

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**1 AY-24 AY ARASI YATARAK TEDAVİ GEREKTİREN
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI ALAN
HASTALARDA, D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN HASTALIĞIN
KLİNİK SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Demet KANGEL
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Aralık, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**1 AY-24 AY ARASI YATARAK TEDAVİ GEREKTİREN
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI ALAN
HASTALARDA, D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN HASTALIĞIN
KLİNİK SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Demet KANGEL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Asuman KIRAL

İSTANBUL
Aralık, 2019

ONAY

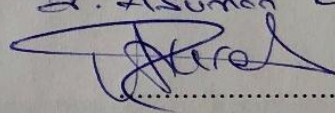
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Demet KANGEL'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "1 AY-24 AY ARASI YATARAK TEDAVİ GEREKTİREN ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI ALAN HASTALARDA, D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

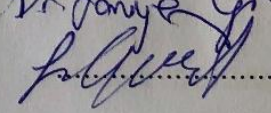
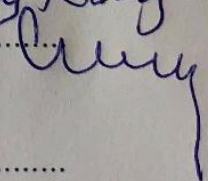
İMZA

Tez Danışmanı:

Uzm. Dr. Asuman KIRAL

Dr. Asuman Kiral


Üyeler:

Prof. Dr. Faniye Çankır

Doç. Dr. Cengiz Nuhoglu
A.Ü. D. 3


Tez Savunma Tarihi: 20/12/2019

Yazar Bildirimi

1 AY-24 AY ARASI YATARAK TEDAVİ GEREKTİREN ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI ALAN HASTALARDA, D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI isimli uzmanlık tezinde Dr. Demet KANGEL;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2019

Dr. Demet KANGEL

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Uzm. Dr. Asuman KIRAL katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Demet KANGEL



Teşekkür

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Pediyatri uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini hissettiğim, hoşgörüsü ve sabırla yol gösteren, tezimin planlanması ve yürütülmesi sürecinde kıymetli vaktini ayırarak büyük emek veren değerli hocam Uzm. Dr. Asuman KIRAL'a

Eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren tüm değerli hocalarım ve uzman hekimlere,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Ömrüm boyunca zor anlarımda hep yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime; ilk günden beri hiç bir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman hoşgörülü ve anlayışlı olan değerli eşim Fatih Selim KANGEL'e ve teşekkürlerin en büyüğünü hak eden, bana anne olma sevincini yaşatan biricik kızım Zeynep Neris KANGEL'e,

Teşekkür ederim.

Dr. Demet KANGEL
demetkangel@gmail.com

Özet

“1 AY-24 AY ARASI YATARAK TEDAVİ GEREKTİREN ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI ALAN HASTALARDA, D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI”

Giriş ve Amaç: D vitamini eksikliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde dünya çapında prevalansı yüksek olduğu bildirilen önemli bir halk sağlığı problemidir. Son yıllarda D vitamini eksikliği ile birçok enfeksiyon hastalıklarının, özellikle viral enfeksiyonların hastalık seyri ile ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, 1-24 ay arası alt solunum yolu enfeksiyonu tanılı hastalarda D vitamini yetersizliğinin hastalık seyri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt Çocuğu Servisi'nde 15 Ekim 2017- 15 Mayıs 2019 tarihleri arasında alt solunum enfeksiyonu tanısı ile yatmış olan 113'ü (%63,48) erkek ve 65'i kız (%36,52) olmak üzere toplam 178 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. D vitamini eksikliği olan (serum 25 (OH) D vitamin <12 ng/ml, n=22), D vitamini yetersizliği olan (serum 25 (OH) D vitamini 12-20 ng/ml, n=31) ve D vitamini yeterli olan (serum 25 (OH) D vitamini ≥20 ng/ml, n=125) hastalar demografik özellikleri, sosyoekonomik özellikleri, D vitamini profilaksisi, güncel D vitamini kullanımı, ilk 6 ayda beslenme öyküleri açısından karşılaştırılmıştır. ASYE ağırlık derecesi Modifiye Wang skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir. Hastalık ağırlık derecesi ve seyri (Wang skoru, yoğun bakım ihtiyacı, O₂ ihtiyacı, yatış süresi, solunum desteği ihtiyacı) ile D vitamini yetersizliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Aynı sosyodemografik özellikler, beslenme özellikleri ve hastalık özellikleri ortalama D vitamini seviyesi yönünden de karşılaştırılmıştır. Hastalar, hastalığın ağırlık derecesini ve hastanede yatış süresini etkileyebilecek diğer olası etkenler (yaş, cinsiyet, ailede atopi öyküsü, sigara maruziyeti, annenin eğitim durumu, ısınma şekli, ev içi kalabalığı, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, yatış mevsimi, ilk 6 ayda anne sütü ile beslenme durumu) açısından da değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 178 hastanın hastalık öncesi ve sonrası 1 aylık dönemde bakılan 25 (OH) D vitamini düzeyi $26,53 \pm 12,14$ ng/ml (1,2 – 60,30 ng/ml arasında) olarak saptanmıştır. Hastaların 53'ünde (%29,78) serum 25 (OH) D vitamini düzeyi, yetersizlik sınırı olarak kabul edilen 20 ng /ml'nin altında saptanmıştır. Çalışmamızda D vitamini düzeyi güncel D vitamini kullanan hastalarda, ilk 6 ay düzenli D vitamini alımı olan hastalarda ve formül mama ile beslenen hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır (p değeri her biri için $<0,001$). Wang skoruna göre hafif-orta hastalık grubu ile ağır hastalık grubunun ortalama D vitamini seviyeleri karşılaştırıldığında ağır hastalık grubunda (medyan 21,20 ng/ml) D vitamini seviyesi hafif-orta hastalık grubuna göre (medyan 27,20 ng/ml) anlamlı düşük saptanmış ($p=0,021$) olup D vitamini yetersizliğinin ağır ASYE olasılığını 4,32 kat arttıran (%95 G.A. 1,63-11,47) bağımsız bir değişken olduğu saptanmıştır. Yine D vitamini yetersizliğinin yoğun bakım ihtiyacını 4,74 kat (%95 G.A. 1,73-12,94), O₂ desteği ihtiyacını 2,74 kat (%95 G.A. 1,30-5,96), hastanede yatış süresinin 6 günden uzun olma ihtimalini 2,36 kat arttırdığı (%95 G.A. 1,74-4,770) saptanmıştır. İnvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar doğrultusunda bu çalışma; D vitamini yetersizliğinin alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatarak tedavi gören hastalarda hastalık seyrini ağırlaştırıcı önlenebilir bir risk faktörü olabileceğini gösteren bir çalışmadır. D vitamini düzeyinin optimize edilmesi, çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı morbiditenin azaltılmasında etkili görünmektedir. Bu sonucun daha geniş serili ve ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağırlık derecesi, alt solunum yolu enfeksiyonu, bronşiolit, D vitamini, hastalık seyri, pnömoni, Modifiye Wang Solunum Skoru

Abstract

“INVESTIGATION OF THE EFFECT OF VITAMIN D LEVEL ON THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS BETWEEN 1 MONTH AND 24 MONTHS”

Introduction: Vitamin D deficiency is an important public health problem that is reported to have a high prevalence worldwide in both developed and developing countries. In recent years, vitamin D deficiency is associated with many infectious diseases, especially viral infections. The aim of this study was to investigate the effect of vitamin D deficiency on the disease course in patients with lower respiratory tract infections.

Material and Methods: This study was conducted retrospectively with 178 patients (113 boys and 65 girls) who were hospitalized in Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital between 15 October 2017-15 May 2019 with the diagnosis of lower respiratory tract infection. The severity of lower respiratory tract infection was evaluated by the Modified Wang Respiratory Scoring System. The relationship between disease severity and course (Wang score, need for intensive care, O₂ requirement, length of stay, need for respiratory support) and vitamin D insufficiency were investigated. The same sociodemographic characteristics, nutritional characteristics and disease characteristics were compared in terms of mean vitamin D level. Patients were also evaluated for other possible factors (age, gender, family history of atopy, passive smoking, mother's educational status, type of heating system, household crowding, gestational age, birth weight, season of hospitalization, exclusively breastfed in first 6 months) that could affect the severity of the disease and the duration of hospitalization.

Results: The mean serum 25 (OH) D vitamin level of the 178 patients included in the study was $26,53 \pm 12,14$ ng/ml (between 1,2 and 60,30 ng/ml). 29,78% of patients were found to have serum 25 (OH) vitamin D level below 20 ng/ml which is accepted as the limit of insufficiency. In our study, vitamin D level was found to be significantly higher in patients using current vitamin D, in patients who received regular vitamin D intake for the first 6

months and in patients fed formula (p value <0.001 for each). When the mean vitamin D levels of the mild-moderate LRTI group and the severe LRTI group were compared according to the Wang score, the vitamin D level was significantly lower in the severe disease group (median 21.20 ng/ml) than the mild-moderate disease group (median 27.20 ng/ml) (p = 0.021). Vitamin D insufficiency was an independent variable that increased the risk of severe LRTI by 4.32 times (95% CI 1.63-11.47). Also vitamin D insufficiency increases the PICU admission by 4.74 times (95% CI 1.73-12.94), the need for O₂ support 2.74 times (95% CI 1.30-5.96). The length of hospital stay was 2.63 times longer in the vitamin D insufficient group (95% CI 1.74-4.770). There was no significant relationship between invasive mechanical ventilation requirement and vitamin D level.

Conclusion: According to the results obtained in this study; This study shows that vitamin D deficiency and insufficiency may be a preventable risk factor that aggravates the course of the disease in inpatients with lower respiratory tract infection. Optimizing vitamin D levels seems to be effective in reducing morbidity associated with lower respiratory tract infections in children. This result should be supported by larger series and prospective studies.

Keywords: Bronchiolitis, disease course, lower respiratory tract infection, Modified Wang Respiratory Score, pneumonia, severity, vitamin D,

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI	3
2.1.1. Akut Bronşiyolit.....	3
2.1.1.1. Tanım.....	3
2.1.1.2. Patogenez	3
2.1.1.3. Etyoloji	4
2.1.1.4. Epidemiyoloji.....	4
2.1.1.5. Klinik Bulgular	4
2.1.1.6. Tanı.....	5
2.1.1.7. Ayırıcı Tanı	6
2.1.1.8. Tedavi.....	7
2.1.1.9. Komplikasyonlar.....	12
2.1.1.10. Prognoz	13
2.1.1.11. Önleme	13
2.1.2. Pnömoni	14
2.1.2.1. Tanım.....	14
2.1.2.2. Patogenez	15
2.1.2.3. Epidemiyoloji.....	15
2.1.2.4. Etyoloji	16
2.1.2.5. Tanı.....	20
2.1.2.6. Ayırıcı Tanı	25
2.1.2.7. Komplikasyonlar.....	25
2.1.2.8. Tedavi.....	26
2.1.2.9. Prognoz	31
2.1.2.10. Önleme	31
2.2. D VİTAMİNİ.....	32
2.2.1. Genel Bilgiler	32
2.2.2. D vitamini Yapısı, Kaynakları, Sentezi ve Emilimi	33

2.2.3.D Vitamini Metabolizması.....	34
2.2.4. D Vitamini Gereksinimi	36
2.2.5. D Vitamini Eksikliği Tanımı	36
2.2.6. D Vitamini Eksikliği Nedenleri	37
2.2.7. D Vitamini Eksikliği Tedavisi	37
2.2.8.D Vitamininin Etkileri.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	61
5.1. SONUÇ	69
Kaynaklar	71
Etik Kurul Onay Formu	85

Şekil Listesi

2.1:	a) 25 (OH) D3 (Kolekalsiferol), b) 25 (OH) D2 (Ergokalsiferol) yapıları	33
2.2:	D Vitamini sentez yolağı	34
3.1:	Çalışmanın dizaynı	43
4.1:	Cinsiyete göre yaş dağılımı	46
4.2:	Hastaların D vitamini değerleri	50
4.3:	D vitamini kullanımını durumuna göre D vitamini seviyeleri (p<0,001)	51
4.4:	İlk 6 aylık dönemde D vitamini kullanımına göre D vitamini seviyeleri (p<0,001)	52
4.5:	İlk 6 ay beslenme özelliklerine göre D vitamini seviyeleri (p<0,001)	52
4.6:	Yoğun bakım ihtiyacına göre D vitamini seviyeleri	56
4.7:	Wang skoruna göre D vitamini seviyeleri	56
4.8:	Tedaviye göre D vitamini seviyeleri	57

Tablo Listesi

2.1:	Akut bronşiyolit etkeni virüsler ve görülme sıklıkları.....	4
2.2:	Yaşa göre solunum sayıları ve taşıpne ölçütleri	7
2.3:	Türk Neonatoloji Derneği 2018 Yılı Palivizumab ile RSV Profilaksi Özet Tablosu.....	14
2.4:	Çocuklarda TKP'de yaş gruplarına göre en sık görülen etkenler	16
2.5:	Çocuklarda pnömoni etyolojisinde klinik ve radyolojik ipuçları.....	17
2.6:	Çocuklarda toplum kaynaklı pnömoni şiddetinin derecelendirilmesi	21
2.7:	D vitamini eksikliği nedenleri	38
3.1:	Modifiye wang skorlama sistemi.....	44
4.1:	Hastaların yaş ve yatış ile ilgili özellikleri	46
4.2:	Hastaların demografik ve sosyoekonomik özellikleri	47
4.3:	Hastaların D vitamini, Beslenme ve Klinik Özellikleri.....	48
4.4:	D vitamini eksikliğini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi.....	49
4.5:	Hastaların D vitamini kullanımı ve beslenme durumuna göre D vitamini yeterliliği.....	50
4.6:	Hastaların D vitamini kullanımı ve beslenme durumuna göre D vitamini seviyeleri.....	51
4.7:	D vitamini seviyesini etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi	53
4.8:	D vitamini eksikliği ve hastalık özellikleri.....	54
4.9:	Hastalık özelliklerine göre D vitamini seviyeleri	55
4.10:	D vitamini seviyesi ve ortalama yaş, yatış süreleri	55
4.11:	ASYE risk faktörleri ile yoğun bakım ihtiyacı, İMV ihtiyacı, Yatış süresi, O2 ihtiyacı ve Wang skoru arasındaki ilişkiyi belirten tek değişkenli analizin p değerleri.....	57
4.12:	Tek değişkenli analizde yoğun bakım ihtiyacını etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları	58

4.13: Tek değişkenli analizde Wang skorunu etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları.....	59
4.14: Tek değişkenli analizde yatış süresini etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları.....	59
4.15: Tek değişkenli analizde O2 ihtiyacını etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları.....	60
4.16: Tek değişkenli analizde İnvazif mekanik ventilasyon ihtiyacını etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları.....	60



Kısaltmalar

AAP.....	Amerikan Pediatri Akademisi
AP.....	Anteroposterior
ARDS.....	Akut respiratuar distres sendromu
AS.....	Anne sütü
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
BAL.....	Bronkoalveoler lavaj
CDC.....	Hastalık kontrol ve nleme merkezi
CPAP.....	Sürekli pozitif havayolu basıncı
CRP	C-reaktif protein
C/S.....	Sezaryen
DSÖ.....	Dünya Sağlık rgt
ESH.....	Eristosit sedimantasyon hızı
ETA.....	Endotrakeal aspirat
F	Formül Mama
FiO2	Fraksiyone oksijen saturasyonu
Hib	Haemophilus influenza tip b
HKP	Hastane kökenli pnömoni
MV.....	nvazif Mekanik Ventilasyon
V.....	intravenöz
NFA	Nazofaringeal aspirat
NICE.....	İngiltere Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü
NMV	Non-invazif Mekanik Ventilasyon
NSVY	Normal spontan vajinal yol
PA.....	Posteroanterior
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT.....	Prokalsitonin
PCV7	7 valanlı konjuge pnömokok aşısı

Kısaltmalar

PCV13	13 valanlı konjuge pnömokok aşısı
PCV23	23 valanlı polisakkarid pnömokok aşısı
PIV.....	Parainfluenza virüs
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
SaO2.....	Oksijen saturasyonu
Spp	Species
TKP.....	Toplum kökenli pnömoni
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonları
YANKOT.....	Yüksek akım nazal kanül oksijen
WBC	Beyaz kan hücresi
25 (OH) D....	25-hidroksi vitamin D

GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum sisteminde, larenks ve trakeanın üst ucuna kadar olan bölgenin enfeksiyonları üst solunum yolları enfeksiyonları olarak adlandırılırken alt trekea, bronş, bronşiol ve alveollerin enfeksiyonları, alt solunum yolları enfeksiyonları olarak tanımlanır. Alt solunum yolu enfeksiyonları, akut bronşiyolit, pnömoni ya da ikisinin bir arada olduğu tablodur.

Alt solunum yolu enfeksiyonları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporunda, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10,5 milyon çocuk ölümünün %19'undan ASYE'lerin sorumlu olduğu belirtilmiştir [1]. Gelişmekte olan ülkelerde, her yıl 150 milyondan daha fazla çocuk pnömoni tanısı almaktadır. Dünya genelinde yeni pnömoni tanısı alan tüm olguların %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Her yıl 11-20 milyon çocuğun pnömoni nedeni ile hastaneye yatırıldığı ve 2 milyondan fazlasının da yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir [2].

Alt solunum yolu enfeksiyonları çoğunlukla kendini sınırlayan hastalık tablosuna neden olmakla birlikte, yoğun bakım ihtiyacı gerektiren solunum yetmezliği tablolarına da yol açabilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında öykü ve fizik muayene bulguları esastır. Öncesinde sağlıklı, ayaktan izlenebilecek komplike olmayan akut bronşiyolit ve pnömoni olgularında klinik tanı yeterli olup laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri tanı için rutin olarak gerekmez [3].

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının büyük bölümünden solunum yolu virüsleri sorumludur. RSV, rinovirüs ve influenza başta gelmek üzere parainfluenza virüsler, adenovirüs, metapnömovirüs, koronavirüs, bokavirüs ve enterovirüsler sorumlu etkenler arasındadır [4, 5]. Özellikle 6 aydan küçük bebeklerde RSV'ye bağlı bronşiyolit ve pnömoni gibi tablolar çok ciddi

olabilmekte ve tedavi edilmeyen olgularda yüksek mortalite ile seyretmektedir [4, 6, 7].

Son yıllarda D vitamininin kazanılmış ve doğal bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri olduğu görülmüştür. Hava yolu epiteli hücrelerinde yüksek oranda 1- α -hidroksilaz enzimi olduğu, burada üretilen aktif D vitamininin lokal etkiye ve aynı zamanda antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [8]. Aynı zamanda D vitamini, bir antimikrobiyal peptid olan katelisinidin ekspresyonunu artırır [9].

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde iki yaş altı, alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile tedavi gören hastaların D vitamini seviyelerinin hastalığın şiddeti ve klinik seyri üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

2.1. ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), klinik ve anatomik olarak farklı tanımlara sahiptir. ASYE klinik olarak hışıltılı solunum veya fizik muayenede ral ve ronküs varlığı veya göğüs radyografisinde infiltrasyon olarak tanımlanmaktadır. Anatomik olarak ise vokal kordların altındaki enfeksiyonlar ASYE olarak tanımlanır [10]. Çocuklarda başlıca alt solunum yolu enfeksiyonları olan akut bronşiyolit ve pnömoninin özellikle küçük çocuklarda birbirinden ayırımı zor olduğundan ASYE tanımlaması kullanılabilir.

2.1.1. Akut Bronşiyolit

2.1.1.1. Tanım

Bronşiyolit, genel olarak 2 yaşın altındaki çocuklarda ortaya çıkan, sıklıkla viral patojenlerin neden olduğu, hışıltı, öksürük, taşipne, retraksiyonlar ve ekspiryumda uzama ile karakterize ve bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden ilk hışıltı atağına verilen addır [11-13].

2.1.1.2. Patogenez

Bronşiyolit, virüslerin terminal bronşiyol epitel hücrelerini enfekte etmesi ve küçük bronş ve bronşiyollerde doğrudan hasara ve enflamasyona neden olması sonucu meydana gelir. Etken virüsün replikasyonu ile siliyalı epitelde destrüksiyon ve nekroz gelişir. Goblet hücrelerinden artmış mukus sekresyonu ve epitel nekrozu ile oluşan debrisler, lümende mukus tıkaçları oluşumuna ve atalektaziye yol açar. Bu mekanizmaların tamamı, ventilasyon/perfüzyon uygunsuzluğuna ve sonuçta hipoksemiye sebep olur [10, 13].

2.1.1.3. Etyoloji

Akut bronşiyolit tipik olarak viral enfeksiyonlardan kaynaklanır. Spesifik virüslerin yol açtığı hastalık oranı mevsime ve yıla bağlı olarak değişmekle birlikte, solunum sinsitiyal virüs (RSV) en sık rastlanan nedendir, bunu takiben rinovirüs izler. Daha az yaygın nedenler arasında parainfluenza virüsü, insan metapneumovirus, influenza virüsü, adenovirüs, koronavirüs ve bocavirus bulunur [5, 14]. Ek olarak, bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltı atakları nadiren Mycoplasma pneumoniae ve Bordetella pertussis ile ilişkilidir. Akut bronşiyolit etkeni olan virüsler ve görülme sıklığı Tablo 2.1’de verilmiştir.

2.1.1.4. Epidemiyoloji

Bronşiyolit tipik olarak bebekleri ve iki yaşından küçük çocukları, genellikle kış ve ilkbahar aylarında etkiler. İlk ve en şiddetli ataklar, iki ila altı ay arasında görülür ve akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatışlar da en sık bu dönemde olur [14, 15].

Tablo 2.1: Akut bronşiyolit etkeni virüsler ve görülme sıklıkları [14]

Virüs	Sıklık (%)
RSV	50-80
Rhinovirüs	5-25
Parainfluenza virüs	5-25
Human metapneumovirus	5-10
Coronavirüs	5-10
Adenovirüs	5-10
İnfluenza virüs	1-5
Enterovirüs	1-5

2.1.1.5. Klinik Bulgular

Bronşiolit tipik olarak bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben başlar. Burun akıntısı, öksürük, hışıltı ve artmış solunum çabası göstergeleri olan taşipne, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler tipik bulgulardır. İki aydan küçük veya prematüre bebeklerde hastalığın başında apne, hışıltıya göre daha ön planda görülebilir [3].

Ciddi hastalık ve komplikasyon açısından risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, üç ay altı hastalar, kronik akciğer hastalığı (özellikle bronkopulmoner displazi), havayolunun anatomik defektleri, hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik ve nörolojik

hastalıklar olarak sayılabilir. Çevresel ve diğer risk faktörleri; sigara maruziyeti, kalabalık hane halkı, kreşe gitmek, epidemilerden önceki veya sonraki iki ay içerisinde doğmuş olmak, ikiz eşi olmak, büyük kardeş varlığı, yüksek irtifada yaşamak (>2500 metre) hastalığın daha ciddi seyretmesine neden olabilmektedir [15, 16].

Akut bronşiyolit sıklıkla kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ayaktan tedavi edilen çoğu hasta 4 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşir.

2.1.1.6. Tanı

Akut bronşiyolitten şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde hikaye ve pulse oksimetreyi de içeren bir fizik muayene sıklıkla yeterlidir. Laboratuvar çalışmaları ve radyografi tanı için genellikle gerekli değildir ancak komplikasyonları ve komorbid enfeksiyonları değerlendirmek için ya da ayırıcı tanıda gerekli olabilmektedir [3].

Hastalığın şiddetini ve/veya hospitalizasyon gerekliliğini değerlendirirken; hidrasyon durumu, solunum sıkıntısı bulguları (burun kanadı solunumu, taşipne, çekilme, stridor), siyanoz, huzursuzluk veya letarjik görünüm, apne öyküsü olması değerlendirilmelidir [17].

Bronşiolitin karakteristik muayene bulguları arasında taşipne, interkostal ve subkostal retraksiyonlar, ekspiratuar wheezing ve öksürük vardır. İlave oskültasyon bulguları, ekspiryum uzunluğu, ronküs ve kaba veya ince ralleri içerebilir. Göğüs anteroposterior çapı havalanma artışı nedeniyle artmış bulunabilir ve perküsyonla artmış sonorite saptanabilir. Hipoksemi (oksijen satürasyonu < %92) yaygın olarak tespit edilir. Beraberinde konjonktivit, farenjit ve akut otitis media gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları görülebilir [18, 19].

Ağır bronşiyolitli hastalarda arteriyel veya kapiller kan gazı solunum yetmezliğini değerlendirmede gerekli olabilir.

Spefisik viral ajanlara yönelik testlerin özellikle ayaktan tedavi edilen hastalarda klinik yönetimi veya sonucu değiştirip değiştirmediği konusunda tartışmalar mevcuttur [20, 21]. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, acil servise başvuran hastalarda ya da yatarak tedavi gören hastalarda viral etkenin ortaya koyulmasının gereksiz antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir [22, 23].

Yatarak tedavi gören hastalarda, daha geniş bir viral paneli değerlendirme kabiliyeti göz önüne alındığında, PCR gibi moleküler yöntemler öncelikli tercihtir. Hızlı antijen testleri RSV, parainfluenza, adenovirüs ve influenza için kullanılabilir.

Akciğer grafisinde, spesifik olmamakla birlikte hiperinflasyon ve peribronşiyal kalınlaşma görülmesi akut bronşiyolit tanısını destekler. Havayolu daralması veya mukus tıkaçı nedeniyle atalektazi görülebilir.

2.1.1.7. Ayırıcı Tanı

Akut bronşiyolit, solunum sistemini etkileyen; viral tetiklenen wheezing veya astım, pnömoni, kronik akciğer hastalığı, yabancı cisim aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve vasküler halka gibi çeşitli akut ve kronik durumlardan ayırt edilmelidir [24]. Ciddi bronşiyolit tablosu enfeksiyon öncesinde de var olan vasküler halka gibi altta yatan havayolu darlığı nedeninin ortaya çıkmasına yardımcı olabilir. Klinik özellikler (hastalık öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olmaması, havalanma farkı, boğulma anına tanıklık, yetersiz büyüme vs) bazı durumların bronşiyolitten ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Klinik ile ayırt edilemeyen durumlar için ise radyolojik ve laboratuvar çalışmaları gerekebilmektedir.

