



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUK SERVİSİNDE YATIRILARAK TEDAVİ EDİLEN ALT SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONU TANILI 0-36 AY ARASI YAş GRUBU
ÇOCUKLARIN AYNI YAş GRUBU SAğLIKLI ÇOCUKLAR İLE VİTAMİN
A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN KARşILAşTIRILMASI

Dr. Harun ÇATAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**ÇOCUK SERVİSİNDE YATIRILARAK TEDAVİ EDİLEN ALT SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONU TANILI 0-36 AY ARASI YAş GRUBU
ÇOCUKLARIN AYNİ YAş GRUBU SAğLIKLI ÇOCUKLAR İLE VİTAMİN
A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Harun ÇATAK

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Meltem EROL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren, desteğini hiç esirgemeyen hekimliğiyle örnek aldığım, tez sürecinin tamamındaki planlama ve çalışmalarda büyük katkıları olan tez danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Meltem EROL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan Doç. Dr. Emrah CAN, Doç. Dr. Sertaç HANEDAN ONAN, Doç. Dr. Özlem BOSTAN GAYRET, Doç. Dr. Şahin HAMİLÇIKAN, Doç. Dr. Fatih METE, Dr. Özgül YİĞİT ve Dr. Abdurrahman ÖZEL'e,

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve her zaman desteğini hissettiğim Bağcılar EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalığı bilim dalı ailesinin her bir ferdine ve beraber çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecinde laboratuvar verilerinin çalışılmasında katkıları olan Biyokimya Uzm. Dr. Oğuzhan ZENGİ ve ekibine,

Tez sürecinde hastalardan örnek alınması ve kayıtları konusunda desteğini esirgemeyen tüm hemşire, sekreter ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve bu süreçte destek ve dualarını üzerimden hiç eksik etmeyen sevgili annem, abim ve ailesine,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, ailemden daha yakın hissettiğim, tüm bu süreçte birbirimize destek olduğumuz sevgili arkadaşlarım Dr. Fatmanur AYERDEM, Dr. Dilara TUĞCU, Dr. Selin AKGÜL'e,

Zor günlerimde bile varlığıyla yüzümü güldüren hayatıma renk katan sevgili kızım Defne'ye teşekkürler eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GİRİŞ	3
2.2. PNÖMONİ.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2.2. Yaş ve Etiyoloji.....	5
2.2.3. Klinik Bulgular.....	7
2.2.4. Tanı	8
2.2.5. Ayırıcı Tanı	14
2.2.6. Tedavi.....	15
2.3. BRONŞİOLİT	18
2.3.1. Etiyoloji.....	18
2.3.2. Epidemiyoloji.....	18
2.3.3. Klinik	19
2.3.4. Tanı	20
2.3.5. Tedavi.....	21
2.4. D VİTAMİNİ	23
2.4.1. D Vitamini Sentezi.....	24
2.4.2. D Vitamini Eksikliği	26
2.4.3. D Vitamini Eksikliği ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	27
2.5.2. A Vitamini Kaynakları	29
2.5.3. A Vitamini Metabolizması	30
2.5.4. A Vitaminin Fonksiyonları	31
2.5.5. A Vitamini Eksikliği	31
2.5.6. A Vitamini Eksikliğinin Nedenleri	32
2.5.7. A Vitamini Eksikliği ve Klinik Etkileri	33
2.5.8. A Vitamini Eksikliğini Düzeltme Yolları	35
2.5.9. A Vitamini Toksisitesi	37
2.5.10. A Vitamini ve Solunum Sistemi Hastalıkları.....	37

4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKLAR	47

ÖZET

Alt solunum yolu enfeksiyonları özellikle küçük çocuklarda sık görülmekte olup aynı zamanda hastaneye yatırılarak tedaviyi gerektirmektedir. Çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalarda vitamin A ve D düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda 0-36 ay grubu alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla takip edilen çocuklarda serum vitamin A ve serum vitamin D düzeylerinin saptanarak, aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması ve bu vitamin eksikliklerinin alt solunum yolu enfeksiyonu gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 01 Şubat 2020-30 Haziran 2020 tarihleri arasında Bağcılar EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 0-36 ay arası alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen ve serum A ve D vitamini saptanması için kan alınan 82 çocuk çalışmaya alındı. Polikliniğe rutin kontrol için başvuran ve serum A ve D vitamin düzeyleri bakılan 58 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çocukların yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlıkları değerleri kaydedildi.

Çalışmamıza katılan hasta grubunun vitamin D ortalaması $15,96 \pm 7,49$ ng/ml, kontrol grubunun vitamin D ortalaması $32,19 \pm 14,27$ ng/ml olup istatistiksel olarak hasta grubunun vitamin D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Çalışmamıza katılan hasta grubunun vitamin A ortalaması $170,42 \pm 60,42$ ng/ml, kontrol grubunun vitamin A ortalaması $284,42 \pm 71,2$ ng/ml olup istatistiksel olarak hasta grubunun vitamin A düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Çalışmamızda vitamin D değişkeni ile vitamin A değişkeni arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,432$ $p=0,0001$).

ASYE geçiren çocuklarda vitamin A ve vitamin D düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük görülmekte olup bu çocukların vitamin değerlerinin kontrol edilmesi ve gereğinde uygun tedavi verilmesinin ASYE'ye bağlı gelişen morbidite ve mortaliteyi azaltacağını öngörmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, vitamin D, vitamin A

ABSTRACT

Lower respiratory tract infections are highly common in infants and mostly require hospitalization. In recent studies, it is shown that patients who are treated or followed for lower respiratory tract infections, have low levels of vitamin A and vitamin D. In our study, we aimed to determine whether low levels of serum vitamin A and vitamin D should be considered as risk factors for development of lower respiratory tract infections by checking the vitamin levels of children, 0-36 months, who are treated or followed for lower respiratory tract infection and comparing the results with the levels of healthy population of the same age group.

In our study, 82 patients of 0-36 months old, who applied to Bağcılar EA Hospital Pediatric Clinic between February 1st 2020 and June 30th 2020, with the diagnosis of lower respiratory tract infection were included. Their serum vitamin A and vitamin D levels were compared to those of 58 healthy children who came to the clinic for routine check-ups and were selected as control group. Age, sex, height and weight of both groups were noted.

The average vitamin D level of patients with infection was found to be $15,96 \pm 7,49$ ng/ml whereas the average vitamin D level of the control group was $32,19 \pm 14,27$ ng/ml, which is statistically meaningful ($p=0,0001$). The average vitamin A level of ill children and the control group were found as $170,42 \pm 60,42$ ng/ml and $284,42 \pm 71,2$ ng/ml respectfully, which is also statistically meaningful ($p=0,0001$). In our study, we found a statistically meaningful correlation between the vitamin D variable and vitamin A variable. ($r=0,432$ $p=0,0001$).

Children who have lower respiratory tract infection have much lower vitamin A and vitamin D levels compared to healthy children, therefore we predict that checking the vitamin levels of children and providing the required treatment will lower the mortality and morbidity due to lower respiratory tract infections.

KEY WORDS: Lower Respiratory Tract Infections, Vitamin D, Vitamin A

KISALTMALAR

ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
CMV	: Sitomegalo Virus
CRP	: C-Reaktif Protein
FGF	: Fibroblast Growht Factor
Hib	: Hemofilus influenza tip B
HMPV	: Human Metapneuma Virus
HSV	: Herpes Simplex Virus
IFN-γ	: Interferon Gama
IG	: İmmun Globulin
IL	: Inter Lökin
MRSA	: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
NK	: National Killer
PCT	: Procalcitonin
PTH	: Parathormon
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
RSV	: Respiratory Syncytial Virus
TKP	: Toplum Kaynaklı Pnömoni
TLR-2	: Tall Like Reseptor-2
VDR	: Vitamin D Reseptör
WBC	: White Blood Cell
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Vitamin D sentez Yolları (110, 111).....	25
---	----

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çocukluk çağı pnömonilerinde yaş gruplarına göre etkenler (29,30,31).	6
Tablo 2. DSÖ'nün önerdiği yaşa göre normal solunum sayıları ve takipne ölçütleri (45)	8
Tablo 3. Pnömoninin klinik sınıflandırması (5,41,42,45,47,48)	9
Tablo 4. Pnömoniyi Taklit Eden Durumlar (5, 69-71)	15
Tablo 5. Toplum Kaynaklı Pnömonilerde Antibiyotik Tedavisi (3, 39, 48, 73-75)	17
Tablo 6. Bronşiolitli hastalarda klinik skora (90)	19
Tablo 7. A Vitamininin Fonksiyonları (150)	32
Tablo 8. Serum Retinol Seviyesine Göre Klinik Sınıflandırma (152)	33
Tablo 9. Günlük A Vitamin Gereksinimi (142)	34
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Cinsiyet ve Persentil Tablosu	40
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Vitamin A ve D Düzeyinin Karşılaştırılması	41
Tablo 12. Vitamin A ve D düzeyini Etkileyen Bileşenler Arasındaki Korelasyon	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'nün 2005 verilerine göre dünyada her yıl iki yaş altında 10,5 milyon çocuk, önlenabilir ve tedavi edilebilir beş hastalık nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Bu ölümlerin %29'undan alt solunum yolları enfeksiyonları sorumludur (1).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2003 yılı verilerine göre, 0-1 yaş grubunda bebek ölüm nedenlerinin %48,4'ünden, 1-4 yaş grubunda ise %42,1'inden pnömoniler sorumludur (2). Alt solunum yolu enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde 1 yaş altı çocuk ölümlerinde ikinci sırayı, 5 yaş altı çocuk ölümlerinde ise birinci sırayı almaktadır (3). Bu veriler gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde 2 yaş altı çocuklarda pnömonilerin yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir Pnömoni etkenleri arasında 5 yaş altı çocuklarda en sık etken Respiratory syncytial virüs (RSV) (%15-20), 5 yaş üstü çocuklarda ise Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae)'dır (%4-39). Parainfluenza virüs (PIV), Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae), Chlamydia trachomatis (C. trachomatis), Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae), influenza ve adenovirüsler de pnömonide sık görülen diğer etkenlerdendir (4,5).

Bronşiolit ise bebeklerde en sık görülen alt solunum yolu hastalıklarından bir diğeridir. Özellikle iki yaş altındaki çocuklarda, sıklıkla viral etkenler neden olmaktadır. En sık bronşiolit etkeni, RSV'dir. İnfluenza virüs (tip A ve B), PIV (tip 1,2 ve 3), adenovirüsler, rinovirüsler ve M. pneumoniae'nın da çocuklarda bronşiolit etkeni olduğu gösterilmiştir (6).

Vitamin D kemik metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Vitamin D bir hormon olarak görev yapmakla birlikte immünomodülatör özellikleri de vardır. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu birçok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur (7). Vitamin D hücrel ve humoral bağışıklıkta ve akciğer işlevlerinde etkilidir (8, 9). D vitaminin; üst solunum yolu enfeksiyonu, ağır pnömoni, respiratuar

sinsityal virüs (RSV) ve mevsimsel influenza ile ilişkisi son çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Vitamin A eksikliği tüm dünyada beş yas altında 140- 250 milyon çocuğu etkilemektedir. Vitamin A eksikliği, anemi ve enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır (11-13). DSÖ A vitamini desteği yapıldığında çocuk ölümlerinin %23 azalacağını bildirmektedir (14, 15). A vitamini önemli bir antioksidan olup, diyetle alınan A vitamini vücudun sağlıklı işlemei için son derece gereklidir (16). Pnömonide hücrel antioksidanlarla, oksidan mekanizmalar arasında dengesizlik oluştuğu bilinmektedir. Yine ishal ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada önemli yerleri vardır.

Çalışmamızda 0-36 ay arası alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile tedavi edilen hastalarda serum A ve D düzeyinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

Alt solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada çocukluk çağının sık rastlanan bir hastalığı olup; gelişmekte olan ya da az gelişmiş ülkelerde özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Ülkemizin de arasında olduğu bu ülkelerde ASYE'lerin morbidite ve mortalitesini artıran risk faktörlerinden bazıları; düşük doğum ağırlığı, beslenme bozuklukları, kalabalık yaşam koşulları, altta yatan kronik hastalık, sigara maruziyeti şeklinde sıralanabilir. Aşılama oranının artırılması ve yaşam şartlarının iyileştirilmesiyle beraber doğru tanı ve zamanında tedavi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır (17).

2.2. PNÖMONİ

Pnömoni akciğerlerde bulunan visseral plevra, bağ dokusu, hava yolları, alveoller ve vasküler yapıları içeren herhangi bir enflamatuvar durumu ifade eder. Fizik muayenede ya da radyolojik görüntülemelerde akciğer tutulum bulgusu mevcuttur. Akciğerlerin bu enflamatuvar durumuna genellikle bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz etkenler sebep olur. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda mantarlar ve parazitler de pnömoniye sebep olabilmektedir (4). Toplum kökenli pnömoni (TKP), daha önce sağlıklı olan bir kişide, şikayetlerinin başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmaması ve günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömonidir (4). Çocukluk yaş grubunda görülen TKP'ler, tüm yaş gruplarında görülen TKP'lerin %37'sini oluşturur (5,12). Virüslerin neden olduğu silier yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler sonucu mukosilier klirenste azalma, yine virüslerin neden olduğu bakteriyel yapışmada artış ve öksürük refleksinin zayıflaması gibi bazı mekanizmalar kolaylaştırıcı rol oynarak TKP gelişimine zemin hazırlamaktadır (13).

2.2.1. Epidemiyoloji

Pnömoni, tüm dünyada çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden olup küresel bir çocuk sağlığı sorunudur. Gelişmiş ülkelerde 5 yaş altı

çocuklarda, pnömoninin yıllık insidansı %3,3 iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %23,1 olup yaklaşık 8 kat fazladır (18-19).

2015 yılında alt solunum yolları enfeksiyonları dünya çapında 19 yaşın altında yaklaşık 800.000 ölüme sebep olmuştur (popülasyonun 100.000 de 31,1'i) (20). Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük hastanede yatan çocuklar arasında ölüm oranı <%1 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %0,3-15 arasında değişmektedir (19).

Pnömoni 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %21 'inden sorumludur. Pnömoninin mikrobiyolojik etyolojisine ve klinik seyrine yaş, beslenme ve eşlik eden hastalıklar önemli bir etki oluşturmaktadır (21,22).

İnsanlar, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel ve viral etkenler için tek kaynak olup birçok olguda bulaş, hasta kişi ile yakın temas sonucu, enfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla gerçekleşir. Hem viral hem bakteriyel pnömoni tüm yıl boyunca görülmesine rağmen özellikle kış aylarında kapalı alanların kalabalıklaşmasıyla bulaş riski artmaktadır. Bilinmeyen nedenlerden dolayı, farklı virüsler farklı zamanlarda enfeksiyon piklerine neden olmasına rağmen nadiren eş zamanlı da olarak ortaya çıkabilir (23). Kontamine yüzeylerle direkt temas, viral etkenlerle, özellikle RSV bulaşında çok önemlidir (24,25).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre 0-1 yaş grubunda bebek ölüm nedenlerinin %48,4'ünden pnömoniler sorumludur. 1-4 yaş grubunda bu oran %42,1'dir (26). Sağlık Bakanlığı tarafından 2000 yılında yapılan 'Ulusal Hastalık Yüğü' çalışmasında, ulusal düzeyde, 0-14 yaş grubunda, ASYE'lerin %14 ile en sık görülen 2. ölüm nedeni olduğu saptanmıştır (26). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme yüzdesi %29 olarak saptanmıştır. Bu veriler ülkemizde pnömoniler başta olmak üzere akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının özellikle 5 yaş altı çocuklarda yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (27).

2.2.2. Yaş ve Etiyoloji

Çocuklarda çok sayıda mikroorganizma pnömoniye sebep gösterilmiştir (Tablo1). Genellikle çocuğun yaşına ve enfeksiyonun edinildiği ortama göre bu mikroorganizmalar değişiklik göstermektedir. Çocuklarda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tanımlanması oldukça zordur. Enfeksiyonlarda kültürün tanıda altın standart olması ile birlikte akciğer dokusundan örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofarengeal kültür, balgam kültürü, kan kültürü, seroloji ve PCR gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri saptamada ve gerçek prevalansı göstermede yetersiz kalmaktadır. Hastaların ancak %24-85’inde etiyolojik etkenler belirlenebilmektedir (28).

Çocukluk çağı TKP etkenlerini bakteriler, atipik bakteriler ve virüsler olarak sıralayabiliriz (29, 30, 31).

