekolaminlerin bir maddenin yapımını sağlayarak immunomodülatör olarak fonksiyon görür (41-44).

Çocukluk çağında vitamin D düzeyinin alt solunum yolu enfeksiyonlarına olan etkisini araştıran yayınlar artmakla birlikte akut bronşiyolitli çocuklarda vitamin D düzeyini inceleyen yayın sayısı oldukça kısıtlıdır. Mirjam ve ark.'ı Hollanda'da yürüttükleri çalışmada Kasım 2006-Aralık 2009 arasında 156 term yenidoğanı çalışmaya almışlar, kord kanındaki serum vitamin D düzeyleri ile olguların ilk 1 yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme sıklıklarını karşılaştırmışlardır. Düşük vitamin D düzeyi ile doğan bebeklerin ilk 1 yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma oranlarının 6 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (55). Kecia ve ark.'ının 340 anne ve bebeği üzerinde yaptıkları çalışmada ise anne kanındaki vitamin D düzeyi ile bebeğin bronşiyolit skoru arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlar ancak annelerdeki astım oranlarında artışı belirlemişlerdir (56). ABD'de 156 sağlıklı yenidoğanda yapılan bir çalışmada, yenidoğan döneminde düşük vitamin D düzeyine sahip bebeklerin yaşamın ilk 1 yılı içinde daha yüksek oranda RSV (+) bronşiyolit geçirdikleri saptanmış ve gebelikte anne adaylarına yapılacak vitamin D takviyesinin RSV bronşiyolitinden korucu olabileceği bildirilmiştir (70). Grant ve ark.'ının Yeni Zelanda'da 5 yaş altı tüm alt solunum yolu enfeksiyonu tanılı olguları incelemişler; düşük doğum ağırlığı, çinko eksikliği, az anne sütü alma ve annede vitamin D eksikliği gibi risk faktörlerinin alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda büyük oranda etkili olduğunu görmüşlerdir (59). Yasuji ve ark.'ı, Japonya'da hastanede alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatan çocuklarda yaptıkları çalışmada, serum 25(OH) vitamin D düzeyi <15 ng/ml olan olguların oksijen ihtiyaçlarının ve ventilatör ile izlem oranlarının daha yüksek olduğunu saptamıştır (57). McNally ve ark.'ının Kanada'da 197 çocukta yaptıkları çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen çocuklar ile kontrol grubu arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Ancak alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla çocuk yoğun bakımda izlenen olgularda vitamin D düzeylerinin anlamlı olarak düşük

olduğunu rapor etmişlerdir (58). Serumda ölçülen 25(OH) vitamin D'nin önemli bir kısmı vitamin D bağlayıcı proteine bağlanmaktadır. ABD'de Boston kentinde önceden sağlıklı olup akut bronşiyolit geçiren 198 çocuğun değerlendirildiğinde bir çalışmada, olguların vitamin D bağlayıcı proteinlerinin genleri incelenmiştir. GCS1 haplotipini taşıyan çocuklarda daha yüksek oranda akut bronşiyolit geliştiği ve sonrasında astım görülme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çünkü GCS1 haplotipini taşıyan çocukların serbest 25(OH) vitamin D düzeyleri daha düşük, bağlayıcı protein düzeyleri ise daha yüksek ölçülmüştür (71). Vitamin D reseptör polimorfizmi ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaları değerlendiren bir metanalizde özellikle FokI polimorfizmini taşıyanlarda RSV enfeksiyonunun daha ağır geçtiği sonucuna ulaşılmıştır. Çünkü eğer vitamin D reseptörü FokI polimorfizmini taşıyorsa, STAT1 kaynaklı antiviral yolak vitamin D'e yanıt verememektedir (72-73).