Rekürren viral tetiklenen hışıltı veya rekürren hışıltı büyük infantlarda ve küçük çocuklarda bronşiyolit ayırıcı tanısında önemli bir husustur. Tekrarlayan hışıltı öyküsü, ailede veya hastada astım, egzema veya atopi öyküsü olması astım tanısını desteklemeye yardımcı olur. Bununla birlikte ilk hışıltı atağında bronşiyoliti astımdan ayırmak oldukça zordur [25].

Tekrarlayan hışıltı, yetersiz kilo alımı, tekrarlayan aspirasyon öyküsü, stridor veya tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu gibi uzamış veya tekrarlayan semptomları olan hastalarda altta yatan kronik akciğer hastalığı varlığından şüphelenilmelidir.

Yabancı cisim aspirasyonunun klinik özellikleri, boğulma öyküsü (her zaman mevcut değildir), fokal monofonik hışıltı, hava girişinin azalması veya havalanmadaki bölgesel farklılıklar olabilir [26]. Yabancı cisim aspirasyonu açısından güçlü bir şüphe bulunması durumunda tedavi rijid bronkoskopi ile yabancı cismin çıkarılmasıdır [27].

2.1.1.8. Tedavi

a. Hastalığın Derecelendirilmesi

Çalışmalarda ve klinik protokollerde hastalık ciddiyeti ve iyileşme ile korelasyon gösteren birçok klinik skor ortaya çıkarılmıştır. Bu skora sistemleri, daha sonraki puanlarla karşılaştırılabilen, hastanın gidişatını gösteren objektif bir değerlendirmeyi kolaylaştırır. Türk toraks derneği akut bronşiyolit tanısı ve tedavi uzlaşısı raporunda hastanın genel durumu, solunum ve nabız sayısı ve göğüste çekilmelerin varlığına göre bir sınıflandırma kullanılır [28].

b. Hastaneye Yatış Ölçütleri

Akut bronşiyolitli hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye yatışını gerektirir:

- Ağır bronşiyolitler
- Toksik görünümlü bebekler
- Taşipnesi olan (tablo 2.2), beslenemeyen bebekler
- Oral alımı yetersiz olanlar (Olağan günlük oral alımının en az %50 azalması)
- Altta yatan kardiyopulmoner hastalık/immünyetmezlik olan bebekler
- Akciğer grafisinde atelektazi/konsolidasyon varlığı
- Sosyal endikasyon
- 35 haftadan küçük doğanlar veya 3 aydan küçük bebeklerde hastalık hızlı ilerleyeceği ve daha ağır seyredeceğinden, bu bebeklerin hastaneye yatış endikasyonlarında daha dikkatli olunmalıdır.

Tablo 2.2: Yaşa göre solunum sayıları ve taşipne ölçütleri [29]

Yaş	Normal solunum hızı (Solunum hızı/dk)	Taşipne sınırı (soluk / dk)
0-2 ay	40-60	60
3-11 ay	25-40	50
1-5 yaş	20-30	40
≥5 yaş	15-25	30

c. Genel Prensipler

Hafif- orta bronşiyolitli hastalar, bakım verecek kişi ile ilgili bir şüphe olmadığı sürece genellikle ayaktan tedavi edilirler. Destek tedavisi (hidrasyonun sürdürülmesi, burun tıkanıklığının giderilmesi, hastalık seyrinin izlenmesi) bu hastaların izleminde temel basamaktır. Ayaktan izlenen bronşiyolitli hastalarda kanıtlanmış faydalarının olmaması, maliyeti arttırması ve olası yan etkileri nedeniyle rutin olarak farmakolojik tedavi önerilmemektedir. Yapılan randomize çalışmalar, sistematik incelemeler ve meta-analizlerde bronkodilatörlerin (inhale veya oral) [30-32], glukokortikoidlerin (inhale veya sistemik) [33, 34] veya lökotrien inhibitörlerinin [35] hafif vakalarda olumlu etkileri gösterilememiştir. Acil serviste hipertonic salin uygulanmasını değerlendiren randomize çalışmaların 2015 yılında yapılan sistematik bir incelemesinde, hipertonic salin bronşiyolitli çocuklarda hastanede yatış oranını azaltmıştır, ancak kanıtların kalitesi düşüktür [36].

Ayaktan tedavi edilen hastalar için acilen sağlık kuruluşuna başvurulması gereken durumlar; apne, siyanoz, beslenme bozukluğu, yeni ateş, artmış solunum sayısı ya da artmış solunum iş yükü, sıvı alımının azalması, uyarılara yanıtın azalmasıdır [37].

Ağır bronşiyolitli hastalar, hastaneye yatırılarak tedavi edilmeli ve izlenmelidir. Hafif vakalarda olduğu gibi ağır bronşiyolitte de tedavinin esası destek tedavisidir. Destek tedavisi, yeterli hidrasyonun sürdürülmesi, solunum desteğinin sağlanması ve hastanın uygun şekilde monitorize edilmesini içerir.

d. Sıvı Yönetimi

Hastaların sıvı alımı ve çıkarımı düzenli olarak değerlendirilmelidir. Bronşiyolitli çocuklar, artan ihtiyaçlar (ateş ve taşipne ile ilgili) ve düşük alım (taşipne ve solunum sıkıntısı ile ilgili) nedeniyle yeterli hidrasyon sağlamada zorluk çekebilirler.

Bronşiyolit ile hastaneye yatırılan ve orta ila şiddetli solunum sıkıntısı çeken bebeklerde ve çocuklarda yeterli hidrasyon sağlamak ve aspirasyon riskinden kaçınmak için parenteral sıvı uygulaması gerekli olabilir [14, 17]. Enteral beslenmeyi tolere edebilen çocuklar için hidrasyonun sürdürülmesine

yönelik stratejiler arasında, az ve sık besleme veya orogastrik veya nazogastrik sonda ile besleme bulunur [14, 38].

Plazma antidiüretik hormon seviyeleri nadiren yükselebilir, bu da sıvı tutulmasına ve hiponatremiye neden olabilir [39]. Akciğerde konjesyona neden olabileceğinden, aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır.

e. Solunum Desteği

Bronşiyolitli hastalar için solunum desteği genellikle aşamalı bir şekilde sağlanır. Pek çok hasta için nazal aspirasyon gereklidir. SpO₂'yi >% 92 tutmak için gerekli olan ilave oksijen sağlanır. Solunum yetmezliğine ilerleme riski taşıyan bebekler genellikle endotrakeal entübasyondan önce, yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT) ve/veya sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile desteklenir. Bununla birlikte, endotrakeal entübasyon, hemodinamik instabilitesi, inatçı apnesi veya koruyucu hava yolu refleksleri kaybı olan çocuklar için YANKOT veya CPAP'tan daha uygundur.

YANKOT yüksek veya normal oksijen konsantrasyonu ile birlikte 4-8 L/dk gibi yüksek akımlı gaz akışı sağlayan, iyi tolere edilebilen bir noninvaziv mekanik ventilasyon yöntemidir [40, 41]. Sistemden geçirilen hava nemlendirilip ısıtıldığı için iyi bir şekilde tolere edilir. Akım hızı ≥ 6 L/dk olduğunda ortalama 2-5 cmH₂O pozitif ekspiratuar basınç oluşturabilir.

YANKOT için kontrendikasyon, nazal kanül kullanımını engelleyen fasiyal bir anomali varlığıdır [42]. Rölatif kontrendikasyonlar ise konfüzyon ya da ajitasyon, kusma, aşırı sekresyon varlığı ve barsak obstrüksiyonudur. Gözlemsel bir çalışmada, YANKOT cevapsızlığının nedeni olarak tedavi öncesi düşük pH ve yüksek pCO₂ varlığı gösterilmiş; bu durumun engellenmesi için ise YANKOT tedavisine erken dönemde başlanmasının önemi vurgulanmıştır [43].

YANKOT komplikasyonları; abdominal distansiyon, aspirasyon, barotravma ve pnömotorakstır [42]. Pnömotoraks riski, endotrakeal entübasyon ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür.

CPAP, progresif hipoksemi veya hiperkarbi olan çocuklarda solunum iş yükünü azaltabilir ve endotrakeal entübasyonun önüne geçebilir [44].

YANKOT başarısız olan çocuklarda, CPAP endotrakeal entübasyondan önce denenebilir.

Noninvaziv mekanik ventilasyona rağmen solunum sıkıntısı devam eden ya da daha da şiddetlenen hastalar için endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Kan gazı örneklemeleri hiperkapniyi gösterebilir ancak entübasyon kararı verilirken hastanın klinik olarak solunum yetmezliği bulguları göstermesi hiperkapniden daha önemli bir kriterdir.

f. Medikal Tedavi

Bronkodilatörler: Randomize çalışmaların meta-analizleri ve sistematik derlemeler, bronkodilatörlerin kısa süreli klinik iyileşme sağlayabildiğini, ancak genel sonucu etkilemediğini, olumsuz etkilerinin olabileceğini ve bakım maliyetini artırabileceğini göstermektedir [15, 30-32].

Ancak bronşiyolit tanısı ile izlenen hastaların bir kısmı virüsle indüklenen wheezing ya da astımı olan hastalar olabilir ve bu hastalar bronkodilatör tedaviden fayda görebilir. Klinik, özgeçmiş ve aile öyküsü ile birlikte değerlendirilen ve bronkodilatör tedaviden fayda göreceği düşünülen hastalar için bronkodilatör tedavi bir kez denenmeli ve fayda görmeyen hastalarda devam edilmemelidir [45].

Çeşitli merkezlerden yayınlanan pek çok klavuzda bronkodilatörlerin bronşiyolit tedavisinde rutin olarak kullanılmaması önerilmektedir [17, 37].

Oral bronkodilatörlerin hastalık süresi ya da şiddeti üzerinde iyileştirici etkisinin olmamasının yanı sıra, artmış kalp hızı gibi yan etkilerinin görülme sıklığının da fazla olması nedeniyle bronşiyolit tedavisinde önerilmemektedir [32].

Glukokortikoidler: Sağlıklı infant ve çocuklarda, ilk bronşiyolit atağında sistemik glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir [15, 17].

Glukokortikoidlerin antienflamatuar etkileri teorik olarak bronşiyollerdeki ödemi azaltarak hava yolu tıkanıklığını azaltsa da çoğu çalışma bronşiyolitte çok az etkisi olduğunu göstermektedir. Yapılan randomize çalışmalarda ve meta-analizlerde, inhale glukokortikoidler (budesonid, flutikazon, deksametazon), semptom süresinin veya tekrar başvuru oranlarının azaltılmasında faydalı olmamıştır [33, 34].

Nebulize Hipertonik Salin: Yatarak tedavi gören hastalarda nebulize hipertonik salin kullanımı ile ilgili olarak yapılan 3 meta-analizde nebulize hipertonik salinin hastanede yatış süresini kısalttığına dair düşük kaliteli kanıtlar bulunmuş olsa da [36, 46, 47] bu çalışmalar başka bir meta-analizde heterojenite açısından yeniden değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanamamıştır [48].

Antimikrobiyal ajanlar ve immünoterapi: Antibiyotikler, neredeyse her zaman virüslerin neden olduğu bronşiyolit tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır [15]. Sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünülen olgularda tedaviye eklenmelidir.

RSV ye bağlı bronşiyolitte ribavirin rutin olarak önerilmemekle birlikte immun yetmezliği olan, ağır bronşiyolitli hastalarda antiviral terapi kullanılabilir [49]. Ancak ülkemizde bulunmamaktadır.

Yapılan randomize çalışmalarda RSV ye karşı yüksek nötralize edici etkisi olan İV immunglobulin ve RSV ye özgü monoklonal antikor (palivizumab) terapilerinin risk faktörü olsun ya da olmasın, yatırılarak tedavi edilen hastalarda sonuçları iyileştirmede gözlemlenmiştir [50-52].

Heliox: Heliox uygulaması zahmetlidir ve sınırlı bir bebek grubunda nispeten küçük bir fayda sağlar. Orta-ağır bronşiyolit tedavisi için, rastgele seçilmiş yedi helioks çalışmasının 2015 yılında yapılan sistematik bir incelemesi, helioksun entübasyon hızını, acil servisten taburculuk oranını veya tedavi süresini azaltmadığı sonucuna varmıştır [53].

Lökotrien Reseptör Antagonistleri: Bronşiyolit tedavisi için montelukast veya diğer lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımı önerilmemektedir. Lökotrienler, bronşiyolitte hava yolu inflamasyonun azaltılmasında rol oynuyor gibi görünse de yapılan beş randomize çalışmanın 2015 de yapılan meta-analizinde, hastanede yatış süresi veya klinik skorlar üzerine olumlu bir etki saptanamamıştır [35].

g. Göğüs Fizyoterapisi

Göğüs fizyoterapisi akut bronşiyolit tedavisinde rutin olarak önerilmemektedir. 12 randomize çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede fizyoterapinin hastalık şiddetini ya da hastanede kalış süresini etkilemediğini göstermektedir [54]. Hasta infantlarda göğüs fizyoterapisinin

kullanımı ajitasyon ve iritabiliteyi arttırabileceği için önerilmemektedir. Göğüs fizyoterapisi nöromuskuler hastalık, kistik fibrozis gibi sekresyonların atılmasında güçlüğe yol açan komorbiditesi olan hastalarda önerilmektedir [37].

h. Taburculuk Kriterleri

Hastane yada acil servisten taburculuk için karşılanması gereken minimal kriterler şunlardır [37];

- Solunum hızı 6 ayın altı için <60/dk, 6-11 ay için <55/dk, 12 ay ve üstü için <45/dk olması
- Hastaya bakım veren kişinin burun aspirasyonu konusunda bilgili olması
- Hastanın oda havasında desature olmaması, taburculuktan önceki son 12 saat içerisinde stabil olması
- Hastanın yeterli oral alımının olması
- Evdeki kaynakların gerekli herhangi bir ev terapisinin kullanımını desteklemeye yeterli olması
- Bakım veren kişinin evde bakım sağlayabileceğinden emin olması
- Ailenin eğitiminin tamamlanmış olması

2.1.1.9. Komplikasyonlar

Öncesinde sağlıklı olan çocukların çoğunda bronşiyolit komplikasyonsuz olarak iyileşir. Bununla birlikte prematürite, düşük doğum ağırlığı, üç ay altı hastalar, kronik akciğer hastalığı (özellikle bronkopulmoner displazi), havayolunun anatomik defektleri, hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik ve nörolojik hastalıklar komplikasyon açısından risk altındadır [55]. Solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon gerektiren hastalarda pnömotoraks ya da pnömomediastinum gibi hava kaçakları görülebilmektedir.

Bronşiyolit aspirasyon pnömonisi ile komplike olabilir. Aktif bronşiyolit sırasında aspirasyon riski artar ve günler içerisinde taşipne ve solunum iş yükü azaldıkça risk azalır.

Apne özellikle prematüre doğan ve düzeltilmiş yaşı 48 haftanın altında olan bebeklerde görülebilmektedir [15, 55]. Apne riski belirli bir patojene özgü

değildir. Hastalığın apne ile prezente olması, solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon açısından bir risk faktörüdür.

Solunum yetmezliği bronşiyolitın başka bir ciddi komplikasyonudur. Çok merkezli bir çalışmada, bronşiyolit tedavisi için hastaneye yatırılan 12 aydan küçük 684 bebekten yüzde 14'ünde solunum yetmezliği veya apne için mekanik ventilasyon gerekmiştir [55].

Otitis media hariç, bronşiyolit tanılı hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyon görülme oranı oldukça düşüktür [56]. Sekonder bakteriyel pnömoni riski, yoğun bakım yatışı gerektiren çocuklarda, özellikle de entübasyon gerektiren hastalarda artmış olarak bulunmuştur [57, 58].

2.1.1.10. Prognoz

Genellikle hastalık hafif veya orta şiddette geçirilir. Hastalık semptomları iki-üç günde giderek artar, yedi-on gün içerisinde azalır, öksürük siliyaların rejenerasyonuna kadar haftalarca devam edebilir.

Akut bronşiyolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir (yaklaşık %30). Bu ataklar, akut bronşiyolitın immün yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırması ya da zaten astımı olan çocukların tekrarlayan akut bronşiyolit atakları geçirmeleri sonucu ortaya çıkabilir. Çocukta ve ailede atopi ve alerji öyküsü, çocuğun solunum yollarının doğuştan dar olması ve pasif sigara içiciliği tekrarlayan hışıltı atakları gelişmesi için risk faktörleridir. Bu tür hastalar astım yönünden de değerlendirilmelidir [5, 10, 15].

2.1.1.11. Önleme

Bronşiyolit riskini önlemek amacıyla öncelikli alınması gereken önlemler el hijyenini sağlamak, sigara dumanına maruziyeti engellemek ve solunum enfeksiyonu olan kişilerle temastan kaçınmaktır.

Palivizumab, respiratuar sinsityal virüsün F glikoproteinine karşı geliştirilmiş humanize fare monoklonal antikorudur. Palivizumab ile immünoprofilaksi, preterm bebeklerde ve kronik akciğer hastalığı ve hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalığı olanlarda, ağır RSV hastalığı nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltır. RSV enfeksiyonunun önlenmesi için palivizumab profilaksisi alan bebeklerde ileriki yaşamlarında reaktif hava yolu hastalığı görülme sıklığının azaldığı saptanmıştır [59].

Palivizumab RSV mevsiminde aylık 15 mg/kg intramuskuler, maksimum beş doza kadar (ayda bir, maksimum 5 ay) uygulanır (Tablo 2.3). Ülkemizde palivizumab profilaksisine ekim-kasım ayında başlanıp şubat-mart ayında sonlandırılır. RSV enfeksiyonu geçiren adayın sezon içinde devam dozları yapılmaz. Profilaksi adayı olarak belirlenmiş bebek sezon içinde yaş kriterini geçse de 5 doz tamamlanır. Salgında yenidoğan yoğun bakımda yatan risk grubundaki yenidoğanlara profilaksi yapılması opsiyoneldir.

Tablo 2.3: Türk Neonatoloji Derneği 2018 Yılı Palivizumab ile RSV Profilaksi Özet Tablosu[60]

Durum	RSV Sezonu Başlangıcındaki Kronolojik Yaş		
	<3ay	<12 ay	12-24 ay
Prematüre <29 hafta		Proflaksi uygula	Hayır
Doğum ağırlığı <1000 g		Proflaksi uygula	Hayır
Prematüre 29-32 hafta*	Proflaksi uygula	Hayır	Hayır
BPD**		Proflaksi uygula	Hayır
BPD son 6 ayda tedavi***		Proflaksi uygula	Proflaksi uygula

* Gebelik haftası 29^{0/7}-31^{6/7} hafta arası olup RSV sezonunda kronolojik yaşı 3 aydan daha küçük tüm preterm bebekler

** Bronkopulmoner displazi (BPD) ; <32^{0/7} haftadan küçük doğup, en az 28 gün, %21'den daha fazla oksijen tedavisi

*** Son 6 ayda steroid, oksijen, bronkodilatör, diüretik tedavisi almakta olan BPD'li bebek yaşamın ikinci yılında RSV sezonunda profilaksi almalıdır

Altı aydan büyük herkese yıllık influenza aşısı influenza sezonunda önerilmektedir. 5 yaşından küçük çocuklarda influenza enfeksiyonuna bağlı hastaneye yatış, mortalite ve morbidite oranı yüksek olduğundan, 6-59 ay arası çocuklar ile 0-59 ay arası çocukların hane halkına öncelikli olarak influenza aşılması önerilmelidir [61, 62].

2.1.2. Pnömoni

2.1.2.1. Tanım

Pnömoni, sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen akut bir inflamasyondur. Bronkopnömoni ise küçük bronşiyoller ve

peribronşiyoler alveollerin inflamasyonudur. Tipik olarak ateş, solunum semptomları ve parankim tutulumunun kanıtları ile ilişkili olarak, fizik muayene veya akciğer grafisi bulgularının varlığı ile tanımlanan klinik bir tablodur [63, 64].

Toplum kökenli pnömoni ise önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir [65-67].

Hastane kökenli pnömoni (HKP) genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni olguları ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlanır [68].

2.1.2.2. Patogenez

Pnömoni tablosu genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişir [69, 70]. Alt solunum yolu hava boşlukları beyaz kan hücreleri, sıvı ve hücrel debrislerle doludur. Bu süreç akciğer kompliyansını azaltır, direnci artırır, daha küçük hava yollarının obstrüksiyonuna, distal hava boşluklarının kollapsına, hava hapsine ve bozulmuş ventilasyon-perfüzyon ilişkisine neden olabilir [69]. Ciddi enfeksiyonlar bronş ya da bronşiyol epitelinde ve parankimde nekroza neden olabilir.

2.1.2.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl dünya genelinde yaklaşık 156 milyon pnömoni vakası olduğu, bunların yaklaşık 20 milyonunun ise yatış gerektirdiği düşünülmektedir [1]. Beş yaş altı toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastaların yaklaşık yarısı hastane yatışı gerektirmektedir [69].

Gelişmiş ülkelerde ölüm oranları yılda 1/1000'in altındadır [71]. Gelişmekte olan ülkelerde pnömoni sık görülmekle kalmayıp daha ağır seyretmektedir. DSÖ 2019 yılı raporuna göre, 5 yaş altında, 2018 yılında gerçekleşen 5,3 milyon çocuk ölümünün %15'inden pnömoniler sorumludur [72].

Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve ilkbaharda görülür. Hastalığın insidansı viral enfeksiyon salgınları sırasında artar. Tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömonilerden en sık sorumlu olan etken *Streptococcus pneumoniae*'dir [65].

Solunum yolu virüslerinden RSV, süt çocuğu ve okul öncesi çağı çocuklarda viral pnömonilerin en sık görülen nedenlerinden biridir. Hastalıkta genellikle tek bir virüs etkindir. Ancak %5-20 oranında birden fazla virüs izole edilebilmektedir. Viral pnömoniler mevsimsel bir dağılım gösterirler. Soğuk iklimlerde sonbahar ve erken kış döneminde, tropikal iklimlerde yağışlı mevsimlerde salgınlar yaparlar. Adenovirüs mevsimsel dağılım göstermez, yıl boyu görülebilir [4].

2.1.2.4. Etyoloji

Toplum kaynaklı pnömonide etyolojik ajanların prevalansı, etkenin ortaya koyulmasındaki güçlükler nedeniyle belirsizdir. Etkenin ortaya koyulması için yapılması gereken akciğer dokusundan direkt kültür tanıda altın standart olmasına rağmen, invaziv bir işlem olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Nazofaringeal kültür, kan kültürü, PCR ve seroloji gibi indirekt yöntemlerle etyolojik ajan belirlenmekte ve bu durum hastaların yaklaşık %23 ila 33'ünde etkenin ortaya koyulamamasına neden olmaktadır [67, 71].

Klasik olarak bakteriyel pnömoni, atipik bakteriyel pnömoni veya viral pnömoninin karakteristik klinik ve radyolojik özellikleri tablo 2.5'de özetlenmiştir [73, 74].

Tablo 2.4: Çocuklarda TKP'de yaş gruplarına göre en sık görülen etkenler [29]

Doğum-3 hafta	Grup B streptokoklar, Gram negatif bakteriler, Listeria monocytogenes, S.aureus, CMV, HSV
3 hafta-3 ay	S. pneumoniae, H. influenzae, C. trachomatis, Bordatella pertussis, Moraxella catarrhalis, S. aureus, Adenovirüs, İnfluenza virüs, PIV, RSV
4 ay-5 yaş	Respiratuvar virüsler, S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, M. pneumonia S. aureus, S. pyogenes, M. tuberculosis
5-9 yaş	S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, Respiratuvar virüsler, M. tuberculosis
≥10 yaş	M. pneumoniae, C. pneumoniae, S. pneumoniae, Respiratuvar virüsler, M. tuberculosis

Tablo 2.5: Çocuklarda pnömoni etyolojisinde klinik ve radyolojik ipuçları

Etyoloji	Klinik	Radyografik özellikler
Bakteri (En sık S. pneumoniae)	<ul style="list-style-type: none"> Her yaştan çocuk Ani başlangıç Hasta görünüm Titreme Orta-ağır solunum sıkıntısı Fokal oskültasyon bulguları Lokalize göğüs ağrısı WBC>15000/mm³ Akut faz reaktanlarında yükseklik 	<ul style="list-style-type: none"> Alveoler infiltrasyon Segmental konsolidasyon Lober konsolidasyon Round pnömoni Komplikasyonlar; Plevral efüzyon/ampiyem Akciğer apsesi Nekrotizan pnömoni Pnömatosel
Atipik bakteri (M. pneumoniae, C. pneumoniae)	<ul style="list-style-type: none"> Sıklıkla >5 yaş çocuklar Kırıklık, kas ağrısı, baş ağrısı, döküntü, konjonktivit, fotofobi, boğaz ağrısı, baş ağrısı ile başlangıç Produktif olmayan yavaş yavaş kötüleşen öksürük Wheezing Ekstrapulmoner bulgular ve komplikasyonlar (örneğin, Stevens-Johnson sendromu, hemolitik anemi, hepatit, vb.) 	<ul style="list-style-type: none"> İnterstisyel infiltrasyon
Viral	<ul style="list-style-type: none"> Sıklıkla <5 yaş çocuklar Kademeli başlangıç Öncesinde ÜSYE semptomları varlığı Toksik olmayan görüntü Bilateral yaygın dinleme bulguları Wheezing Etkenle ilişkili döküntü olabilir (kızamık, varisella vs) 	<ul style="list-style-type: none"> İnterstisyel infiltrasyon
İnfant döneminin afebril pnömonisi (en sık C. Trachomatis)	<ul style="list-style-type: none"> Genellikle 2 hafta-4 ay arası infantlar Sinsi başlangıç Rinore Kesik kesik öksürük Periferik eozinofili 	<ul style="list-style-type: none"> İnterstisyel tutulumla birlikte hiperinflasyon
Fungal	<ul style="list-style-type: none"> Uygun coğrafi veya bölgesel maruziyet 	<ul style="list-style-type: none"> Mediastinal veya hiler adenopati
M. tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> Her yaştan çocuklar Kronik öksürük Yapısal semptomlar Temas öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> Mediastinal veya hiler adenopati

a. Bakteriyel Pnömoni: Sıklıkla S. pneumoniae, daha az sıklıkla da S. aureus ve grup A streptokoklardan kaynaklanmaktadır. Sepsis bulgularının ve lokalize göğüs ağrısının olması daha çok bakteriyel bir etyoloji varlığını

düşündürür [74]. Öte yandan 5 yaşından büyük bir hastada wheezingin olması bakteriyel etyolojiden uzaklaştırır [67].