Bakteriler: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza* (*H. influenza*), *Moraxella catarrhalis*

(*M. catarrhalis*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pyogenes*

(*S. pyogenes*), *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

Atipik bakteriler: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*.

Virüsler: İnfluenza A virüs, İnfluenza B virüs, RSV, PIV tip 1,2 ve 3, Adenovirüs,

Rhinovirüs, Human metapneumoVirüs (HMPV), Avianinfluenza H5N1, SARS

Corona Virüs (SARS-CoV), Boca Virüs, Kızamık virüsü, Herpes simpleks virüsü (HSV), Sitomegalo virüs (CMV).

Çocuklarda yaş gruplarına göre olası pnömoni etkenleri farklılıklar gösterir. Viral etkenler küçük çocuklarda ön plandayken, büyük çocuklarda bakteriyel etkenler daha sıktır (Tablo 1).

Çocuklarda birçok TKP vakasında spesifik etyolojik ajan tanımlanamamasına rağmen, vakaların yarısından fazlasında solunum virüsleri tespit edilir. Çocuklarda TKP etiyolojisini belirlemek için prospektif, çok merkezli, popülasyon tabanlı, aktif

bir gözetim çalışmasında (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından Toplulukta Pnömoni Etiyolojisi [EPIC] çalışması) virüslerin %66.2'si tespit edilmiştir (32). Hastanede yatarak tedavi gören TKP'li çocuklarda Respiratuar sinsityal virüsü (RSV), rinovirüs (RV) ve insan metapneumovirus (hMPV) sırasıyla %28.0, %27.3 ve % 12.8 oranında saptanmış olup en çok saptanan virüslerdir (33).

Tablo 1. Çocukluk çağı pnömonilerinde yaş gruplarına göre etkenler (29,30,31).

YAŞ GRUBU	SIK GÖRÜLEN ETKENLER
0-3 HAFTA	Grup B Streptokoklar, Gram Negatif Bakteriler, Listeria monositogenes, Staphylococcus aureus, CMV, HSV
3 HAFTA-3 AY	S. pneumoniae, H. influenza, C. trachomatis, Bordetella pertussis, M. catarrhalis, S. aureus, Adenovirüs, İnfluenza virüs, PIV, RSV
4 AY-5 YAŞ	Respiratuar virüsler, S. pneumoniae, H. influenza, C. pneumoniae, M. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes, M. tuberculosis
5-9 YAŞ	S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, Respiratuar virüsler, M. Tuberculosis
≥10 YAŞ	M. pneumoniae, C. pneumoniae, S. pneumoniae, Respiratuar virüsler, M. tuberculosis

Yenidoğan döneminden sonra tüm çocuk yaş grubunda TKP'nin en sık görülen bakteriyel nedeni Streptococcus pneumoniaedir. Çocuklarda S. pneumoniae TKP etiyojisinin %27-44'ünden sorumludur. Genellikle beş yaş altı çocuklarda görülen diğer bakteriyel pnömoni etkenleri Hemofilus influenza tip B (Hib) ve M. catarrhalisdir. Gelişmiş ülkelerde, Hib aşısının yaygınlaşmasından sonra, Hib'e bağlı pnömoni insidansında önemli ölçüde azalma olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde Hib 5 yaş altı çocuklarda halen önemli bir pnömoni etkenidir (4,5).

Staphylococcus aureus sıklıkla infantlarda (<1 yaş) pnömoni etkeni iken, büyük çocuklarda viral enfeksiyonlara sekonder olarak özellikle influenza enfeksiyonundan sonra hastalığa neden olur (4,5). Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde artan aşılama oranlarından (7 valanlı konjuge pnömokok aşısı) sonra S. Pneumoniae prevalansı %66'dan %27'ye inerken, S. Aureus prevalansı %18'den %60'a çıkmış, toplum kökenli metisilin-dirençli S. aureus'un neden olduğu pnömoni ve plevral ampiyemi de içeren enfeksiyonlar %78 gibi oranlara ulaşmıştır (34).

Beş yaş ve üzerindeki çocuklarla adölesanlarda S. pneumoniae'dan sonra TKP'nin en sık saptanan etkenleri, 'atipik' patojenlerden M. pneumoniae (%4-39) ve

C. pneumoniae'dir (%0-20), (3). Aşısız TKP tanısı almış bütün çocuklarda Bordetella pertussis özellikle düşünülmelidir. *M.tuberculosis* özellikle tüberküloz enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde ve yüksek riskli gruplarda TKP'ye neden olan spesifik pnömoni etkenidir (4).

Çocuklarda karma bakteriyel-viral enfeksiyonlar toplum kaynaklı pnömonilerin %30-50 oranındaki büyük kısmını oluşturmaktadır (35).

2.2.3. Klinik Bulgular

Bakteriyel (Tipik) Pnömoniler

Çoğu vakada pnömoni ile ilgili semptomlar öksürük, ateş, nefes darlığı ve takipne olup spesifik değildir (36). Yenidoğan ve süt çocuklarında öksürük ve ateş şikayetlerinden ziyade huzursuzluk beslenmede güçlük gibi belirtiler olabilir (37). Hastanın öyküsü tanıda önemli olup semptomların süresi, tekrarlayan semptomlar, aşılama geçmişi, kronik hastalıklar, hasta teması, seyahat, anne sağlığı ve yenidoğanlarda doğum komplikasyonu gibi durumlar sorgulanmalıdır (38).

Klasik olarak, genellikle *S. pneumoniae* ve daha az yaygın olarak *S. aureus* ve *A* grubu *Streptococcus*'ların sebep olduğu tipik pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını takip eden günlerde ani başlayan ateş ve hastalıklı görünüm veya toksik görünümle ortaya çıkmaktadır. Solunum sıkıntısı orta ya da şiddetli olabilir. Oskültasyon bulguları, ilgili anatomik segmentle sınırlı olmak üzere fokal olabilir. Sepsis belirtileri ve semptomları ve lokalize göğüs ağrısı (plevral irritasyon belirtisi) bakteriyel etiyojiiyi daha çok düşündürür (5), ki bakteriyel olmayan pnömonilerde nadiren görülür. Ayrıca beş yaşından büyük çocuklarda hırıltılı solunum varsa tipik bakteriyel pnömoni düşünülmez (39).

Pnömonokok pnömonisi, her yaşta çocuklarda en sık görülen tipik bakteriyel pnömonidir. Pnömonokok pnömonisi olan çocukların çoğunda ateş ve öksürük görülür. Diğer yaygın bulgular arasında halsizlik / letarji, azalmış solunum sesleri ve raller sayılabilir.

Atipik Pnömoniler

M. pneumoniae ya da C. pneumoniae'nın sebep olduğu atipik pnömoni genellikle aniden ateş, halsizlik ve kas ağrısı bulgularıyla ortaya çıkar. Baş ağrısı, fotofobi, boğaz ağrısı ve diğer semptomların iyileşmesine rağmen öksürük yavaş yavaş kötüleşir (40,41). Her iki ajanın neden olduğu hastalıkta ses kısıklığı görülmekle birlikte, C. pneumoniae enfeksiyonu ile daha sık görülür. Hışıltı atipik bakteriyel ve viral pnömonilerde sık rastlanan bir bulgudur (5).

Viral Pnömoniler

Hastalarda viral enfeksiyonla ilişkili belirtiler (farenjit, rinore, diare, vb) bulunur ve genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) 'nunu izleyerek gelişir. Viral ÜSYE öyküsü genellikle çocuklarda ya da aile üyelerinde vardır. Genel ve toksik görünüm yoktur ve durum iyidir. Küçük bebeklerde belirgin hipoksi ve hışıltı (genellikle dağınık ve bilateral) vardır. Bakteriyel pnömonilerde hışıltı olmamasına rağmen adeno virüsün eşlik ettiği pnömokokal ve stafilokokal pnömonide hışıltı belirgin olabilir (4, 42, 43).

2.2.4. Tanı

Özellikle öksürük, takipne, retraksiyonlar ve anormal akciğer muayenesi gibi bulgular olmak üzere solunum şikayeti olan bebeklerde ve çocuklarda pnömoni düşünülmelidir (18, 44).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarını üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayıran en temel bulgu takipnedir. DSÖ'nün yaşa göre takipne ölçütleri Tablo 2'de gösterilmiştir (45).

Tablo 2. DSÖ'nün önerdiği yaşa göre normal solunum sayıları ve takipne ölçütleri (45)

YAŞ	NORMAL SOLUNUM HIZI (solunum hızı/dakika)	TAKİPNE SINIRI (solunum hızı/dakika)
<2 ay	40-60	60
3 -11 ay	25-40	50
1 -5 yaş	20-30	40
>5 yaş	15-25	30

Takipnenin değerlendirilmesinde çocuk sakin olmalı ve tam bir dakikalık sayım yapılmalıdır. Vücut ısısında her 1°C'lik artışı solunum hızında dakikada 3- 4 (ort. 2.5) soluk artışa neden olur (42,46).

Klinik değerlendirmede geniş bir öykü alınmalıdır. Çocuğun yaşı, aşılama durumu, altta yatan hastalık varlığı (kardiyak, pulmoner, immünolojik, nöromuskuler), bakıldığı ortam, hastaneye yatış öyküsü ve antibiyotik kullanımını sorgulanmalıdır. Fizik muayenede, çocuğun genel durumu, bilinç düzeyi, hipoksi ve dehidratasyon varlığı, özellikle küçük çocuklarda toksik görünüm, solunum hızı, vücut ısısı, göğüste çekilmeler, burun kanadı solunumu değerlendirilmelidir (3). Pnömoninin klinik bulgulara göre sınıflaması Tablo 3'de gösterilmiştir

(5,41,42,45,47,48).Yenidoğanlarda, sakinken solunum hızının dakikada 50'den fazla olduğu durumlarda takipnenin pnömoni tanısını koymada duyarlılığı %59-79 arasında değişmektedir (48). 12-36 ay arasında solunum hızının dakikada 40'dan fazla olması pnömoninin önemli bir tanısı koymada önemli bir göstergedir. Ancak 36 aydan büyük çocuklarda pnömoni tanısı koymada takipne ve göğüste çekilme yeterli ve duyarlı bulgular değildir. Bu yaş grubunda dakika solunum hızı 40'dan daha az olan çocuklarda da pnömoni saptanabilir. Yine bu yaş grubunda fizik muayenede saptanan raller ve bronşiyal solunum sesinin tanısız duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %57 olarak bildirilmiştir. Üç yaşından küçük çocuklarda göğüste çekilmelerle birlikte ateş >38,5°C ve dakika solunum hızı 50'den fazla ise tanıda bakteriyel pnömoni mutlaka düşünülmelidir (48). Büyük çocuklarda dakika solunum sayısından ziyade solunum zorluğu bulguları pnömoni tanısı koymada çok daha değerli klinik bulgulardır (42).

Tablo 3. Pnömoninin klinik sınıflandırması (5,41,42,45,47,48)

	Pnömoni	Ağır Pnömoni	Çok Ağır Pnömoni
Bilinç durumu	Normal	Uykuya eğilim olabilir	Letarji/konfüzyon/ağrılı uyaranlara yanıtızlık
İnleme	Yok	Olabilir	Var
Renk	Normal	Soluk	Siyanotik
Solunum hızı	Takipneik	Takipneik	Takipneik-apneik
Göğüste çekilme	Yok	Var	Var
Beslenme	Normal	Oral alımda azalma	Beslenemez
Dehidratasyon	Yok	Olabilir	Var (şok bulguları)

Hışıltı, infant ve çocuklarda hastalığın şiddetini belirlemede değerli bir klinik bulgu değildir. Hışıltı mikoplazmal pnömonilerde %30 oranında saptanır. Bu oran büyük çocuklarda daha sıktır. Okul öncesi dönemdeki çocuklarda hışıltı varlığı bakteriyel pnömoni tanısını dışlatan değerli bir bulgudur. (42).

Radyolojik Değerlendirme

Hafif, komplikasyonsuz alt solunum yolu enfeksiyonu olan ve ayakta tedavi görece kadar iyi olan çocuklarda şüpheli TKP tanısını doğrulamak için rutin göğüs radyografileri gerekli değildir (18,49). Klinik olarak pnömoni düşünülen çocuklarda radyografiler için endikasyonlar (18,49):

- Şiddetli hastalık (tablo 3) (tanıyı doğrulamak ve komplikasyonları değerlendirmek için)
- Klinik bulgular sonuçsuz kaldığında tanının doğrulanması / dışlanması
- Hastaneye yatış (parankim infiltrasyonunun varlığını, büyüklüğünü ve karakterini belgelemek ve potansiyel komplikasyonları değerlendirmek için)
- Tekrarlayan pnömoni öyküsü
- Özellikle altta yatan kardiyopulmoner veya tıbbi durumları olan hastalarda solunum sıkıntısı (örn. Yabancı cisim aspirasyonu, kalp yetmezliği) için alternatif açıklamaların hariç tutulması
- Özellikle pnömonisi uzun süren ve antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda komplikasyonların değerlendirilmesi
- Ateşi $> 39^{\circ}\text{C}$ ve lökositoz ($\text{WBC} > 20,000/\text{mm}^3$) olan küçük çocuklar (3 ila 36 ay) ile öksürük, lökositoz ($\text{WBC} > 15000/\text{mm}^3$) ve ateşi $> 38^{\circ}\text{C}$ olan büyük çocuklarda (< 10 yıl) pnömoni dışlanması (44, 50)

Bakteriyel ve viral pnömonilerin ayırımında radyolojik görüntüleme bulguları güvenilir değildir. Lober pnömoni çoğunlukla pnömokok kaynaklıdır. Hava bronkogramı varlığında ya da hava bronkogramı olmaksızın alveoler (veya lobar) infiltrasyonlar pnömokoksik pnömoni gibi tipik bir bakteriyel pnömoni kanıtı, interstisyel infiltrasyonlar ise, viral ya da Mycoplasma ve Chlamydia gibi atipik bir bakteriyel pnömoni kanıtı olarak değerlendirilir. Hem lobar konsolidasyon hem de

interstisyel infiltrasyonlar tüm enfeksiyon tiplerinde (viral, bakteriyel, viral-bakteriyel) saptanabilir (51).

Tipik bilateral simetrik peribronşiyal opasiteler, küçük hava yollarının diffüz olarak daralmasına bağlı havalanma artışı (hiperinflasyon), ve subsegmental atelektaziler viral pnömoninin radyolojik bulgularıdır. C. pneumoniae ve M. pneumoniae'nın klasik radyolojik görünümü yaygın infiltrasyon özelliğinde olmasıdır (52).

M. pneumoniae ve virüsler bronş ağacının dalları boyunca diffüz olarak yayılarak bronkopnömonik infiltrasyona da neden olabilirler. Ancak benzer radyolojik görünüm pnömokokal pnömonide de saptanabilir. Pnömosel, kavitasyon, geniş plevraeffüzyon ve nekrotizan pnömonivarlığı bakteriyel etyolojiyi düşündürür. Plevral effüzyonlar nadiren mikoplazmal ve viral enfeksiyonlarda görülmesine rağmen, özellikle S. pneumoniae ve S. aureus gibi bakteriyel etkenlerle ilişkilidir. Ciddi mediastinal/hiler lenfadenopati mikobakteriyel ve fungal ajanları düşündürmelidir (42,53).

Üç ayın altında ateş ve takipnesi olan infantlarda radyolojik olarak pnömoni saptamanın duyarlılığı %45, özgüllüğü %92 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle sadece solunum güçlüğü bulguları olan, febril infantlardan göğüs radyografisi istenmelidir (54).

Laboratuvar Değerlendirmesi

TKP'li çocuğun laboratuvar değerlendirilmesi, çocuğun yaşı, hastalığın şiddeti, komplikasyonlar ve çocuğun hastaneye yatırılması gerekip gerekmediği gibi klinik senaryolara bağlıdır (49). Pnömoniden şüphelenilen bebekler, özellikle ateşli ve toksik görünümü olanlar sepsis ve diğer ciddi bakteriyel enfeksiyonları ekarte etmek için tam bir değerlendirme gerektirir.

- **Tam Kan Sayımı:** Genellikle ayaktan tedavi görecektir olan hafif alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda gerekli değildir. Bebeklerden ve hastaneye yatırılması gereken çocuklardan alınmalıdır. Aşağıda açıklanan bazı tam kan sayımı bulguları, bakteriyel, atipik bakteriyel veya viral pnömonilerin daha

karakteristik özelliğidir. Bununla birlikte bu bulgular etiyolojik ajanların güvenilir bir şekilde ayırt edilmesini sağlamaz.