Araştırmamızın diğer çalışmalardan en büyük farkı çocuk acil servisinde yapılmış olmasıdır. Bu sayede akut bronşiyolit tanılı çocuklar klinik skora göre hafif, orta ve ağır olmak 3 gruba ayrılmış; gruplar arasında demografik, klinik ve laboratuvar farklılıklar yanında serum vitamin D düzeyleri de karşılaştırılmıştır. Ayrıca enfeksiyon sırasında ölçülen vitamin D düzeyinin hastaneye yatış üzerine olan etkisi incelenmiştir. Yapılan analizde olguların klinik tabloları ağırlaştıkça serum vitamin D düzeylerinin azaldığı ölçülmüştür. Ayrıca serum vitamin D düzeyi azaldıkça klinik skorun arttığı (hastalığın şiddetinin arttığı) ve kan gazı tetkikinde pH değerinin düştüğü görülmüştür. Ancak serum vitamin D düzeyi ile hastaneye yatış arasında bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Bu durumu etkileyen faktörler arasında klinik durumu ağır olup servislere boş yatak bulunamadığı için hastaneye yatırılmayan ve acil serviste uzun süre (>12 saat) tedavi alan orta şiddetteki hastalar olabilir. Yine ağır hasta grubunun sayısının az olması (11 olgu) da bu sonucu etkilemiş olabilir. Yine literatürde görüldüğü gibi, vitamin D'nin alt solunum yolu enfeksiyonuna olan etkisini incelemek için sadece serum 25(OH) vitamin D düzeyi yetmemekte; ayrıca vitamin D bağlayıcı protein ve bunu etkileyen genlerin polimorfizimleri de araştırılmalıdır. Çalışmamızda bu ölçümler yapılmamıştır.

İncelediğimiz akut bronşiyolit tanılı hasta grubunda hastaneye yatışı belirleyen faktörler incelenmiş olup, erkek cinsiyet, klinik skor ve vücut ağırlığı en önemli 3 parametre olarak saptanmıştır. Buna göre hastanın erkek olması hastaneye yatışı 3,3 kat ve klinik skordaki her bir birim artış hastaneye yatışı 2,3 kat arttırmaktadır. Vücut ağırlığının az olması bir diğer önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Vitamin D eksikliğinde alt solunum yolu enfeksiyonu görülme sıklığını arttığı bilinmekle birlikte, bu çalışma serum vitamin D düzeyi ile bronşiyolit skoru arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından önemlidir. Bu anlamda literatürde yapılmış benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, akut bronşiolitte risk faktörlerinin bilinmesi ve bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması çocuk sağlığı ve izleminde önemli bir yer tutmaktadır. Vitamin D eksikliği önemli bir halk sağlığı problemidir. Acil servise başvuran akut bronşiyolit tanılı olguların klinik tabloları düşük Vitamin D düzeyinden olumsuz etkilenmektedirler. Bu nedenle akut bronşiyolit ve D vitamini eksikliğine yönelik koruyucu hekimlik yöntemleri geliştirilmelidir.

SONUÇLAR

- Araştırmaya toplam 154 olgu dahil edilmiştir. Olguların ortanca yaşı 7 ay olup 51'i kız (%22) 120'si erkekti (% 78).
- Olguların 54'ünün (% 35) daha önceden en az bir bronşiyolit atağı geçirmiş olduğu ve 17'sinin (%11) hastanede izlendiği öğrenilmiştir.
- Olguların başvuru anında saptanan klinik bulgularına göre 45'i hafif (%29), 98'i orta (%64) ve 11'i ağır (%7) bronşiyolit olarak değerlendirilmiştir.
- Toplam 132 olguda (%86) serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmüştür. Bu ölçümlerin sonunda 100 olguda (%76) normal düzeyde serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi belirlenirken, 12 olguda (%9) yetersiz düzey ve 20 olguda (%15) eksiklik saptanmıştır.
- Klinik skorlamaya göre üç grup olgu (hafif, orta ve ağır) karşılaştırılmıştır. Ağır gruptaki olgularda evde klima kullanımının daha fazla olduğu, soba kullanımının ise daha az olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Öz ve soy geçmişteki diğer özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Başvuru anında ölçülen oda havasındaki oksijen saturasyon düzeyleri orta-ağır bronşiyolit grubunda hafif gruba göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Kan gazı analizi orta ve ağır grup hastalarda yapılmıştır. pH değeri orta bronşiyolit grubunda ağır gruba göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). HCO₃ düzeyi benzer şekilde orta grupta ağır gruba kıyasla daha yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$).
- Üç grup arasında serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak hafif, orta ve ağır şiddetteki bronşiyolit grupları, serum 25 (OH) vitamin düzeyinin grupları (normal düzey, yetersiz düzey ve eksiklik) ile karşılaştırıldığında hastalığın şiddeti arttıkça normal düzeyin azaldığı, yetersizlik ve eksiklik oranlarının ise arttığı anlaşılmıştır ($p<0,05$).
- Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi ile klinik skor arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ve kan pH düzeyi ile arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).
- Olguların 96'sı (%62) hastaneye yatırılmıştır. Acil servisten taburcu edilen ($n=58$) ve hastaneye yatırılan ($n=96$) olgular karşılaştırılmıştır. Bu karşılandırmada hastaneye yatırılan bronşiyolit olgularının yaşlarının daha küçük olduğu, erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğu, atak sırasında ölçülen vücut ağırlığının daha az olduğu, doğum ağırlığının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca ilk bronşiyolit atağını geçiren bebeklerin daha fazla oranda hastaneye yatırıldığı belirlenmiştir ($p<0,05$).
- Olguların klinik şiddet skorları ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında ise, beklendiği gibi, hastaneye yatırılanların klinik skorları daha yüksek ve başvuru anında saptanan oda havasındaki oksijen saturasyon düzeyleri daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).
- Hastaneye yatırılan ve acilden taburcu edilen bronşiyolit olgularının serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin grupları (normal, yetersiz, eksik) açısından da anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p>0,05$).
- Lojistik regresyon analizinde hastaneye yatışı belirleyen en önemli parametreler saptanmıştır. Buna göre bir bronşiyolitli olgunun hastaneye yatış riskini erkek cinsiyet olması, vücut ağırlığının düşük olması ve klinik skorun yüksek olması durumunda anlamlı düzeyde artmaktadır ($p<0,05$).