Pnömonik pnömonisi, yenidoğan dönemi dışında her yaş grubunda en sık görülen bakteriyel etkidir. Kış sonu ve ilkbahar başlangıcında sıktır. Orak hücreli anemisi ve nefrotik sendrom tanısı alan çocuklarla, splenektomili çocuklarda infeksiyon riski artar. Küçük çocuklarda taşipne, kusma, ishal, karın ağrısı, letarji, huzursuzluk gibi özgül olmayan semptomlara sık rastlanır. Büyük çocuklarda ise titreme ile yükselen ateş, balgamlı öksürük, göğüs ağrısı ve toksik görünüm tipiktir. Fizik muayenede fokal dinleme bulguları ve radyografide bu alanlarla uyumlu konsolidasyonlar, yama tarzı tutulum görülebilir [7, 64, 65]. *S. aureus* pnömonisi olan çocukların %70'i 1 yaş altı, %30'u ise 3 ay altı çocuklardır. Viral enfeksiyonların seyri sırasında ya da sonrasında ortaya çıkabilir. Ani başlangıçlı ve hızlı seyirlidir. Ateş, letarji, abdominal distansiyon, solunum güçlüğü bulguları ve siyanozla seyreden ağır, nekrotizan pnömoni tablosu gelişebilir. Hematojen yayılım varsa genellikle bilateral tutulum görülür, fokal apseler oluşabilir. Plevral efüzyon, ampiyem, pnömatosel ya da pnömotoraks gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

H. influenza tip b pnömonisi en sık olarak 3 ay-2 yaş arası çocuklarda görülür, genellikle bakteriyemi sonucu gelişir. Hib aşılmasının rutin olarak uygulandığı ülkelerde invazif Hib infeksiyonlarının görülme sıklığı %95 oranında azalmıştır. Klinik diğer bakteriyel pnömoni türlerine göre daha sinsidir [7, 64, 65].

Grup A streptokok pnömonisi, suçiçeği başta olmak üzere kızamık, influenza gibi bazı viral infeksiyonlardan sonra daha sık görülür. Ani başlayan yüksek ve uzamış ateş, titreme, solunum güçlüğü ve plöretik tipte göğüs ağrısı en önemli klinik bulgulardır. Bakteriyemi ve plevral efüzyon sıktır. Radyolojik olarak tek ya da çift taraflı lobar, segmenter ya da interstisyel tutulum görülebileceği gibi nekrotizan pnömoni ve ampiyem de gelişebilir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen, ateş 10 günden daha uzun sürebilir [64, 65, 75].

b. Atipik Bakteriyel Pnömoni: *Mycoplasma pneumoniae* veya *Chlamydia pneumoniae* kaynaklı atipik bakteriyel pnömoni, genellikle ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, fotofobi, boğaz ağrısı ve produktif olmayan öksürük ile

karakterizedir [67]. Hastalığın başlangıcı yavaş ve sinsi, hastaların genel durumu ise iyidir. Wheezing atipik ve viral pnömonilerde sık rastlanan bir bulgudur [74]. Genellikle 5 yaş üstü çocuklarda görülmektedirler [73].

M. pneumoniae, çeşitli ekstrapulmoner bulgular ile birlikte olabilir. Dermatolojik bulgular hafif eritemli makülopapüler döküntü veya ürtikerden, Stevens-Johnson sendromuna kadar değişebilir. Diğer ekstrapulmoner bulgular hemolitik anemi, poliartrit, pankreatit, hepatit, perikardit, miyokardit ve nörolojik komplikasyonları içerir [76].

Bir yaşından küçük çocuklarda “infant döneminin afebril pnömonisi” olarak tanımlanan, sıklıkla *C. trachomatis*, nadiren de *M. hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi ajanların neden olduğu, genellikle 2 hafta ile 3-4 ay arası görülen pnömoni tablosu tanımlanmıştır. Etken yenidoğan döneminde enfekte annenin doğum kanalından bulaşır. Klinik prezentasyon rinore ve taşipne ile başlayan, kesik kesik öksürükle devam eden, sinsi başlangıçlı bir tablodur. Fizik muayenede bilateral yaygın raller mevcuttur. Beraberinde ya da öncesinde konjonktivit öyküsü olabilir [77].

c. Viral Pnömoniler: Virüsler tek başına çocukluk çağı pnömonilerinin %14-35'inden sorumludur. Viral etkenler genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda daha sıktır. 2 yaş altında %80, 2-5 yaşta %58, 5 yaş ve üzerinde %37 oranında saptanır [67, 71]. Influenza, parainfluenza, hMPV, RSV epidemiler yaparken, adenovirüs, coronavirüs, rinovirüs infeksiyonları genellikle endemik seyreder [4, 65, 73].

Viral pnömoni sıklıkla ÜSYE semptomlarından sonra kademeli olarak başlar. Hastalar genellikle toksik görünümlü değildir. Dinleme bulguları diffüz ve bilateraldir. Wheezing duyulabilir [4, 73].

RSV bebeklerde ve çocuklarda bronşiolit ve viral pnömoninin en önemli nedenidir. RSV'ye bağlı bronşiolit ve pnömoniyi birbirinden ayırt etmek güç olabilir. Altta yatan kronik hastalığı olanlarda RSV pnömonisi ağır ve ölümcül seyredebilir.

Influenza pnömonisi, influenza infeksiyonunun nadir fakat ölümcül bir komplikasyonudur. İlk 24-48 saatte gelişen takipne, solunum güçlüğü ve siyanoza yol açar. Ateş, öksürük ve kanlı balgam görülebilir. Fizik muayenede yaygın kreptan raller, hışıltı ve solunum seslerinde kabalaşma saptanabilir. Akciğer grafisinde bilateral interstisyel infiltrasyonlar veya ARDS benzeri

bulgular olabilir [4, 7]. İnfluenza infeksiyonu sonrası gelişen sekonder bakteriyel pnömoni genellikle *S. pneumoniae*, *S. aureus* veya *H. influenzae*'ya bağlıdır. Sekonder bakteriyel pnömoni, primer influenza pnömonisinden daha siktir ve tipik olarak influenza semptomları düzelirken ortaya çıkar.

Hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni genellikle gram-negatif basiller veya *S. aureus*'tan kaynaklanır. Hastane kaynaklı pnömoni sıklıkla mekanik ventilasyon, kalıcı kateterler ve geniş spektrumlu antibiyotik uygulamalarının yaygın olduğu yoğun bakım ünitelerinde görülür. Ayrıca, kış mevsiminde hastanede yatan çocuklar RSV, parainfluenza ve influenza virüslerinin neden olduğu hastane kaynaklı pnömoni riski altındadır [61].

Aspirasyona yatkınlık olduğunda, pnömoni, sıklıkla anaerobik streptokoklar (*peptostreptococcus vb*), *fusobacterium spp*, *bacteroides spp*, *prevotella melaninogenica* gibi anaerobik oral floradan kaynaklanabilir.

Kistik fibrozisli küçük çocuklarda pnömoni etkeni olarak sıklıkla *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *H. influenzae* görülür. *Aspergillus spp* ve tüberküloz dışı mikobakteriler de bu popülasyonda hastalığa neden olabilir [78].

2.1.2.5. Tanı

Öykü: Öyküde hastanın yaşı, mevsim ve mevsimsel olarak toplumda dolaşan mikroorganizmalar (salgın varlığı), ateş ve/veya titreme, taşipne, solunum güçlüğü belirtileri, göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük (balgamlı-balgamsız, boğmaca benzeri, produktif-non produktif vs), halsizlik, iştahsızlık, uykuya eğilim, bulantı/kusma, başağrısı, miyalji, burun akıntısı, farenjit, ishal gibi ek belirtilerin varlığı, belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablonun varlığı, beslenme ve sıvı alımı, kreş bakımı, yatılı okul/yurtta konaklama öyküsü, son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü, aşılama öyküsü ve tüberkülozlu kişi ile yakın temas öyküsü sorgulanmalıdır [69].

Fizik Muayene: Fizik muayenede genel görünüm, vital bulgular, solunum güçlüğü bulguları ve oksijen gereksinimi, oskültasyon bulguları değerlendirilmelidir. Süt çocuklarında ve daha büyük çocuklarda hastanın genel görünümü, toksisite bulguları, bilinç durumu, çevreye ilgisi ve aktivitesi, siyanoz varlığı, beslenme durumu, huzursuzluğunun olup olmadığı değerlendirilmelidir [65]. Ayrıca hastaların siyanoz olmadan da hipoksemik olabileceği unutulmamalıdır.

Pnömonili çocuklarda ateş en sık saptanan bulgulardan biridir [74]. Ancak ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Diğer taraftan, yüksek ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir [65]. Beş yaşın altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, yüksek ateş (≥ 39 °C) ve lökositozu ($BK \geq 20000/mm^3$) olan çocukların %26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir [79].

Pnömoni tanısı almış çocuklarda sıklıkla taşipne vardır. Taşipne yokluğu pnömoni tanısını dışlamada yardımcıdır. Ancak solunum iş yükü çok artmış hastalarda yorgunluk nedeniyle taşipne görülmeyebileceği unutulmamalıdır. Yaşa göre solunum sayıları ve taşipne sınırları Tablo 2.2'de verilmiştir.

Oksijen saturasyonu solunum iş yükü artmış, özellikle aktivite ve ajitasyonunda azalma olan her çocukta mutlaka ölçülmelidir [66, 67]. Respiratuar distres bulguları ASYE için öksürük ya da ateşten daha spesifik ancak daha az sensitiftir. İnleme olması ciddi hastalığın ve yaklaşmakta olan solunum yetmezliğinin göstergesidir.

Oskültasyon, pnömoni düşündürülen bulgularla başvuran hastanın değerlendirilmesinde önemli bir bileşendir. Bununla birlikte wheezing dışındaki oskültasyon bulguları muayene edenler arasında farklılık gösterebilir. Tüm akciğer alanları dinlenmelidir.

Hastalığın Ciddiyeti: Laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarına ve uygun tedaviye olan ihtiyacı belirlemek için pnömoni şiddetinin bir değerlendirmesi gereklidir. Pnömoni ciddiyeti belirlenirken çocuğun uyanıklık derecesini ve beslenme isteğini de içine alan genel klinik durumu ve davranışları değerlendirilmelidir [66, 67] (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: Çocuklarda toplum kaynaklı pnömoni şiddetinin derecelendirilmesi [66, 67]

Hafif	Ağır
Ateş <38.5 °C	Ateş ≥ 38.5 °C
Solunum sıkıntısı yok ya da hafif; <ul style="list-style-type: none">• Solunum sayısı artmış ancak yaşa göre üst sınırın altında• Retraksiyon yok ya da hafif• İnleme, apne, burun kanadı solunumu olmaması• Hafif nefes darlığı	Orta ve şiddetli solunum sıkıntısı; <ul style="list-style-type: none">• Solunum sayısı infantlar için $>70/dk$, büyük çocuklar için $>50/dk$ olması• Orta/şiddetli suprasternal, interkostal veya subkostal retraksiyonlar• İnleme, apne, burun kanadı solunumu varlığı• Ciddi nefes darlığı

Hafif	Ağır
Normal renk	Siyanoz
Normal mental durum	Mental durumda bozulma
Normoksemi	Hipoksemi (oda havasında SpO ₂ 'nin <%92 olması)
Normal beslenme, kusmanın olmaması	Beslenememe veya dehidratasyon bulguları
Normal kalp hızı	Taşikardi
Kapiller geri dolum zamanı <2 sn	Kapiller geri dolum zamanı ≥2 sn

Radyolojik Değerlendirme: Ayaktan tedavi edilen, hafif, komplike olmayan ASYE'ler için tanıda öykü ve fizik muayene yeterlidir [66, 67]. Pnömoninin klinik kanıtı olan hastalarda akciğer grafisi endikasyonları şunlardır [66, 67];

- Ağır pnömoni varlığında tanıyı doğrulamak ve komplikasyonların değerlendirilmesi,
- Klinik bulgular yetersiz olduğunda tanının doğrulanması ya da dışlanması,
- Hastaneye yatış endikasyonu koyulan hastalarda parankimal infiltratların varlığını, boyutunu ve karakterinin belgelenmesi ve olası komplikasyonların değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan pnömoni öyküsünün olması,
- Özellikle altta yatan ek hastalığı (kardiyopulmoner, nöromuskuler vs) olan hastalarda, solunum sıkıntısına neden olacak alternatif tanıların dışlanması (örneğin, yabancı cisim aspirasyonu, kalp yetmezliği),
- Özellikle pnömonisi uzun süren ve antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda komplikasyonların değerlendirilmesi,
- 3-36 ay arası ateş >39 °C ve lökositoz (WBC>20.000/mm³), büyük çocuklarda ateş >38 °C, öksürük ve lökositoz (WBC>15.000/mm³) olduğu durumlarda pnömoni tanısının dışlanması

Dehidratasyonu olan hastalarda akciğer grafisinin normal olabileceği unutulmamalıdır. Hidrasyon durumu düzeltildikten sonra grafi tekrarlanmalıdır.

Çekim sırasında önerilen hasta pozisyonu yaşıa göre değişmektedir. 4 yaşın üstündeki hastalarda kalp gölgesini minimize etmek için posteroanterior (PA) grafi önerilirken daha küçük hastalarda pozisyon kardiyotorasik indeksi etkilemediğinden, immobilizasyon daha kolay olduğundan ve daha iyi bir

inspirasyona olanak tanıdığından anteroposterior (AP) pozisyon tercih edilmektedir [80]. Lateral dekübit grafisi plevral efüzyon varlığından şüphelenildiğinde çekilmelidir.

Tedavi sonrası hastanın asemptomik hale geldiği, komplikasyon gelişmeyen durumlarda tedavi sonrası izlemde kontrol akciğer grafisine gerek yoktur. Lober kollaps gelişen çocuklarda, round pnömoni görüntüsü olan hastalarda olası tümör ayırıcı tanısı için ve solunumsal bulguları devam eden hastalarda kontrol grafi çekilebilir [81].

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi, daha kapsamlı görüntüleme için veya radyografik bulguların netleştirilmesini gerektiren hastalar için kullanılmaktadır [82]. Çocuk acil servisinde ve yatan hasta ortamlarında akciğer konsolidasyonunu saptamak için yatak başı akciğer ultrasonografisinin potansiyel faydası bildirilmiş olmasına rağmen [83, 84], az sayıda çalışmada sonuçlar ve yönetim üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir [85].

Laboratuvar: Toplum kaynaklı pnömonide, klinik ve radyolojik bulgular etiyolojik etkenin belirlenmesinde güvenilir yöntemler değildir. Pnömoni etkenlerini belirlemek için yapılan tanısal araştırmalar, sadece hastaneye yatırılan çocuklar için gereklidir. Beyaz küre sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) değerlerinin, bakteriyel pnömonin viral pnömonilerden ayırımında ve antibiyotik tedavisine karar vermede duyarlılık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri geniş bir değişkenlik gösterir. Birinci basamak hekimlik uygulamalarında bu araştırmaların yapılması önerilmez [67]. Klinik olarak pnömoni varlığı ile birlikte CRP \geq 40mg/dl değerleri, pnömokoksik pnömonileri tanımlamada, tek başına klinik tanıdan daha değerlidir.

Hastaneye yatırılan hastalarda etyolojik ajanın araştırılması ve tanımlanması, etkene yönelik tedaviye odaklanmayı, epidemiyolojik verileri elde etmeyi, özgül patojenlerle nazokomiyal bulaş riskini azaltarak infeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasına olanak sağlar. Çocuklarda özgül etyolojik ajanı ortaya koymak oldukça zordur. Alt solunum yolu infeksiyonlarında kültür için örnekler balgam, indüklenmiş balgam, nazofaringeal aspirat (NFA), entübe çocuklarda endotrakeal aspirat (ETA) ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısından elde edilebilir. Yüksek kaliteli balgam, mikroskopta, küçük

büyütmede, her alanda 10'dan daha az skuamoz epitel hücresi ve 25'den daha fazla lökosit varlığı ile tanımlanır. Balgam örnekleri nazofarinkste kolonize olan mikroorganizmalarla kontamine olabileceği için dikkatle yorumlanmalıdır. Tanısal testler tedavinin başlangıcını geciktirmemelidir [67, 86].

Hastaneye yatırılan ateşli, ağır hastalığa sahip çocuklardan antibiyotik tedavisi başlanmadan önce kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü, bakteriyel patojenlerin tanımlanması ve antibakteriyel duyarlılıkların belirlenmesi için yararlı bir tanısal yöntemdir [67, 86]. 2011 Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları derneği klavuzları “Orta-ağır pnömoni ile hastaneye yatırılan, özellikle komplikasyonu olan hastalarda” kan kültürü alınması gerektiğini savunmaktadır [66].

Klinik, radyolojik ve epidemiyolojik olarak tüberküloz düşünülen hastalarda balgam veya açlık mide suyunda direkt asidorezistan basil aranmalı ve tüberküloz için kültür yapılmalıdır [67, 86].

Yeterli miktarda sıvı varlığında ve torasentezin teknik olarak yapılmasının uygun olduğu sağlık kuruluşlarında sıvı mutlaka aspire edilmelidir. Alınan plevral sıvı örneğinde hücre sayısı ve tipi, infeksiyöz etkenler açısından gram boyama, biyokimyasal inceleme (protein, glukoz, LDH, pH) ve kültür yapılmalıdır. Örnekleme mümkünse antibiyoterapi başlanmadan önce yapılmalıdır. Öncesinde oral antibiyotik alan hastalar için, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ve *S. aureus*'un tespiti için PCR teknikleri kullanılabilir [66].

Akciğer tüberkülozlu bir olgu ile temas öyküsü olduğunda ve/veya akciğer tüberkülozundan kuşkulandığı zaman tüberkülin deri testi veya interferon gama salınım testi yapılmalıdır.

Viral antijen arayan testler, özellikle hastanede yatan hastalarda, elde edilecek sonuç tedavi kararını değiştirecek ise, gereksiz antibiyotik tedavisini önlemek için yapılmalıdır [22, 23]. *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'nın nazofaringeal aspiratta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit çoğaltma teknikleri ile gösterilmesi tanısal değeri yüksek araştırmalardır [63, 67, 86].

Klinik durumu ampirik antibiyotik tedavisine rağmen kötüleşen ağır hastalarda, bronkoskopi eşliğinde örnek alınabilir ve BAL yapılabilir. Bronkoskopi eşliğinde örnek almak üst solunum yolu florası ile

kontaminasyon riskini ortadan kaldırır. Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi (USG) eşliğinde perkütan ince iğne aspirasyonu ile ya da torakoskopik/torakotomik akciğer biyopsisi ile infekte akciğer dokusundan örnekler alınabilir.

2.1.2.6. Ayırıcı Tanı

Tanığın olmadığı yabancı cisim aspirasyonu, pnömoni ile sıklıkla karışmaktadır. Yabancı cisim aspirasyonu öksürük ve yaygın wheezing gibi spesifik olmayan bulgularla da gelebilmektedir [26].

Taşipne (ateş ve öksürükle birlikte olan ya da olmayan) ayırıcı tanısında bronşiyolit, kalp yetmezliği, metabolik asidoz, sepsis akla gelmelidir. Bu durumlar genellikle pnömoniden öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile ayırt edilebilir.

Viral solunum yolu enfeksiyonu olan astımlı küçük çocuklar yanlışlıkla pnömoni tanısı alabilir. Pnömoni tanısı ve antibiyotik tedavisi, viral solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltı ile uyumlu progresyonu olan küçük çocuklarda akciğer grafisinde infiltrasyonlar (atalektaziye bağlı) olsa bile, dikkatle düşünülmelidir.

Nadir, bulaşıcı olmayan akciğer hastalıkları, bulaşıcı enfeksiyon hastalığı ile ortaya çıkabilir. Pulmoner alveoler proteinozis, eozinofilik pnömoni, akut interstisyel pnömoni ve kriptojenik organize pnömoni, özellikle akut hastalık atipik ise veya hastalık doğal seyrinde ilerlemez ise dikkat edilmesi gereken unsurlardır.

2.1.2.7. Komplikasyonlar

Bakteriyel pnömonilerde atipik ya da viral pnömonilere göre komplikasyon oranı daha fazladır. Komplikasyonlar arasında plevral efüzyon, ampiyem, pnömatoseller, nekrotizan pnömoni ve akciğer apseleri bulunur.

Parapnömonik efüzyonlar, pnömoni olan çocukların yaklaşık %2 ila 12'sinde ve hastaneye yatış gerektirenlerin %28'ine kadar görülür [66]. Ateşi düşmeyen hastalarda ampiyemden mutlaka şüphelenilmelidir.

Nekrotizan pnömoni nekroz ve akciğer parankiminin likefaksiyonu ile seyreden, TKP'nin ciddi bir komplikasyonudur. S. Pneumoniae (özellikle serotip 3 ve 19), nekrotizan pnömoninin en sık nedenidir. Nekrotizan pnömoninin klinik bulguları komplike olmayan pnömoni ile benzerdir, ancak

daha ağırdır. Nekrotizan pnömoni, uzun süren ateş veya septik görünümü olan bir çocukta düşünülmelidir [70]. Tanı akciğer grafisi veya kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile doğrulanabilir. Plevral efüzyon eşlik edebilir ve drenaj gerektirebilir, ancak pnömonektomiye nadiren ihtiyaç duyulur.

Apse oluşumu, lobar pnömoninin yetersiz veya gecikmiş tedavisinden kaynaklanabilir veya sıklıkla bir aspirasyon olayından sonra bir ila iki hafta içerisinde gelişir. Üst solunum yollarının anaerobik florası ve *S. aureus* en sık görülen organizmalardır [87]. Tanı kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile koyulur. Akciğer grafisinde kalın duvarlı, hava-sıvı seviyesi gösteren bir yapı görülmesi apse lehinedir. Akciğer apsesine sıklıkla parapnömonik efüzyon eşlik eder.

Pnömatosel, ince cidarlı, hava içeren akciğerlerin kistleridir. Klasik olarak *S. aureus* ile ilişkilidirler, ancak çeşitli organizmalarla ortaya çıkabilir. Pnömatosel sıklıkla ampiyem ile birlikte ortaya çıkar. Çoğu vakada pnömatoseller spontan olarak geriler ve uzun süreli akciğer fonksiyonu normaldir [88]. Nadiren pnömotoraksa neden olabilir.

Hiponatremi pnömoni tanısı alan çocukların %45'inde, pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların üçte birinde görülür ancak genellikle hafiftir (serum sodyumu 130-135 mEq/L arasındadır). Hiponatremi, hastanede kalış süresinin uzaması, komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilidir ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması ile ilişkili olabilir [89].

2.1.2.8. Tedavi

a. Hastaneye Yatış Ölçütleri

3 ila 6 aylık bebekler viral etyoloji ya da *C. Trachomatis* düşünülen, hipoksemik ya da semptomatik olmayan hastalar dışında yatırılarak tedavi edilmelidir. Ayrıca hastaya bakım veren kişilerin uygun bakımı sağlayamaması, verilen tedaviyi uygulayamamaları durumunda yatırılarak tedavi edilmelidir. Bunların dışındaki yatış endikasyonları şunlardır [66, 67];

- Hipoksemi (oda havasında $SpO_2 < \%92$ 'nin altında olması)
- Dehidratasyon, hidrasyonun oral olarak sürdürülememesi, infantlarda beslenememe
- Orta-ağır solunum sıkıntısı

- Toksik görünüm
- Bilinç düzeyinin bozulması
- Altta yatan ek hastalık olması (kardiyopulmoner hastalık, genetik sendromlar, nörobilişsel bozukluklar, metabolik bozukluklar, immün yetmezlik gibi)
- Akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atalektazi, apse, ampiyem, plevral efüzyon
- Hızlı radyolojik ilerleme
- Ayaktan tedavide başarısızlık

FiO₂ %60'ın üzerinde iken SpO₂ %92'nin üstüne çıkarılamıyor ise, tekrarlayan apne veya solunumda düzensizlik var ise, şok tablosu varlığında, solunum hızı ve kalp tepe atımında artış, şiddetli solunum sıkıntısı ve çocukta yorulma bulguları (PCO₂ yüksekliği eşlik etsin ya da etmesin) var ise izlem ve tedaviye yoğun bakım ünitesinde devam edilmelidir [66, 67, 86].

b. Ayaktan izlemde ampirik tedavi

TKP'li hastalarda antibiyotik seçimine rehberlik edecek az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. En çok verilen antibiyotiklere cevap, etyolojiden bağımsız olarak benzerdir [90-92]. İlk 48 ila 72 saatlik ampirik tedaviye verilen cevap (veya viral bir etiyoloji olması muhtemelse, tedaviye cevapsızlık), tedavide ek değerlendirme veya değişikliklerin gerekli olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olur.

TKP'li bir ila dört aylık afebril bebeklerde, en olası bakteriyel patojen *C. trachomatis*'dir (infant döneminin afebril pnömonisi) [74, 93]. Bu hastalar hipoksemik değilse ve ateşsiz ise ayaktan makrolid grubu antibiyotikler ile tedavi edilebilirler [74].

Bordetella pertussis, genç bebeklerde daha az yaygın ancak daha ağır bir pnömoni nedenidir; ateş mevcut olabilir veya olmayabilir. *C. trachomatis* gibi, *B. pertussis* de makrolidlere karşı hassastır [74]. Bununla birlikte, *B. pertussis* ile ilişkili pnömoni olduğu düşünülen bebekler komplikasyon riski nedeniyle (hipoksi, apne, pulmoner hipertansiyon, vb.) hastaneye yatırılmalıdır.

Erken çocukluk döneminde viral etiyolojiler baskındır. İnfluenza pnömonisinde kullanılan nöraminidaz inhibitörleri dışında antiviral ajanlar ayaktan tedavi ortamında viral pnömoni için kullanılmaz. Artmış komplikasyon riski altında olan, influenza enfeksiyonu düşünülen hastalara, laboratuvar konfirmasyonu beklenmeden, gecikmeden antiviral tedavi başlanmalıdır [61].

S. pneumoniae, her yaştan çocuklarda tipik bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir [66, 67]. Uygun şekilde aşılanmış 5 yaş altı sağlıklı çocuklar, bakteriyel etyoloji düşündürüyor ancak yatarak tedavi gerektirmiyor ise amoksisilin genellikle ayaktan tedavide ilk tercihtir (90-100 mg/kg/gün 2-3 dozda, maksimum 4 g/gün) [66, 67]. Bu yaş grubundaki bakteriyel patojenlerinin çoğuna karşı etkilidir, iyi tolere edilir ve ucuzdur [66, 67]. Amoksisilin, *in vitro* olarak, söz konusu izolatlarla karşı oral sefalosporinlerin herhangi birinden daha etkindir.