- WBC sayısı $<15,000 / \text{mm}^3$ ise nötroopenik ya da prematür hücre baskınlığı olan ağır hastalar dışında bakteriyel olmayan bir etyolojiyi düşündürür.
- WBC sayısı $> 15.000/\text{mm}^3$ piyojenik bakteriyel hastalığı düşündürür (55). Bununla birlikte, *M. pneumoniae*, influenza veya adenovirüs pnömonisi olan çocukların da WBC sayısı $> 15.000/\text{mm}^3$ olabilir (55-57).
- Periferik eozinofili, tipik olarak *C. trachomatis*'in neden olduğu ateşli bebeklik pnömonisi olan bebeklerde mevcut olabilir.
- **Akut faz reaktanları:** Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve serum prokalsitonin (PCT) gibi akut faz reaktanlarının ayaktan tedavi edilen TKP ile tamamen aşılanmış çocuklarda rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur (49). Bununla birlikte, hastaneye yatmayı gerektiren daha ciddi hastalığı olanlarda, akut faz reaktanlarının ölçümü klinik tedaviye yardımcı olmak için yararlı bilgiler sağlayabilir.
Akut faz reaktanları, TKP'nin viral ve bakteriyel etiyolojilerini ayırt etmek için tek belirleyici olarak kullanılmamalıdır, ancak hastalık seyrini, tedaviye yanıtı ve tedavinin ne zaman kesilebileceğini belirlemede yardımcı olabilir (49, 58-62).
Serum CRP veya PCT ölçümü, bakteriyel, atipik bakteriyel ve viral pnömoni riskini değerlendirmede yardımcı olabilir.
- **Elektrolitler:** Çocuklarda ve erişkinlerde pnömonili hastalarda tanımlanan uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sonucu gelişebilecek elektrolit imbalansını saptamak amacıyla hastalarda üre ve elektrolit tayini yapılmalıdır. Yapılan bir araştırmada pnömoni tanısı ile hastanede izlenen çocukların %27'sinde hiponatremi saptanmış ve hiponatremik çocukların %68'inde ise etyolojide uygunsuz antidiüretik hormon sendromu saptanmıştır (63).
- **Gram boyama:** Balgam örneği verebiliyorsa hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken çocuklarda Gram boyama ve kültür için balgam örneklerinin alınmasını önerilir (49). Beş yaşından küçük çocuklar genellikle

balgamı yutar, bu nedenle nadiren örnek alınabilir. Balgam indüksiyonu ile kaliteli balgam örnekleri alınabilse de, balgam indüksiyonu tatsızdır ve rutin olarak gerekli değildir çünkü çoğu çocuk ampirik antimikrobiyal tedaviye yanıt verir. Balgam indüksiyonu yoğun bakım tedavisi gerektiren, plevral efüzyonu olan veya ampirik tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda yararlı olabilir (64, 65). İyi bir balgam örneğinde mikroskopta küçük büyütmede >25 polimorf nüveli lökosit, <10 epitel hücresi bulunmalıdır. Gram boyamada saptanan alana hakim mikroorganizmanın ve/veya intrasellüler mikroorganizmanın bulunması etyolojiden sorumlu ajan olduğunu düşündürür (42).

- **Kan kültürü:** Bakteriyemi insidansı yenidoğan döneminden sonra çocuklarda çok düşüktür. Pnömoni çocuklarda kan kültürü pozitifliği tanıyı desteklemesine rağmen, pnömonide bakteriyemi oranı %10'un altındadır (66).
- **Nazofarengeal kültür:** Nazofarengeal sürüntü örneklerinde üreyen mikroorganizmalar genellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etiyolojik ajanları doğru olarak göstermezler. Çünkü nazofarengeal taşıyıcılığı (örn. *S. pneumoniae*, kapsüllü *H. influenza* ve *M. catarrhalis*) ya da kolonizasyonu yansıtır. Endotrakeal ya da trakeostomi tüpü yoluyla elde edilen trakeal sekresyonlarda aspiratlarda virüs ve diğer atipik patojenlerin saptanması hastalığın tanısında ve antibiyotik tedavisine karar vermede değerlidir. Ancak sekresyonlarda üreyen bakteriyel ajanların alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etkenleri yansıtmadığı tartışmalıdır. (5,42).
- **Plevral sıvı incelemesi:** Torasentez; önemli derecede plevral efüzyonu olan hastalara hem tanı hem de tedavi amacıyla yapılmalıdır. Torasentez ile alınan plevral sıvı kültür için çok iyi bir örnektir. Buna karşın plevral sıvı kültüründe hastaların %20'sinden azında üreme olur (66).
- **Serolojik tanı:** Serolojik testler genellikle ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yapılır. Toplum kökenli pnömoni etiyolojisine yönelik olarak, solunum yolundan alınan örneklerde viral ve bakteriyel antijen arayan testler ile serum örneklerinde viral ve bakteriyel antikor, ya da immün (antijen-antikor) kompleks arayan testler kullanılır (45). Ancak akut

ve iyileşme döneminde çift serum örneği gerektirdiğinden akut enfeksiyon tanısında yararlı değildir. Ayrıca 6 aydan küçük bebeklerde kapsüllü bakterilere karşı antikor yanıtı zayıf olduğundan bu testler yararlı değildir (67).

Viral Pnömoniler

18 ay altındaki çocuklarda nazofarengeal aspiratlarda veya nazal yıkantı suyunda yapılan hızlı antijen testleri viral pnömonideki etiyolojiyi saptamada yüksek özgüllüğe sahiptir (48). Bu testlerin duyarlılığı özellikle küçük infantlarda %80'e ulaşır (42).

Mycoplasma Pneumoniae–Chlamydia Pneumoniae

Mycoplasma ve Chlamydia türlerini saptamak için kültür önerilmemektedir.

Nazofarengeal sürüntü ya da yıkantı örneklerinde, PCR ile nükleik asit amplifikasyon testleri atipik pnömoni ajanlarını (örn, M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella spp.) saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerdir. Ancak testler pahalıdır, standardize edilmemiştir ve sonuçlar kolonizasyon/kontaminasyondan etkilenir (68).

Mikrobiyolojik değerlendirmede, çocukluk çağı pnömonilerinin %3-30'unun karma viral-bakteriyel enfeksiyon şeklinde ortaya çıktığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukluk yaş grubunda iyi tasarlanmış prospektif epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki kültür, seroloji, nükleik asit amplifikasyon testleri gibi tüm tanısal yöntemlerin kullanılması sonucu tahminen hastaların ancak 3/4'ünde etken mikroorganizmalar belirlenebilmektedir (42).

2.2.5. Ayırıcı Tanı

Ateş, taşipne, öksürük ve akciğer grafisinde infiltrasyon olan bir çocukta pnömoni oldukça olası olsa da, tedaviye cevap vermeyen veya alışılmadık bir seyri olan çocuklarda alternatif tanılar düşünülmelidir. Pnömoniyi taklit eden durumlar Tablo-4 de verilmiştir.

Tablo 4. Pnömoniye Taklit Eden Durumlar (5, 69-71)

Anatomik Durumlar	Mide İçeriği Aspirasyonu
Timus gölgesi	Gastroözofagial reflü
Göğüs gölgeleri	Trakeoözofagial fistül
Bronkojenik kist	Yarık dudak
Vasküler halka	Nöromusküler hastalıklar
Pulmoner sekestrasyon	İlaçlar ve Kimyasal maruziyetler
Konjenital lobar amfizem	Nitrofurantoin
Atelektazi (yabancı cisim veya mukus tıkaçı nedeniyle)	Bleomisin
Kronik Akciğer Hastalıkları	Sitotoksik ilaçlar
Astım	Opiyatlar
Bronşektazi	Radyasyon tedavisi
Bronkopulmoner displazi	Duman soluma
Kistik fibrozis	Vaping (örn. Aerosol haline getirilmiş maddeleri solumak için elektronik sigara cihazlarının kullanılması)
Pulmoner fibrozis	Lipoid pnömoni
Alfa-1 antitripsin eksikliği	Diğerleri
Pulmoner hemosideroz	Aşırı duyarlılık pnömonisi
Alveoler proteinoz	Neoplazma
Deskuamatif interstisyel pnömonit	Kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem
Sarkoidoz	Akciğer enfarktüsü
Histiyoitoz X	Respiratuar distress sendromu
Vaskülitik Bozukluklar	Gerft-versus host sendromu
Sistemik lupus eritematoz	Kötü inspiratuar film
Polianjitis granülomatozis (Wegener)	Düşük doz radyasyonla çekilen film
Jüvenil idiopatik artrit	

2.2.6. Tedavi

Çocuklarda TKP tedavisi hastanın yaşı, bölgedeki epidemiyolojik durum ve hastalığın klinik, radyolojik ve özgül olmayan laboratuvar özellikleri göz önünde bulundurularak etyolojik ajan hakkında bir tahmin yürütülür ve buna bağlı olarak tedavi ampirik başlanır (3). Yaşa göre ampirik antibiyotik tedavisi Tablo 5’te verilmiştir (3, 39, 48, 73-75).

Toplum kökenli pnömonilerde, hastanın ayaktan mı yoksa hastaneye yatırılarak mı tedavi edileceği kararı hastanın yaşı ve genel klinik tablosuna göre değerlendirilir. Hastaneye yatış kriterleri (18, 49):

- Hipoksemi (oda havasında oksijen saturasyonu < %92)

- Dehidratasyon ya da beslenme güçlüğü
- Orta ya da şiddetli solunum sıkıntısı; solunum hızı <12 ay bebekler için >70/dakika, daha büyük çocuklar için <50/dakika, hırıltılı solunum, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler ve apne olması
- Toksik görünüm (bakteriyel pnömonilerde sıktır ve daha ağır seyir gösterebilir)
- Pnömoninin daha ağır seyretmesine neden olabilecek altta yatan hastalıklar (kardiyopulmoner hastalıklar, genetik hastalıklar, metabolik hastalıklar)
- Komplikasyonlar (ampiyem, effüzyon, nekrotizan pnömoni, apse)
- Ayaktan tedaviye rağmen 48-72 saatte klinikte düzelme olmaması ya da kötüleşmesi

Çocuklarda TKP tedavisinde genel yaklaşım, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve hipoksemi varsa oksijen tedavisidir. Oksijen saturasyonu oda havasında nabız oksimetresinde %92'nin altına düşen bütün hastalara nazal kanül ya da maske ile oksijen verilmelidir. Oksijen tedavisi alan hastalarda 4 saat aralıklarla oksijen saturasyonu değerlendirilmelidir (3, 42).

Tedavi Süresi

Toplum kökenli pnömonilerde 7-10 günlük antibiyotik tedavisi komplike olmayan hastalarda genellikle yeterlidir. Yenidoğan döneminde özellikle gram negatif mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda tedavi süresi 14-21 gün olmalıdır. Ancak çocuklarda TKP'de antibakteriyel tedavi süresini değerlendiren kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ayaktan tedavi edilen hastalar tedavi başladıktan sonra 48-72 saat içinde yeniden değerlendirilmelidir. Belirtileri düzelme olmayan veya tanıdan 48 saat sonra ateşi devam eden hastalarda, antibiyotik tedavisinin yeterli veya uygun olup olmadığı, komplikasyon gelişimi (ampiyem ve abse gibi) ya da altta yatan bir ek hastalık düşünülerek hasta yeniden değerlendirilmelidir (3,13).

Tablo 5. Toplum Kaynaklı Pnömonilerde Antibiyotik Tedavisi (3, 39, 48, 73-75)

	Ayaktan Tedavi	Hastanede Tedavi	
Yaş	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 /Amoksisilinve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§ Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid

* Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral ampiyem, 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

Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda başlangıçtaki intravenöz tedavinin süresi hastalığın şiddetiyle ve hastanın düzelmesiyle ilişkilidir. Komplikasyonsuz TKP'de hastanın durumu genellikle 2-3 günde düzelir. Bundan sonra tedaviye oral antibiyotiklerle devam edilir. Oral antibiyotik tedavisinde genellikle 5-10 gün yeterli olmakla birlikte tedavinin süresi konusunda kesin bir uzlaşma yoktur (3,13,29,43).

2.3. BRONŞİOLİT

Bronşiolit çocuklarda sık görülen, alt solunum yolunun, küçük hava yollarının enflamasyona bağlı obstrüksiyondan kaynaklanan; öksürük, hışıltı ve ekspiratuar solunum sıkıntısına yol açan bir hastalıktır (76). Bronşiolit süt çocukluğu çağında sık görülmesi, astıma benzemesi ve ciddi mortalite ve morbidite oluşturması nedeniyle bu yaş grubunda önemli bir hastalıktır (77).

2.3.1. Etiyoloji

Bronşiolit tipik olarak viral bir enfeksiyondan kaynaklanır. Spesifik virüslerin neden olduğu hastalık oranı mevsime ve yıla göre değişmekle birlikte, solunum sinsitiyal virüsü (RSV) en yaygın neden olup, onu rinovirüs izlemektedir (78- 81). Daha az yaygın nedenler arasında parainfluenza virüsü, insan metapneumovirüs, influenza virüsü, adenovirüs, koronavirüs ve insan bocavirüsü bulunur (78, 82-84). Moleküler tanı ile, vakaların yüzde 95'inden fazlasında viral bir etiyoloji belirlenebilmekle birlikte bronşiolit ile hastaneye yatırılan küçük çocukların yaklaşık üçte birinde iki veya daha fazla virüs tespit edilmiştir (85-88). Ek olarak, bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonu ve hırıltı atakları seyrek olarak Mycoplasma pneumoniae ve Bordetella pertussis ile ilişkilidir.

2.3.2. Epidemiyoloji

Bronşiolit gelişmiş ülkelerde süt çocukluğu döneminde hastaneye yatış için önemli bir neden iken, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir mortalite nedenidir. Özellikle ilk altı ayda daha sık olmak üzere iki yaşına kadar çocuklarda bronşiolit görülmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre bir yaşına dek olan çocukların %80'i en az bir kez RSV ile enfekte olmakta, bu çocukların %40'ında bronşiolit tablosu oluşmakta, %1'i hastaneye yatmakta ve %0,1'i de yoğun bakım tedavisi gerektirmektedir (77).

Kış aylarında büyük ölçüde RSV'ye bağlı bronşiolit oluşurken, yazın ve erken sonbaharda rhinovirüsler ve parainfluenza virüsler sıklıkla bronşiolit etkeni olabilmektedir. Kalabalık aileler, kreşler ve çocuk yuvaları gibi toplu yaşanan yerlerde bronşiolite daha fazla rastlanmaktadır. Annenin hamilelikte sigara içmesi çocuğun akciğer matürasyonunu ve daha sonra da anne ile geçirilen zamanın daha

fazla olması nedeniyle sigara akciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir (89).

Erkek çocukların, muhtemelen akciğer fonksiyonlarındaki farklılık ve havayollarının rölatif olarak daha dar olmaları nedeniyle bronşiolite yatkınlıkları daha fazladır (76).

Prematüre bebeklerde, mekanik ventilasyon uygulananlarda, bronkopulmoner displazi gelişenlerde, ya da viral enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı immün bozukluklarda viral etkenlerle ciddi bronşiolit tablosunun oluşma riski artmaktadır (76).

2.3.3. Klinik

Başlangıçta 3-5 gün kadar süren üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan burun akıntısı, hapşırık ve hafif öksürükle giden tablo görülür. İştah azalabilir. Daha çok 38,5°C-39°C arası ateş görülmekte olup bazen ateş normalin altında da seyredebilir (76). Bunun ardından alt solunum yollarını ilgilendiren hışıltı, ekspiryumda uzama, takipne ile karakterize ekspiratuar solunum güçlüğü bulguları ortaya çıkar. Burun kanadı solunumu ve göğüste çekilmeler gözlenir. Bu takipneik durum bebeğin beslenmesini zorlaştırır, aspirasyon riskini artırır. Perküsyonla havalanma artışına bağlı olarak tüm toraks hipersonördür. Semptomlar 3 günde pik yapar, 7-10 gün içerisinde giderek azalır, öksürük ise haftalarca devam edebilir (89).

Bronşioliti olan hastalarda skorlama ve klinik bulgulara göre hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Bronşiolitli hastalarda klinik skorlama (90)

skor	1	2	3
SS/dakika	30-45	46-60	>60
Hışıltı	Ekspiryum sonunda	Tüm ekspiryum	Stetesopsuz duyuluyor
Retraksiyon	İnterkostal	Suprasternal	Burun kanadı solunumu
Genel durum	Hafif huzursuz	Huzursuz	Letarji, beslenememe
• Hafif dereceli hastalık (1-3): Ronküs var, retraksiyon yok. • Orta dereceli hastalık (4-8): Takipne, retraksiyon, hışıltı var, siyanoz yok. • Ağır dereceli hastalık (9-12): Siyanoz, hipoksi, dehidratasyon, ciddi solunum sıkıntısı var			

Hastalığın ciddiyetini yeterince değerlendirmek için tekrarlanan gözlemler gereklidir çünkü muayene bulguları zaman içinde önemli ölçüde değişebilir (91).