ÖZET

Giriş: Akut bronşiolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, bronşiolerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, yetersiz vitamin D düzeyi ile çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak vitamin D düzeyi ile bronşiyolit şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır.

Amaç: Çalışmamızın birincil amacı çocuk acil servisine akut bronşiyolit tanısıyla başvuran olguların serum vitamin D düzeyleri ile hastalık şiddetleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. İkincil amacımız bronşiyolit tanılı hastalarda klinik skoru ve hastaneye yatışı etkileyen faktörleri saptamaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamızda 01.01.2013-31.12.2013 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran, akut bronşiyolit tanısını alan ve yaşı 1 ay-24 ay arasında olan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Kronik hastalık öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Akut bronşiyolit tanısında Amerikan Pediatri Akademisi'nin akut bronşiyolit tanı kriteri kullanılmıştır. Ayrıca hastalar arasında, hastayı izleyen doktor tarafından kan tahlili (tam kan sayımı, temel biyokimyasal analizler, kan gazı vb.) planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Olguların hastanemiz biyokimya laboratuvarında saklanan serum örneklerinden 25(OH) vitamin D düzeyleri çalışıldı. Tüm hastaların bronşiyolit için klinik şiddet skorlaması (hafif, orta ve ağır) yapıldı. Olguların yaşamsal bulguları, laboratuvar tetkikleri, klinik izlem sonuçları kayıt altına alındı. Serum 25(OH) vitamin D düzeyine göre olgular üç gruba ayrıldı: ≥ 20 pg/ml: yeterli; yetersiz: 15-20 pg/ml; eksik: ≤ 15 pg/ml. Hastaların demografik klinik ve laboratuvar özellikleri ile klinik şiddet skorları ve hastaneye yatış durumları karşılaştırdı.