7 valanlı pnömokok aşısı (PCV7) ile universal immünizasyon programından sonra penisiline dirençli pnömokok insidansında önemli bir düşüş yaşanmış, 2010'da 13 valanlı PCV13 aşısının çıkması sonrası bu düşüş devam etmiştir [66].

Penisilin için tip 1 olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları olan çocuklar için, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin (örn. sefdinir) amoksisilin için kabul edilebilir bir alternatiftir [66]. Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları olan çocuklar için klindamisin veya makrolidler kullanılabilir [66, 67]. Bununla birlikte, lokal direnç oranları klindamisin ve makrolidler için yüksekse, levofloksasin veya linezolid tercih edilebilir.

5 yaş altı çocuklarda *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* nadiren görülür. Verilen ampirik tedaviye rağmen 48-72. saatinde düzelme görülmeyen, komplikasyonsuz hastalarda bu etkenler düşünülmeli ve tedaviye makrolid grubu bir antibiyotik eklenmelidir.

S. pneumoniae tüm yaş gruplarında tipik bakteriyel pnömoninin en sık etkeni olmasının yanı sıra hastanede yatmaya ihtiyaç duyacak kadar hasta olmayan, beş yaş ve üstü sağlıklı çocuklarda, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* en muhtemel patojenlerdir [74]. Akciğer grafisinde lobar infiltrasyonun bulunduğu olgularda, penisilin ya da amoksisilin tedavide ilk seçilecek antibiyotik olmalıdır. Bu yaş grubundaki hastalarda sepsis

bulguları ya da lobar infiltrasyon yoksa, tedavide makrolidler de ilk seçilecek ilaç olabilirler. Makrolid direnci varlığında alternatif ajanlar levofloksasin ve doksisisiklidir [66].

c. Yatarak Tedavi

Destek tedavisi: Hastalar genellikle ateşlidir ve yüzeysel nefes almasına ve öksürme kabiliyetinin bozulmasına yol açabilecek plöretik göğüs ağrısı olabilir. Yeterli ağrı kontrolü, hava yolunun temizlenmesini kolaylaştıran öksürüğü artırabilir. Pnömonide etkin olmadığı saptanan antitussiflerden kaçınılmalıdır.

SpO₂'yi >%92 tutacak şekilde oksijen desteği sağlanmalı, klinik duruma göre gerekli ventilasyon desteği verilmelidir [66, 67]. Burun aspirasyonu, sekresyonları nedeniyle nefes alması güçleşen infantlarda oksijen gereksinimini azaltmak için önemlidir.

Nefes darlığı, yorgunluk veya aspirasyon riski nedeniyle yeterli sıvı alımını sağlayamayan çocuklara iv yoldan sıvı desteği sağlanmalıdır [94].

Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan randomize ve gözlemsel çalışmalarda göğüs fizyoterapisinin hastanede kalış süresi, ateş süresi veya radyografik düzelme üzerinde kesin bir etkisi olmamıştır [95, 96].

Medikal tedavi: Komplike olmayan TKP'de, ampisilin veya penisilin G, genellikle penisiline dirençli *S. Pneumoniae* prevalansı yüksek olmayan toplumlarda, aşılması tam olan çocuklarda yeterli koruma sağlar [66]. 3. kuşak sefalosporinler 1 yaş altı hastalarda ve daha ciddi hastalık tablosu olan çocuklarda, beta laktamaz üreten patojenlere ve penisiline dirençli *S. Pneumoniae* suşlarına etkili olması nedeniyle tercih edilebilir [66].

4 yaş üstü çocuklarda, bakteriyel pnömoni açısından güçlü kanıtlar varsa, tedaviye atipik pnömoni etkenleri için ampirik olarak makrolid grubu antibiyotik eklenebilir. Büyük çocuklarda atipik pnömoni için bir diğer tercih de florokinolonlardır. Kinolonlar aynı zamanda beta laktam antibiyotiklere karşı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu geçiren hastalarda da kullanılabilir. Komplike olmayan vakalarda tedavi süresi 7-10 gün olmalıdır [66, 67].

Yoğun bakım yatışı gerektirmeyen ağır pnömonili hastalarda bir beta laktam grubu ve makrolid kombinasyon tedavisi yeterli olmaktadır. *S. Aureus*

enfeksiyonu düşündüren hastalarda tedaviye vankomisin veya klindamisin eklenmelidir [97].

Ağır veya hayati tehlike taşıyan enfeksiyonlar için yoğun bakım ünitesine kabul edilen çocuklara, potansiyel beta laktam direnci ve metisilin dirençli *S. Aureus* enfeksiyonları göz önünde bulundurularak geniş spektrumlu ampirik tedavi başlanmalıdır. Beta laktam grubu yanında vankomisin ya da linezolid, beraberinde makrolid grubu ya da azitromisin içeren kombinasyon tedavisi başlanmalıdır. Eğer influenza şüphesi mevcut ise antiviral terapi başlanmalıdır. Laboratuvar sonuçları tedavinin başlanmasını geciktirmemeli, gerekirse sonrasında kanıtlanmış etkene göre antibiyoterapi daraltılmalıdır [97].

Komplike pnömoni tedavisinde uzun süreli, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir. Tedavi süresi nekrotizan pnömoni ve apse için toplamda 4 hafta ya da ateşin düşmesini takiben 2 hafta olmalıdır [70]. Akciğer absesinde tedavinin 72.saatinde cevap alınamaması durumunda perkütan apse drenajı düşünülmelidir [98]. En az 3 haftalık antibiyoterapiye rağmen tedavi edilemeyen apse vakalarında lobektomi düşünülmelidir.

Aspirasyon pnömonisi tedavisi, oral anaerop patojenleri kapsayacak şekilde, iv ampicilin sulbaktam ya da klindamisin ile yapılmalıdır [98].

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için şu klinik parametreler izlenebilir [66, 67]; Ateş, solunum hızı, kalp atış hızı, SpO₂, solunum iş yükü, göğüs muayenesi, mental durum, oral alım ve hidrasyonu sürdürme yeteneği. İzlemenin sıklığı hastalığın şiddetine bağlıdır.

Toplum kökenli pnömonisi olan ve uygun şekilde tedavi gören çocukların solunum durumları 48 ila 72 saat içerisinde iyileşmelidir [66]. Bununla birlikte, ateş uygun tedavinin başlamasından birkaç gün sonra da devam edebilir [98].

Tedavi başarısızlığı durumunda; alternatif veya eş zamanlı tanılar (örn. aspirasyon pnömonisi), inefektif antibiyotik kapsamı, komplikasyon gelişimi, altta yatan immün yetmezlik durumu göz önünde bulundurulmalıdır [66, 67]. Laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler (örneğin periferik beyaz kan hücresi sayımı, inflamatuvar belirteçler) hastalığın ilerlemesi hakkında bilgi sağlayabilir. Tekrarlanan radyografiler veya ek görüntüleme çalışmaları parankimal tutulum derecesini ve komplikasyonlar veya anatomik

anormallikleri değerlendirmede yardımcı olabilir [66]. Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak, mikrobiyolojik bir tanı koymak için daha agresif girişimlerde bulunmak gerekebilir (örneğin, indüklenmiş balgam, bronkoalveolar lavajlı bronkoskopi, perkütan iğne aspirasyonu veya akciğer biyopsisi).

d. Taburculuk Kriterleri:

Taburculuk için standart bir protokol olmamakla birlikte genel olarak şunların sağlanması gerekmektedir [66, 98];

- Yeterli hidrasyon ve beslenmenin oral yoldan sağlanabilmesi
- Oda havasındaki O₂ saturasyonunun >%92 olması
- Aktivite ve iştahta düzelme ve 12-24 saatlik ateşsiz dönemin sağlandığı genel iyilik hali
- Mental durumun normal olması
- Güvenli ve uyumlu ev ortamı
- Bakıcının ev için düzenlenen tedaviye uyum göstermesi
- Solunumsal semptomların gerilemesi

2.1.2.9. Prognoz

Öncesinde sağlıklı olan çocukların büyük kısmı, pnömoni komplike olsa bile sekelsiz olarak iyileşir [98]. Bazı veriler, viral pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların yaklaşık yarısının hastaneye yattıktan beş yıl sonra astım semptomları gösterdiğini öne sürse de, bunun pnömoni ile başvururken tanınmayan astımla mı yoksa astım gelişme eğilimi ile mi ilgili olduğu açık değildir [99]. Gelişmiş ülkelerde yıllık pnömoni mortalite oranı 1/1000'in altındadır [71]. PCV7 ve PCV13 ile pnömokok aşılması sonrası pnömokok pnömonisi nedeniyle ölüm oranları büyük ölçüde azalmıştır.

2.1.2.10. Önleme

Pnömoni riskini azaltmak amacıyla öncelikli alınması gereken önlemler el hijyenini sağlamak, sigara dumanına maruziyeti engellemek, anne sütü kullanımının ve beslenme durumunun desteklenmesi ve solunum enfeksiyonu olan kişilerle temastan kaçınmaktır.

Ülkemizde 2008 yılında sağlık bakanlığı aşı takviminde PCV7 konjuge pnömokok aşısıyla başlayan pnömokok immünizasyonu, 2011 yılında en sık

görülen 13 serotipi (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) içeren PCV13 ile devam etmiştir. Aşı 0.5 ml İM olarak 2-4-6. aylarda ve 12. ayda rapel olmak üzere 4 doz şeklinde uygulanmakta iken 1 Ocak 2019 itibariyle 2-4. aylarda ve 12. ayda rapel olmak üzere 3 doz şeklinde düzenlenmiştir.

Konjuge pnömokok aşısı 5 yaş ve üzerindeki çocuklara rutin olarak uygulanmamalıdır. Altta yatan kronik hastalıkları olan 5 yaş ve üzerindeki, yüksek riskli çocuklarda immünizasyon uygun olabilir. Risk grubundaki çocuklara bir doz konjuge aşı yapılmalı, bu uygulamadan en az 8 hafta sonra polisakkarid aşı uygulanmalıdır.

Polisakkarid pnömokok aşısı 23 serotipinin saflaştırılmış kapsüller polisakkarid antijenlerini içerir. Aşı dozu 0.5 ml'dir ve bütün kapsüller polisakkarit antijenlerinden 25'er µg içerir. Ancak polisakkarit antijenler 2 yaş altındaki çocuklarda immünojen değildir. Aşı invazif pnömokok infeksiyonları açısından yüksek riskli 2 yaş ve üzerindeki çocuklara, İM olarak uygulanır.

Suçiçeği infeksiyonuna bağlı gelişen pnömonilerin ve diğer komplikasyonların önlenmesi açısından, ülkemiz rutin aşı takvimine 2013 yılında eklenen suçiçeği aşısı, 12. Ayda tek doz şeklinde 0.5ml, SC olarak uygulanır.

2.2. D VİTAMİNİ

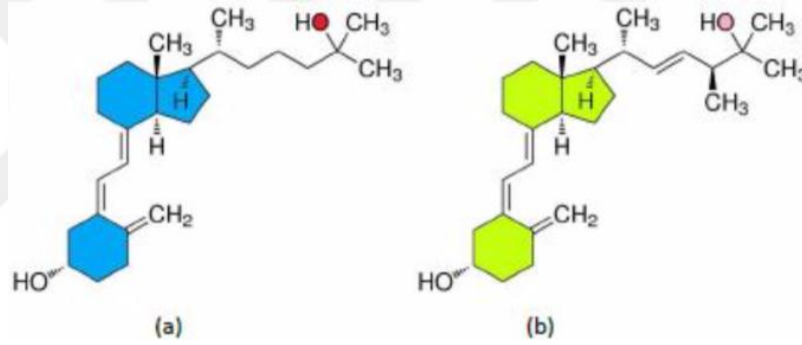
2.2.1. Genel Bilgiler

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik ve mineral metabolizmasında önemli rol alan, prohormon olarak değerlendirilen, yağda eriyen bir vitamindir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu (NHANES) 'nun 2001-2004 yılları arasındaki verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukların %61'inde D vitamini yetersizliği mevcuttur [100]. 2005-2006 verilerinde ise 20 yaş üstü erişkinlerin %41.6'sında 25 (OH) D vitamini 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur [101]. Artan sanayileşme ve güneş ışığına maruziyetin azalmasıyla yirminci yüzyılın başlarında Kuzey Avrupa ve Amerika'da rikets oranları belirgin ölçüde artmış, bu durum pek çok ülkede bazı besinlerin ve bebek mamalarının D vitamini yönünden güçlendirilmesini sağlamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin sadece kemik metabolizmasında değil, doğal ve kazanılmış immünite üzerinde de etkili olduğunu kanıtlamıştır. Gelişen teknoloji ile vitamin D düzeylerinin kanda tespitinin kolaylaşması, aslında D vitamini seviyesinin beklenenin aksine pek çok sağlıklı bireyde de düşük olduğunu göstermiştir [100]. D vitamini eksikliğinde gelişebilecek olumsuz durumlar göz önüne alındığında, sık görülen bu durumun aslında ciddi bir sağlık sorunu olduğu anlaşılmaktadır.

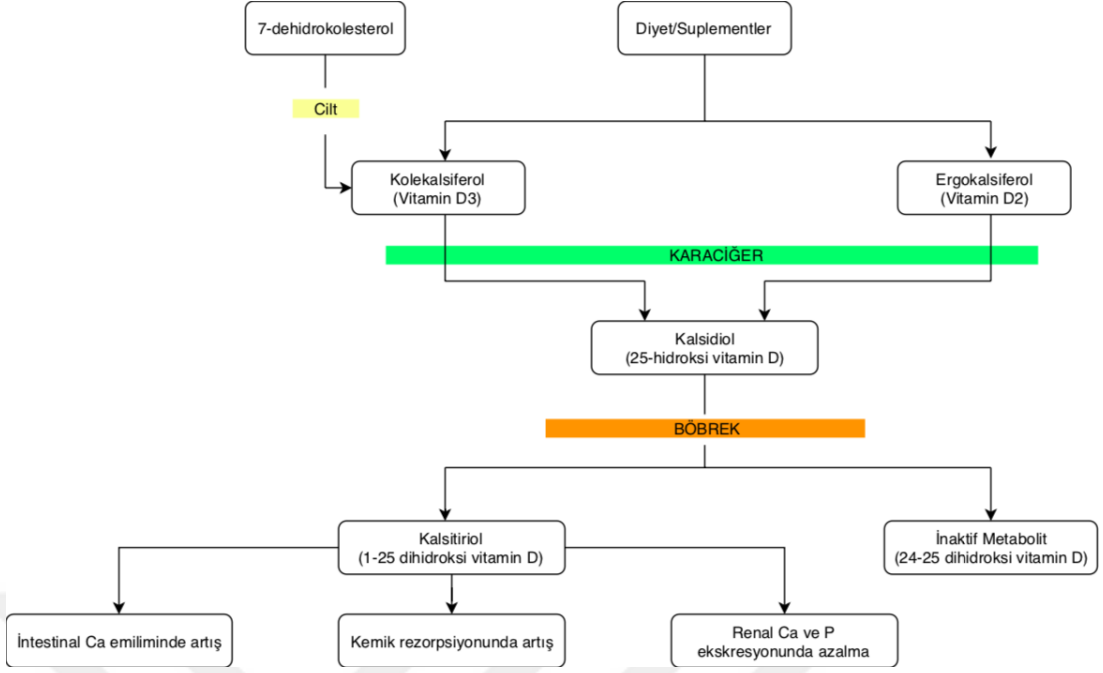
2.2.2. D vitamini Yapısı, Kaynakları, Sentezi ve Emilimi

D vitamininin iki kaynağı; deriden sentezlenen kolekalsiferol (D3 vitamini) ve besinlerle alınan ergokalsiferoldür (D2 vitamini) (Şekil 2.1). Deniz ürünleri, yumurta sarısı, süt ve bazı sebzeler D vitamini yönünden zengin olsalar bile hiç bir besin günlük gereksinimi karşılayacak kadar D vitamini içermez [102]. Anne sütü 10-60 U/L D vitamini içerir [103].



Şekil 2.1: a) 25 (OH) D3 (Kolekalsiferol), b) 25 (OH) D2 (Ergokalsiferol) yapıları

Previtamin D3, ciltte 7-dehidrokolesterolden güneş ışığı etkisiyle non enzimatik olarak sentezlenir (Şekil 2.2). Previtamin D3, vitamin D3'ü (kolekalsiferol) oluşturmak için ısı bağımlı bir yeniden düzenlemeye tabi tutulur. Bu sistem ile çok kısa süreli güneş ışığı maruziyeti ile önemli miktarlarda D vitamini üretilir [104]. Ancak bu üretim cilt tipine, enleme, mevsime, güneş ışığının geliş açısına, deri pigmentasyonuna, cilt üzerine kullanılan koruyucu kremlere, hava kirliliğine, kıyafetlere ve günün saatine göre değişmektedir [105]. Previtamin D3 ve vitamin D3'ün aktif olmayan metabolitlere (lumisterol; taşisterol; 5,6-transvitamin D; ve suprasterol 1 ve 2) fotokonversiyonu nedeniyle, uzun süre güneş ışığına maruz kalınması D vitamini intoksikasyonuna neden olmaz. Ayrıca güneş ışığı melanin üretimine neden olur ve bu da ciltteki D3 vitamini üretimini azaltır.



Şekil 2.2:D Vitamini sentez yolağı

25-hidroksi D vitamini, D vitamini için ana dolaşım şekli olup iki ila üç haftalık bir yarı ömrü vardır [102]. Bu nedenle vücuttaki D vitamini durumunu en iyi gösteren parametredir. Kemik ve bağırsaklarda aktivite göstermekte olup D vitamininin en aktif formu olan 1-25 dihidroksi D vitamini ile karşılaştırıldığında %1'i kadar potenttir. 1,25-dihidroksi D vitamininin yarı ömrü yaklaşık dört ila altı saattir.

Diyetteki D vitamini miçellere dahil edilir, enterositler tarafından absorbe edilir ve daha sonra şilomikronlara paketlenir. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ emilim bozukluğu ile ilişkili bozukluklar düşük serum 25-hidroksi D vitamini seviyeleri ile ilişkilidir [106].

2.2.3. D Vitamini Metabolizması

Diyet veya dermal sentezle elde edilen D vitamini biyolojik olarak etkin değildir ve karaciğerde ve böbrekte aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. Diyetle alınan D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak şilomikronlar ve lipoproteinler aracılığıyla karaciğere getirilir [102]. Diyetle alınan ve endojen üretilen D3 vitamini molekülünün 25 pozisyonuna, karaciğerde bulunan 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile hidroksil grubu eklenir, 25-hidroksi D vitamini (kalsidiol) sentezlenir. 25-alfa

hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, akciğer dokusu, duodenum, adrenal bez ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde, geri kalan %10'u diğer dokularda gerçekleşir.

Karaciğer tarafından üretilen 25-hidroksivitamin D2 ve D3 dolaşıma girer ve DBP ile böbreğe taşınır. Renal tübülde, filtrelenmiş 25 (OH) D-DBP kompleksinin hücrelere girmesi, reseptör aracılı endositozla kolaylaştırılır [107]. Cubilin ve megalin adlı iki protein bu taşınma sürecinde sıralı olarak görev alır. Renal proksimal tübülde eksprese edilen cubilin ve megalin, hücre dışı ligandların alımını kolaylaştıran multiligand reseptörleridir. Bu proteinlerden herhangi birinin eksikliği idrarda 25 (OH) D atılımının artmasına ve deneysel modellerde 1,25-dihidroksi D vitamini eksikliği ve kemik hastalığına neden olur [107].

Tübüler hücrelerde D vitamini, taşıyıcı proteinden ayrılır. Renal tübüler hücrelerde 25 (OH) D vitaminini hidroksilleyeabilen iki adet enzim, 1 alfa hidroksilaz (CYP27B1) ve 24 alfa hidroksilaz (CYP24) bulunur. 25 (OH) D vitaminin 1 alfa hidroksilaz ile hidroksillenmesi sonucu oluşan 1,25-hidroksi D vitamini, D vitamininin en aktif formu iken 24 alfa hidroksilaz ile hidroksillenmesi sonucu oluşan 24,25-hidroksi D vitamini inaktif formdur [108]. Her iki enzim de sitokrom P450 sisteminin üyesidir. 1-alfa hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, cilt, damar sistemi, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dahil ekstrarenal bölgelerde de eksprese edilir [109, 110]. 1,25-dihidroksi D vitamininin ekstrarenal sentezinin en çok bilinen tezahürü, sarkoidoz gibi granülomatöz hastalığı olan hastalarda görülen hiperkalsemi ve hiperkalsüridir. Akciğer ve lenf nodlarında PTH'dan bağımsız olarak makrofajlar tarafından aktive edilen bir mekanizmayla 25 (OH) D vitamininden 1,25-dihidroksi D vitamini üretilir.

Renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini düzenleyen başlıca faktörler; PTH, serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF 23) tür [111]. Artmış PTH salgılanması (genellikle plazma kalsiyum konsantrasyonundaki düşmeye bağlı olarak) ve hipofosfatemi enzimi uyarır ve 1,25-dihidroksi D vitamini üretimini artırır. 1,25-dihidroksi D vitamini ise, PTH'nin sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek, üretimin negatif feedback ile düzenlemesini sağlar. 1,25-dihidroksi D vitamini sentezi ayrıca hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörleri (VDR) tarafından modüle edilebilir.

Bu reseptörlerin down regulasyonu, D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir [112].

FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum – fosfat (Na-PO₄) kotransportuna neden olmaktadır. FGF23, böbrek proksimal tübül içindeki 1-alfa hidroksilaz aktivitesini sınırlandırarak ve aynı anda 24-alfa hidroksilaz ekspresyonunu ve 24,25-dihidroksi D vitamini üretimini artırarak 1,25-dihidroksi D vitamininin renal üretimini inhibe eder [113].

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer, hem de böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. Hem 1,25-dihidroksi D vitamini hem de 25 (OH) D, 24-hidroksilaz tarafından hidroksilasyon ile kısmen parçalanır [108, 111]. 24-hidroksilaz enzim aktivitesi 1,25-dihidroksi D vitamini ile artar, PTH ile azalır [108].

2.2.4. D Vitamini Gereksinimi

2010 yılında Institute of Medicine tarafından kalsiyum ve D vitamini için diyet ile alınması gereken miktarlara ilişkin bir rapor yayınlandı [114]. 1 ila 18 yaş arası çocuklar ve 70 yaşından büyük yetişkinler için günlük önerilen D vitamini alımı 600 IU (15 mcg), 70 yaş üstünde ise 800 IU/gün (20 mcg) 'dür. Hamile ve emziren anneler için 600 IU/gün (15 mcg) önerir. 12 aya kadar bebekler için tahmini yeterli alım günlük 400 IU (10 mcg) 'dir. Sadece anne sütü alan bebeklere D vitamini takviyesi yapılmalıdır, çünkü insan sütünün D vitamini içeriği düşüktür. Sadece anne sütü alan bebekler için doğum sonrası ilk birkaç gün içinde başlayarak günlük 400 IU D vitamini takviyesi önerilmektedir. Bebek formüllerinin çoğu, en az 400 IU/L D vitamini içerir, bu nedenle formülle beslenen bebekler, günde en az 1000 mL formül mama tüketmedikleri sürece, bu hedefe ulaşmak için takviye de verilmelidir.

2.2.5. D Vitamini Eksikliği Tanımı

Normal serum D vitamini düzeyi; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen D vitamini düzeyidir ve bu düzeye eşik değer denir [115]. Bununla birlikte optimal 25 (OH) D vitamini konsantrasyonu konusunda fikir birliği yoktur.

Endocrine Society Task Force 2011 yılında D vitamini eksikliğini 20 ng/ml ve altı, yetersizliğini 21-29 ng/ml ve D vitamini yeterliliğini 30 ng/ml ve üstü olarak tanımlamıştır [102]. Beraberinde The Institute of Medicine Committee optimal kemik sağlığı sağlanması için 25 (OH) D seviyesinin 20 ng/ml ve üstü olması gerektiği, 30 ng/ml ve üstü değerlerin ek fayda sağlamadığı sonucuna varmıştır [114]. Pediatric Endocrine Society ciddi D vitamini eksikliği sınırını 5 ng/ml, eksiklik sınırını 15 ng/ml, yetersizlik sınırını 15-20 ng/ml, yeterlilik sınırını ise 20 ng/ml üstü olarak belirlemiştir [116]. 2016 yılında yayınlanan Global Consensus önerilerinde ise 12 ng/ml altı D vitamini eksikliği, 12-20 ng/ml arası D vitamini yetersizliği, 20 ng/ml ve 20-100 ng/ml arası ise D vitamini yeterliliği, 100 ng/ml'nin üstü ise intoksikasyon olarak tanımlanmıştır [117].

2.2.6. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

Her ne kadar kalıtsal veya ikincil D vitamin metabolizma bozukluklarına bağlı D vitamin eksikliği görülse de ülkemizde en sık sebep vitaminin ciltten yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır [118]. Tablo 2.7'de D vitamin eksikliği nedenleri görülmektedir.

2.2.7. D Vitamini Eksikliği Tedavisi

Global Consensus 2016 kılavuzuna göre D vitamini eksikliğinin tedavi önerileri [117];

- Tedavide önceliğin D vitamini seviyesini daha hızlı yükseltmesi nedeniyle oral terapi olduğu,
- Günlük tedavi verilecekse D₂ ile D₃ formlarının eşit derecede etkili olduğu,
- Tek seferde yüksek doz tedavi verilecekse, yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeniyle D₃ formunun öncelikle tercih edilmesi gerektiği ve
- Bazı hastalarda daha uzun bir tedavi süresi gerekmele birlikte tedavi süresinin en az 12 hafta olması gerektiği vurgulanmıştır.

D vitamini eksikliği olan 3 ayın altındaki çocuklarda tedavi dozu, 3 ay boyunca oral 2000 IU/gündür. 3 ay altı hastalara bir günde yüksek doz (stoss terapi) tedavi önerilmemektedir. Daha sonra günlük 400 IU/gün idame tedavisine devam edilmelidir.

3-12 ay arası D vitamini eksikliği olan çocuklarda tedavi dozu, 3 ay boyunca 2000 IU/gün veya 50.000 IU tek doz şeklinde olup 400 IU/gün idame tedavi ile devam edilmelidir.