Hastaneye yatış endikasyonları (90):

1. Orta veya ağır klinik şiddet
2. Başvuru öncesi apne
3. Kardiyak anomali varlığı
4. Kronik akciğer hastalığı (kistik fibroz, bronkopulmoner displazi)
5. Belirgin prematürelilik
6. 24 saat içinde tekrar acile başvurma
7. Anne ve babanın evde bakım yapamaması
8. Üç aydan küçük çocuklar
9. Oral alımı yetersiz olanlar

Yoğun bakıma yatış endikasyonları (90):

1. Ağır solunum yetmezliği gelişmesi
2. Apne; SaO₂'nin %90'ın altına düşmesi
3. FiO₂'nin %40-50 olmasına rağmen arteriyel kan gazlarında PaO₂<60mmHg, PaCO₂ >50 mmHg, Ph<7.25 olması

2.3.4. Tanı

Bronşiolit klinik olarak teşhis edilir. Karakteristik özellikler arasında özellikle iki yaşından küçük çocuklarda viral bir üst solunum enfeksiyonu bulguları ve ardından artan solunum çabası (örn. Taşipne, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler) ve hırıltılı solunum ve / veya raller yer alır (91-93).

Akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı, diyafragmanın aşağıya inmesi ve kostalar arasının açılmış olması tanıyı destekler. Özellikle sağ üst lobu ilgilendiren

atelektaziler ve peribronşiyal infiltrasyonlar bazı hastalarda görülebilir. Lökosit sayısı genellikle normaldir ve lenfosit hakimiyeti vardır (77).

Etiyolojik ajanı saptamak için rutin bir inceleme yapılması önerilmemekle birlikte bazen nazokomiyal enfeksiyonlarda antiviral tedavi düşünülüyorsa etyolojik ajan araştırılabilir. Virüsün kültürde üretilmesi altın standart olmasına rağmen virüslerin kültürde üremesi son derecede yavaş olduğundan kullanışlı bir yöntem değildir. RSV, influenza virüsü, PIV ve adenovirüsler için solunum yollarının salgılarında enzim immunoassay ve floresan antikor tekniği gibi hızlı viral diyagnostik testler yapılabilir (45).

2.3.5. Tedavi

Bronşiolit tedavisi genellikle semptomatik ve destekleyici tedavilerden oluşmaktadır. Hafif olgular hastaneye yatırmadan evde tedavi edilebilirken orta ve ağır derecede hastalığı olanlar hastaneye yatırılarak ve hatta bazen ağır derecede olanlar yoğun bakım koşullarında tedavi edilmelidirler.

Akut solunum sıkıntıları, yetersizlikleri genelde hastalığın ilk 2-3 günü içinde yani erken dönemde ortaya çıkar. Tedavi 4 ana noktaya dayanmaktadır:

- 1.Yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve sürdürülmesi
- 2.Sıvı ve elektrolit dengesinin korunması
- 3.Beslenmesinin desteklenmesi
4. İlaç tedavileri

Hastaneye yatan çocuklarda arteriyel oksijen saturasyonunun %92-93'ün üzerinde tutulmasına çalışılmalıdır; gerektiğinde yeterli oksijenizasyonun sağlanması için maske, küçük çocuklarda nazal kanül ya da başlık kullanılabilir. Hastalar hastanede pulse oksimetre ya da kan gazları takibi ile izlenebilir. Apne atakları, asidozu, hipoksisi olan bebekler mekanik ventilasyon ihtiyacı olabileceğinden yoğun bakımda izlenmelidir. Oral beslenmeye solunum hızı dakikada 60'dan fazla olduğu durumlarda kısa bir süre ara verilebilir (89).

Sıvı elektrolit dengesi önemlidir. Takipne insensibl kayıplarda artışa neden olmaktadır. Fazla sıvı verilmesi ödem ve yüklenmeye, az sıvı verilmesi ise

dehidratasyona neden olabilir. Klinik elverdiği sürece enteral beslenmeye devam edilmelidir. Enteral beslenme ile makro ve mikro element desteğinin devamı sağlanır. Gerekirse nazogastrik sonda ile de enteral beslenme sürdürülebilir (93,95).

Bronşiolit tedavisinde kullanılan ilaçların kanıt düzeyleri yüksek değildir ve A kanıt düzeyinde yer alan tedavi modelleri maalesef yoktur. Yaygın olarak kullanılan kısa etkili beta-2 agonistlerin (albuterol) kanıt düzeyi B'dir. Akut bronşiolitte mukozal bölgede ödem bulunmasından dolayı spazmlara etkili olan beta-2 agonistlerin olumlu etkisi plasebodan üstün görülmemiştir. Ancak akut bronşiolit tablosunda başvuran erken hışıltılı çocuklarda temel patofizyoloji bronkospazm olduğundan beta-2 agonist tedavisinden fayda görebilir. Bu nedenle inhale salbutamol tedavisi denenmeli ve fayda görmesi halinde devam edilmelidir. Salbutamolün akut bronşiolitte prognozu olumlu etkilediği yönünde kanıt bulunmamaktadır (91, 95, 96). İn hale yolla verilen adrenalin kısmi yarar sağlayabilir. Ödemi azaltarak etkisini gösterir. Adrenalinin etkisi kısa sürelidir. Akut solunum sıkıntısında faydalı olur (91). İn hale kortikosteroidlerin veya sistemik verilen steroidlerin etkileri tartışmalıdır. Atopik zemini olan çocuklarda kısa süreli sistemik yolla kullanılan steroidler yararlı olabilir. İn hale verilen, budesonid gibi ilaçların akut bronşiolitte etkinliği yoktur (91). Hipertoniksalinin (%3 NaCl) inhalasyonla kullanımının bazı çalışmalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada inhale beta-2-agonistlerle birlikte kullanımının daha iyi olabileceği belirtilmiştir. Bronş ağacındaki muskarinik reseptörlere etki eden ipratrotyum bromid gibi ilaçlar oksijen ve beta-2- agonist sonrasında veya birlikte verilebilmekle birlikte yararı konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (95,96). Akut bronşiolitte antibiyotik bakteriyel süper enfeksiyon veya bir komplikasyon varsa kullanılmalıdır (91,97).

Antiviral tedavi: Ribavirin, RSV virüs protein sentezini önleyen, aerosol yolla kullanılan virostatik bir ilaçtır. Ülkemizde preparatı bulunmamaktadır. Kemik iliğinde supresyon, karsinojenite ve teratojenite gibi yan etki profili ve yararının az olması nedeni ile olarak kullanımı önerilmemektedir (98).

Korunma: Ebeveynlerin enfeksiyon riskini azaltmaya dair eğitilmesi önemlidir. RSV damlacık yolu ile doğrudan bulaşmaktadır ve sekresyonlar katı yüzeylerde 6 saatten fazla enfeksiyöz olarak kalmaktadır (98). Bronşiolitli çocuğa

bakan kişilerin temas öncesi ve sonrası ile hastaya yakın yüzeylere temas sonrası ellerini yıkaması bulaşı önlemede önemlidir. Bronşiolitli çocuğa bakarken hijyen için alkol bazlı bezler veya sabun ve su kullanılabilir (91, 98-100).

Ebeveynlere çocuklarının yanında sigara içmemesi önerilmelidir. Anne sütü çocukların alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatmasını engellediği için anne sütü ile beslenme teşvik edilmelidir. Bir meta-analizde anne sütü ile ilk 4 ay beslenen çocukların mama ile beslenenlere göre hastaneye yatış oranı %72 daha az olmuştur (98).

Hemodinamik olarak belirgin bozukluğu olan kalp hastası çocuklara, akciğer hastalığı olan çocuklara ve prematürelere (32 haftadan küçük ve hayatının ilk 28 gününde %21'den daha fazla oksijen ihtiyacı olanlar) yaşamlarının ilk 12 haftasında RSV sezonu sırasında palivizumab (15 mg/kg/doz) verilmesi düşünülebilir (orta dereceli öneri) (91, 98-100).

2.4. D VİTAMİNİ

D vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir (yağlı balık karaciğerleri istisnadır), bu nedenle dermal sentez, vitaminin ana doğal kaynağıdır. Diyet veya deri sentezinden elde edilen D vitamini biyolojik olarak etkisizdir ve enzimatik olarak aktif metabolitlere dönüşümü gerektirir (Şekil 1). D vitamini, karaciğerde enzimatik olarak D vitamininin dolaşımdaki başlıca formu olan 25-hidroksivitamin D'ye (25 [OH] D) ve daha sonra böbrekte D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür.

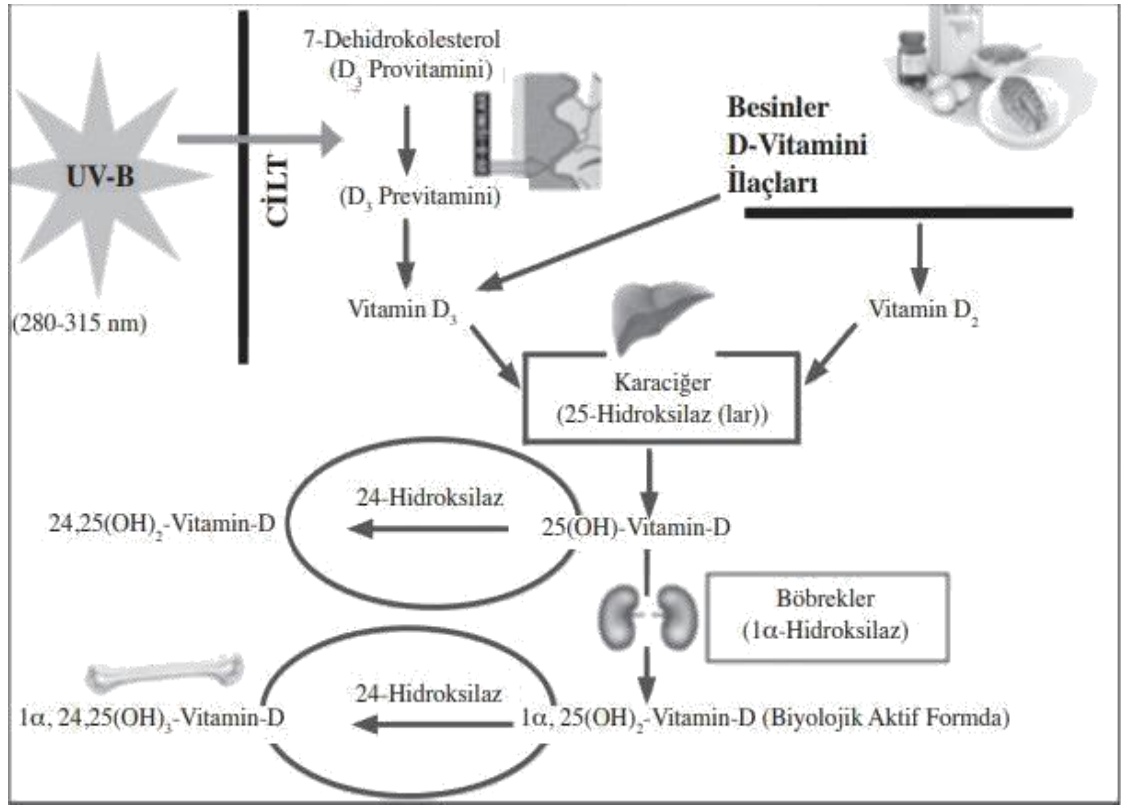
D vitamini ve metabolitleri, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasında önemli bir klinik role sahiptir. Şiddetli D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm (çocuklar) ve osteomalazi (çocuklar ve yetişkinler), alışılmadık derecede düşük güneşe maruz kalma, takviye edilmiş gıdalarda D vitamini eksikliği ve emilim bozukluğu sendromları dışında artık nadirdir. Serum 25 (OH) D'nin düşük ölçümüyle saptanan subklinik D vitamini eksikliği çok yaygındır. Bu D vitamini eksikliği, osteoporoz gelişimine ve yaşlı erişkinlerde kırık ve düşme riskinin artmasına sebep olabilir. D vitamini ayrıca diğer birçok hücresel işlevi de

düzenleyebilir. Anti-proliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immunomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden incelenmesine neden olmuştur (101, 102).

2.4.1. D Vitamini Sentezi

Çok az yiyecek doğal olarak D vitamini içerir (yağlı balık ciğerleri istisnadır). Dermal sentez, D vitaminin ana doğal kaynağıdır. Previtamin D3, güneş ışığında ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma sırasında 7-dehidrokolesterolden ciltte enzimatik olmayan bir şekilde sentezlenir. Previtamin D3, D3 vitamini (kolekalsiferol) oluşturmak için sıcaklığa bağlı bir yeniden düzenlemeye tabi tutulur (Şekil 1). Bu sistem son derece etkilidir ve kolların ve yüzün kısa süreli tesadüfi maruziyetinin günde 200 ünite D vitamininin oral alımıyla eşdeğer olduğu tahmin edilmektedir (103). Bununla birlikte, oral D vitamini takviyesinin güneş ışığına eşdeğerini elde etmek için gereken günlük maruz kalma süresinin bireysel olarak tahmin edilmesi zordur ve cilt tipi, enlem, mevsim ve günün saatine göre değişir (104, 105). Cildin uzun süre güneş ışığına maruz kalması, previtamin D3 ve vitamin D3'ün inaktif metabolitlere (lumisterol; takisterol; 5,6-transvitamin D; ve suprasterol 1 ve 2) foto-dönüşümü nedeniyle toksik düzeyde D3 vitamini üretilmez (106, 107). Ayrıca güneş ışığı, deride D3 vitamini üretimini azaltan melanin üretimini tetikler.

Bebekler, engelliler ve yaşlı yetişkinler yeterli miktarda güneş ışığına maruz kalmadıkları için, 70 yaşından büyüklerin cildi de D vitaminini etkili bir şekilde dönüştüremediği için bu gruplarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Ayrıca kuzey enlemlerinde, özellikle kış aylarında D vitamini dönüştürmek için yeterli radyasyon yoktur. Bu nedenlerden dolayı, Amerika Birleşik Devletleri'nde süt, bebek maması, kahvaltılık tahıllar ve diğer bazı yiyecekler, bitkilerde, küf ergotunda ve planktonda bulunan ergosteroldan radyasyonla elde edilen sentetik D2 vitamini (ergokalsiferol) ile veya D3 vitamini ile takviye edilir. Dünyanın diğer bölgelerinde, tahıllar ve ekmek ürünleri genellikle D vitamini ile takviye edilmektedir. Diyet veya deri sentezinden elde edilen D vitamini biyolojik olarak etkisizdir ve karaciğer ve böbrekte aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir.



Şekil 1. Vitamin D sentez Yolları (110, 111)

Diyetteki D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır, şilomikronlar ve lipoproteinlerle birlikte karaciğere gider burada ve endojen olarak sentezlenen D3 vitaminine metabolize olur (108, 109). Karaciğer enzimi 25-hidroksilaz, bir hidroksil grubunu vitamin D molekülünün 25 konumuna yerleştirerek, 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D, kalsidiol) oluşumuna neden olur (Şekil 1). 25-hidroksivitamin D2, D vitamini bağlayıcı protein için 25-hidroksivitamin D3'ten daha düşük afiniteye sahiptir. Bu nedenle, 25-hidroksivitamin D2, 25-hidroksivitamin D3'ten daha kısa bir yarı ömre sahiptir ve D2 vitamini ile tedavi, serum toplam 25 (OH) D düzeylerini D3 vitamini kadar verimli bir şekilde artırmayabilir.

Karaciğer tarafından üretilen 25-hidroksivitamin D2 ve D3 yine D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşıma girer ve böbreğe gider. Böbrekte, 25 hidroksivitamin D 1 alfa hidroksilaz enzimi ile ikinci büyük hidroksilasyon reaksiyonu gerçekleşir ve 25 hidroksivitamin D'yi, 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol)'e dönüştürür. Böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol)'nin üretimi,

serum fosfor, kalsiyum, parathormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ve kalsitriolün kendisini de içeren çok sayıda faktör tarafından regüle edilir. 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin esas kaynağının böbrek olmasına rağmen, deri, paratiroid bez, meme dokusu, kolon, prostat, immun sistem ve kemik hücrelerinde de ekstrarenal olarak 1,25 dihidroksivitamin D üretilmektedir. Vücutta vitamin D2'nin fizyolojik etkilerinin çoğu, 1,25 dihidroksivitamin D'nin aktivitesi ile ilgilidir (106,112, 113).