Bulgular: Araştırmaya toplam 154 olgu dahil edilmiştir. Olguların ortanca yaşı 7 ay olup 51'i kız (%22) 120'si erkekti (% 78). Olguların başvuru anında saptanan klinik bulgularına göre 45'i hafif (% 29), 98'i orta (%64) ve 11'i ağır (%7) bronşiyolit olarak değerlendirilmiştir. Toplam 132 olguda (%86) serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmüştür. Bu ölçümlerin sonunda 100 olguda (%76) normal düzeyde serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi belirlenirken, 12 olguda (%9) yetersiz düzey ve 20 olguda (%15) eksiklik saptanmıştır. Üç grup arasında serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hafif, orta ve ağır şiddetteki bronşiyolit grupları, serum 25 (OH) vitamin düzeyinin grupları (normal düzey, yetersiz düzey ve eksiklik) ile karşılaştırıldığında hastalığın şiddeti arttıkça normal düzeyin azaldığı, yetersizlik ve eksiklik oranlarının ise arttığı anlaşılmıştır ($p<0,05$). Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi ile klinik skor arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ve kan pH düzeyi ile arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Ağır klinik skora sahip olgularda evde klima kullanımının daha fazla olduğu, soba kullanımının ise daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Başvuru anında ölçülen oda havasındaki oksijen saturasyon düzeyleri orta-ağır bronşiyolit grubunda hafif gruba göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Kan gazı analizi orta ve ağır grup hastalarda yapılmıştır. pH değeri orta bronşiyolit grubunda ağır gruba göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). HCO₃ düzeyi benzer şekilde orta grupta ağır gruba kıyasla daha yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$). Olguların 96'sı (%62) hastaneye yatırılmıştır. Acil servisten taburcu edilen (n=58) ve hastaneye yatırılan (n=96) olgular karşılaştırıldığında hastaneye yatırılanların yaşlarının daha küçük olduğu, erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğu, atak sırasında ölçülen vücut ağırlığının daha az olduğu, doğum ağırlığının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca İlk bronşiyolit atağını

geçiren bebeklerin daha fazla oranda hastaneye yatırıldığı belirlenmiştir ($p<0,05$).

Olguların klinik şiddet skorları ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında ise, beklendiği gibi, hastaneye yatırılanların klinik skorları daha yüksek ve başvuru anında saptanan oda havasındaki oksijen saturasyon düzeyleri daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Lojistik regresyon analizinde bronşiyolitli bir olgunun hastaneye yatış riski erkek cinsiyet olması, vücut ağırlığının düşük olması ve klinik skorun yüksek olması durumunda anlamlı düzeyde artmaktadır ($p<0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak, acil servise başvuran akut bronşiyolit tanılı olguların klinik şiddet skorları düşük Vitamin D düzeyinden olumsuz etkilenmektedir. Vitamin D düzeyi azaldıkça bronşiyolit klinik şiddeti artmaktadır. Ancak hastaneye yatışı doğrudan etkilememektedir. Hastaneye yatışı belirleyen en önemli faktörler düşük vücut ağırlığı, erkek cinsiyet ve yüksek klinik skordur.



ABSTRACT

Background: Acute bronchiolitis is a disease characterized by inflammation of the bronchioles and often caused by viral agents in children less than two ages of years. In studies, a relationship has been shown between insufficient vitamin D levels with respiratory tract infections in children. However, the studies showing the relationship between vitamin D levels and the severity of bronchiolitis are limited in the literature.

Objective: The primary purpose of our study is to investigate the relationship between vitamin D levels and disease severity in children who admitted a diagnosis of acute bronchiolitis in the pediatric emergency department. Our secondary goal is to identify factors of affecting hospitalization and clinical scores in patients.

Materials and Methods: The patients (between the ages of 1 month and 24 months) with acute bronchiolitis who admitted to the İzmir Tepecik Training and Research Hospital Pediatric Emergency Department, between 01.01.2013-31.12.2013 were evaluated. The patients with a history of chronic disease were excluded. The diagnosis criteria of American Academy of Pediatrics were used for acute bronchiolitis. The patients with the scheduled blood tests (complete blood count, basic biochemical analysis, blood gas, etc.) by the follow-up physician were included to the study. The 25(OH) vitamin D was studied from stored samples in the biochemistry laboratory. For all patients, the clinical severity scoring of bronchiolitis (mild, moderate and severe) was performed. The vital parameters, clinical signs and laboratory tests were recorded. The patients were divided into three groups according to the serum 25(OH) D levels: ≥ 20 pg/ml: normal; 15-20 pg/ml: insufficiency; ≤ 15 pg/ml: deficiency. The demographic, the clinical and the laboratory characteristics of patients were compared according to the clinical severity scores, and hospitalization status.