12 ay-12 yaş arası tedavi dozu 3000-6000 IU/gün, 3 ay ya da 150,000 IU tek doz olup idame tedavi dozu 600 IU/gündür.

12 yaş üstünde ise tedavi dozu 6000 IU/gün, 3 ay ya da 300,000 IU tek doz olup idame tedavi dozu 600 IU/gündür.

Tedavi devamı ihtiyacı açısından 3 aylık sürecin sonunda tüm hastalar yeniden değerlendirilmeli, 20 ng/ml'nin altındaki değerlerde tedaviye devam edilmelidir. Tedavi süresince diyetle ya da suplement olarak, günlük en az 500 mg oral kalsiyum vücut ağırlığından ve yaştan bağımsız olarak tüm hastalara verilmelidir.

Tablo 2.7: D vitamini eksikliği nedenleri

1. D vitamininin yetersiz sentezlenmesi ya da yetersiz alımı
<ul style="list-style-type: none">• Yetersiz güneş ışığı maruziyeti• Koyu cilt rengi• Besinlerle alınan D vitamini miktarının düşük olması• Gebelikte kötü beslenme
2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi
<ul style="list-style-type: none">• Pankreatik yetmezlik• Kolestatik karaciğer hastalıkları• Kısa barsak sendromu• Biliyer obstrüksiyon• Çölyak hastalığı
3. D vitamini metabolizması bozuklukları
<ul style="list-style-type: none">• Sitokrom P450 enzim sisteminin indüksiyonu• İlerlemiş böbrek hastalıkları• 25 (OH) D vitamini sentezinde bozukluk• 1,25 (OH) D vitamini sentezinde bozukluk• Ağır karaciğer hastalığı• Kalıtsal 1 alfa hidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı rikets tip 1)• 1,25 (OH) D vitaminine son organ direnci (D vitamini bağımlı rikets tip 2)

2.2.8. D Vitamininin Etkileri

a. Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

D vitamininin kemik metabolizması üzerine esas etkisi barsaklardan Ca ve P emilimini arttırmak, PTH ile organize bir şekilde çalışarak vücudun Ca/P dengesini sağlamaktır. D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece

%10-15'i, fosforun ise %60'ı emilebilmektedir. D vitamini sayesinde kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır [119].

Vücutta D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin altına indiğinde ve/veya barsaktan yeterince Ca emilemediğinde PTH düzeyi artar ve kalsiyumun böbrekten geri emilimi artar. Ayrıca böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1-25 (OH) D vitamini sentezi artar, kemikten kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum seviyesi normal aralıkta tutulmaya çalışılır.

PTH fosfaturiye neden olurken aynı zamanda osteoklast üretimini de arttırarak kemikte kollajen matriks yapısının çözünmesine, dolayısıyla osteopeni ve osteoporozu neden olur, kırık riskini arttırır. Nutrisyonel rikets, D vitamini ve kalsiyum yetersizliği sonucu, vücudun kalsiyum dengesini barsaklardan emilim yerine kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlamasıdır [118, 119].

b. D vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

D Vitamininin Kazanılmış İmmuniteye Olan Etkileri: Kazanılmış immun yanıt; makrofaj ve dendritik hücreler gibi hücreler tarafından salınan antijenlere karşı T lenfositlerinin sitokin, B lenfositlerinin immunglobulinler üreterek, ekzojen ajanlara karşı spesifik olarak savaşmasıyla meydana gelir. Aktif D vitamini immunglobülin üretimini, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılar. Yalnız B hücrelerindeki VDR ihmal edilebilecek kadar az seviyededir. VDR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması, D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine daha çok etkili olduğunun göstergesidir [118, 120].

Antijenle uyarılan T hücreleri ürettikleri sitokin çeşidine göre Th1 ve Th2'ye bölünür. Th 1 hücreleri; proinflamatuvar sitokinler, IL-2 ve TNF alfa, IFN-gamma üretirler ve bu şekilde güçlü hücresel immün cevaptan sorumludurlar. Th-2 hücreleri ise anti-inflamatuar sitokinler, IL4 ve IL5 üretir ve antikör merkezli immün yanıtta sorumludurlar. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması, immün cevabın hangi yönde çalışacağını göstergesidir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyararak, anti-inflamatuar sitokinleri (IL-1, IL-4, 5, TGF beta-1) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-inflamatuar etki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca D vitamini pro-inflamatuar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3, ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için

karakteristik olan proinflamatuvar sitokinler, aslında tip-1 DM, RA (Romatoid Artrit), MS ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün nedenli kronik sistemik hastalıkların etyopatogenezinde de rol aldığı bilinmektedir.

Diğer bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda VDR içerir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek, IL-12 salınımını inhibe ederken, IL-10 salınımını artırır ve böylece dengeyi Th2 yönüne kaymasını sağlar.

Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. T regülatuar (Treg) hücreler self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin (Treg) asıl görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu engellemektir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regülatuar T hücrelerini (Treg) pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerindeki baskılayıcı etki kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunur [121].

Th17 bilinen birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görevlidir. Aktif D vitamini; Th17 üzerine inhibitör etkisiyle otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde etkili olduğu yönünde çalışmalar da mevcuttur.

Sonuç olarak; aktif D vitamininin kazanılmış immüniteyi baskılaması; dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu ve Th2 ve Treg hücrelerinin üretiminin artmasıyla meydana gelmektedir [122].

D vitamininin Doğal İmmünite Üzerindeki Etkileri: İnvazif patojenlere karşılık veren, doğal immünite ilk immün yanıttır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar ile, epidermis, akciğer, mesane ve barsak gibi organlarda bulunan TLR'lerin aktivasyonu yolu ile fonksiyon gösterir. TLR'nin transmembran reseptörler aracılığıyla patojen mikroorganizmaları tanıma özelliği bulunmaktadır. Patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır. Böylece antimikrobiyal peptitler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ve bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Katelisidin bu antimikrobiyal peptitler içerisinde büyük öneme sahiptir. Aktif D vitamini, "naturel killer" hücreleri ve solunum yolunun epiteliyal hücrelerinden antimikrobiyal peptit-

katelisinin sentezini de uyarır. Böylece özellikle solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların D vitamini sayesinde engellenmiş olabileceği anlaşılmaktadır. Aynı zamanda doğal immün sistemin önemli düzenleyicilerinden olan kalprotektin ve S-100 proteinlerinin düzeyi de aktif D vitamini etkisiyle artmaktadır [8, 120, 122].

c. D Vitamininin Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Çocuk hastalarda serum D vitamini konsantrasyonlarının düşük veya yetersiz olmasının alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. D vitamini eksikliğinde enfeksiyonlara zemin hazırlanmaktadır ve iskelet sistemi bulgularından önce enfeksiyon belirti ve bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir [9, 123]. İmmün sistem hücreleri gibi solunum sistemi epitel hücreleri de aktif D vitamini sentezleyerek lokal olarak immün sistemin güçlenmesini sağlamaktadır. Najada ve ark. yaptıkları çalışmada, nütisyonel rikets insidansını, solunum yolu hastalığı nedeniyle hastanede yatan infantlarda yüksek saptamışlardır [124]. Wayne ve ark. da Hindistan'da bir özel hastaneye başvuran nonraşitik çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarını araştırmış, subklinik D vitamini eksikliğinin ve hayatın ilk 4 ayında sadece anne sütü ile beslenmemenin ağır ASYE için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [125]. Karatekin ve ark. yenidoğanlarda akut ASYE ve nonraşitik vitamin D eksikliğini araştırmış ve akut ASYE olan yenidoğanların serum 25 (OH) D düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır [126].

Batı ülkelerinde astım vakalarının fazla olması ve D vitamini seviyelerinin düşük saptanması, D vitamini seviyeleri ile astım arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür [127]. D vitamini, glukokortikoid dirençli astımlı olgularda CD4+T hücrelerinden IL-10 salınımını artırıp glukokortikoidlere astım yanıtını iyileştirmektedir [128]. Yetersiz D vitamini seviyesinin serum Ig E yüksekliği, eozinofil artışı ve bronşial aktivite artışı ile bağlantılı olduğu ve D vitamini seviyesi yeterli olanlarda astım atağı kaynaklı hospitalizasyonun azaldığı bulunmuştur [129].

Gebeliğinde D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı solunum riskinde artış bulunmuştur [128]. Yapılan iki diğer çalışmada da hamileliğinde yeterli D vitamini alan kadınların çocuklarında yineleyen hışıltı atakları daha az saptanmıştır [130, 131].

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 15 Ekim 2017- 15 Mayıs 2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt Çocuğu Servisi'nde alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatarak tedavi gören 1 ay-24 ay arası hastaların serum D vitamini düzeyi ile hastalık ağırlık derecesi ve seyri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22/05/2019 tarihli 2019/0255 sayılı kararı ile onay alındı (EK-1).

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri;

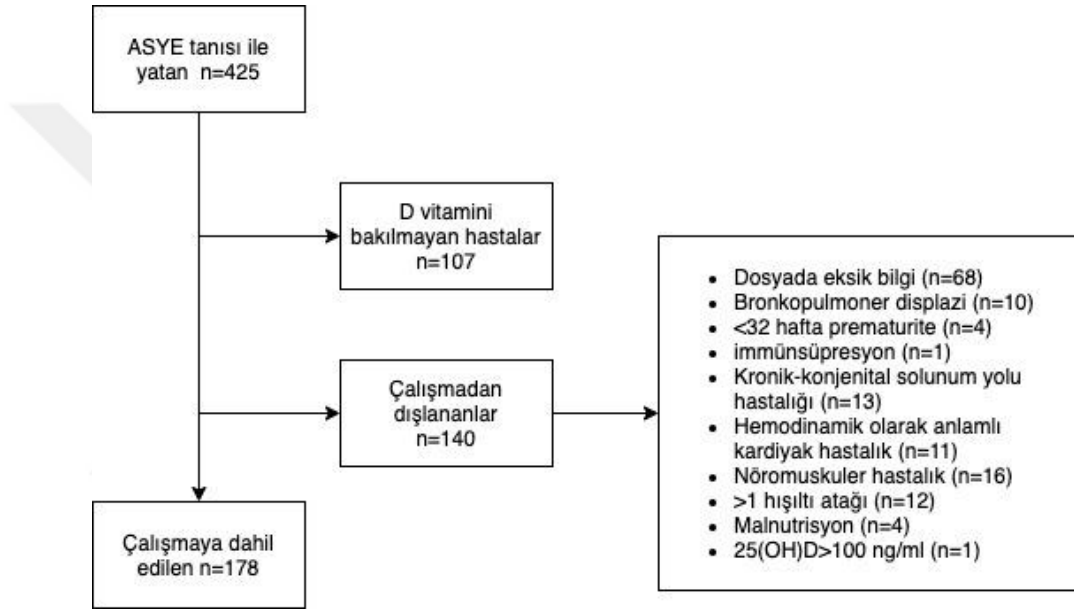
1. 1 ay – 24 ay arası olan,
2. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan,
3. Yatarak tedavi gören,
4. Bilinen kronik hastalığı ve malnutrisyonu olmayan,
5. Tanı anından önceki veya sonraki 15 gün olmak üzere 1 aylık süreç içerisinde D vitamini seviyesine bakılmış hastalar alınmıştır.

Çalışmadan dışlama ölçütleri;

1. 1 aydan küçük, 24 aydan büyük olan,
2. 32 hafta altı doğum öyküsü olan,
3. İmmünsüpresyonu olan,
4. Malnutrisyonu olan,
5. Bronkopulmoner displazi tanısı olan,
6. Kronik-konjenital solunum yolu hastalığı olan,

7. Bilinen ya da yeni tanı almış hemodinamik olarak anlamlı yapısal kardiyak hastalığı olan,
8. Nöromuskuler hastalığı olan
9. Birden fazla tekrarlayan hışıltı atağı ile başvuran,
10. 25 (OH) D vitamini seviyesi intoksikasyon sınırının üzerinde (>100 ng/ml) olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlanma ve dahil edilme kriterlerine göre 178 hasta çalışmaya dahil edildi (şekil 3.1).



Şekil 3.1: Çalışmanın dizaynı

Pnömoni tanısı >38 °C ateş, akciğer grafisinde konsolidasyon alanları, takipne ve respiratuar distres bulgularının saptanması ile [29], bronşiolit tanısı ise oskültasyonda wheezing ve/veya ral duyulması, takipne, retraksiyon gibi artmış solunum eforu bulgularının görülmesi ve akciğer grafisinde infiltrasyonun olmaması ile koyuldu [28]. Birden fazla tekrarlayan hışıltı atağı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma Verilerinin Elde Edilme Şekli

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların hastanemiz bilgi sisteminden epikrizleri ve tetkik sonuçları incelendi. Hastanemiz arşivinden alınan hasta dosyaları tarandı. Bilgileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların ASYE nedeniyle yatış esnasındaki yaşları, yatışın gerçekleştiği ay, yatış öncesi ve sonrası 15 gün olmak üzere 1 aylık süreçte bakılan 25 (OH) D vitamini seviyeleri, Ca, P, ALP değerleri, yatış esnasında aldıkları tedaviler, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, yoğun bakımda aldıkları tedaviler ve yatış süreleri olgu rapor formuna kaydedildi. Hastaların varsa nazofarengeal sürüntü yöntemiyle alınan örneklerde yapılan PCR testi sonuçları kaydedildi.

Tüm hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Hasta yaşı, cinsiyeti, doğduğu mevsim, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, ailenin atopi ve astım öyküsü, evdeki sigara maruziyeti, güncel D vitamini kullanımı (son 1 ay içinde D vitamini içeren preparat kullanımı), D vitamini profilaksisi kullanımı (≥ 6 ay süreyle düzenli olarak ≥ 400 Ü D vitamini kullanımı), ilk 6 ay beslenme şekli, ek gıdaya geçiş yaşı, annenin eğitim durumu, evin ısınma şekli, kardeş sayısı, evde yaşayan kişi sayısı ve evdeki yatak odası sayısı kaydedildi. Hastaların yatış anında güncel boy, kilo, yaşa göre boy z skoru ve yaşa göre ağırlık z skoru bilgileri kaydedildi. Ev içi kalabalığı tanımlamak için evde yaşayan kişi sayısı/oda sayısı oranı kullanıldı [132, 133].

Çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilgili hem hastalık ciddiyetini belirlemek hem de hastalık durumunun seyrini objektif olarak ortaya koyabilmek için pek çok skorlama sistemi kullanılmış olup biz çalışmamızda hastalığın ağırlık derecesini belirlemek için Modifiye Wang Skorlama Sistemi'ni kullandık. Skorlama sistemine göre hastalık şiddeti 5 ve altı hafif, 6-10 arası orta ve 10'un üstü ciddi olarak sınıflandırıldı.

Tablo 3.1: Modifiye wang skorlama sistemi

Parametre*	0-Normal	1-Hafif	2-Orta	3-Ağır
Genel görünüm	Sakin, Uyuyor	Dokunulduğunda ağlıyor, ama avutulabiliyor	Orta düzeyde uyarılmış, avutmak zor	Oldukça uyarılmış, letarjik, beslenmesi azalmış
Akciğer sesleri	Krepitasyon yok, wheezing yok	Diffüz krepitasyon veya terminal ekspiratuvar wheezing	Tüm ekspirasyon boyunca wheezing duyulması	Diffüz ekspiratuvar ve inspiratuvar wheezing
Dispne	Yok	Hafif (interkostal çekilme)	Orta (torasik ve sternal retraksiyon)	Ciddi (burun kanadı solunumuyla beraber ciddi retraksiyon)

Parametre*	0-Normal	1-Hafif	2-Orta	3-Ağır
Solunum Hızı	<40 /dk	40-55/dk	56-65/dk	>65/dk
Oksijen Saturasyonu	>%96	%93-95	%90-92	<%90

* Hastalık derecesi; Hafif ≤5, Orta 6–10, Ağır >10 [134]

Serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olması “D vitamini eksikliği”, 12-19,9 ng/ml arasında olması “D vitamini yetersizliği”, 20 ng/ml ve üstünde olması “D vitamini yeterliliği” olarak kabul edilmiştir.

Serum 25-OH D Vitamini Düzeyi Ölçüm Tekniği

Serum separatörlü tüpe alınan 2 cc kan örneğinden Abbott architect i2000 cihazı ile architect 25OH vitamin D5P02 kiti ve kemilüminesans mikropartikül immunoassay metodu kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

Viral Solunum Yolu Paneli Çalışma Tekniği

Steril şartlarda alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri uygun besiyerinde laboratuvara transport edilerek Roche® marka Q PCR cihazı ile multiplex real-time PCR yöntemi ile viral etkenler (RSV A/B, hMPV, Parainfluenza 1-2-3, Rinovirüs A/B, Adenovirüs, coronavirüs ve İnfluenza A/B) saptanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

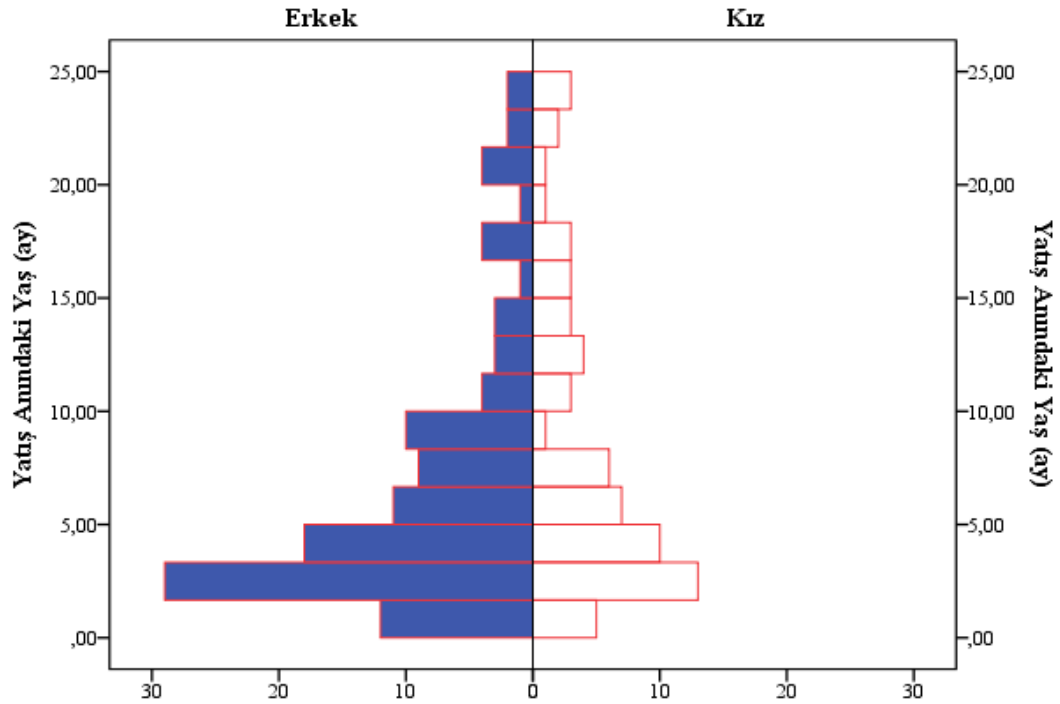
İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Science) versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. Nominal değişkenler tek değişkenli analizlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Çok değişkenli olarak ise Lojistik regresyon analizi (binary) ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız yaşları 1 ila 24 ay arasında değişmekte olan, 113'ü (%63,48) erkek, 65'i kız (%36,52) olmak üzere toplam 178 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaşları ortalaması $7,53 \pm 6,36$ aydır. Çalışmaya alınan hastaların demografik, yaş ve yatış özellikleri Tablo 4.1 ve 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların yaş ve yatış ile ilgili özellikleri

	Ortalama	\pm ss	Medyan	Minimum	Maximum
Yatış Anındaki Yaş (ay)	7,53	6,36	5,31	1	23,98
Toplam Yatış Gün	6,86	4,20	6,00	2,00	29,00
Yoğun Bakım Yatış Gün	7,50	5,91	4,50	1,00	19,00
İMV Gün	9,00	5,19	8,50	2,00	18,00
Wang Skoru	7,12	$\pm 2,41$	6,00	5,00	14,00



Şekil 4.1: Cinsiyete göre yaş dağılımı

Çalışma grubunun 151'i (%84,83) doğalgaz ile ısınmakta iken 27'sinin (%15,17) evinde kömür sobası mevcuttu. Annelerin 22'si (%12,36) üniversite mezunu iken hiç okul okumayanların sayısı 7 (%3,93) idi. Ancak okula gitmeyen anneler de okur-yazardı. Hastaların 31'inde (%17,42) 32-37 hafta arası prematüre doğum, 12'sinde (%6,74) 2500 gr altı doğum öyküsü mevcuttu. Hastaların 151'i (%84,83) sonbahar-kış mevsiminde yatarken 27'si (%15,17) ilkbahar-yaz mevsiminde yatmıştı. Ailede atopi öyküsü 48 hastada (%26,97) mevcut iken ev içi sigara maruziyeti 46'sında (%25,84) vardı. Hastaların 36'sının (%20,22) evinde oda başına düşen kişi sayısı ≥ 2 iken 51'inde (%28,65) ≤ 1 idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların demografik ve sosyoekonomik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	113	(63,48)
	Kız	65	(36,52)
Kişi Sayısı/Yatak Odası Sayısı	≤ 1	51	(28,65)
	1-2	91	(51,12)
	≥ 2	36	(20,22)
Isınma Şekli	Doğalgaz	151	(84,83)
	Kömür	27	(15,17)
Annenin Eğitim Durumu	Okumadı	7	(3,93)
	İlkokul	56	(31,46)
	Ortaokul	59	(33,15)
	Lise	34	(19,10)
Üniversite	22	(12,36)	
Doğum Şekli	Normal Spontan	77	(43,26)
	Sezaryen	101	(56,74)
Doğduğu Mevsim	Kış	48	(26,97)
	İlkbahar	33	(18,54)
	Yaz	44	(24,72)
	Sonbahar	53	(29,78)
Doğum Ağırlığı (gram)	<2500	12	(6,74)
	2500-3999	151	(84,83)
	≥ 4000	15	(8,43)
Doğum haftası	32-37	31	(17,42)
	>37	147	(82,58)
Yattığı Mevsim	Kış	119	(66,85)
	İlkbahar	22	(12,36)
	Yaz	5	(2,81)
	Sonbahar	32	(17,98)
Ailede Atopi Öyküsü	Yok	130	(73,03)
	Var	48	(26,97)
Sigara Maruziyeti	Yok	132	(74,16)
	Var	46	(25,84)

ASYE tanısı ile yatırılan 178 hastanın 94'ü pnömoni (%52,81), 84'ü bronşiolit (%47,19) tanısı ile yatırılmıştı. Hastaların 117'si (%65,73) medikal tedavi ile izlenirken (nebül tedavisi, antibiyoterapi, iv hidrasyon, O₂ desteği vs) 49'unun (%27,53) YANKOT, BİPAP ya da CPAP gibi invazif olmayan mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu. Hastaların 24'ününün (%13,48) yoğun bakım ihtiyacı olup yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların 12'sinin (%50, tüm hasta popülasyonu içerisinde %6,74) invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu (tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların D vitamini, Beslenme ve Klinik Özellikleri

		n	%
D Vitamini Seviyesi	Eksiklik (<12 ng/mL)	22	(12,36)
	Yetersizlik (12-20 ng/mL)	31	(17,42)
	Yeterlilik (≥20 ng/mL)	125	(70,22)
Güncel D Vitamini Kullanımı	Yok	58	(32,58)
	Var	120	(67,42)
İlk 6 Ay D Vitamini Kullanımı	Yok	34	(19,10)
	Var	144	(80,90)
Proflaksi alanlarda D vitamini yetersizliği	Var	26	(18,06)
	Yok	118	(81,94)
İlk 6 Ay Beslenme	Anne Sütü	107	(60,11)
	AS & Formül Mama	61	(34,27)
	Mama	10	(5,62)
Yatış Tanısı	Pnömoni	94	(52,81)
	Bronşiolit	84	(47,19)
Tedavi	Medikal Tedavi	117	(65,73)
	NIMV	49	(27,53)
	İMV	12	(6,74)
O ₂ Desteği	Yok	108	(60,67)
	Var	70	(39,33)
Yoğun Bakım İhtiyacı	Yok	154	(86,52)
	Var	24	(13,48)
Yoğun Bakım Tedavi	NIMV	12	(50,00)
	İMV	12	(50,00)
Serviste tedavi	Medikal tedavi	117	(75,97)
	NİM V	37	(24,03)
Etken	Negatif	28	(15,73)
	Pozitif	45	(25,28)
	Bakılmamış	105	(58,99)

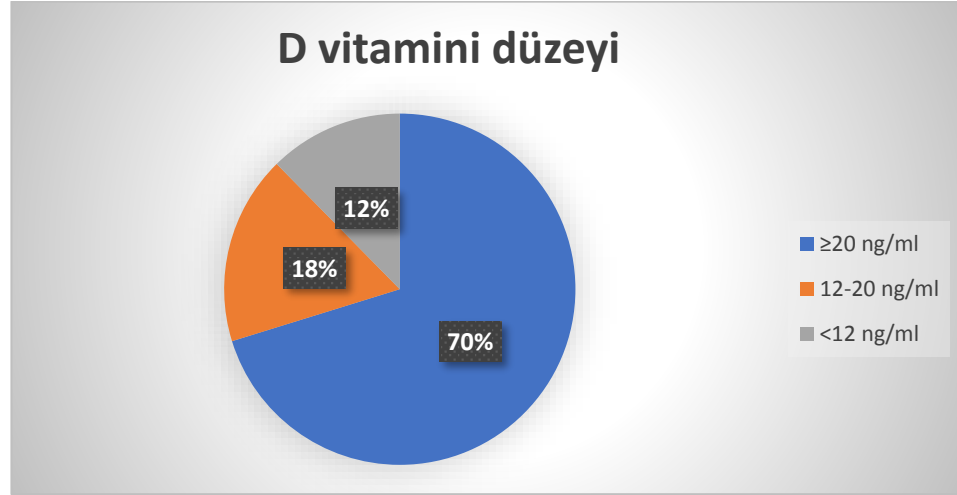
Hastaların 25 (OH) D vitamini ortalaması 26,53 ± 12,14 ng/ml'dir. Ortanca değerler D vitamini için 26,40 ng/ml (1,2 ng/ml-60,30 ng/ml) olarak hesaplanmıştır. Hastaların 22'sinin (%12,36) D vitamini seviyesi 12 ng/ml'nin altında, 31'inin (%17,42) 12-19,9 ng/ml arası, 125'inin (%70,22)

20 ng/ml ve üstü olduğu görülmüştür (Şekil 4.2). D vitamini eksikliği olan hiçbir hastamızda rikets ve/veya tetani belirti ve bulguları saptanmamıştır.