2.4.2. D Vitamini Eksikliği

Günümüzde çocuklarda D vitamini düzeylerine bakıldığında <20 ng/mL eksikliği, 20-30 ng/mL yetersizliği ve ≥ 30 ng/mL'nin de yeterli olduğunu gösterdiği kabul edilmektedir (114,115).

Genel olarak eksiklik durumlarında bir süre sonra çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi gelişmektedir. D vitamin eksikliğinin başlangıcı ile klinik bulguların ortaya çıkışı arasında büyüme hızıyla orantılı bir ilişki vardır; ayrıca vitamin D reseptör aktivitesi ve PTH salgılanma kapasitesi gibi bireysel faktörler de bu süreci etkilemektedir. Maternal D vitamin eksikliği bebeklerin yetersiz D vitamin deposu ile doğmasına neden olmakta, ayrıca bu annelerin sütlerinde de D vitamin düzeyi düşük saptanmaktadır (116). Ülkemizde yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda düşük 25OHD düzeyi için en önemli risk faktörünün anne 25OHD düzeyinin <10 ng/ml olması (OR= 15,2, p= 0.02) gösterilmiştir (117). Bu nedenle D vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerin, eğer dışardan destek sağlanmazsa serum 25-OHD düzeyleri hızla düşmekte ve bu da yenidoğan döneminde hipokalsemi ve/veya konjenital riketse neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar ışığında AAP (Amerikan pediatri derneği) yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklere 400 IU/gün vitamin D desteğinin hayatın ilk günlerinden itibaren verilmesini önermektedir (118, 119). Bu desteğin vitamin D düzeyini 20 ng/ml'nin üzerinde tutarak raşitizm oluşmasını engellediği tespit edilmiştir. Ülkemizde uzun yıllardır tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400IU/gün D vitamini verilmesi rutin bir uygulama olup 2005 yılından beri de Sağlık bakanlığı programı olarak bütün bebeklere günde 400 IU D vitamini (günde 3damla D vit3 damla) verilmesini öngören ve sağlık ocaklarından ücretsiz D vitamin dağıtılmasına dayanan bir program uygulanmaktadır (120).

Sağlıklı bebek, çocuk ve adolesanlarda vitamin D eksikliği ve raşitizmi engellemek için en az 400 IU/gün vitamin D alımı gerekmektedir. Bu alımı sağlamak için şu önerilerde bulunulabilir (121):

1. Yalnızca anne sütü alan veya kısmen anne sütü ile beslenen tüm bebeklere 400 IU/gün vitamin D hayatın ilk günlerinden başlanarak 1/L gün vitamin D ile zenginleştirilmiş mama veya süt tüketimi olana kadar devam edilmelidir. Tam sütün tüketimine bebek 1 yaşına gelinceye kadar başlanmamalıdır.

2. Anne sütü ile beslenmeyen ve günlük 1000 ml'den az vitamin D ile zenginleştirilmiş mama veya süt almayan tüm bebeklere 400 IU/gün vitamin D verilmelidir.

3. Vitamin D ile zenginleştirilmiş süt, tahıl veya yumurta gibi ürünler tüketerek günlük 400 IU vitamin Dalımı olmayan çocuk ve adolesanlara 400 IU/gün destek verilmelidir.

4. Bebek ve çocuklarda vitamin D düzeyi 20ng/ml'nin üzerinde tutulmalıdır.

5. Vitamin D eksikliği açısından risk altında olan kronik malabsorbsiyonu olan, antikonvulsan kullanımı v.b. gibi hastalarda vitamin D yeterliliği laboratuvar incelemeleri ile değerlendirilmelidir.

6. Pediatristler, aile hekimleri ve pratisyen hekimler toplumdaki tüm çocukların uygun şekilde vitamin D desteği almaları konusunda daha dikkatli olmalıdır.

2.4.3. D Vitamini Eksikliği ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Son yıllara kadar vitamin D eksikliğinin temel olarak rikets, osteoporoz ve osteomalazi gibi iskelet sistemi ile sınırlı bozukluklarda majör rol aldığına inanılırdı. Ancak son on yılda, vitamin D'nin iskelet sistemi dışında da (onkolojik, enfeksiyon, santral sinir sistemi, ürogenital, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar) birçok etkilerinin olduğu bilinmektedir. Özellikle vitamin D'nin immün modülatör özelliği nedeniyle astım ve solunum sisteminin diğer hastalıklarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (118,122). Aktif vitamin D immünmodulator özelliği ile enfeksiyonlar sırasında, doğal ve adaptif immün sistemi uyararak konak yanıtını etkiler. Doğal immün sistem hücrelerinde proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder, antimikrobiyal peptid sentezini uyarır. Bakteriyal bir enfeksiyon sırasında

makrofajlarda 1- α hidroksilaz aktivesi ile 1,25(OH)₂D₃ dönüşümü artar. 1,25(OH)₂D₃ özellikle katelisidin (hCAP18) başta olmak üzere diğer antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu artırır. Katelisidin solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı konak yanıtında önemli rol almaktadır (123, 124). Katelisidin çoğu nötrofil granüllerinde enfeksiyon bölgesine salınması için depolanmıştır. Ayrıca monosit, NK hücreleri ve B hücrelerinde de katelisidin eksprese edilmektedir (125). Vitamin D, bronko alveolar lavajdaki inflamasyon büyüklüğü ve katelisidin artışı ile ilişkili bulunmuştur (126). M. tuberculosis'e karşı makrofajların antimikrobiyal aktivitesinin 25(OH)D₃ verildikten sonra arttığı saptanmıştır.

M. tuberculosis, toll-like reseptör-2 (TLR-2) aktivasyonu sonucu makrofaj aracılığıyla katelisidin antimikrobiyal peptid ekspresyonuna yol açmaktadır (127). Vitamin D, T lenfositlerin proliferasyonunda ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkilidir. 1,25(OH)₂D₃'nin T helper ilişkili sitokinlerden IFN- γ , IL-2, IL-5 salınımını azaltıp, IL-4 salınımını ise arttırdığı bulunmuştur (128). Başka bir çalışmada da benzer olarak Vitamin D'nin IFN- γ düzeyini azalttığı, IL-4, IL-5 ve IL-10'u arttırdığı saptanmıştır (129). Erken vitamin D tedavisi ile allerjen ilişkili T hücre proliferasyonu sonucu Th2 sitokinleri (IL-4 ve IL-13) ve IgE üretiminde artış saptanmıştır (130). Ancak farklı bir çalışmada vitamin D'nin IFN- γ ile birlikte IL-4 sentezini azalttığı da gösterilmiştir (131). Astım modelinde vitamin D'nin bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamasyon yanıtını ve IL-4 üretimini azalttığı bulunmuştur (132). Başka bir çalışmada da; Th2 baskın olmadan, hem Th1 hem de Th2 hücrelerinin (IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-13) 1,25(OH)₂D₃ ile ilişkili olarak baskılandığı bildirilmiştir (133). Vitamin D'nin immün baskılama etkisinde Treg hücrelerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmada vitamin D'nin dentritik hücreler ilişkili olarak Treg fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (134, 135). Vitamin D'nin T hücreleri üzerindeki supresyonunun hangi seri üzerinde baskın olduğu net olarak bilinmemekle birlikte Th1-Th2 dengesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (136, 137).

Vitamin D doğal ve adaptif immün sistem üzerine etkilidir. Özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. ABD toplumunda 18.883 kişide yapılan bir çalışmada vitamin D düşüklüğünün üst solunum yolu enfeksiyonları ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilmiştir (122). Yakın zamanda yayınlanan iki büyük

çalışmada kord kanı vitamin D düzeyinin çocuklarda solunum sistemi enfeksiyonları ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (138, 139). Ülkemizden yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliğinin yenidoğanlarda alt solunum yolu enfeksiyon riskini belirgin olarak arttırdığını göstermiştir (140). Ayrıca vitamin D'nin üst solunum yolu enfeksiyonları, ağır pnömoni, respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve mevsimsel influenza ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (137). Okul çocuklarına kış döneminde vitamin D takviyesi yapılan randomize kontrollü kesitsel bir çalışmada; vitamin D alan grupta influenza A enfeksiyon görülme sıklığı düşük saptanmıştır (141). Aktif vitamin D, solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı konak yanıtında önemli rol alan katelisidin başta olmak üzere diğer antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu artırarak M. tuberculosis'e karşı etkili olduğu düşünülmektedir (126, 127). Tüberkülozlu hastalarda çalışılan VDR polimorfizm çalışmalarında; VDR polimorfizmin tüberküloz gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (141). Ancak tüberküloz tedavisinde verilen vitamin D desteğinin, anti-tüberküloz tedavisinin sonuçlarını değiştirmedeği randomize plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir (141). Vitamin D'nin solunum sistemi enfeksiyonlarının önlenmesi veya tedavisinde rutin olarak kullanılabilmesi için geniş çaplı yapılan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5. A VİTAMİNİ

2.5.1. A Vitamini Tarihçesi

A vitamini ilk tanımlanan vitaminlerden biridir ancak vücuttaki etkileri halen tam anlamıyla çözülememiştir. Eksikliğinde oluşan bazı hastalıkların 3500 yıl öncesinde dikkat çektiği düşünülmektedir (142). Eski Mısırlılar, gece körlüğünün karaciğer tüketimiyle tedavi edilebileceğini fark ettiler (143). 1920'lerin sonunda, Karrer adlı İsviçreli bir bilim adamının ve meslektaşlarının çabalarıyla, karaciğerdeki yağda çözünen bileşik izole edildi ve A vitamini olarak adlandırıldı (144).

2.5.2. A Vitamini Kaynakları

A vitamini, retinoik asitler olarak adlandırılan, lipidde çözünür bileşikler ailesinin bir alt sınıfıdır. Bunlar, baştan sona bir şekilde birleştirilen dört izoprenoid

biriminden oluşur. A vitamininin iki ana formu vardır: provitamin A karotenoidleri (beta-karoten ve diğerleri) ve önceden oluşturulmuş A vitamini.

Provitamin A karotenoidleri bitkilerde bulunur. Başta beta-karoten, alfa-karoten ve beta-kriptoksantin olmak üzere birçok provitamin A formu vardır. Bunlar memeliler tarafından çeşitli şekillerde A vitaminine metabolize edilir (145). Önceden oluşturulmuş A vitamini (retinol, retinal, retinoik asit ve retinil esterler), A vitamininin en aktif şeklidir; çoğunlukla hayvansal gıda kaynaklarında bulunur ve aynı zamanda çoğu takviyenin sağladığı formdur. Bazı takviyeler provitamin A (beta- karoten) ve önceden oluşturulmuş A vitamini kombinasyonu sağlar.

Önceden oluşturulmuş A vitamini (retinoller) için ortak besin kaynakları karaciğer, böbrek, yumurta sarısı ve tereyağıdır. Provitamin A (beta- karoten) çoğunlukla yeşil yapraklı sebzelerde, tatlı patateslerde ve havuçlarda bulunur. Hayvansal kaynaklardan veya takviyelerden elde edilen A vitamini önceden oluşturulmuş olduğundan, bitki kaynaklarından gelen provitamin A'ya göre toksisiteye neden olma olasılığı daha yüksektir.

2.5.3. A Vitamini Metabolizması

A vitaminin metabolizması alınan A vitamini türüne göre değişmektedir. Provitamin A (çoğunlukla bitki kaynaklarından elde edilen beta-karoten) emilmeden önce retinale bölünmelidir. Bu adım, A vitamini durumuna bağlı olan geri bildirim düzenlemesine tabidir. Önceden oluşturulmuş A vitamini (takviyelerden veya hayvansal kaynaklardan elde edilen retinol, retinal, retinoik asit ve retinil esterler), ince bağırsağın lümeninde retinole hidrolize edilir. Mukozal fırça kenarı düzeyinde bu işlemde bir dizi retinil ester hidrolaz yer alır (146). Ayrıca pankreas enzimlerinin retinoid asimilasyonunda bir rolü olduğu görülmektedir (147). Safra tuzları, lipoliz ürünlerinin suda çözünmesine ve bağırsak mukozası yoluyla emilmesine izin veren miseller oluşturur. Bu adımlar oldukça etkilidir ve geri bildirim düzenlemesine tabi değildir.

İnce bağırsakta, retinoller retinil esterlere yeniden esterlenir, şilomikronlara dahil edilir ve lenfatikler ve plazmaya atılır (145). Kanda, şilomikronlar daha sonra

retinil esterler içeren apolipoproteinler B ve E dahil olmak üzere birçok kalıntıya bölünür.

Apolipoproteinler daha sonra hepatositlerin yüzeyinde reseptör aracılı bir endositoz yoluyla karaciğer tarafından alınır ve retinil esterler salınır (145). Bunlar ayrıca, hepatik yıldız hücrelerinde (önceden Ito hücreleri olarak biliniyordu) A vitamini içeren lipid globüllerinde depolanmadan önce retinol bağlayıcı proteinlerle (RBP'ler) birleşmek üzere metabolize edilir.

Toplam vücut retinolünün yaklaşık yüzde 50 ila 85'i karaciğerde depolanır (148). Ayrıca diğer birçok dokuda çok daha küçük konsantrasyonlarda bulunur. A vitamini hedef hücrelere ulaşmak için, RBP moleküllerine bağlanarak retinol-RBP kompleksi oluşturarak plazmaya serbest bırakılır.

2.5.4. A Vitamini Fonksiyonları

A vitamini, bir dizi biyolojik etkiye sahiptir.

Retinol, retinal ve retinoik asidin kendilerine özgü biyolojik fonksiyonları vardır. Retinol, bir hormon olarak işlev görür. Retinal, görme pigmenti rodopsinin gerekli ön maddesidir. Retinoik asit ve metabolitleri, epitel farklılaşması üzerinde etki gösterirler ve glikoproteinlerin sentezinde oligosakkarit taşıyıcıları olarak işlev görürler. Derinin, mukozanın, bağ ve destek dokunun bütünlüğü devamlı glikoprotein sentezini gerektirir; retinil fosfat, glikoprotein sentezinde galaktoz ve mannoz kalıntılarının enzimatik transferine koenzim olarak katılır (149). A vitamini fonksiyonları tablo 7'de verilmiştir (150).

2.5.5. A Vitamini Eksikliği

Dünya Sağlık Örgütü A vitamini eksikliğini klinik olarak kseroftalminin kanıtı olmasa da A vitamininin doku konsantrasyonlarının sağlığı olumsuz etkileyecek şekilde düşük olması olarak tanımlamıştır (151).

Tablo 7. A Vitamininin Fonksiyonları (150)

Göz	Retinal opsin ile birleşip karanlıkta görmede önemli olan rod hücreleri için gerekli rodopsin pigmentinin oluşmasına yardım eder.
Deri mukoza	Deri, göz, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genitoüriner sistem epitelinin oluşumunda, farklılaşmasında ve hücre zarı stabilitesinin korunmasında görev alır.
İmmün Sistem	T hücre aracılıklı immün yanıtta etkilidir. T hücrelerinin apoptozunu azaltır proliferasyonunu indükler, B hücrelerinin ise proliferasyonunu inhibe eder.
Üreme	Spermatogeneziste rol alır.
Büyüme	Büyüme faktörüdür; osteoblast ve osteoklast aktivitesini düzenler
Diğer fonksiyonlar	Antioksidan özelliği vardır. Birçok genin ekspresyonunu etkiler.

Normal A vitamini seviyesi; A vitamini eksikliğinin sonuçlarının görülmediği, hastalık durumunda artmış metabolik ihtiyaçları karşılayacak veya ishal ve parazitik enfestasyon gibi azalmış emilimde ve diyetle alımdaki farklılıkları dengeleyecek yeterli karaciğer depolarının olduğu durumdur (151).

Klinik A vitamini eksikliği; klasik eksiklik bulgularının görüldüğü durumdur. Subklinik A vitamini eksikliği; eksikliğe özgü bulgular henüz ortaya çıkmamıştır ancak spesifik olmayan bulgular görülebilir ve serum retinol seviyesi düşüktür. A vitamini eksikliğinin serum retinol seviyesine göre klinik sınıflandırılması tablo 8’de gösterilmiştir (152).

2.5.6. A Vitamin Eksikliğinin Nedenleri

Genel olarak besin ögesi eksikliklerinin oluşmasında bazı faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında diyetle alımın azalması ve emilim bozukluğu, gereksinimin artması, vücutta kullanılamaması ve kayıpların artması sayılabilir. Uzun süre diyetle düşük miktarda A vitamini alımı eksikliğe yol açan en önemli faktörlerden biridir. A vitamin eksikliğinin gelişmesinde kızamık, sık tekrarlayan ishal ve solunum sistemi hastalıkları gibi enfektif durumlar da rol oynar. Ateş

katabolizmayı arttırır, iştahsızlık A vitamini alımını azaltır. Enfeksiyonun kendisi intestinal emilimi azaltırken, retinol sirkülasyonu bozulur ve üriner retinol atılımı artar. Bu nedenlerle geçirilen enfeksiyonlar depoların zamanla tükenmesine ve A vitamini eksikliğine bağlı sonuçların doğmasına yol açar (153,154).