Results: A total of 154 patients were included. The median age of patients was 7 months (51 female: %22; 120 male: %78). According to the clinical features of the patients on admission the cases were allocated as mild (45 cases, %29), moderate (98 cases, %64) and severe (11 cases, %7). The serum 25(OH) vitamin D levels were measured in 132 (%86) patients. In 100 cases (%76) had normal level of serum 25(OH) vitamin D levels, 12 cases of (%9) insufficient, and 20 patients (%15) of deficiency. The serum 25(OH) vitamin D levels between the mild, moderate and severe cases were not statistically difference. However, the rates of serum 25(OH) vitamin D level groups (normal, inadequate and deficient) were significantly different among the mild, moderate and severe groups ($p < 0.05$). The serum 25(OH) vitamin D level was significantly negative correlated with the clinical score and there was a positive correlation between the blood pH levels and 25(OH) vitamin D levels ($p < 0.05$). The rate of home with air-conditioned was higher in the patients with severe clinical score ($p < 0.05$) and the rate of home with stove was higher in the patients with mild clinical score ($p < 0.05$). The oxygen saturation levels of moderate and severe groups at admission were lower ($p < 0.05$). The blood gas analysis was performed in patients with moderate and severe groups. The blood pH in moderate bronchiolitis group was higher than the severe group ($p < 0.05$). Similarly blood HCO₃ level was higher in the moderate group than the severe group ($p < 0.05$). The age, the birth weight and the actual weight of hospitalized patients were lower than the non-hospitalized patients ($p < 0.05$). The rate of male gender was higher in hospitalized patients ($p < 0.05$). The rate of hospitalization in the patients with the first episode

of broncholitis was higher ($p < 0.05$). The hospitalization is more likely in the patients with higher clinical scores and the lower oxygen saturation levels ($p < 0.05$). In logistic regression analysis, the risk of hospitalization was higher in patients with male gender, lower body weight and higher clinical score ($p < 0.05$).

Conclusion: The clinical severity score is adversely affected by low vitamin D levels. However, the hospitalization ratio is not directly affected. The most important factors for hospitalization were low body weight, male gender and high clinical score at admission.



KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793.
2. Fitzgerald DA, Kilham HA .Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180: 399-404.
3. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al.Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282:1440.
4. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 119-26.
5. Mansbach JM, Piedra PA , Stevenson MD, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012; DOI: 10.1542/peds. 2012-0444.
6. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006; 117: 349-56.
7. Semple MG, et all. *J Infect Dis* 2005; 191: 382-6.
8. Coffin SE. Bronchiolitis: in-patient focus. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1047-57.
9. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 700-6.
10. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 111-8.
11. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95: 35-41.
12. Wilson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr* 2003; 143: 142-149.
13. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Direct medical costs of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145: 151-155.
14. Güler N, Ertuğrul T. Alt Solunum Yolları ve Hastalıkları. *Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri-Cilt 2, Nobel Tıp Kitap Evleri* 2010, 4. Baskı, 1085-1087.
15. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assesment of infants with

- bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145: 151-155.
16. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 101-9.
 17. Aherne W, Bird T, Court SD, et al. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23: 7-18.
 18. Wohl ME, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. *Am Rev Resir Dis* 1978 118-759.
 19. Turcios NL. Gauging the severity of bronchiolitis. *J Respir Dis* 1994 15: 875-80.
 20. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, et al. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000 83: 317-319.
 21. Welliver RC. Bronchiolitis and infections asthma. In: Feigin and Cherry's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th, Cherry JD, Harrison GJ Kaplan SL, et al. (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. p. 271.
 22. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351: 404-408.
 23. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26-209.
 24. Viswanthan M, King V, Bordley C, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. Evidence Report/Technology Assessment No.69. ARHQ Publication No.03-E014, Agency for Healthcare Research and Quality; US Department for Health and Human Services, Rockville MD 2003.
 25. Landau LI. Bronchiolitis and asthma: are they related? *Thorax* 1994; 49: 293-296.
 26. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S40-4.
 27. Wang Eel Milner , Allen U, et al. Bronchodilators for treatment mild bronchiolitis: a factorial randomised treat. *Arch Dis Child* 1992; 67: 263-289.
 28. Bush A, Thomson AG. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007; 17: 1037-41.
 29. Bialy L, Smith M, Bourke t, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid-Based Child Health I* 2006: 939-47.
 30. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005

- 36; 38-42.
31. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004; 180: 399-404.
 32. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002; 1: 215-20.
 33. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized Epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003 349: 27-35.
 34. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 631-54.
 35. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of RSV infection. *Respir Care* 2003; 48: 209-33.
 36. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1731-6.
 37. Holick MF. McCollum award lecture, vitamin D new horizons for the 21. century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-30.
 38. Wayne TF. Vitamin D. Popular Cardiovascular Supplement But Benefit Must Be Evaluated, *International Journal of Angiology* 2011; 20: 63-71.
 39. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal Değerlendirilmesi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6: 23-31.
 40. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
 41. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-8.
 42. de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, et al. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet Nutrition Survey. *Br J Nutr* 2010; 104: 612-9.
 43. Lee JH O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D Deficiency An Important, Common and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56.
 44. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.

45. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease, *Circulation* 2008; 117: 503-511.
46. Rane PV, Stewart RW, Rouan GW. A case of vitamin D deficiency. *Clinical Vignette* 2006; 6: 371-2.
47. Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathien C. Vitamin D signaling immunemediated disorders: Evolving insights and Therapeutic oppertunities. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 376-387.
48. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nut* 2004; 80: 1678-1688.
49. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and The allergic responce-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 86-95.
50. Mora JR, Iwata M, von Andri an UH. Vitamin effects on The immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 685– 698.
51. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106-113.
52. Wayse V, Yousafzai A, Morgan K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567.
53. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balcı H, Nuhoğlu A. Assosiation of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and Their moThers. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 473-477.
54. Emma S, Chambers CaTherine M. The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 29–36.
55. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JLL, Rovers M and L. Cord Blood Vitamin D Deficiency Is Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; DOI: 10.1542/peds. 2010-3054.
56. Carroll KN, Gebretsadik T, Larkin EM, Dupont WD, Liu Z, Driest SV and Hartert TV. Relationship of maternal vitamin D level with maternal and infant respiratory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 September; 205: 215.e1-215.e7.

57. Inamo Y, Hasewaga M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y Hashimoto K, Fuchigami T. Serum vitamin D concentrations and associated Severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized Children. *Pediatrics International* 2011; 53: 199-201.
58. McNally J.D., Leis K, Matheson L.A., Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg A.M. Vitamin D Deficiency in Young Children With Severe Acute Lower Respiratory Infection. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44: 981- 988.
59. Grant C.C, Wall C.R, Gibbons M.J, Morton S.M, Santosham M and Black R.E. Child nutrition and lower respiratory tract disease burden in New Zealand: A global context for a national perspective. *Journal of Pediatrics And Child Health* 2011; 47: 497-504.
60. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J. Infect. Dis.* 2008;197:676-80.
61. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1991; 145: 151-5.
62. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1995; 126: 212-9.
63. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1982; 307: 397-400.
64. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, Cohen HJ. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986; 315: 77-81.
65. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(2 Suppl): S40-S45.
66. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, Espinola JA, Camargo CA Jr, MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012; 130: e492-e500.
67. Bates MN, Chandyo RK, Valantiner-Branth P, Pokhrel AK, Mathisen M Basnet S, Shrestha PS, Strand TA, Smith KR. Acute lower respiratory infection in childhood and household fuel use in Bhaktapur, Nepal. *Environ Health Perspect.* 2013 May; 121: 637-42.

68. Robin LF, Less PS, Winget M, Steinhoff M, Moulton LH, Santosham M, Correa A. Wood-burning stoves and lower respiratory illnesses in Navajo Children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Oct; 15: 859-65.
69. Kool JL, Bergmire-Sweat D, Butler JC, Brown EW, Peabody DJ, Massi DS, Carpenter JC, Pruckler JM, Benson RF, Fields BS. Hospital characteristics associated with colonization of water systems by *Legionella* and risk of nosocomial legionnaires' disease: a cohort study of 15 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Dec; 20: 798-805.
70. Belderbos ME(1), Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JL, Rovers M, Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011 Jun; 127: e1513-20. doi: 10.1542/peds.2010-3054. Epub 2011 May 9.
71. Randolph AG, Yip WK, Falkenstein-Hagander K, Weiss ST, Janssen R, Keisling S, Bont L. Vitamin D-binding protein haplotype is associated with hospitalization for RSV bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*. 2014 Feb; 44: 231-7. doi: 10.1111/cea.12247.
72. Stoppelenburg AJ, von Hegedus JH, Huis in't Veld R, Bont L, Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signalling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Pathol*. 2014 Jan; 232: 57-64. doi: 10.1002/path.4267.
73. McNally JD, Sampson M, Matheson LA, Hutton B, Little J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and severe RSV bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Sep 9. doi: 10.1002/ppul.22877. [Epub ahead of print].