Tablo 4.4: D vitamini eksikliğini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi

		Eksiklik (<12 ng/ml)		Yetersizlik (12-20 ng/ml)		Yeterlilik (≥20 ng/ml)		p
		n	%	n	%	n	%	
Yaş	<4 ay	8	(11,11)	14	(19,44)	50	(69,44)	0,799
	≥ 4 ay	14	(13,21)	17	(16,04)	75	(70,75)	
Cinsiyet	Erkek	13	(11,50)	14	(12,39)	86	(76,11)	0,056
	Kız	9	(13,85)	17	(26,15)	39	(60,00)	
Doğum Şekli	NSVY	9	(11,84)	10	(13,16)	57	(75,00)	0,378
	C/S	13	(12,87)	21	(20,79)	67	(66,34)	
Doğum Haftası	32-37	4	(12,90)	4	(12,90)	23	(74,19)	0,766
	>37	18	(12,24)	27	(18,37)	102	(69,39)	
Doğum Ağırlığı (gram)	<2500	2	(16,67)	2	(16,67)	8	(66,67)	0,105
	2500-3999	15	(9,93)	26	(17,22)	110	(72,85)	
	≥ 4000	5	(33,33)	3	(20,00)	7	(46,67)	
Doğduğu Mevsim	Kış	3	(6,25)	11	(22,92)	34	(70,83)	0,614
	İlkbahar	3	(9,09)	5	(15,15)	25	(75,76)	
	Yaz	7	(15,91)	7	(15,91)	30	(68,18)	
	Sonbahar	9	(16,98)	8	(15,09)	36	(67,92)	
Yattığı Mevsim	Kış	14	(11,76)	21	(17,65)	84	(70,59)	0,846
	İlkbahar	3	(13,64)	3	(13,64)	16	(72,73)	
	Yaz	1	(20,00)	2	(40,00)	2	(40,00)	
	Sonbahar	4	(12,50)	5	(15,63)	23	(71,88)	
Sigara Maruziyeti	Yok	18	(13,64)	21	(15,91)	93	(70,45)	0,511
	Var	4	(8,70)	10	(21,74)	32	(69,57)	
Annenin Eğitim Durumu	Okumadı	0	(0,00)	1	(14,29)	6	(85,71)	0,653
	İlkokul	8	(14,29)	8	(14,29)	40	(71,43)	
	Ortaokul	10	(16,95)	13	(22,03)	36	(61,02)	
	Lise	2	(5,88)	6	(17,65)	26	(76,47)	
	Üniversite	2	(9,09)	3	(13,64)	17	(77,27)	
Isınma Şekli	Doğalgaz	21	(13,91)	22	(14,57)	108	(71,52)	0,244
	Kömür	1	(3,70)	9	(33,33)	17	(62,96)	
Kişi Sayısı/Yatak Odası Sayısı	≤1	9	(17,65)	7	(13,73)	35	(68,63)	0,235
	1-2	12	(13,19)	15	(16,48)	64	(70,33)	
	≥2	1	(2,78)	9	(25,00)	26	(72,22)	

P:Ki-kare test



Şekil 4.2: Hastaların D vitamini değerleri

Çalışmamızda D vitamini yeterlilik durumuna göre sosyodemografik özellikler incelendiğinde D vitamini eksikliği ile yaş, cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum mevsimi, yatış mevsimi, sigara maruziyeti, annenin eğitim durumu, ısınma şekli ve ev içi kalabalığı arasında ilişki saptanmamıştır (tablo 4.4).

D vitamini eksikliği olan grupta güncel D vitamini kullanımı ve ilk 6 ay D vitamini profilaksisi kullanımı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,001$). İlk 6 ay beslenme paterni ile D vitamini ilişkisi incelendiğinde ise sadece anne sütü ile beslenenlerde D vitamini eksikliği görülme oranı sadece formül mama ve anne sütü ile formül mama kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastaların D vitamini kullanımı ve beslenme durumuna göre D vitamini yeterliliği

		Eksiklik (<12 ng/ml)		Yetersizlik (12-20 ng/ml)		Yeterlilik (≥20 ng/ml)		P
		n	%	n	%	n	%	
Güncel D Vit Kullanımı	Yok	20	(34,48)	19	(32,76)	19	(32,76)	<0,001
	Var	2	(1,67)	12	(10,00)	106	(88,33)	
İlk 6 Ay D Vit Kullanımı	Yok	14	(41,18)	13	(38,24)	7	(20,59)	<0,001
	Var	8	(5,56)	18	(12,50)	118	(81,94)	
İlk 6 Ay Beslenme	Anne Sütü	18	(16,82)	27	(25,23)	62	(57,94)	<0,001
	Anne Sütü&Formül	3	(4,92)	4	(6,56)	54	(88,52)	
	Formül	1	(10,00)	0	(0,00)	9	(90,00)	

P:Ki-kare test

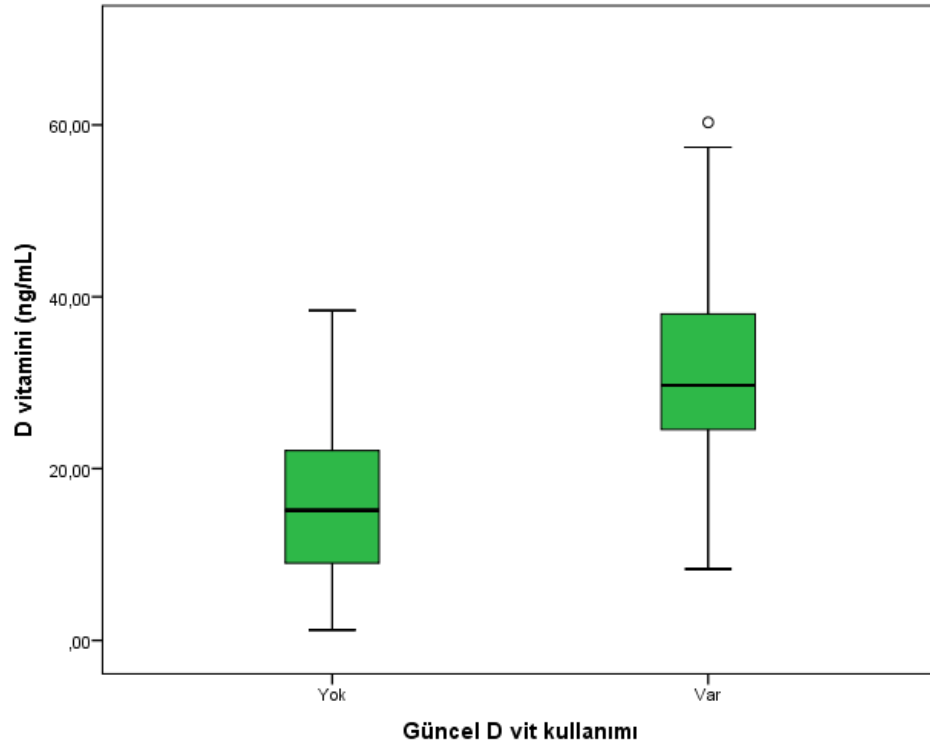
Hastaların ortalama 25 (OH) D vitamini seviyesi ile D vitamini kullanım durumu ve beslenme ilişkisi incelendiğinde; güncel D vitamini ve ilk 6 ay D vitamini kullananlarda 25 (OH) D vitamini seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (**her ikisi için $p<0,001$**). İlk 6 ay sadece formül mama ile beslenenlerde 25 (OH) D vitamini seviyesi anlamlı olarak anne sütü ve anne sütü ile formül mama kullananlara göre yüksek bulunmuştur (**$p<0,001$**) (şekil 4.3, 4.4 ve 4.5) (tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastaların D vitamini kullanımı ve beslenme durumuna göre D vitamini seviyeleri

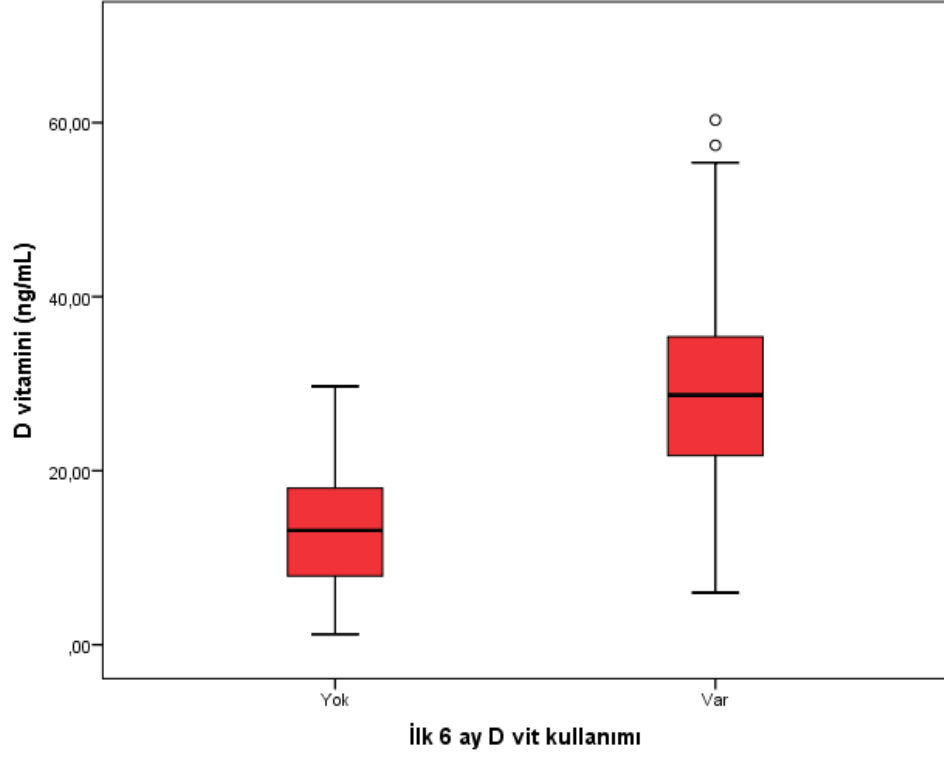
		D vitamini (ng/mL)			P
		Ort	±ss	Medyan	
Güncel D Vit Kullanımı	Yok	16,44	±8,93	15,15	<0,001 ¹
	Var	31,40	±10,36	29,70	
İlk 6 Ay D Vit Kullanımı	Yok	13,37	±6,86	13,15	<0,001 ¹
	Var	29,63	±10,98	28,70	
İlk 6 Ay Beslenme	Anne Sütü	21,44	±9,67	21,60	<0,001 ²
	Anne Sütü & Formül	32,97	±10,50	33,50	
	Formül	41,73	±14,66	43,85	

1- Mann Whitney U Testi

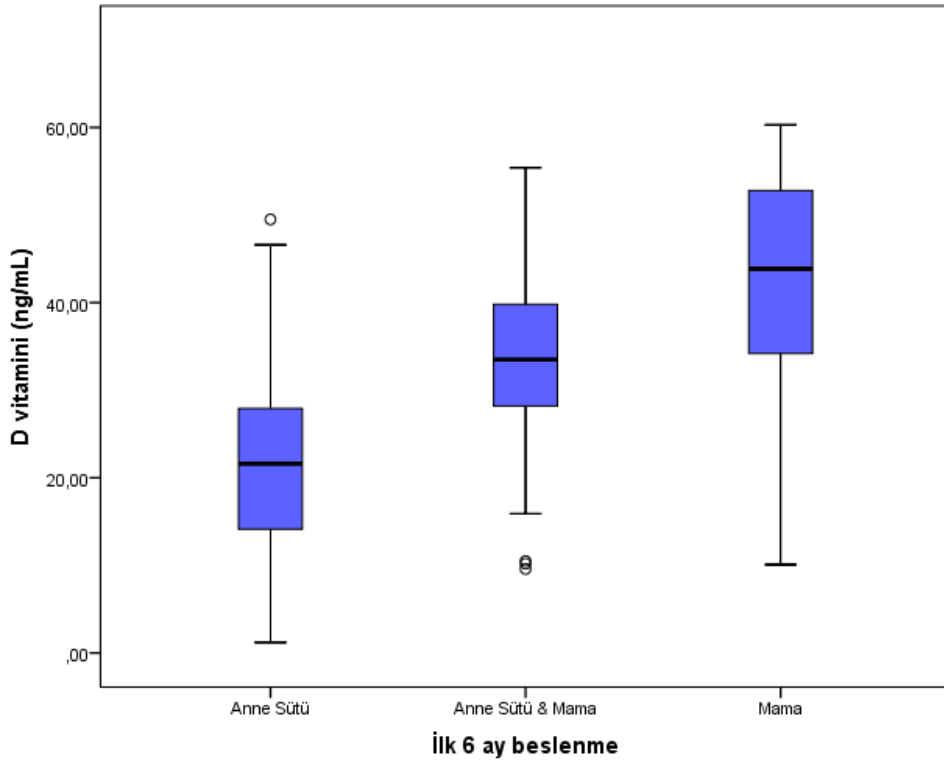
2-Kruskal Wallis Testi



Şekil 4.3: D vitamini kullanımı durumuna göre D vitamini seviyeleri ($p<0,001$)



Şekil 4.4: İlk 6 aylık dönemde D vitamini kullanımına göre D vitamini seviyeleri ($p < 0,001$)



Şekil 4.5: İlk 6 ay beslenme özelliklerine göre D vitamini seviyeleri ($p < 0,001$)

Tablo 4.7: D vitamini seviyesini etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi

	β	S.H.	p	O.R.	%95 G.A.	
					Alt	Üst
İlk 6ay D Vit Kullanımı	2,475	1,064	,020	11,876	1,475	95,624
Güncel D Vit Kullanımı	1,439	,503	,004	4,217	1,573	11,306
Sabit	-2,438	1,126	,030	0,087		

β : Beta katsayısı S.H.: standart hata O.R.:odd ratio G.A: güven aralığı

D vitamini seviyesini etkileyen faktörler çok değişkenli olarak analiz edildiğinde; ilk 6 ay D vitamini kullanımı D vitamini eksikliğine karşı 11,87 kat (%95 G.A. 1,47-95,62) koruyucu bulunurken, güncel D vitamini kullanımı 4,21 kat (%95 G.A. 1,57-11,30) koruyucu bulunmuştur (Tablo 4.7).

Hastaların D vitamini seviyesi ile hastalık özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde yoğun bakım ihtiyacı olanlarda D vitamini eksikliği oranı (%25,00) yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara göre (%10,39) daha yüksektir (p:0,047). Buna bağlı olarak yoğun bakım ihtiyacı olanlarda ortalama D vitamini değeri (20,44±9,60 ng/ml) yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara göre (27,48±12,24 ng/ml) daha düşük bulunmuştur (**p:0,010**). Yoğun bakımda verilen tedavi incelendiğinde 24 hastanın %50'si invazif mekanik ventilasyon, %50'si ise noninvazif mekanik ventilasyon tedavisi almış, D vitamini eksikliği ya da ortalama D vitamini seviyesi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırası ile 0,069; 0,908). Ancak tüm hastalar uygulanan tedavi açısından karşılaştırıldığında İMV uygulanan hastalarda D vitamini eksikliği oranı (%41,67), NİMV tedavisi (%10,20) ve medikal tedavi (%10,26) alanlara göre daha yüksektir (p:0,024). Hastalar Wang skoruna göre hafif-orta ve ağır olarak 2 gruba ayrılmış, D vitamini eksikliği yönünden incelendiğinde 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ortalama D vitamini seviyelerine bakıldığında ağır grubun ortalama 25 (OH) D vitamini seviyesi (21,54±10,15 ng/ml), hafif-orta hastalık grubuna göre (27,42±12,27) daha düşük bulunmuştur (**p=0,021**) (Tablo 4.8-4.9).

Tablo 4.8: D vitamini eksikliği ve hastalık özellikleri

		Eksiklik (<12 ng/mL)		Yetersizlik (12-20 ng/mL)		Yeterlilik (≥20 ng/mL)		P
		n	%	n	%	n	%	
Tanı	Pnömoni	13	(13,83)	19	(20,21)	62	(65,96)	0,415
	Bronşiolit	9	(10,71)	12	(14,29)	63	(75,00)	
Tedavi	Medikal Tedavi	12	(10,26)	19	(16,24)	86	(73,50)	0,024
	NIMV	5	(10,20)	11	(22,45)	33	(67,35)	
	İM V	5	(41,67)	1	(8,33)	6	(50,00)	
Servis Yatış Tedavisi	Medikal Tedavi	12	(10,26)	19	(16,24)	86	(73,50)	0,995
	NIMV	4	(10,81)	6	(16,22)	27	(72,97)	
Y. Bakımda Tedavi	NIMV	1	(8,33)	5	(41,67)	6	(50,00)	0,069
	İM V	5	(41,67)	1	(8,33)	6	(50,00)	
Y. Bakım İhtiyacı	Yok	16	(10,39)	25	(16,23)	113	(73,38)	0,047
	Var	6	(25,00)	6	(25,00)	12	(50,00)	
O ₂ desteği ihtiyacı	Yok	11	(10,19)	16	(14,81)	81	(75,00)	0,222
	Var	11	(15,71)	15	(21,43)	44	(62,86)	
Etken Sayısı	Tek etken	5	(16,13)	6	(19,35)	20	(64,52)	0,789
	2 ve üzeri	2	(14,29)	4	(28,57)	8	(57,14)	
Wang Skoru	Hafif + Orta	16	(10,60)	24	(15,89)	111	(73,51)	0,069
	Ağır	6	(22,22)	7	(25,93)	14	(51,85)	
Toplam Yatış Süresi	≤6 gün	10	(9,17)	16	(14,68)	83	(76,15)	0,085
	>6 gün	12	(17,39)	15	(21,74)	42	(60,87)	

Ki-Kare Testi

Yatış tanısı, serviste uygulanan tedavi, yoğun bakımda uygulanan tedavi, O₂ desteği ihtiyacı ve toplam yatış süresi ile hem D vitamini eksikliği durumu hem de ortalama D vitamini seviyesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8 ve 4.9). D vitamini eksikliği durumuna göre ortalama yatış süreleri

Bulgular

ve ortalama yoğun bakım yatış süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,179, p=0,417) (Tablo 4.10).

Tablo 4.9: Hastalık özelliklerine göre D vitamini seviyeleri

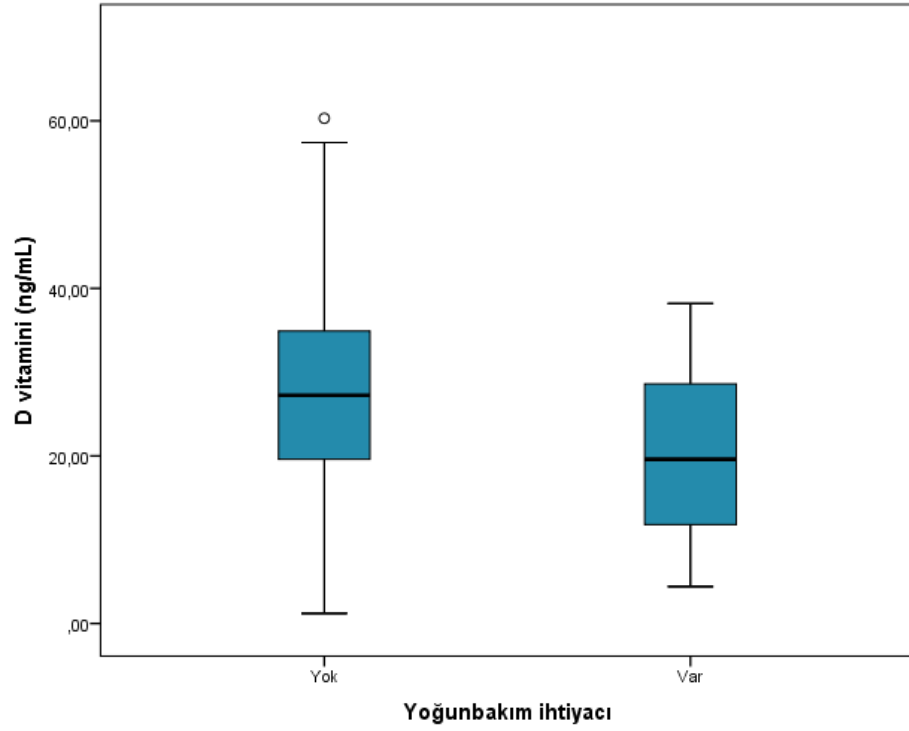
		D vitamini (ng/ml)			P
		Ort	±ss	Medyan	
Tanı	Pnömoni	25,45	±11,78	26,25	0,380 ¹
	Bronşiolit	27,74	±12,48	26,80	
Tedavi	Medikal Tedavi	27,11	±12,16	26,50	0,345 ²
	NIMV	26,54	±11,92	27,20	
	İMV	20,78	±12,24	20,45	
Serviste Tedavi	Medikal Tedavi	27,11	±12,16	26,50	0,531 ¹
	NIMV	28,63	±12,58	28,60	
O2 Desteği	Yok	27,61	±12,29	27,20	0,115 ¹
	Var	24,86	±11,79	24,90	
Y. Bakım İhtiyacı	Yok	27,48	±12,24	27,25	0,010¹
	Var	20,44	±9,60	19,60	
Y. Bakımda Tedavi	NIMV	20,10	±6,52	19,60	0,908 ¹
	İMV	20,78	±12,24	20,45	
Etken	Tek etken	23,35	±11,35	22,10	0,825 ¹
	2 ve üzeri	23,33	±10,39	27,50	
Wang Skoru	Hafif + Orta	27,42	±12,27	27,20	0,021¹
	Ağır	21,54	±10,15	21,20	
Toplam Yatış Süresi	≤6 gün	27,82	±12,03	28,10	0,062 ¹
	>6 gün	24,48	±12,10	23,00	

1-Mann Whitney U Testi 2-Kruskal Wallis Testi

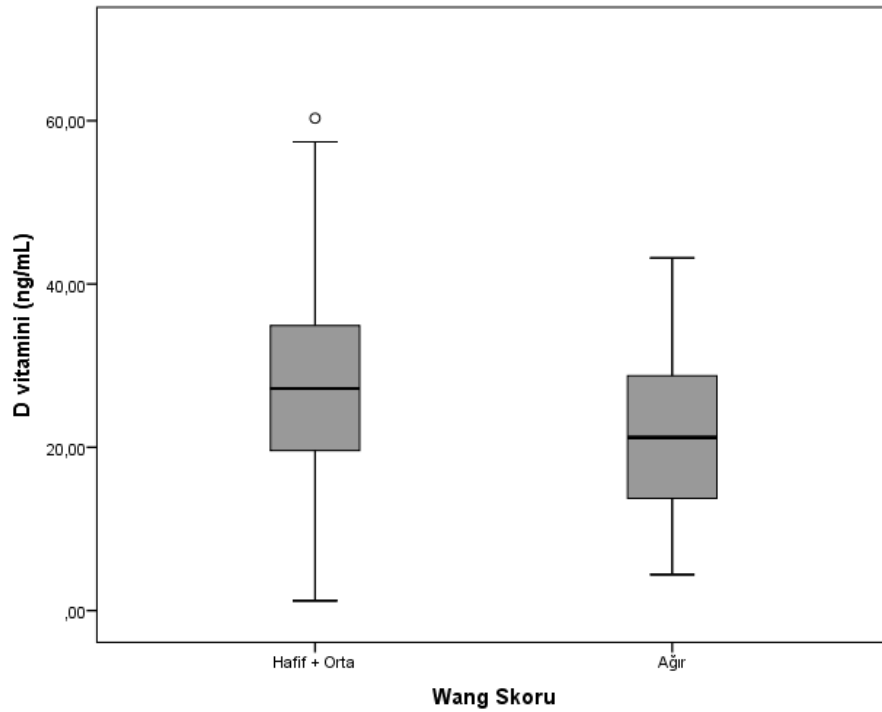
Tablo 4.10: D vitamini seviyesi ve ortalama yaş, yatış süreleri

	Eksiklik (<12 ng/ml)				Yetersizlik (12-20 ng/ml)				Yeterlilik (≥20 ng/ml)				P
	n	Ort	±ss	Medyan	n	Ort	±ss	Medyan	n	Ort	±ss	Medyan	
Yaş (ay)	22	9,49	±7,77	6,65	31	7,90	±7,09	5,82	125	7,09	±5,87	5,06	0,567
Toplam yatış gün	22	8,32	±5,35	7,00	31	6,97	±4,10	6,00	125	6,58	±3,98	6,00	0,179
YB yatış gün	6	9,00	±5,51	8,50	6	5,33	±6,28	3,00	12	7,83	±6,13	4,50	0,417