Tablo 8. Serum Retinol Seviyesine Göre Klinik Sınıflandırma (152)

Serum retinol seviyesi (µmol/L)	Serum retinol seviyesi (µg/dl)	Klinik Korelasyon
>1,05	>30	Normal A vitamini seviyesi
0,71-1,04	21-30	Suboptimal A vitamini seviyesi
0,36-0,7	11-20	Subklinik eksiklik
<0,35	<10	Klinik eksiklik

A vitamini ihtiyacı değişik yaş gruplarında farklılıklar gösterir. Özellikle bebeklik, çocukluk, gebelik ve emzirme dönemleri A vitamini eksikliği yönünden riskli dönemlerdir (153). Günlük A vitamini gereksinimi yaş, cinsiyet ve dönemsel olarak Tablo 9’da verilmiştir (142).

2.5.7. A Vitamini Eksikliği ve Klinik Etkileri

A vitamini eksikliği, gelişmiş ülkelerde nadiren görülür. Bununla birlikte obezite cerrahisiyle A vitamini de dahil olmak üzere yağda çözünen vitaminlerin eksikliğinde sıklık artmaktadır.

Gelişmemiş birçok ülkede, yetersiz beslenen birçok çocuk ve yetişkinde gece körlüğü, tam körlük ve ileri aşamalarda kseroftalmi görülmektedir (155, 156). Bu, büyük bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir; her yıl yaklaşık 500.000 okul öncesi çocuğu kör olmakta ve çoğu ölmektedir (157). A vitamininin endemik bölgelerdeki çocuklara rutin olarak dağıtılması bu oftalmik komplikasyonları önler (158, 159). Ek olarak, bir çalışma yetersiz beslenen popülasyonlardaki çocuklara A vitamini takviyesinin kulak akıntısı olanlarda uzun vadeli işitme kaybı riskini azalttığını göstermektedir (otitis için bir belirteç) (159).

Tablo 9. Günlük A Vitamini Gereksinimi (142)

Süt Çocuğu	
0-1 ay	350-375 IU
1-6 ay	400-500 IU
7-12 ay	400-700 IU
Çocuk	
7-10 yaş	400-1000 IU
11-15 yaş	600-1000 IU
Erkek	600-1000 IU
Kadın	500-1000 IU
Hamilelik	600-800 IU
Laktasyon	850-1300 IU

Kseroftalmi ile birlikte veya tek başına A vitamini eksikliği, gelişmiş ülkelerde, kistik fibrozis gibi pankreas yetmezliğine sebep olan hastalıklar, çölyak hastalığı, primer biliyer kolanjit, Crohn hastalığı, kısa bağırsak sendromu ve obezite cerrahisi geçirmiş hastalar gibi ince bağırsak yağ emilim bozukluğu ile ilişkili durumlarda görülebilir. Zihinsel sağlık bozuklukları nedeniyle aşırı sınırlı diyetle sahip kişilerde de kseroftalmi bildirilmiştir (161). Özellikle düşük ışııkta veya geceleri görsel değişiklikler yaşayan yağ emilim bozukluğu ile ilişkili bu veya diğer bozuklukları olan hastalar, A vitamini eksikliği açısından değerlendirilmelidir.

A vitamini eksikliğinin teşhisi genellikle klinik bulgularla yapılır, ancak serum retinol seviyelerinin ölçülmesiyle desteklenebilir (20 mikrogram / dL'den [0.7 mikromol / L] düşük seviyeler, eksikliği düşündürür) (162). Serum karoten seviyeleri tipik olarak A vitamini eksikliği olan hastalarda düşüktür ve düşük serum karoteni, malabsorpsiyon ve beslenme durumunun değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılabilir.

Klinik bulgular;

- Kseroftalmi, A vitamini eksikliğinin neden olduğu bir göz hastalığı spektrumunu tanımlar. Lakrimal bezlerin yetersiz fonksiyonunun neden olduğu konjonktiva ve korneanın patolojik kuruluğu ile karakterizedir ve Bitot lekeleri (anormal skuamöz hücre proliferasyonu ve konjonktivanın keratinizasyonu alanları), korneal kseroza (kuruluk) ve keratomalazi (yumuşama) ile kendini gösterir (163, 164). A vitamini eksikliği ayrıca gece körlüğüne (niktalopi) ve retinopatiye neden olur       A vitamini, retinadaki ışığa duyarlı görsel pigmentler için bir substrattır. Kseroftalminin ileri aşamaları geri döndürülemez olabilir.
- Zayıf kemik büyümesi.
- Hiperkeratoz, phrynoderma (foliküler hiperkeratoz) gibi spesifik olmayan dermatolojik problemler ve sa  foliküllerinin yıkımı ve bunların mukus salgılayan bezlerle değiştirilmesi (165).
- Fagositler ve T hücreleri üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkiler yoluyla hümoral ve hücre aracılı immün sistemin bozulması (166-169). Bağışıklık  zerindeki yararlı etkileri nedeniyle gelişmemiş ülkelerde toplum düzeyinde A vitamini desteği WHO tarafından önerilmektedir.

2.5.8. A Vitamini Eksikliğini Düzeltme Yolları

WHO; gelişmekte olan ve A vitamini eksikliğinin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ülkeler için, ilk 6 ay sadece anne sütüne devam edilmesi, tamamlayıcı beslenmede A vitamini yönünden zenginleştirilmiş besinlerin kullanılması, diyetin düzenlenmesi, eksikliğe neden olabilecek hastalıkların tedavisi, yaşam standartlarının yükseltilmesi ve destek programlarıyla A vitamini kapsüllerinin verilmesini önermektedir. Sık aralarla düşük doz tedavi verilmesinin kısa sürede verilen yüksek doz tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir (170).

Pirinç, bisküvi, makarna, margarin, ekmek gibi besinlere A vitamini ilavesiyle gıda zenginleştirmesi yapılmaktadır. Burada önemli olan zenginleştirilen gıdaların ülkenin her bölgesindeki hedef gruplara ulaşabilmesidir. Türkiye’de margarin,

bisküvi ve çerez gibi bazı besin maddeleri, Çin’de kek ve bisküviler, Tayland’da unlar A vitamini ile zenginleştirilmektedir (171).

A vitamini eksikliğinin önemli halk sağlığı problemi olduğu ülkelerde A vitamini desteği kullanımı kolay, basit ve ucuz bir yöntemdir (172). Çocukları kseroftalmiden korumak amacıyla A vitamini destek programları 1970’lerde geliştirilmeye başlanmıştır. Periyodik A vitamini desteği gelişmekte olan ülkelerde mortalite, morbidite ve körlüğün azaltılmasında önemli bir faktördür. A vitamini eksikliği olan ülkelerde, A vitamini destek çalışmalarının gece körlüğü, akut ishal, kızamık, pnömoni, maternal anemi, puerperal sepsis, genitoüriner enfeksiyon ve maternal mortalite insidansında azalmayı sağladığı gösterilmiştir (173).

Kızamık, ishal, solunum hastalığı veya ciddi yetersiz beslenme gibi yüksek A vitamini eksikliği riski taşıyan, A vitamini eksikliği riski taşıyan popülasyonlar arasında yaşayan ve son bir ile dört ayda herhangi bir takviye almamış çocuklar için Dünya Sağlık Örgütü, aşağıdaki yaşa özel dozlarda A vitamini takviyesi önermektedir (174):

- 6 aylıktan küçük bebekler: 50.000 ünite oral
- 6-12 aylık bebekler: 100.000 ünite oral
- 12 aydan büyük çocuklar: 200.000 ünite oral

Kızamık vakası ölüm oranının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan kızamıklı çocuklar ve / veya şiddetli ve komplike kızamığı olan çocuklar için, birbirini takip eden iki günde aynı doz verilmelidir (175). A vitamini eksikliğinin oküler belirtileri varsa, iki ila dört hafta sonra üçüncü bir doz verilmelidir.

Kseroftalmi tedavisi için, A vitamini yukarıda listelenen yaşa özel dozlarda üç doz halinde verilir. Adölesan ve yetişkinler için doz oral olarak 200.000 ünite (174). İlk doz tanı anında, ikincisi ertesi gün ve üçüncü doz en az iki hafta sonra verilir. Üreme çağındaki veya hamile olan ve gece körlüğü olan kadınlar, diğer yetişkinler için kullanılan yüksek dozlar yerine sık sık küçük dozlarda A vitamini ile tedavi edilmelidir. Şiddetli aktif kseroftalmi belirtileri (yani akut kornea lezyonları)

olan gebe kadınlar, diğer yetişkinlerle aynı yüksek doz programı ile tedavi edilmelidir (176).⁷

2.5.9. A Vitamini Toksisitesi

Akut ve kronik toksisite olarak 2 şekilde görülebilir.

Yetişkinlerde >660.000 ünite (> 200.000 mikrogram) tek doz A vitamini alındığında akut toksisite oluşur. Mide bulantısı, kusma, baş dönmesi ve bulanık görme gibi semptomlar oluşturur (177). Çok yüksek dozlarda uyuşukluk, halsizlik ve tekrarlayan kusma görülebilmektedir. Altı aylıktan küçük bebeklerde, günde 20.000 ünite kadar az bir miktar bile toksik etkiler yaratabilir (178).

Kronik toksisite, A vitamininin günlük alınması gereken miktarın 10 katından daha yüksek miktarlarda uzun süreli kullanılmasıyla ortaya çıkar (179). Kronik toksisite belirtileri arasında ataksi, alopesi, hiperlipidemi, hepatotoksisite, kemik ve kas ağrısı, görme bozuklukları, hiperkalsemi (nadiren) ve diğer birçok spesifik olmayan belirti ve semptom yer alabilir (180).

Dolaşımdaki A vitamini konsantrasyonları, A vitamini depolarını tutarlı bir şekilde yansıtmaz, çünkü A vitamini karaciğerde depolanır, bu nedenle A vitamini toksisitesini tespit etmenin güvenilir bir yolu değildir. Hipervitaminsiz A hastaları, alınan vitamin A'nın zamanı, miktarı ve formuna ve hastanın yaşına bağlı olarak düşük, normal veya yüksek serum retinol seviyelerine sahip olabilir (181, 182).

2.5.10. A Vitamini ve Solunum Sistemi Hastalıkları

Çocuklarda A vitamini eksikliği, özellikle düşük gelirli ülkelerde yaygın bir halk sağlığı sorunudur. A vitamini eksikliği enfeksiyonların önündeki engelleri zayıflatır (183) ve buna bağlı olarak A vitamini verilmesi solunum yolları enfeksiyonlarını engelleyebilir.

A vitamininin akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesindeki rolü deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Solunum yolu mukozası epitelinin gelişimine A vitamininin fayda sağladığı bulunmuştur. Tersine, A vitamini eksikliği solunum yolu epitel mukozası büyümesi ve doku onarımı ile ilgili sorunlara yol açarak ve solunum yolunun enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığını arttırır (184, 185). Vitamin A immünoglobulinlerin sentezini etkileyerek humoral ve hücreli bağışıklığı geliştirir

(186, 187). Vitamin A, periferik kanda ve adenoidlerde B ve T lenfositlerinin IgM, IgG ve IgA sentezini artırabilir (188). A vitamini dendritik hücrelerin üretimini düzenleyerek lokal olarak solunum sisteminin bağışıklık reaksiyonunu etkiler. A vitamini seviyeleri düştüğünde, mukozadaki dendritik hücreler artış olur, bu da inflamatuvar bir reaksiyona sebep olarak doku hasarının artmasına neden olur (189).

A vitamini eksikliği, bozulmuş humoral ve hücrel bağışıklık fonksiyonu, solunum epitelinin keratinizasyonu ve mukus sekresyonunun azalması ile enfeksiyonun önündeki bariyerin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (183). A vitamini eksikliği genellikle beslenme durumu kötü olan veya zayıf olanlarda görülmektedir. Buna bağlı olarak yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı düşük olan çocuklarda A vitamini desteğinin alt solunum yolu enfeksiyonu riskini azalttığı gösterilmiştir (190).

3. MATERYAL VE METOD

Şubat 2020-Haziran 2020 tarihleri arasında SBÜ Bağcılar Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğine yatırılarak alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen 0 - 36 ay arası 82 hasta çocuk ile çocuk polikliğine rutin kontrol için başvuran aynı yaş grubu 53 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Tüm hasta ve sağlıklı çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışma SBÜ Bağcılar Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 07/02/2020 tarih ve 2020.02.1.05.023 sayılı onay kararı ile yürüldü. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatırılarak tedavi edilen ve altta yatan bilinen kronik hastalığı olmayan çocuklardan sabah saat 08.30-10.00 saatleri arasında biyokimya tüpüne 3 cc kan alındı. Kan örnekleri serumları ayrılarak çalışılacağı güne kadar -40⁰C derecede saklandı. Kontrol grubunun da örnekleri toplandıktan sonra eş zamanlı olarak çalışıldı. Ayrıca çalışma grubu hastaların persentilleri, CRP değerleri ve Akciğer grafi bulguları kaydedildi.

Alınan serum örneklerinden serum vitamin A High-performance liquid chromatography kolon Shimadzu lc20 hplc cihazında kromatografi metoduyla ölçüldü.

Vitamin D düzeyleri ise kemilüminesan immunoassay yöntemiyle ve Beckman Access 25(OH) Vitamin D Total adlı kit ile çalışıldı.

Çalışmamızda D vitamini düzeyi 30 ng/mL altı eksiklik olarak kabul edildi (114,115).

A vitamini düzeyi için ise çalışılan kitin cut-off değeri olan 200ng/ml'nin altı yetersizlik olarak kabul edildi.

Çalışmamızda istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakıldı, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Çocuk Kliniğine yatırılarak alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen 0 -36 ay arası 82 hasta çocuk ile çocuk polikliğine rutin kontrol için başvuran aynı yaş grubu 53 sağlıklı çocuk alındı.

Hasta grubunun yaşları 1 ay-35 ay arasında değişmekte olup ortalama $7,66 \pm 7,69$ aydı. Kontrol grubunun yaşları ise 3 ay-34 ay arasında olup ortalama $9,93 \pm 6,47$ aydı. Her iki grup arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.069$) (Tablo.10).

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Cinsiyet ve Persentil Tablosu

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
Yaş (Ay)	$9,93 \pm 6,47$	$7,66 \pm 7,69$	0,069‡
Erkek	28 %52,83	54 %65,85	
Cinsiyet Kız	25 %47,17	28 %34,15	0,130+
Kilo Persentil	$49,15 \pm 26,34$	$56,45 \pm 26,72$	0,121*
Boy Persentil	$59,83 \pm 26,5$	$62,05 \pm 17,86$	0,561*

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Çalışmamıza katılan hasta grubundan 28'i (%34,15) kız, 54'ü (%65,85) erkek idi. Kontrol grubumuzun 25'i (%47,17) kız, 28'i (%52,83) erkekten oluşmaktaydı. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p=0.130$) (Tablo.10).

Çalışmamıza katılan hastaların kontrol grubunun kilo persentil ortalaması $49,15 \pm 26,34$, hasta grubunun kilo persentil ortalaması $56,45 \pm 26,72$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,121$) (Tablo10).

Çalışmamıza katılan hastaların kontrol grubunun boy persentil ortalaması $59,83 \pm 26,5$, hasta grubunun boy persentil ortalaması $62,05 \pm 17,86$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,561$) (Tablo10).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Vitamin A ve D Düzeyinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p‡
Vitamin D (ng/ml)	32,19±14,27	15,96±7,49	0,0001
Vitamin A (ng/ml)	284,42±71,2	170,42±60,42	0,0001

‡Mann Whitney U testi

Çalışmamıza katılan hasta grubunun Vitamin D ortalaması 15,96±7,49ng/ml, kontrol grubunun Vitamin D ortalaması 32,19±14,27ng/ml olup istatistiksel olarak hasta grubunun Vitamin D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001) (Tablo.11).

Çalışmamıza katılan hasta grubunun Vitamin A ortalaması 170,42±60,42ng/ml, kontrol grubunun Vitamin A ortalaması 284,42±71,2ng/ml olup istatistiksel olarak hasta grubunun Vitamin A düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001) (Tablo.11).