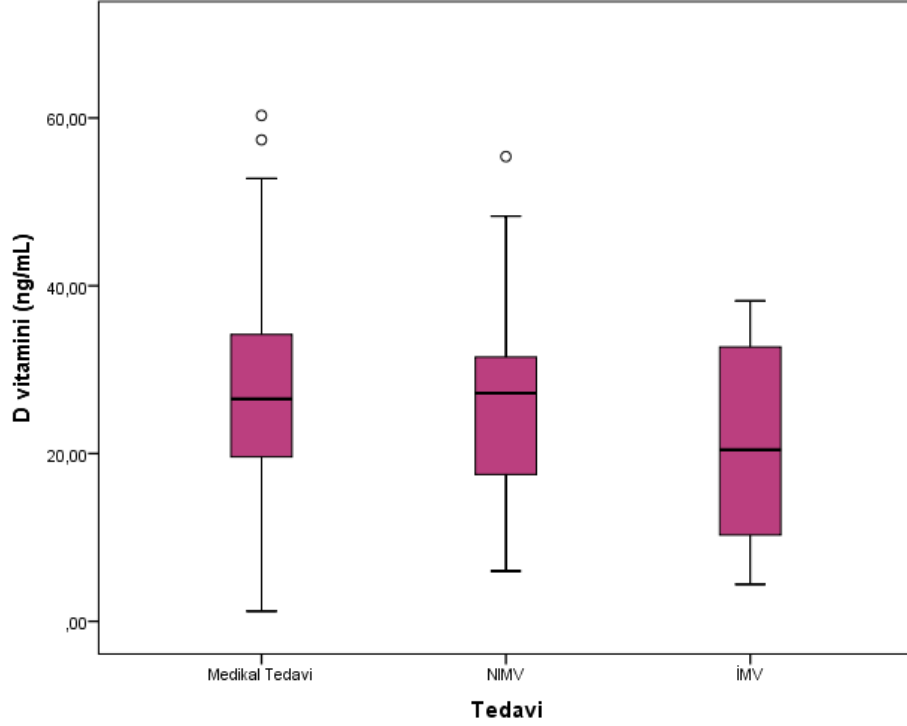
Kruskal Wallis Testi



Şekil 4.6: Yoğun bakım ihtiyacına göre D vitamini seviyeleri



Şekil 4.7: Wang skoruna göre D vitamini seviyeleri



Şekil 4.8: Tedaviye göre D vitamini seviyeleri

Tablo 4.11: ASYE risk faktörleri ile yoğun bakım ihtiyacı, İMV ihtiyacı, Yatış süresi, O₂ ihtiyacı ve Wang skoru arasındaki ilişkiyi belirten tek değişkenli analizin p değerleri

		n	Yoğun Bakım İhtiyacı	Wang skoru (ağır/hafif-orta)	Yatış Süresi	O ₂ İhtiyacı	İMV İhtiyacı
Yaş	< 4 ay	72	0,031	0,485	0,111	0,037	0,485
	≥ 4 ay	106					
Cinsiyet	Erkek	113	0,035	0,391	0,483	0,006	0,391
	Kız	65					
Aile öyküsü	Yok	130	0,080	0,235	0,833	<0,001	0,235
	Var	48					
Sigara maruziyeti	Yok	132	0,641	0,945	0,770	0,464	0,945
	Var	46					
Annenin eğitim durumu	Okumadı	7	0,694	0,649	0,274	0,425	0,649
	İlkokul	56					
	Ortaokul	59					
	Lise	34					
	Üniversite	22					
Isınma şekli	Doğalgaz	151	0,598	0,881	0,290	0,554	0,881
	Kömür	27					

		n	Yoğun Bakım İhtiyacı	Wang skoru (ağır/hafif-orta)	Yatış Süresi	O ₂ İhtiyacı	İMV İhtiyacı
Kişi sayısı/yatak odası sayısı	≤1	51	0,490	0,168	0,510	0,554	0,168
	1-2	91					
	≥2	36					
Gestasyonel Hafta	32-37	31	0,475	0,473	0,221	0,256	0,473
	>37	147					
Doğum ağırlığı (gram)	<2500	12	0,023	0,363	0,546	0,451	0,363
	2500-3999	151					
	> 4000	15					
Yattığı mevsim	Kış	119	0,086	0,488	0,620	0,696	0,488
	İlkbahar	22					
	Yaz	5					
	Sonbahar	32					
İlk 6 ay beslenme	AS	107	0,868	0,914	0,694	0,047	0,914
	AS & F	61					
	F	10					
D vitamini <20 ng/ml	Yok	125	0,023	0,113	0,030	0,084	0,113
	Var	53					

Ki-kare testi

Tablo 4.12: Tek değişkenli analizde yoğun bakım ihtiyacını etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

	β	S.H.	Wald	p	O.R.	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
Yaş (ay)	-0,080	0,047	2,817	0,093	0,923	0,841	1,013
Erkek	1,361	0,605	5,054	0,025	3,900	1,191	12,775
Doğum Ağırlığı (>4000 gr)			9,651	0,008			
<2500 gr	3,298	1,276	6,679	0,010	27,046	2,218	329,745
2500-3999 gr	1,378	1,115	1,528	0,216	3,968	0,446	35,311
D Vitamini Yetersizliği (<20 ng/ml)	1,556	0,512	9,224	0,002	4,742	1,737	12,947

β: Beta katsayısı S.H.: standart hata O.R.:odd ratio

Tek değişkenli analizde yoğun bakım ihtiyacını etkileyen faktörler çok değişkenli olarak analiz edildiğinde, D vitamini yetersizliğinin yoğun bakım ihtiyacını 4,74 kat arttırdığı (%95 G.A. 1,73-12,94) saptanmıştır, ayrıca doğum ağırlığı 4000 gr ve üzerinde olanlara göre 2500 gr'ın altında olanların yoğun bakım ihtiyacı 27,04 kat yüksek bulunmuştur (%95 G.A. 2,21-329,74). Erkeklerin ise yoğun bakım yatışı açısından kızlara göre 3,90 kat riskli (%95 G.A. 1,191 -12,77) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.13: Tek değişkenli analizde Wang skorunu etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

	B	S.H.	Wald	p	O.R.	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
Yaş (ay)	-0,049	0,041	1,401	0,237	0,952	0,878	1,033
Erkek	1,504	0,605	6,176	0,013	4,500	1,374	14,738
D Vitamini Yetersizliği (<20 ng/ml)	1,465	0,497	8,668	0,003	4,326	1,632	11,470

β: Beta katsayısı S.H.: standart hata O.R.:odd ratio

Tek değişkenli analizde hastalık şiddetini (wang skoru) etkileyen faktörler çok değişkenli olarak analiz edildiğinde, D vitamini yetersizliğinin wang skorunun ağır olmasını 4,32 kat arttırdığı (%95 G.A. 1,63-11,47) saptanmıştır. Ayrıca erkeklerde wang skorunun ağır olması ihtimali 4,50 kat yüksek bulunmuştur (%95 G.A. 1,37 -14,73). (Tablo 4.13).

Tablo 4.14: Tek değişkenli analizde yatış süresini etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

	B	S.H.	Wald	p	O.R.	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
Yaş (ay)	-0,042	0,026	2,511	0,113	0,959	0,911	1,010
Erkek	0,353	0,351	1,008	0,315	1,423	0,715	2,832
D Vitamini Yetersizliği (<20 ng/ml)	0,861	0,358	5,805	0,016	2,367	1,174	4,770

β: Beta katsayısı S.H.: standart hata O.R.:odd ratio

Tek değişkenli analizde toplam yatış süresini etkileyen faktörler çok değişkenli olarak analiz edildiğinde, D vitamini yetersizliğinin toplam yatış süresinin 6 günün üzerinde olmasını 2,36 kat arttırdığı (%95 G.A. 1,174-4,770) saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.15: Tek değişkenli analizde O₂ ihtiyacını etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

	B	S.H.	Wald	p	O.R.	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
Yaş (ay)	-0,069	0,030	5,194	0,023	0,934	0,880	0,990
Erkek	1,046	0,393	7,064	0,008	2,845	1,316	6,151
Aile Öyküsü	1,158	0,384	9,076	0,003	3,183	1,499	6,761
Doğum Ağırlığı (>4000 gr)			3,667	0,160			
<2500 gr	1,662	0,951	3,051	0,081	5,270	0,816	34,016
2500-3999 gr	1,235	0,698	3,132	0,077	3,437	0,876	13,492
İlk 6 ay beslenme (anne sütü)			3,500	0,174			
İlk 6 ay beslenme (anne sütü & formül)	-0,808	0,730	1,226	0,268	0,446	0,107	1,864
İlk 6 ay beslenme (formül)	-1,301	0,754	2,976	0,085	0,272	0,062	1,194
D Vitamini Yetersizliği (<20 ng/ml)	0,909	0,417	4,756	0,029	2,482	1,096	5,619

β: Beta katsayısı S.H.: standart hata O.R.:odd ratio

Tek değişkenli analizde O₂ desteği ihtiyacını etkileyen faktörler çok değişkenli olarak analiz edildiğinde, D vitamini yetersizliğinin O₂ desteği ihtiyacını 2,48 kat arttırdığı (%95 G.A. 1,09 -5,61) saptanmıştır. Ayrıca erkeklerde O₂ desteği ihtiyacı 2,84 kat yüksek bulunmuştur (%95 G.A. 1,31-6,15). Aile öyküsü bulunanlarda ise O₂ desteği ihtiyacı aile öyküsü bulunmayanlara göre 3,18 kat (%95 G.A. 1,09 -5,61) yüksek bulunmuştur. Yaştaki bir birimlik artış O₂ desteği ihtiyacını 0,93 kat azaltmaktadır (%95 G.A. 0,88-0,99) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16: Tek değişkenli analizde İnvazif mekanik ventilasyon ihtiyacını etkilediği belirlenen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

	B	S.H.	Wald	p	O.R.	%95 Güven Aralığı	
						Alt	Üst
Yaş (ay)	-0,035	0,054	0,407	0,524	0,966	0,868	1,075
Erkek	0,760	0,748	1,032	0,310	2,137	0,494	9,256
D Vitamini Yetersizliği (<20 ng/ml)	1,099	0,650	2,864	0,091	3,003	0,840	10,728

β: Beta katsayısı S.H.: standart hata O.R.:odd ratio

Tek değişkenli analizde İMV ihtiyacını etkileyen faktörler çok değişkenli olarak analiz edildiğinde anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.16).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları 5 yaş altı çocuk ölüm nedenleri arasında ciddiyetini korumaktadır. Her yıl gelişmekte olan ülkelerde 150 milyondan fazla hastanın alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı aldığı, bunların 11 ila 20 milyonunun yatarak tedavi gördüğü, 2 milyondan fazlasının ise yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir [1].

D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur [135].

Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. İmmün sistem hücreleri üzerinde de VDR varlığı gösterilmiş olup D vitamininin hem humoral hem de doğal immünite üzerinde uyarıcı ve inhibe edici etkileri mevcuttur [110]. D vitamini ayrıca doğal immün sistemi, antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonu (kathelisidin ve defensinler) ve toll-like reseptör (TLR) sinyalinin düzenlenmesi yoluyla uyarır. Makrofaj, nötrofil ve solunum yolu epiteli tarafından sentezlenen ve eksprese edilen antimikrobiyal peptidler, influenza ve solunum sinsityal virüsü de dahil olmak üzere pek çok bakteri ve virüslere karşı etkinliğe sahiptir [136-138].

D vitamini eksikliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir [100, 101, 119]. Giyinme şekli, koyu renkli cilde sahip olma, ev içinde daha çok vakit geçirilmesi, yüksek faktörlü güneş kremi kullanımı, yüksek yerleşimli bölgelerde yaşama, hava kirliliği gibi nedenlerle

güneş ışığı alım azlığına bağılı olarak D vitamini yetersizliğinin, eksikliğine göre daha fazla görüldüğü ve daha büyük bir sorun olduğu belirtilmektedir [100, 139].

Ülkemizde Ankara ilinde 17 yaş altı 440 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranı %40 olarak bulunmuştur. Bunun %25'i ≤ 15 ng/ml iken, %15'i 15-20 ng/ml olarak ölçülmüştür [140]. 2010'da ülkemizden yayınlanan, 2-24 ay arasında olan, ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenen ve günde 300 ila 600 IU arası D vitamini aldığı belirtilen 148 çocukla yapılan bir çalışmada, 2-6 ay arası hastaların %27,3'ünde, 6-12 ay arası hastaların %8,3'ünde ve 12-24 ay arası hastaların %30'unda 25 (OH) D vitamini seviyesi 15 ng/ml'nin altında saptanmıştır [141].

Özkan ve arkadaşları tarafından 1999 yılında, Erzurum bölgesinde 0-3 yaş grubunda nutrisyonel rikets sıklığı %6 olarak bulunmuştur [142]. Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında "D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması" projesi başlatılmıştır. 0- 12 ay arası her bebeğe koruma amacıyla, D vitamini 400 IU/gün (3 damla/gün) 1 yıl süreyle verilmektedir [143]. Yine aynı bölgede 2007 yılında Özkan ve arkadaşlarının Sağlık Bakanlığı ile beraber yaklaşık 50.000 kişide yürüttükleri ortak çalışmada 0-3 yaş grubunda D vitamini eksikliğine bağılı nutrisyonel rikets sıklığı %1'in altında olduğu saptanmıştır [144].

D vitamini seviyesinin belirlenmesinde kullanılan en önemli parametre 25 (OH) D vitamini seviyesi olup yeterli D vitamini için ortak bir tanımlama bulunmamaktadır. 2016 yılında yayınlanan Global Konsensus kararlarında 12 ng/ml'nin altı D vitamini eksikliği, 12-19,9 ng/ml arası D vitamini yetersizliği ve 20-100 ng/ml arası yeterlilik olarak belirlenmiş olup biz de çalışmamızda yetersizlik ve eksiklik değerlerini bu tanımlamaya göre belirledik. Çalışmamızda 148 hastanın %70,22'sinin 25 (OH) D vitamini seviyesi yeterlilik sınırı olan 20 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Hastaların %12,36'sında eksiklik (<12 ng/ml), %17,42'sinde yetersizlik (12-20 ng/ml arası) saptanmıştır. D vitamini eksikliği olan hiçbir hastada rikets belirti ya da bulguları saptanmamıştır. Hastaların D vitamini ortalaması $26,53 \pm 12,14$ ng/ml dir.

Kış mevsimi hem D vitamini düşüklüğü hem de alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) sıklığında artış için bir risk faktörüdür. Kış aylarında, güneş ışınlarının deriye daha az miktarda ulaşması ve doğal besinlerin çoğu zaman günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamaması nedeniyle D vitamini yetersizliği görülme sıklığı artmaktadır [145]. Yine kış aylarında doğan bebeklerde D vitamini eksikliğinin daha sık görüldüğü bilinmektedir [146]. Bizim çalışmamızda doğum mevsimi ve yatış mevsimi ile D vitamini seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda son 1 ay içerisinde düzenli D vitamini kullanımı olan hastalarda ve ilk 6 ay düzenli D vitamini profilaksisi kullanımı olan hastalarda D vitamini eksikliği oranının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca formül mama ile beslenen çocuklar ile anne sütü ile beslenen ve hem anne sütü hem de formül mama ile beslenen hastalar karşılaştırıldığında formül mama kullanan hastaların D vitamini seviyesi anlamlı olarak diğerlerinden yüksek saptanmıştır. Hastalarımızda son 1 ayda düzenli D vitamini kullanım oranı %67, ilk 6 ay D vitamini profilaksisi kullanımı %81 saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar D vitamini profilaksisinin önemini vurgular nitelikte olup özellikle anne sütü ağırlıklı beslenen bebeklerde profilaksiye uyumun çok daha önemli olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra çalışmamızda profilaksi alan hastaların %18,06'sında D vitamini yetersizliği saptanması aileden alınan anamnezin yanıltıcı olabileceğini düşündürdüğü gibi, Önal ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir [141]. Özellikle ülkemizdeki sosyokültürel şartları da düşündüğümüzde profilaksi dozunun arttırılmasının ya da besinlerin D vitamini yönünden fortifiye edilmesinin D vitamini yetersizliğinin engellenmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Rikets ile pnömoni arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir. 1975 yılında Salimpour ve arkadaşlarının Tahran'da radyolojik olarak rikets tanısı almış 200 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %43'ünde bronkopnömoni saptanmıştır [147]. Lubani ve ark. 1989 yılında Kuveyt'te 250 rikets tanılı hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %44'ünde pnömoni saptamıştır [148]. 1997 yılında Muhe ve ark.'nın 5 yaş altı 500 pnömoni tanılı hasta ve 500 pnömonisi olmayan kontrol grubu ile yaptığı vaka kontrol çalışmasında hasta grubunda rikets sıklığının kontrol grubuna göre 13 kat daha fazla olduğunu bulmuştur [149]. Najada ve ark. 2004 yılında Ürdün'de herhangi bir sebeple

ilk kez hastaneye yatan, kronik hastalığı olmayan 443 hastayı incelemiş, hastaların 47'sinde klinik ve radyolojik olarak rikets saptamıştır. Rikets saptanan 47 hastanın 40'ının (%85,1) hastaneye yatış sebebinin solunumsal problemler olduğu, bunların da yarısının pnömoni nedeniyle hastaneye yattığı görülmüştür [124].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda subklinik D vitamini eksikliğinin de solunum yolu enfeksiyonlarının artmasına ve daha ağır seyretmesine neden olduğu saptanmıştır. 2010 yılında Roth ve ark.nın 25 ASYE tanılı hasta ve 25 kontrol grubu ile yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında ASYE grubunun ortalama D vitamini seviyesi, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptanmıştır [150]. Ülkemizde Karatekin ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı bir çalışmada ilk 30 günlerinde ASYE nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebekler ve anneleri incelenmiş, ASYE tanısı alan bebeklerin ortalama D vitamini seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda çalışma ve kontrol grubundaki hastaların annelerinin ortalama D vitamini seviyeleri arasında da anlamlı fark bulunmuştur. Hem çalışma grubu hem de kontrol grubunda hastaların ve annelerinin D vitamini seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır [126]. Yine Türkiye'de yapılan başka bir yenidoğan çalışmasında Dinlen ve ark. ASYE tanısı almış 30 term yenidoğanı 30 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında, hasta grubunun D vitamini seviyesi kontrol grubundan anlamlı düşük saptanmıştır. Yine hasta grubunun annelerinin D vitamini seviyesi de kontrol grubundan anlamlı düşük saptanmıştır [151]. Ancak Roth ve ark.'nın Kanada'da yaptığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında ortalama D vitamini seviyesi ve D vitamini eksikliği ya da yetersizliği prevalansı arasında anlamlı fark saptanamamıştır [132]. Yine McNally ve ark.'nın Kanada'da 5 yaş altı 197 çocuk (105 ASYE, 92 kontrol) ile yaptığı vaka kontrol çalışmasında da kontrol grubu ile hasta grubu arasında ortalama D vitamini seviyesi arasında anlamlı fark saptanamamıştır [133]. Çalışmamızın retrospektif olması ve sağlıklı kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle çalışmamızda ASYE sıklığı ile D vitamini yetersizliği ilişkisini inceleyemedik.

Yapılan çalışmalarda ASYE tanısı alan infantlar ve kord kanındaki D vitamini seviyesi arasında ilişki bulunmuştur. Belderbos ve ark.'nın Hollanda'da 156 infant ile yaptığı bir kohort çalışmada kord kanındaki D vitamini seviyesinin

düşük olmasının hayatın ilk 1 yılında artmış RSV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kord kanı D vitamini seviyesi <20 ng/ml olan hastaların RSV ilişkili ASYE açısından, >30 ng/ml olan hastalara göre 6.2 kat artmış risk altında olduğu saptanmıştır [146]. Mohamed ve ark.'nın çalışmasında 206 infantın kord kanındaki D vitamini seviyelerine bakılmış ve bu hastalar ilk 2 yıl boyunca takip edilmiş, ASYE geçiren hastalar kaydedilmiştir. 2 yıllık süreç boyunca 64 hastanın ASYE tanısı aldığı ve ASYE tanısı alanların ortalama kord kanı D vitamini seviyesinin ASYE olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır [152]. Camargo ve ark.'nın Yeni Zelanda'da yaptığı çalışmada ise kord kanı D vitamini seviyesine bakılan infantlar ilk 3 aylık dönemde incelenmiş, D vitamini seviyesi <10 ng/ml olanlarda ASYE görülme sıklığının 30 ng/ml ve üstü olanlara göre 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [153].

ASYE hastalık şiddeti ile D vitamini seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. Wayse ve ark.'nın Hindistan'da yaptığı vaka kontrol çalışmasında ciddi ASYE tanısı koyularak yatırılan 80 hasta ve 70 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, 25 (OH) D vitamini 9 ng/ml'nin üzerinde olanlarda ağır ASYE görülme riskinin daha az olduğu saptanmıştır [125]. Cebey-Lopez ve ark.'nın 2016'da yayınlanan çalışmasında 25 (OH) D vitamini seviyesi 20 ng/ml'nin altında olan hastalarda ağır ASYE görülme riskinin arttığı saptanmıştır [154]. Mohamed ve ark.'nın çalışmasında Ağır ASYE tanısı alan hastalarda kord kanı 25 (OH) D vitamini seviyesi anlamlı düşük bulunmuş, kord kanı D vitamini seviyesi ile bronşiolit skoru arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır [152]. Moreno-Solis ve ark. ise 2014 yılında yayınlanan kesitsel çalışmalarında hasta grubunun 25 (OH) D vitamini seviyesi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamış ancak orta-ağır hastalık grubu ile hafif hastalık grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamamıştır [155]. Beigelman ve ark.'nın çalışmasında ise ilk RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar 25 (OH) D vitamini yeterlilik durumuna göre 2 gruba ayrılmış ve bronşiolit skoru ile D vitamini yetersizliği arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır [156].

Çalışmamızda ASYE şiddetini belirlemek için Modifiye Wang skorlama sistemini kullandık. Wang skoru ≤ 10 olan hafif-orta hastalık grubu ile >10 olan ağır hastalık grubunu karşılaştırdığımızda D vitamini eksikliği durumu açısından anlamlı fark saptanamamakla birlikte iki grubun ortalama D vitamini

seviyeleri karşılaştırıldığında ağır hastalık grubunda D vitamini seviyesini hafif-orta hastalık grubuna göre anlamlı düşük saptadık. Tek değişkenli analizde hastalık şiddetini etkileyen faktörler çok değişkenli olarak analiz edildiğinde, 25 (OH) D vitamininin 20 ng/ml'nin altında olmasının ağır ASYE olasılığını 4,32 kat arttırdığı saptanmıştır.

ABD'de Vo ve ark. tarafından yapılan 17 merkezin dahil olduğu çok merkezli prospektif bir kohort çalışmada 12 ayın altında bronşiolit tanısı ile yatırılan 1016 hasta incelenmiş, multivaryant analiz sonucunda 25 (OH) D vitamini seviyesi <20 ng/ml olan grup ile ≥ 30 ng/ml olan grup karşılaştırıldığında D vitamini düşük olan grubun yoğun bakım gereksinimi açısından daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır [157]. McNally ve ark.'nın çalışmasında hasta ve kontrol grubu arasında D vitamini seviyesi açısından anlamlı fark saptanamamasına rağmen yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda 25 (OH) D vitamini düzeyi, kontrol grubuna ve serviste takip edilen hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır [133]. Cebey-Lopez ve ark.'nın çalışmasında ASYE şiddeti ile D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmasına rağmen D vitamini seviyesi ile yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır [154].

Çalışmamızda 178 hastanın 24'ünün (%13,48) yoğun bakım ihtiyacı mevcuttu. D vitamini eksikliği açısından serviste ve yoğun bakımda yatan hastalar karşılaştırıldığında yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastalar ortalama D vitamini seviyesi açısından karşılaştırıldığında ise yoğun bakım ihtiyacı olan grupta ortalama 25 (OH) D vitamini düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca çok değişkenli analiz sonucunda, D vitamini yetersizliğinin yoğun bakım ihtiyacını 4,74 kat arttırdığı saptanmıştır.

Inamo ve ark.'nın Japonya'da 28 yenidoğan ile yaptığı bir çalışmada D vitamini seviyesi düşük olanlarda O₂ ve solunum desteği ihtiyacının arttığı saptanmıştır [158]. Dinlen ve ark.'nın çalışmasında O₂ tedavisi süresi ile D vitamini seviyesi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır [151]. Cebey-Lopez ve ark.'nın çalışmasında 25 (OH) D vitamini 20 ng/ml'nin altında olanların normal olanlara göre O₂ ihtiyacı açısından %117, solunum desteği ihtiyacı açısından %217 artmış risk altında olduğu saptanmıştır [154]. Öte yandan Beigelman ve ark.'nın çalışmasında 25 (OH) D vitamini

seviyesi <20 ng/ml olanlar ile ≥ 20 ng/ml olanlar arasında kaydedilen en düşük O_2 saturasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır [156].

Çalışmamızda hastalar O_2 ihtiyacı olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmış, D vitamini yeterlilik durumu ile O_2 ihtiyacı durumu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine ortalama D vitamini seviyesi ve O_2 ihtiyacı durumu karşılaştırılmış, anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çok değişkenli analiz sonucunda, D vitamini yetersizliğinin O_2 desteği ihtiyacını 2,74 kat arttıran bağımsız bir değişken olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalar tedavi yönünden incelendiğinde İMV ihtiyacı olan hastalarda NİMV ve medikal tedavi uygulanan hastalara göre D vitamini eksikliği görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ortalama 25 (OH) D vitamini seviyesi açısından karşılaştırıldığında ise İMV, NİMV ve medikal tedavi ile takip edilen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca çok değişkenli analiz neticesinde de İMV ihtiyacı ve D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

ASYE nedeniyle hastanede yatış süresi ile D vitamini düzeyini karşılaştıran çalışmalara baktığımızda; Vo ve ark.'nın yaptığı çalışmada 25 (OH) D vitamini seviyesi 20 ng/ml'nin altında olanların 20 ng/ml üstü olanlara göre daha uzun süre hastanede yattığı saptanmıştır [157]. Beigelman ve ark.'nın çalışmasında ise 25 (OH) D vitamini seviyesi <20 ng/ml olanlar ile ≥ 20 ng/ml olanlar karşılaştırılmış, hastane yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır [156]. Cebey-Lopez ve ark.'nın çalışmasında da 25 (OH) D vitamini seviyesinin hastane yatış süresini etkilemediği saptanmıştır [154].

Çalışmamızda da D vitamini eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik durumuna göre ortalama yatış süreleri karşılaştırılmış, anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca hastalar yatış süresi medyan değeri olan 6 gün baz alınarak iki gruba ayrılmış, gruplar arasında hem D vitamini eksikliği yönünden hem de ortalama D vitamini seviyesi yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Çok değişkenli analiz neticesinde ise D vitamini yetersizliğinin yatış süresini uzatan bağımsız bir değişken olduğu saptanmıştır.

D vitamini eksiklik sınırı olarak kabul edilen 12 ng/ml değeri kemik sağlığının korunması için belirlenen minimum D vitamini seviyesi olup D vitamini seviyesindeki mevsimsel dalgalanmalar göz önüne alındığında D vitamini seviyesinin ≥ 20 ng/ml olmasının yeterli olacağı öne sürülmüştür [117]. D vitamininin kemik sağlığı dışında pek çok hastalıkta önemli rolleri

olduğu günümüzde bilinmektedir [145]. Bu durum kemik sağlığı dışındaki alanlarda yeterli D vitamini seviyesinin farklılık gösterebileceği fikrinin doğmasına neden olmuştur [159]. Çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların 25 (OH) D vitamini medyan değeri 19,60 ng/ml iken yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların medyan değeri 27,25 ng/ml idi. Yine wang skoruna göre ağır hastalığı olan grubun medyan değeri 21,20 ng/ml, hafif-orta hastalık grubunun medyan değeri ise 27,20 ng/ml bulunmuş olup değerlerin D vitamini eksikliği sınırının oldukça üstünde olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda kemik sağlığı için optimal değer olan 20 ng/ml değerinin solunum sistemi sağlığı açısından yeterli olmadığını düşünmekteyiz. 2010 yılında ABD'den yayınlanan, yetişkinlerde yapılan bir prospektif kohort çalışmada Sabetta ve ark. 38 ng/ml ve üzerindeki 25 (OH) D vitamini değerlerinin akut viral solunum yolu enfeksiyonları gelişme riskini 2 kat azalttığını ve hastalık süresini kısalttığını göstermiştir [160]. Kemik sağlığı açısından bile cut off değerlerde bir fikir birliğinin olmadığı günümüzde, diğer hastalıklar için gerekli optimal D vitamini seviyesinin belirlenebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anne sütünün içerdiği immünglobulin, laktoferrin ve oligosakkaritler ile bebeğin immün sistemi üzerinde pasif etkilerinin yanı sıra matürasyonel, antiinflamatuvar, immünmodulator ve antimikrobiyal etkileri olduğu bilinmektedir [161]. Anne sütünün içeriğindeki lenfositlerin bağırsak duvarından geçip dolaşıma katıldığını gösteren deneysel çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu lenfositlerin infantların immün sistemini aktive etmekte etkili olduğu düşünülmektedir [162]. Ayrıca interleokin 10 ve TGF β gibi antiinflamatuvar sitokinler de anne sütünde bulunur ve neonatal dokular üzerinde inflamasyonu önleyici etki gösterir [163]. Anne sütünde bulunan TGF β 'nın mukozal immünitede önemli yeri olan İgA sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [164]. Chantry ve ark. tarafından Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu III (NHANES III) verileri yeniden analiz edilmiş, ≥ 6 ay anne sütü alan infantlar ile 4-6 ay arası anne sütü alan infantlar karşılaştırıldığında daha uzun süre anne sütü alan grubun pnömoni riskinin daha az olduğu saptanmıştır [165]. Wayse ve ark.'nın çalışmasında da yaşamın ilk 4 ayında yetersiz anne sütü alımının da ASYE için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır [125].

Çalışmamızda hastaların ilk 6 ay yalnızca anne sütü kullanım oranı %60,11 olup Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerinde bu oran %41 bulunmuştur [166]. Hasta grubumuzda bu oranın yüksek olmasının nedeninin çalışmamızın retrospektif olması ve hasta kayıtlarında bulunan aile beyanlarına dayalı veri toplamamız olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda ilk 6 ay yalnızca anne sütü kullanımı ile hastalık şiddeti ve seyri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda hastaların hastalık öncesi ya da sonrası 15 gün içerisindeki 25 (OH) D vitamini seviyelerine bakılmış olup ASYE durumunun D vitamini seviyesini etkileyip etkilemediği net olarak ortaya koyulamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan 2 çalışmada akut enfeksiyonların D vitamini seviyesini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Binfield ve ark.'nın yaşları 6 ay ile 15 yaş arasında değişen 30 akut bakteriyel enfeksiyon tanısı alan hasta ile yaptıkları çalışmada hastalık sırasındaki ortalama D vitamini seviyesi 27 ng/ml, 1 ay sonraki ortalama D vitamini seviyesi 29 ng/ml saptanmış olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır [167]. Haugen ve ark.'nın Nepal'de yaşları 2 ila 35 ay arasında değişen pnömoni tanısı almış 412 çocuk ile yaptığı çalışmada, hastalardan hastalık esnasında ilk ve 14, 45 veya 90. günde ikinci 25 (OH) D vitamini seviyesi bakılmış, iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır [168].

5.1. SONUÇ

24 ay ve altı alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalarda D vitamini seviyesinin hastalık şiddeti ve seyri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmamızda;

1. ASYE tanısı ile yatırılan 178 hastanın ortalama D vitamini seviyesi $26,53 \pm 12,14$ ng/ml olarak bulunmuştur.
2. Çalışmaya alınan 178 hastanın 53'ünde (%29,78) D vitamini yetersizliği (<20 ng/ml) olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların hiçbirinde klinik olarak rikets belirti ya da bulgusu saptanamamıştır.
3. D vitamini seviyesini etkileyebilecek faktörler incelendiğinde ilk 6 ay profilaktik D vitamini kullanımı ve güncel D vitamini kullanımı olan hastalarda, beklendiği şekilde, D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç, D vitamini yetersizliğinin önlenmesinde sadece ilk 1 yılda değil, tüm çocukluk çağı boyunca rehber

önerileri doğrultusunda D vitamini desteğine devam edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

4. Yalnızca anne sütü ile beslenen grupta ortalama D vitamini seviyesi, anne sütü&formül mama ve yalnızca formül mama kullanan gruplardan daha düşük bulunmuş olup yapılan pek çok yenidoğan çalışması da göz önünde bulundurulduğunda yalnızca bebeklerin değil, annelerin de rehber önerileri doğrultusunda uygun dozda D vitamini profilaksisi alması gerektiğini ve yalnızca anne sütü ile beslenen hastalarda profilaksiye uyumun daha da önem kazandığını göstermektedir.
5. D vitamini yetersizliğinin ağır hastalık riskini (wang skoru >10) yaklaşık 4 kat, yoğun bakım ihtiyacını yaklaşık 5 kat, O₂ desteği ihtiyacını ise yaklaşık 3 kat arttıran bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur.
6. D vitamini yetersizliğinin ASYE tanılı hastalarda hastanede yatış süresinin uzun olmasına neden olan bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur.
7. İnvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ile D vitamini seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
8. Hastalık ağırlık derecesi açısından değerlendirildiğinde (wang skoru, yoğun bakım ihtiyacı, O₂ desteği ihtiyacı, yatış süresi, İMV ihtiyacı) hafif hastalık grubunda medyan D vitamini değerlerinin yaklaşık 27 ng/ml olması kemik sağlığı için 20 ng/ml ve üstü değerler yeterli olurken solunum yolu enfeksiyonlarından korunma açısından daha yüksek 25 (OH) D vitamini değerlerinin daha etkili olacağını düşünmekteyiz.
9. Elde edilen sonuçlar ışığında bu çalışma; D vitamini yetersizliğinin ASYE tanısı ile yatarak tedavi gerektiren 2 yaş altı çocuklarda hastalık şiddetini ve seyrini ağırlaştıran önlenebilir bir risk faktörü olabileceğini gösteren bir çalışmadır.
10. Bu çalışma sonuçlarının benzer demografik ve sosyoekonomik özellikleri taşıyan bir kontrol grubu ile ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Van Lerberghe, W., The World Health Report 2005: Make every mother and child count. 2005: World Health Organization.
2. Murray, C., et al., The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources: Harvard Burden of Disease Unit. 2001.
3. Coates, B., L.E. Camarda, and D.M. Goodman, Wheezing in infants: bronchiolitis, in Nelson's Textbook of Pediatrics, 20th Edition. 2015, WB Saunders.
4. Henrickson, K.J. Viral pneumonia in children. in Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 1998. Elsevier.
5. Fitzgerald, D.A. and H.A. Kilham, Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. Medical journal of Australia, 2004. 180(8): p. 399.
6. Willson, D.F., et al., Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. The Journal of pediatrics, 2003. 143(5): p. 142-149.
7. Kesson, A.M., Respiratory virus infections. Paediatric respiratory reviews, 2007. 8(3): p. 240-248.
8. Brehm, J.M., et al., Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. 126(1): p. 52-58. e5.
9. Liu, P.T., et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science, 2006. 311(5768): p. 1770-1773.
10. Kendig, E.L., R.W. Wilmott, and V. Chernick, Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. 2012: Elsevier Health Sciences.
11. Wainwright, C., et al., A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. New England Journal of Medicine, 2003. 349(1): p. 27-35.

12. Plint, A.C., et al., Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(20): p. 2079-2089.
13. Aherne, W., et al., Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *Journal of clinical pathology*, 1970. 23(1): p. 7-18.
14. Meissner, H.C., Viral bronchiolitis in children. *New England Journal of Medicine*, 2016. 374(1): p. 62-72.
15. Florin, T.A., A.C. Plint, and J.J. Zorc, Viral bronchiolitis. *The Lancet*, 2017. 389(10065): p. 211-224.
16. Wang, E.E., B.J. Law, and D. Stephens, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *The Journal of pediatrics*, 1995. 126(2): p. 212-219.
17. Ralston, S.L., et al., Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014. 134(5): p. e1474-e1502.
18. Welliver, R. and J. Cherry, Bronchiolitis and infectious asthma. *Textbook of pediatric infectious diseases*, 1992. 5: p. 273-85.
19. Andrade, M.A., et al., Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics*, 1998. 101(4): p. 617-619.
20. Bordley, W.C., et al., Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2004. 158(2): p. 119-126.
21. Viswanathan, M., et al., Management of bronchiolitis in infants and children. *Evidence report/technology assessment 2003(69)*: p. 1.
22. Adcock, P.M., et al., Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 1997. 16(9): p. 842-846.
23. Doan, Q., et al., Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(9).
24. Coffin, S.E., Bronchiolitis: in-patient focus. *Pediatric Clinics*, 2005. 52(4): p. 1047-1057.

25. Landau, L., Bronchiolitis and asthma: are they related? *Thorax*, 1994. 49(4): p. 293.
26. Wiseman, N.E., The diagnosis of foreign body aspiration in childhood. *Journal of pediatric surgery*, 1984. 19(5): p. 531-535.
27. Hui, H., et al., Therapeutic experience from 1428 patients with pediatric tracheobronchial foreign body. *Journal of pediatric surgery*, 2008. 43(4): p. 718-721.
28. Yalçın, E., et al., Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2009. *Türk Toraks Dergisi*, 2009. 10: p. 5-9.
29. Kocabas, E., D. Ersöz, and F. Karakoç, Çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanısı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*, 2009. 10: p. 6-9.
30. Skjerven, H.O., et al., Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 2013. 368(24): p. 2286-2293.
31. Gadomski, A.M. and M.B. Scribani, Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2014(6).
32. Patel, H., S. Gouin, and R.W. Platt, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *The Journal of pediatrics*, 2003. 142(5): p. 509-514.
33. Cade, A., et al., Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Archives of disease in childhood*, 2000. 82(2): p. 126-130.
34. Blom, D.J., et al., Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(1).
35. Liu, F., et al., Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3).
36. Badgett, R.G., et al., A living systematic review of nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis in infants. *JAMA pediatrics*, 2015. 169(8): p. 788-789.
37. Osvald, E.C. and J.R. Clarke, NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 2016. 101(1): p. 46-48.

38. Kugelman, A., et al., Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. *The Journal of pediatrics*, 2013. 162(3): p. 640-642. e1.
39. Hanna, S., et al., Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatrica*, 2003. 92(4): p. 430-434.
40. de Klerk, A., Humidified high-flow nasal cannula: is it the new and improved CPAP? *Advances in neonatal care*, 2008. 8(2): p. 98-106.
41. Lee, J.H., et al., Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Medicine*, 2013. 39(2): p. 247-257.
42. Wing, R. and C.C. Armsby, Noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory illness. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 2015. 16(3): p. 154-161.
43. Abboud, P.A., et al., Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2012. 13(6): p. e343-e349.
44. Schuh, S., Update on management of bronchiolitis. *Current opinion in pediatrics*, 2011. 23(1): p. 110-114.
45. Caballero, M.T., F.P. Polack, and R.T. Stein, Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *Jornal de pediatria*, 2017. 93: p. 75-83.
46. Heikkilä, P., M. Renko, and M. Korppi, Hypertonic saline inhalations in bronchiolitis—A cumulative meta-analysis. *Pediatric pulmonology*, 2018. 53(2): p. 233-242.
47. Zhang, L., et al., Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(12).
48. Scott, J.A.G., et al., Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *The Journal of Clinical Investigation*, 2008. 118(4): p. 1291-1300.
49. Waghmare, A., et al., Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, 2013. 57(12): p. 1731-1741.

50. Alansari, K., et al., Monoclonal antibody treatment of RSV bronchiolitis in young infants: a randomized trial. *Pediatrics*, 2019. 143(3): p. e20182308.
51. Hemming, V., et al., Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987. 31(12): p. 1882-1886.
52. Rodriguez, W.J., et al., Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics*, 1997. 99(3): p. 454-461.
53. Liet, J.M., et al., Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(9).
54. i Figuls, M.R., et al., Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(2).
55. Willson, D.F., et al., Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *The Journal of pediatrics*, 2003. 143(5): p. 142-149.
56. Hall, C.B., et al., Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *The Journal of Pediatrics*, 1988. 113(2): p. 266-271.
57. Thorburn, K., et al., High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*, 2006. 61(7): p. 611-615.
58. Duttweiler, L., D. Nadal, and B. Frey, Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Archives of disease in childhood*, 2004. 89(12): p. 1155-1157.
59. Blanken, M.O., et al., Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, 2013. 368(19): p. 1791-1799.
60. Türk Neonatoloji Derneği., Palivizumab ile RSV Profilaksisi Önerileri. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2018: p. 1-5.
61. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017–2018. . *Pediatrics*, 2018. 141(1): p. e20173535.

62. Grohskopf, L.A., et al., Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019-2020 Influenza Season. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2019. 68(3): p. 1-21.
63. Ostapchuk, M., D.M. Roberts, and R. Haddy, Community-acquired pneumonia in infants and children. *American family physician*, 2004. 70: p. 899-908.
64. Stein, R.T. and P.J. Marostica, Community-acquired pneumonia. *Paediatric respiratory reviews*, 2006. 7: p. S136-S137.
65. Heath, P., Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatric respiratory reviews*, 2000. 1(1): p. 4-7.
66. Bradley, J.S., 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 Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 2011. 53(7): p. e25-e76.
67. Harris, M., et al., British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 2011. 66(Suppl 2): p. ii1-ii23.
68. Tablan, O.C., et al., Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infection Control&Hospital Epidemiology*, 1994. 15(9): p. 588-627.
69. Margolis, P. and A.M. Gadomski, Does this infant have pneumonia? *Jama*, 1998. 279(4): p. 308-313.
70. Mani, C.S., Acute pneumonia and its complications, in *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2017, Elsevier Inc. p. 234-237.
71. Jain, S., et al., Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(9): p. 835-845.
72. Hug, L., et al., Levels and trends in child mortality. Report 2019. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. 2019.
73. Boyer, K. and J. Cherry, Nonbacterial pneumonia. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: Saunders, 2004: p. 286-298.

74. McIntosh, K., Community-acquired pneumonia in children. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(6): p. 429-437.
75. Sinaniotis, C.A. and A.C. Sinaniotis, Community-acquired pneumonia in children. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2005. 11(3): p. 218-225.
76. Leventhal, J.M., Clinical predictors of pneumonia as a guide to ordering chest roentgenograms. *Clinical pediatrics*, 1982. 21(12): p. 730-734.
77. Tipple, M.A., M.O. Beem, and E.M. Saxon, Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics*, 1979. 63(2): p. 192-197.
78. Knapp, E.A., et al., The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and methods of a national observational disease registry. *Annals of the American Thoracic Society*, 2016. 13(7): p. 1173-1179.
79. Bachur, R., H. Perry, and M.B. Harper, Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Annals of emergency medicine*, 1999. 33(2): p. 166-173.
80. Gaisie, G., R. Dominguez, and L.W. Young, Comparison of AP supine vs PA upright methods of chest roentgenography in infants and young children. *Journal of the National Medical Association*, 1984. 76(2): p. 171.
81. Heaton, P. and K. Arthur, The utility of chest radiography in the follow-up of pneumonia. *The New Zealand medical journal*, 1998. 111(1072): p. 315-317.
82. Kuhn, J.P. and A.S. Brody, High-resolution CT of pediatric lung disease. *Radiologic Clinics*, 2002. 40(1): p. 89-110.
83. Shah, S.N., et al., Does this child have pneumonia?: the rational clinical examination systematic review. 2017. 318(5): p. 462-471.
84. Pereda, M.A., et al., Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2015. 135(4): p. 714-722.
85. Zar, H.J., S. Andronikou, and M.P. Nicol, Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ*, 2017. 358: p. j2739.
86. Barson, W.J., Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children. 2008. 16.
87. Gaston, B., Pneumonia. *Pediatr Rev*, 2002. 23(4): p. 132-40.

88. Kunyoshi, V., D.C. Cataneo, and A.J.M. Cataneo, Complicated pneumonias with empyema and/or pneumatocele in children. *Pediatric surgery international*, 2006. 22(2): p. 186-190.
89. Tagarro, A., et al., Hyponatremia in children with pneumonia rarely means SIADH. *Paediatrics&child health*, 2018. 23(7): p. e126-e133.
90. Harris, J.-A.S., et al., Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 1998. 17(10): p. 865-871.
91. Wubbel, L., et al., Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *The Pediatric infectious disease journal*, 1999. 18(2): p. 98-104.
92. Ambroggio, L., et al., Comparative effectiveness of beta-lactam vs. macrolide monotherapy in children with pneumonia diagnosed in the outpatient setting. *The Pediatric infectious disease journal*, 2015. 34(8): p. 839.
93. Jadavji, T., et al., A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Canadian Medical Association Journal*, 1997. 156(5): p. 703.
94. Khoshoo, V. and D. Edell, Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics*, 1999. 104(6): p. 1389-1390.
95. Paludo, C., et al., Chest physical therapy for children hospitalised with acute pneumonia: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2008. 63(9): p. 791-794.
96. Lukrafka, J.L., et al., Chest physiotherapy in paediatric patients hospitalised with community-acquired pneumonia: a randomised clinical trial. *Archives of disease in childhood*, 2012. 97(11): p. 967-971.
97. Liu, C., et al., Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical infectious diseases*, 2011. 52(3): p. e18-e55.
98. Sandora, T.J. and M.B. Harper, Pneumonia in hospitalized children. *Pediatric Clinics*, 2005. 52(4): p. 1059-1081.
99. Clark, C.E., et al., Asthma after childhood pneumonia: six year follow up study. *BMJ*, 2000. 320(7248): p. 1514-1516.

100. Kumar, J., et al., Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*, 2009. 124(3): p. e362.
101. Forrest, K.Y. and W.L. Stuhldreher, Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition research*, 2011. 31(1): p. 48-54.
102. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(7): p. 1911-1930.
103. Henderson, A., Vitamin D and the breastfed infant. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 2005. 34: p. 367-372.
104. Haddad, J.G., Vitamin D—solar rays, the Milky Way, or both?. *The New England Journal of Medicine*, 1992, Mass Medical Soc.
105. Terushkin, V., et al., Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010. 62(6): p. 929. e1-929. e9.
106. Dibble, J., P. Sheridan, and M. Losowsky, A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *QJM: An International Journal of Medicine*, 1984. 53(1): p. 119-134.
107. Nykjaer, A., et al., An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*, 1999. 96(4): p. 507-515.
108. Zierold, C., H.M. Darwish, and H.F. DeLuca, Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994. 91(3): p. 900-902.
109. van Driel, M., et al., Evidence that both 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *Journal of cellular biochemistry*, 2006. 99(3): p. 922-935.
110. Hewison, M., Vitamin D and immune function: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2012. 71(1): p. 50-61.
111. Christakos, S., et al., Vitamin D: metabolism. *Rheumatic Disease Clinics*, 2012. 38(1): p. 1-11.

112. Iida, K., et al., A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995. 92(13): p. 6112-6116.
113. Prié, D. and G. Friedlander, Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. 5(9): p. 1717-1722.
114. Del Valle, H.B., et al., *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. 2011: National Academies Press.
115. Özkan, B. and H.J.Ç.S.v.H.D. Döneray, vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. 2011. 54(2): p. 99-119.
116. Misra, M., et al., Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 2008. 122(2): p. 398-417.
117. Munns, C.F., et al., Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*, 2016. 85(2): p. 83-106.
118. Özkan, B. and H. Döneray, Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*, 2008. 4(5): p. 38-44.
119. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(3): p. 266-281.
120. Adams, J.S. and M. Hewison, Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2010. 95(2): p. 471-478.
121. Dimeloe, S., et al., Regulatory T cells, inflammation and the allergic response—the role of glucocorticoids and vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry&molecular biology*, 2010. 120(2-3): p. 86-95.
122. Prentice, A., Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition reviews*, 2008. 66(suppl_2): p. S153-S164.
123. Yim, S., et al., Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2007. 6(6): p. 403-410.
124. Najada, A.S., M.S. Habashneh, and M. Khader, The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2004. 50(6): p. 364-368.

125. Wayse, V., et al., Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *European journal of clinical nutrition*, 2004. 58(4): p. 563.
126. Karatekin, G., et al., Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European journal of clinical nutrition*, 2009. 63(4): p. 473.
127. Searing, D.A. and D.Y. Leung, Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunology&Allergy Clinics*, 2010. 30(3): p. 397-409.
128. Hughes, D. and R. Norton, Vitamin D and respiratory health. *Clinical Experimental Immunology*, 2009. 158(1): p. 20-25.
129. Mete, E. and Z. Akelma, Vitamin D: Solunumsal Hastalıklar ve Astım. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*, 2012. 8(2): p. 128-133.
130. Devereux, G., et al., Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *The American journal of clinical nutrition*, 2007. 85(3): p. 853-859.
131. Camargo Jr, C.A., et al., Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *The American journal of clinical nutrition*, 2007. 85(3): p. 788-795.
132. Roth, D., et al., Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *European journal of clinical nutrition*, 2009. 63(2): p. 297.
133. McNally, J.D., et al., Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatric pulmonology*, 2009. 44(10): p. 981-988.
134. Wang, E.E., et al., Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *American Review of Respiratory Disease*, 1992. 145(1): p. 106-109.
135. Wacker, M. and M.F. Holick, Vitamin D—effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013. 5(1): p. 111-148.
136. Hansdottir, S., et al., Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF- κ B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *The journal of immunology*, 2010. 184(2): p. 965-974.

137. Cannell, J., et al., Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology & Infection*, 2006. 134(6): p. 1129-1140.
138. Bellamy, R., et al., Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *The Journal of infectious diseases*, 1999. 179(3): p. 721-724.
139. Fuleihan, G.E.-H. and R. Vieth. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal health in children and adolescents. in *International Congress Series*. 2007. Elsevier.
140. Andıran, N., et al., Vitamin D deficiency in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2012. 4(1): p. 25.
141. Onal, H., et al., Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *European journal of nutrition*, 2010. 49(7): p. 395-400.
142. Özkan, B., et al., Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1999. 42: p. 389-396.
143. Hatun, S., et al., Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Archives of disease in childhood*, 2007. 92(4): p. 373-374.
144. Ozkan, B., et al., Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *European journal of pediatrics*, 2009. 168(1): p. 95-100.
145. Holick, M.F., Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition reviews*, 2008. 66(suppl_2): p. S182-S194.
146. Belderbos, M.E., et al., Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*, 2011. 127(6): p. e1513-e1520.
147. Salimpour, R., Rickets in Tehran. Study of 200 cases. *Archives of disease in childhood*, 1975. 50(1): p. 63-66.
148. Lubani, M., et al., Vitamin-D-deficiency rickets in Kuwait: the prevalence of a preventable disease. *Annals of tropical paediatrics*, 1989. 9(3): p. 134-139.
149. Muhe, L., et al., Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *The Lancet*, 1997. 349(9068): p. 1801-1804.

150. Roth, D., et al., Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatrica*, 2010. 99(3): p. 389-393.
151. Dinlen, N., et al., Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. 29(6): p. 928-932.
152. Mohamed, W.W. and M. Al-Shehri, Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *Journal of tropical pediatrics*, 2012. 59(1): p. 29-35.
153. Camargo, C.A., et al., Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*, 2011. 127(1): p. e180-e187.
154. Cebey-López, M., et al., Role of vitamin D in hospitalized children with lower tract acute respiratory infections. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2016. 62(3): p. 479-485.
155. Moreno-Solis, G., et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *European journal of pediatrics*, 2015. 174(3): p. 365-372.
156. Beigelman, A., et al., Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2014. 4(3): p. 182-188.
157. Vo, P., et al., Vitamin D status at the time of hospitalization for bronchiolitis and its association with disease severity. *The Journal of pediatrics*, 2018. 203: p. 416-422. e1.
158. Inamo, Y., et al., Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatrics International*, 2011. 53(2): p. 199-201.
159. Spedding, S., et al., Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients*, 2013. 5(12): p. 5127-5139.
160. Sabetta, J.R., et al., Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS one*, 2010. 5(6): p. e11088.

161. Kelly, D. and A. Coutts, Early nutrition and the development of immune function in the neonate. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2000. 59(2): p. 177-185.
162. Jain, L., et al., In vivo distribution of human milk leucocytes after ingestion by newborn baboons. *Archives of disease in childhood*, 1989. 64(7 Spec No): p. 930-933.
163. Rousset, F., et al., Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992. 89(5): p. 1890-1893.
164. Ogawa, J., et al., Role of transforming growth factor- β in breast milk for initiation of IgA production in newborn infants. *Early human development*, 2004. 77(1-2): p. 67-75.
165. Chantry, C.J., C.R. Howard, and P. Auinger, Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*, 2006. 117(2): p. 425-432.
166. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA). 2018, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara:Türkiye.(Son Erişim Tarihi 16.12.2019) Erişim adresi
http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/sonuclar_sunum.pdf
167. Binfield, A., et al., Are vitamin D levels affected by acute bacterial infections in children? *Journal of paediatrics and child health*, 2014. 50(8): p. 643-646.
168. Haugen, J., et al., 25-hydroxy-vitamin D concentration is not affected by severe or non-severe pneumonia, or inflammation, in young children. *Nutrients*, 2017. 9(1): p. 52.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 19.06.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	1 ay-24 ay Arası Yatarak Tedavi Gerektiren Alt Solunum Yolu Ekfeksiyonu Tanısı Alan Hastalarda, D Vitamini Düzeyinin Hastalığın Klinik Seyri Üzerine Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Tıbbi Farmakoloji
Dış. Tes. No: 2001/025

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 19.06.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

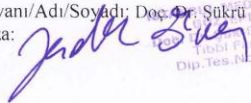
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	1 ay-24 ay Arası Yatarak Tedavi Gerektiren Alt Solunum Yolu Ekfeksiyonu Tanısı Alan Hastalarda, D Vitamini Düzeyinin Hastalığın Klinik Seyri Üzerine Etkisinin Araştırılması	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Asuman Kırıl			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0255	Tarih: 22.05.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şakir Sadık ÖNER

İmza:



T.C. S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Tıbbi Etik Kurulu
Dip. Tes. No: 2001/025