Tablo 12. Vitamin A ve D düzeyini Etkileyen Bileşenler Arasındaki Korelasyon

		Vitamin D (ng/ml)	Vitamin A (ng/ml)
	r		0,432
Vitamin D (ng/ml)	p		0,0001
	r	0,432	
Vitamin A (ng/ml)	p	0,0001	
	r	0,068	0,355
Yaş (Ay)	p	0,431	0,0001
	r	-0,113	-0,057
Kilo Persentil	p	0,189	0,507
	r	-0,070	0,152
Boy Persentil	p	0,418	0,077
	r	-0,078	-0,250
CRP	p	0,485	0,024

Pearson Korelasyon testi

Çalışmamızda vitamin D değişkeni ile vitamin A değişkeni arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,432$ $p=0,0001$) (Tablo.12).

Çalışmamızda vitamin D değişkeni ile yaş, kilo persentil, boy persentil ve CRP değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo.12).

Çalışmamızda vitamin A değişkeni ile vitamin D değişkeni arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,432$ $p=0,0001$) (Tablo.12).

Çalışmamızda Vitamin A değişkeni ile yaş (ay) değişkeni arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,355$ $p=0,0001$) (Tablo.12).

Çalışmamızda Vitamin A değişkeni ile kilo persentil, boy persentil değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo.12).

5. TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları; 5 yaşın altındaki çocuklarda hastane yatışlarının ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ve tahminlere göre; dünya genelinde her yıl yaklaşık 120-156 milyon ASYE vakası görülmekte olup, bunların yaklaşık 1.4 milyonu ölümlle sonuçlanmakta ve bu ölümlerin de %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir (192). Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişiminde rol oynayan faktörler arasında küçük yaş (<1 yaş), düşük doğum ağırlığı, erken doğum, beslenme yetersizliği, altta yatan hastalık, anne sütü ile beslenememe, düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık yaşam koşulları (geniş aile, kreş bakımı, vb.), sağlık hizmetlerine ulaşamama, anne yaşı ve annenin eğitimi, başta sigara olmak üzere ev içi ve dış ortam hava kirliliği, yetersiz bağışıklama ve D vitamini eksikliği gelmektedir (42).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akut bronşiyolitte, immünite üzerinde rolü olan D vitamini eksikliğinin önemli olduğu bildirilmiştir (198). Literatürde çocuklardaki ASYE ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (122, 193-196). Ancak ülkemizde bu konudaki çalışmalar az sayıdadır. Solunum sistemi epitelyal hücrelerinin aktif D vitamini sentezleyebildiği ve bu D vitamininin antimikrobiyal peptitlerin (katelisidin ve defensin) üretiminde önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (125-127). Katelisidin bakteri ve virüslerden (*Mycobacterium tuberculosis*, RSV) oluşan enfeksiyonların gelişimini önlemede yardımcıdır (127). Erken vitamin D tedavisi ile allerjen ilişkili T hücre proliferasyonu sonucu Th2 sitokinleri (IL-4 ve IL-13) ve IgE üretiminde artış saptanmıştır (130). Serum D vitamini düşük olan hastalarda bu nedenle ASYE duyarlılığının ve gelişiminin arttığı gösterilmiştir.

Vitamin A solunum yolu epitelinin sağlamlığı ve bütünlüğü üzerinde önemli rol oynamakta ve bu nedenle 5 yaş altı çocuklarda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığının azalmasını sağlamaktadır (184, 185). Ayrıca Vitamin A immünoglobulinlerin sentezini arttırarak, humoral ve hücrel bağışıklığı etkileyerek de alt solunum yolu enfeksiyonlarının azalmasına katkıda bulunur (186-188). A vitamini eksikliği, bozulmuş humoral ve hücrel bağışıklık fonksiyonu, solunum

epitelinin keratinizasyonu ve mukus sekresyonunun azalması ile enfeksiyonun önündeki bariyerin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (183).

Çalışmamızda 0-36 ay arası hastanede yatırılarak tedavi edilen çocuklarda D vitamini ortalamasının aynı yaş grubu sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında D vitamini düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bangladeş'te yapılan vitamin D düzeyi ve alt solunum yolu enfeksiyonları ilişkisini inceleyen bir çalışmada ASYE nedeniyle hastanede yatan 1-18 aylık 25 bebeğin (OH) D düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta bebeklerde 25 (OH) D daha düşük saptanmış ve vitamin D eksikliğinin erken çocukluk çağında ASYE ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (197). Sütçü ve ark. (194) arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada <5 yaş altı alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanede yatan çocukların D vitamini düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda viral alt solunum yolu enfeksiyonları ve bronşiolit nedeniyle hastanede yatan çocuklarda D vitamini düzeyinin hastalığın ciddiyeti ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (193, 198,199). Çalışmamızın sonucu da bu çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Zhang X ve ark (200)'nın yapmış olduğu çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonları ile A vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Yine A vitamini ve alt solunum yolu hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendiren makalelerde A vitamini tedavisi sonrası alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı hastanede kalma süresinin azaldığı bildirilmiştir (201,202). Ancak çocukların beslenme durumu ve vücut ağırlıklarını da değerlendiren farklı çalışmalarda ise sağlıklı ve vücut ağırlığı normal çocuklara A vitamini takviyesi yapıldığında çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularını arttırabildiği gösterilmiştir (190, 191). Si ve ark (201) ise çalışmalarında malnütre çocuklarda vitamin A takviyesi yapıldığında alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı hastanede yatış süresinin azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmalara göre A vitamini takviyesinin malnütrisyonu olan çocuklarda enfeksiyonlara bağlı hastanede yatış süresinin azaldığı görülmektedir. Literatürde yapılan A vitamini eksikliği ve alt solunum yolu enfeksiyonu ilişkisini değerlendiren çalışma çok azdır. Bu konudaki çalışmalar genellikle alt solunum yolu enfeksiyonunun şiddetini azaltmak için A vitamini destek tedavisi verilmesi şeklinde olup, veriler de çelişkilidir (190,191, 201,202).

Bizim çalışmamızda ise alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatan çocuklarda A vitamini düzeyinin düşük olduğu görülmüştür. Çocukların boy ve kilo persentili ile A vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yine çalışma ve kontrol gruplarının boy ve kilo persentili arasında fark yoktu yani bu çocuklar malnütre değildi. Bu da bize A vitamini eksikliğinin bağışıklık sistemi ile etkileşerek vitamin A düzeyi düşük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonun daha sık geliştiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda alt solunum solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda hem A vitamini hem de D vitamini düzeyi değerlendirildi. Literatürlerde her ikisini birden inceleyen çalışma çok azdır. A vitamini ve D vitamini her ikisi de yağda eriyen vitaminler olup çocukların büyümesinde, gelişiminde ve bağışıklık sisteminin güçlenmesinde önemli rol oynamaktadır (200). Zhang J ve ark (200)'nın yapmış olduğu çalışmada 422 alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuk ile 100 sağlıklı kontrol grubunda serum vitamin A, D, E düzeylerini araştırmışlar. Çalışma grubu aktif ve stabil grup olarak ikiye ayrılmış. Semptomlar açısından aktif ve stabil olan grubun vitamin A düzeyi kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuş. Aynı şekilde semptomlar açısından aktif ve stabil olan grubun serum vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışma grubunda da semptomları aktif olan hastaların hem serum vitamin D hem de A düzeyi stabil olan gruba göre düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmada semptomları aktif grupta serum A ve D vitamini arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda serum A ve D vitamini düzeylerinin düşük olduğu aynı zamanda hasta grubunda vitamin A ve D arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Yağda çözünen vitaminler vazgeçilmez mikro besin maddeleridir ve farklı vitaminler çocukların büyümesinde ve gelişmesinde farklı roller oynar. Bazı araştırmalara göre bağışıklığın azalması hastalık riskini artırırken, yağda eriyen A, D ve E vitaminlerinin değişmesi de bağışıklık üzerinde büyük etkiye sahiptir. A, D ve E vitamini eksikliği, insan vücudunun direncini azaltarak kolayca alt solunum yolu enfeksiyonlarına yola açar (200). A vitamini eksikliği ciddi bulaşıcı hastalıklara neden olurken, uzun süreli eksiklik doğrudan çocukların ölüm oranını artırır. D Vitamini hematopoetik sistemi düzenler, tümör hücresi büyümesini engeller ve önemli endokrin işlevlere sahiptir. D

vitamini takviyesi, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda klinik seyri büyük ölçüde etkiler (203). Martineau ve ark. (204), vücudun fizyolojik işlevi A ve D vitaminine benzeyen ve iyi bir antioksidan olan E vitamininin hücre zarının yapısını stabilize ettiğini ve lipid peroksidasyonuna direndiğini ve vitamin E takviyesinin hücresel bağışıklığı desteklediğini saptamışlardır. Solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların vitamin A, D ve E seviyelerinin düşük olması bu makalenin sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca Martineau ve ark. (204) çalışmasında aktif alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, A vitamini ile D vitamini ve E vitamini arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bergman ve ark (205), D vitamini eksikliğinin alt solunum yolu enfeksiyonunun şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmalar serum kalsiyum seviyesinin kılcal damarların hücre zarı geçirgenliğini etkilediğini ve bu durumun solunum yolu enfeksiyonu oluşma riskini artırdığını göstermiştir. Serum kalsiyum düzeyi serum D vitamini düzeyi ile pozitif korelasyon gösterir, bu nedenle Vitamin D düzeyi normal olanlarda alt solunum yolu enfeksiyonu görülme olasılığı daha düşüktür Ayrıca yeterli vitamin düzeyleri lipid peroksidin vücuda verdiği zararı etkili bir şekilde azaltır, bağışıklığı artırır ve solunum yolu hastalıklarının görülme oranını büyük ölçüde azaltır (200).

Çalışmamızda da serum vitamin A ve D düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmış olması ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda serum A ve D vitamini düzeylerinin düşük olması literatürlerde bildirilen sonuçlarla uyumludur.

Çalışmamızın kısıtlı yönü vitamin düzeyleri ile hastalık şiddeti ilişkisinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Çalışmamızın güçlü yönü ise alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda serum A ve D vitamini düzeyini değerlendiren çalışmaların az olması nedeniyle literatüre katkı sağlamış olmasıdır.

Sonuç olarak alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde 0-5 yaş arası çocuklarda halen önemli bir ölüm nedenidir. Bu nedenle alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda A vitamini ve D vitamini düzeylerinin bilinmesinin gerekirse uygun şekilde takviye yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. WHO. The World Health Report 2005. Redesigning child care: Survival, growth and development. World Health Organization, Geneva 2005; 127-43.
2. T.C Hükümeti-UNICEF 2001-2005 iş birliği programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu Aralık 2003; 103-85.
3. KocabaşE, Yalçın E, Akın L ve ark. Çocukluk Çağında Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi. Erişkin ve Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoniler ve Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberleri. Toraks Dergisi 2002; 3: 19-30.
4. McIntosh K, Harper M. AcuteUncomplicatedPneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (2nd ed), Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; 219-25.
5. McIntosh K. Community-acquiredpneumonia in children. N Eng J Med 2002; 346:429-37.
6. Balfour I, Openshavv P. Viral infection. InSilverman M (Ed). ChildhoodAsthma and OtherWheezing Disorders. (2nd ed), London 2002; pp 205-21.
7. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. NutrRev2 008;66:182-94.
8. Bikle D. Nonclassic of Actions vitamin D. JCEM 2009; 94: 26-34. [CrossRef]
9. Boullion R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human healt: Lessons from vitamin D receptornullmice. Endocrin Rev 2008; 11: 1-103
10. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. Allergy 2012; 67: 10-7. [CrossRef]
11. Zar HJ, Madhi SA. Childhoodpneumonia-progressandchallenges. S AfrMed J 2006; 96: 890-900.
12. Kendirli T, Derelli E, Özdemir H, İnce E. Çocuk yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatörde izlenen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2004; 46: 287-90.
13. Kılıç S, Tezcan S, Taşçılar ME ve ark. GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yataklı servislerinde 2001 yılında tedavi gören hastaların tanı ve tedavi özellikleri. Gülhane Tıp Dergisi 2003; 45: 169-74.
14. Lopez A. Malnutrition and burden of disease. AsiaPac J Clin Nutr 2004; 13: 7.
15. Vitamin A supplementation advices and guidelines presented by World HealthOrganization. İnternet adresi: <http://archives.who.int/vaccines/en/vitamina.shtml> (Erişim Tarihi:10.03.2012)
16. Hennig B, Wang Y, Ramasamy S, McClain CJ. Zinc deficiency alters barrier function of cultured porcine endothelial cells. J Nutr 1992; 122: 1242-7.
17. Tanır G, Aytekin C. Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları. STED 2001;1010: 382-85.
18. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax 2011; 66 Suppl 2:ii1.

19. McAllister DA, Liu L, Shi T, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7:e47.
20. Global Burden of Disease Child and Adolescent Health Collaboration, Kassebaum N, Kyu HH, et al. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. *JAMA Pediatr* 2017; 171:573.
21. Stein TR, Marostica JC: Community-acquired pneumonia. *Pediatr Rev* 2006; 7: 136-7.
22. Haytysville, MD. Vital Statistics of the United States. National Center for Health Statistics 1998; 98-105.
23. Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973; 288:498.
24. Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. Version 16.3 [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (accessed June, 2008), (online <http://www.utdol.com>).
25. Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (17th ed.), Philadelphia, Saunders Company 2004; pp 1432-35.
26. Sağlık bakanlığı ulusal hastalık yükü-maliyet etkinlik çalışması: UHYME çalışması, Türkiye 2000
27. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü. Ankara, Türkiye 2004; 136-9.
28. Michelow IC. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community- Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-7.
29. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. (4th ed.), Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004; 273-84.
30. Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (4th ed.), Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004; pp 260-73.
31. Sinanotis CA, Sinanotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 218-25.
32. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1691801#N68305>
33. Jain S, Williams DJ, Arnold SR. , et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372 (09) 835-845
34. File TM. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: not only a cause of skin infections, also a new cause of pneumonia: editorial review. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 123-4.

35. TalalFarha T, Thomson AH. Theburden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 76-82.
36. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ*. 1997 Mar 01;156(5):S703-11. [PMC freearticle] [PubMed]
37. Margolis P, Gadomski A. Therational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279:308.
38. Don M. Risk factors of paediatric community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J*. 2011 Mar;37(3):724-5; authorreply 725. [PubMed]
39. British ThoracicSociety Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2011
40. Broughton RA. Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. *Pediatr InfectDis* 1986; 5:71.
41. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002; 57 Suppl 1:i1.
42. KocabaşE, Ersöz DD, Karakoç F ve ark. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10: 2: 3-24.
43. World Health Organization. The managment of acute respiratory infection in children. Practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva 1995.
44. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *A cad Emerg Med* 2007; 14:243.
45. World HealthOrganization. Themanagment of acute respiratory infection in children. Practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva 1995.
46. Sekerrett SJ. Host defenses againts respiratory infection. *MedClin North Am* 1994; 78: 941-65.
47. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children, Version 11. (accessedJanuary, 2012), <http://www.uptodate.com/online>
48. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community acquired pneumonia in infants and children, *AmFam Physician* 2004;70(5):899-908. PMid:15368729
49. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious DiseasesSociety of America. *ClinInfectDis* 2011; 53:e25.
50. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *AnnEmergMed* 1999; 33:166.
51. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, et al. Comparison of radiological findings and microbiala etiology of childhood pneumonia. *ActaPaediatr* 1993; 82: 360-3.

52. Donnelly LF. Imaging in immunocompetent children who have pneumonia. *RadiolClin North Am* 2005; 43: 253-65.
53. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, et al. Human Bocavirus in Young Children in the United States: Molecular Epidemiological Profile and Clinical Characteristics of a newly Emerging Respiratory Virus. *J InfectDis* 2006; 194: 1276-82.
54. Heulitt MJ, Ablow RC, Santos CC, et al. Febrile infants less than 3 months old: value of chest radiography. *Radiology* 1988; 167: 135-7.
55. Shuttleworth DB, Charney E. Leukocyte count in childhood pneumonia. *Am J Dis Child* 1971; 122:393.
56. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149:721.
57. Tabain I, Ljubic-Sternak S, Cepin-Bogović J, et al. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr InfectDis J* 2012; 31:680.
58. Toikka P, Irjala K, Juvén T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr InfectDis J* 2000; 19:598.
59. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004; 46:545.
60. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary health care settings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:56.
61. Williams DJ, Hall M, Auger KA, et al. Association of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein with Outcomes in Children Hospitalized for Community-acquired Pneumonia. *Pediatr InfectDis J* 2015; 34:792.
62. Shah SS, Florin TA, Ambroggio L. Procalcitonin in Childhood Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7:54.
63. Singhi S, Dhawan A. Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia. *Indian Pediatr* 1992; 29: 735-40.
64. Lahti E, Peltola V, Waris M, et al. Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64:252.
65. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2:S27.
66. McIntosh K, Harper M. Complication of Acute Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (2nd ed), Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; pp 225-31.

67. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M, et al. White blood cells, creactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *EurRespir J* 1997; 10: 1125-9.
68. Principi N, Esposito S, Blasi F, et al. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *ClinInfectDis* 2001; 32: 1281-9.
69. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2004. p.299.
70. Gaston B. Pneumonia. *Pediatr Rev* 2002; 23:132.
71. Boyer KM. Nonbacterial pneumonia. In: *Textbook of Pediatric Infectious Disease*, 5th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2004. p.286.
72. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - Preliminary report. *N Engl J Med* 2019.
73. Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics: review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *J Infection* 2004; 48:134-8.
74. 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 14, pages 1-16, 2005.
75. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community acquired pneumonia in children. Version 15.2
76. Goodman D. Inflammatory disorders of the small airways. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed), Philadelphia: WB Saunders 2004; pp 1414-7.
77. Tristram DA, Welliver RC. Bronchiolitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Eds: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (2nd ed), Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; pp 213-8.
78. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *ArchDis Child* 2010; 95:35.
79. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016; 374:62.
80. Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, et al. Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *J Infect Dis* 2016; 213:915.
81. Hasegawa K, Goto T, Hirayama A, et al. Respiratory Virus Epidemiology Among US Infants With Severe Bronchiolitis: Analysis of 2 Multicenter, Multiyear Cohort Studies. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38:e180.

82. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:12891.
83. 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.
84. Calvo C, García-García ML, Pozo F, et al. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:677.
85. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:213.
86. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, et al. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98:123.
87. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:e7.
88. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:700.
89. Çokuğraş H. Bronşiyolit Tanı ve Tedavisi. In Dağlı E, Karakoç F. Çocuk Göğüs Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2007; pp 133-7.
90. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N ve ark. Toraks Derneği-Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Toraks Dergisi* 2009; 10: 2: 3-7.
91. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134:e1474.
92. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:119.
93. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180:399.
94. Tristram DA, Welliver RC. Bronchiolitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Eds: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (2nd ed), Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; pp 213-8.
95. Şimşek PÖ. Akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin ve salbutamolün klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007
96. Karadağ B, Ceren O, Güven G, et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis – A clinical trial. *Respiration* 2008; 76:283-7.
97. Farley R, Spurling GKP, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years old age. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2014;10.
98. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McNaughten%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26514055" McNaughten B,

- HYPERLINK "[https:// www.ncbi. nlm.nih.gov/ pubmed/?term=Bourke%20TW %5BAuthor%5 D&cauthor= true&cauthor_ uid=26514055](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bourke%20TW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26514055)" Bourke TW. Optimising the management of bronchiolitis in infants. HYPERLINK [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 26514055](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514055) Practitioner. 2015;259(1784):13-5, 2.
99. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM, Canadian Paediatric Society Acute Care Committee, Drug The rapyand Hazardous Substances Committee Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014;19(9):485-91
 100. Diagnosis and management of bronchiolitis. AAFP clinical practice guideline. [http://www.aafp.org/ patient-care/clinical-recommendations/all/bronchiolitis.html](http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/bronchiolitis.html)
 101. Valrance ME, Brunet AH, Welsh J. Vitamin D receptor-dependent inhibition of mammary tumor growth by EB1089 and ultraviolet radiation in vivo *Endocrinology*. 2007 Oct;148(10):4887-94.
 102. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-OH(2)D3 and malign melanoma: the presence of receptors and inhibition of cellculture. *Endocrinology* 1981; 108: 1083- 1086
 103. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, theMilkyWay, orboth? *N Engl J Med* 1992; 326:1213.
 104. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J AmAcadDermatol* 2010; 62:929.e1.
 105. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J ClinEndocrinolMetab* 2007; 92:2130.
 106. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88:296.
 107. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 211:590.
 108. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:11.
 109. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *EndocrinolMetabClin North Am* 2010; 39:243.
 110. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81. [https://doi.org/10.1056/ NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553)
 111. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency *N Engl J Med*. 2011;364:248-54. [https://doi.org/10.1056/ NEJMcp1009570](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1009570)
 112. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *ChemBiol*. 2014;21(3):319-329
 113. Volmer DA, Mendes LR, Stokes CS. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: Current techniques, limitations of the “goldstandard” method, and anticipated future directions. *MassSpectromRev*. 2015;34(1):2-23
 114. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ. Vitamin D deficiency. Is therereally a pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375:1817-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1608005>

115. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;97:911-1930.
116. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):303-20.
117. Andiran N, Yordam N, Ozön A. The Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed New borns and their Mothers. *Nutrition* 2002;18(1):47-50.
118. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; 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):398-417.
119. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academy Press, Washington, DC 2010. Available at: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050. (Accessed on December 14, 2010).
120. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr* 2011;100(9):1195-9.
121. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52.
122. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169(4): 384-90.
123. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(2):80-90.
124. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):234-8.
125. Agerberth B, Charo J, Werr J, Olsson B, Idali F, Lindbom L, et al. The human anti microbial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000; 96(9):3086-93.
126. Liu MC, Xiao H-Q, Brown AJ, Ritter CS, Schroeder J. Association of vitamin D and anti microbial peptide production during late-phase allergic responses in the lung. *Clin Exp Allergy* 2012;42(3):383-91.
127. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3.
128. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922-32.
129. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxy vitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.

130. Matheu V, Bäck O, Mondoc E, Issazadeh Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J AllergyClinImmunol* 2003;112(3):585-92.
131. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxy vitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitropolarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol* 2002;168(3): 1181-9.
132. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004;34(4):1068-76
133. Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52(1):12-8.
134. Khoo A-L, Joosten I, Michels M, Woestenenk R, Preijers F, He X-H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Proliferation but not the Suppressive Function of Regulatory T Cells in the Absence of Antigen-Presenting Cells. *Immunology* 2011;134(4):459-68.
135. van der Aar AMG, Sibiryak DS, Bakdash G, vanCapel TMM, van der Kleij HPM, Opstelten DJE, et al. Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J AllergyClinImmunol* 2011;127(6):1532-40.
136. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(3):397-409.
137. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67(1):10-7.
138. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25hydroxy vitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127(1):e180-7.
139. Morales E, Romieu I, Guerra S, Ballester F, Rebagliato M, Vioque J, et al. Maternal Vitamin D Status in Pregnancy and Risk of Lower Respiratory Tract Infections, Wheezing, and Asthma in Offspring. *Epidemiology* 2012; 23(1):64-71.
140. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(4):473-7.
141. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(9):843-50.
142. Günlemez A, Atasay B, Arsan S. A vitamini ve anne çocuk sağlığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38(2):73-80
143. Wolf G. A history of vitamin A and retinoids. *FASEB J* 1996; 10:1102.
144. Karrer P, Morf R, Schopp K. Zur Kenntnis des Vitamins-A aus Fischtranen. *Helv Chim Acta* 1931; 14:1036.

145. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2000). National Academies Press, Washington DC. Available at: <https://www.nap.edu/read/10026/chapter/1> (Accessed on May 24, 2018).
146. Harrison EH. Enzymes catalyzing the hydrolysis of retinyl esters. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1170:99.
147. Rigtrup KM, Ong DE. A retinyl ester hydrolase activity intrinsic to the brush border membrane of rat small intestine. *Biochemistry* 1992; 31:2920.
148. Green MH, Green JB, Berg T, et al. Changes in hepatic parenchymal and nonparenchymal cell vitamin A content during vitamin A depletion in the rat. *J Nutr* 1988; 118:1331.
149. Blomhoff R, Green MH, Green JB, Berg T, Norum KR. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport, and storage. *Physiological Reviews* 1991; 71:951-990.
150. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *The FASEB Journal* 1996; 10:940-954.
151. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Geneva, World Health Organization, 1996.
152. Sommer A, Davidson FR. Assessment and Control of Vitamin A Deficiency: The Annecy Accords. *J Nutr* 2002 Sept; 132:2845S-2850S.
153. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. Geneva, World Health Organization, 2009.
154. de Fátima CM, da Silva DA, Falbo AR. Serum retinol concentrations in hospitalized severe protein-energy malnourished children. *J Trop Pediatr*. 2008; 54: 248-252.
155. World Health Organization (2009): Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk, 1995–2005. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44110/9789241598019_eng.pdf;jsessionid=1B4D387FB0D678AA2BCAB045C230DE9B?sequence=1 (Accessed on May 24, 2018).
156. WHO, Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). Summary tables and maps on global prevalence of vitamin A deficiency 1995-2005. Available at: <http://www.who.int/vmnis/database/vitamina/status/en/> (Accessed on May 25, 2018).
157. Underwood BA, Arthur P. The contribution of vitamin A to public health. *FASEB J* 1996; 10:1040.
158. Swami HM, Thakur JS, Bhatia SP. Impact of mass supplementation of vitamin A. *Indian J Pediatr* 2007; 74:443.
159. Katz J, West KP Jr, Khattri SK, et al. Impact of vitamin A supplementation on prevalence and incidence of xerophthalmia in Nepal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:2577.
160. Schmitz J, West KP Jr, Khattri SK, et al. Vitamin A supplementation in preschool children and risk of hearing loss as adolescents and young adults in rural Nepal: randomised trial cohort follow-up study. *BMJ* 2012; 344:d7962.

161. Lin P, Fintelmann RE, Khalifa YM, et al. Ocular surface disease secondary to vitamin A deficiency in the developed world: it still exists. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:798.
162. de Pee S, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr* 2002; 132:2895S.
163. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2000). National Academies Press, Washington DC. Available at: <https://www.nap.edu/read/10026/chapter/1> (Accessed on May 24, 2018).
164. World Health Organization Guideline: Vitamin A supplementation for infants and children 6-59 months of age (2011). Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/vas_6to59_months/en/ (Accessed on May 24, 2018).
165. Morriss-Kay GM, Sokolova N. Embryonic development and pattern formation. *FASEB J* 1996; 10:961.
166. Cantorna MT, Nashold FE, Hayes CE. Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for Th1 cell development. *Eur J Immunol* 1995; 25:1673.
167. Cantorna MT, Nashold FE, Chun TY, Hayes CE. Vitamin A down-regulation of IFN-gamma synthesis in cloned mouse Th1 lymphocytes depends on the CD28 costimulatory pathway. *J Immunol* 1996; 156:2674.
168. Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, Belkaid Y. The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity* 2011; 35:13.
169. Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, et al. Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. *Science* 2014; 343:432.
170. Kosek M, Oberhelman RA. Unraveling the contradictions of vitamin A and infectious diseases in children. *J Infect Dis*. 2007; 196: 965-967.
171. Nojilana B, Norman R, Bradshaw D. Estimating the burden of disease attributable to vitamin A deficiency in South Africa in 2000. *S Afr Med J*. 2007; 97: 748-753.
172. Darboe MK, Thurnham DI, Morgan G. Effectiveness of an early supplementation scheme of high-dose vitamin A versus standard WHO protocol in Gambian mothers and infants: randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 2088-2096.
173. Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *BJOG*. 2002; 109: 689-693.
174. World Health Organization. Vitamin A supplements: a guide to the use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia, 2nd Edition (1997). Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/9241545062/en/ (Accessed on April 07, 2015).
175. World Health Organization guideline: Treating measles in children (2004). Available at: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/interventions/TreatingMeaslesENG300.pdf?ua=1&ua=1 (Accessed on April 06, 2015).

176. World Health Organization guideline: Vitamin A supplementation in pregnant women (2011). Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/vas_pregnant/en/ (Accessed on April 07, 2015).
177. Biesalski HK. Comparative assessment of the toxicology of vitamin A and retinoids in man. *Toxicology* 1989; 57:117.
178. Olson JA. Upper limits of vitamin A in infant formulas, with some comments on vitamin K. *J Nutr* 1989; 119:1820.
179. Soprano DR, Soprano KJ. Retinoids as teratogens. *AnnuRevNutr* 1995; 15:111.
180. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, et al. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:183.
181. Lam HS, Chow CM, Poon WT, et al. Risk of vitamin A toxicity from candy-like chewable vitamin supplements for children. *Pediatrics* 2006; 118:820.
182. Cheruvattath R, Orrego M, Gautam M, et al. Vitamin A toxicity: when one a day doesn't keep the doctor away. *LiverTranspl* 2006; 12:1888.
183. Ross 1996. Vitamin A deficiency: health, survival and vision. New York: Oxford University Press, 1996.
184. Haq R, Haiti M, Chytil F. Retinoic acid affects the expression of nuclear retinoic acid receptors in tissues of retinol-deficient rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88(18):8272–6.
185. Tateya I, Tateya T, Surles RL, Tanumihardjo S, Bless DM. Prenatal vitamin A deficiency causes laryngeal malformation in rats. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology* 2007; 116(10):785–92.
186. Bjersing JL, Teleme E, Dahlgren U, Hanson LA. Loss of ileal IgA⁺ plasma cells and of CD4⁺ lymphocytes in ileal Peyer's patches of vitamin A deficient rats. *Clinical & Experimental Immunology* 2002;130(3):404–8.
187. Tokuyama Y, Tokuyama H. Retinoids as Ig isotype-switch modulators. The role of retinoids in directing isotypes switching to IgA and Ig G1 (IgE) in association with
188. Ballou M, Wang W, Xiang S. Modulation of B cell immunoglobulin synthesis by retinoic acid. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1996;80(3Pt 2):S73–81.
189. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296:301–5.
190. Sempertegui F, Estrella B, Camaniero V, Betancourt V, Izurieta R, Ortiz W, et al. The beneficial effects of weekly low-dose vitamin A supplementation on acute lower respiratory infections and diarrhea in Ecuadorian children. *Pediatrics* 1999;104(1):e1.
191. Dibley MJ, Sadjimin T, Kjolhede CL, Moulton LH. Vitamin A supplementation fails to reduce incidence of acute respiratory illness and diarrhea in preschool-age Indonesian children. *Journal of Nutrition* 1996;126(2): 434–42.

192. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012 Jun;379(9832):2151–61.
193. beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H, et al. Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4:182-8.
194. Sutcu Z, Sutcu M, Duru SN, Civilibal M, Elevli M. The role of serum vitamin D level on lower respiratory tract infections in children. *J Pediatr Inf* 2016;10:54-9.
195. Şişmanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö, Özkan S. Çocuklarda vitamin D düzeyinin alt solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkisi. *Türk Pediatri Ars* 2016;51:94-9.
196. Moreno-Solís G, Fernández-Gutiérrez F, Torres-Borrego J, Torcello- Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez-Navero JL. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr* 2015;174:365-72.
197. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AE. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Pædiatr* 2010; 99: 389-93.
198. Yalaki Z, Taşar MA, Öney H, Uslu Gökçeoğlu A. Akut bronşiyolit enfeksiyonu olan çocuklarda viral etkenler ile D vitamin düzeyinin karşılaştırılması. *J Pediatr Inf* 2019;13(1):14-19
199. Erol M, Kaya H, Gayret ÖB, Yiğit Ö, Hamilçikan Ş, Can E. Süt Çocuklarında Vitamin D Eksikliğinin Bronşiyolit Ciddiyeti Üzerine Etkisi. *J Pediatr Res* 2017;4(1):12-6 DOI: 10.4274/jpr.97658
200. Zhang J, Ding E, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y. Low serum levels of vitamins A, D, and E are associated with recurrent respiratory tract infections in children living in Northern China: a case control study. *PlosOne*. 2016;11:e0167689.
201. Si NV, Grytter C, Vy NN, Hue NB, Pedersen FK. High dose vitamin A supplementation in the course of pneumonia in Vietnamese children. *Acta Paediatr*. 1997;86:1052-5.
202. HU N, LI QB, Zou SY. Effect of vitamin A as an adjuvant therapy for pneumonia in children: a Meta analysis *J. CJCP*. 2018;20:146-53.
203. Mora Jr, iWaTa M, von andrian uh. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 685-698.
204. MarTineau ar, JoLLiFFe da, hooper rL, greenBerg L, aLoia JF, BergMan p, duBnov-raz g, eSpoSiTo S, ganMaa d, ginde aa, goodaLL ec, granT cc, griF- FiThS cJ, JanSSenS W, La-aKSi i, ManaSeKi-hoLLand S, Mauger d, Murdoch dr, neaLe r, reeS Jr, SiMpSon S Jr, STeLMach i, KuMar gT, uraShiMa M, caMargo ca Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583.
205. BergMan p, Lindh au, BJörKheM-BergMan L, Lindh Jd. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e65835.