

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

AKUT VİRAL BRONŞİOLİTLİ HASTALARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE D VİTAMİNİ RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMİ

Dr. Cem Koray FIRAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

ZONGULDAK

2013

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

AKUT VİRAL BRONŞİOLİTLİ HASTALARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE D VİTAMİNİ RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMİ

Dr. Cem Koray FIRAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Akut Viral Bronşiolitli Hastalarda D-Vitamini Düzeyi ve D-Vitamini Reseptör Gen Polimorfizmi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Cem Koray FIRAT

Tez Savunma Tarihi: 15/11/2013

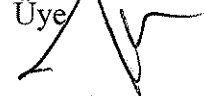
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

Üye


Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖRNEK

Üye


UYGUNDUR

15/01/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Doç. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ* başta olmak üzere *tüm değerli hocalarıma*,

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde ilgiyle yol gösteren hocam *Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN*'e,

Çalışma grubundaki hastaların tedavi ve izleminde büyük emeği geçen öğretim üyelerine, asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Tezime yardımcı ve destek olan *Sayın Doç. Dr. Cumhuri AYDEMİR*'e,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan *Sayın Doç. Dr. Murat CAN* başta olmak üzere tüm Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin genetik aşamasında yardımcı olan *Sayın Prof. Dr. Ahmet DURSUN* ve *Yrd. Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK* başta olmak üzere tüm Genetik laboratuvarı çalışanlarına,

Tezim için verilerin istatistiğinde yardımcı olan *Öğr. Gör. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL*'a,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, bu çalışmada yer alan tüm *çocuklara ve anne-babalarına*,

Beni şekillendiren ve bu günlere getiren başta ailem olmak üzere eğitimimde payı olan tüm kurum ve kişilere,

Uzaktan da olsalar sevgilerini ve desteklerini daima yanımda hissettiğim *sevgili annem ve kardeşime*, yıllar önce aramızdan ayrılan *babama*,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen, her zaman güler yüzüyle ve sevgisiyle destek olan eşim *Melek TOLUAY FIRAT*'a

Çok teşekkür ederim...

Dr. Cem Koray FIRAT

2013, Zonguldak

ÖZET

Fırat C.K. Akut Viral Bronşiolitli Hastalarda D Vitamini Düzeyi ve D Vitamini Reseptör Gen Polimorfizmi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi: Zonguldak, 2013.

Amaç: Akut viral bronşiolitli çocuklarda serum D vitamini düzeyleri ve gen polimorfizmlerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve D vitamininin rolünü araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubu Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk acil poliklinik ve çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde Haziran 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya 1 ay ile 2 yaş arasında klinik bulgular ile bronşiolit tanısı konularak hastaneye yatırılan veya ayaktan tedavi edilen 54 hasta ile aynı yaş grubunda daha önce bronşiolit geçirmemiş 55 sağlıklı gönüllü alındı. Her iki grupta HPLC yöntemiyle serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ve VDR geni *Fok I* polimorfizmi çalışıldı. Serum D vitamini düzeyini etkileyebilecek doğum öncesi, doğum sonrası ve çevresel risk faktörleri sorgulandı.

Bulgular: Çalışma grubunun % 63'ü (n=34), kontrol grubunun % 54,5'i (n=30) erkekti. Çalışma grubunun ortalama yaşı 10,5 (2-24) ay, kontrol grubunun ortalama yaşı 12 (2-23) ay idi. Her iki grupta yaş açısından istatistiksel fark saptanmadı. Çalışma grubunun ortalama serum 25 (OH) vitamin D düzeyi 21,3 (10,7-50,5) ng/ml saptandı. 21 olgunun serum 25 (OH) vitamin D düzeyi, D vitamininin yetersizlik sınırı olan 20 ng/ml'nin altında, bu gruptaki 6 olgunun serum düzeyi ise D vitamininin eksiklik sınırı olan 15 ng/ml'nin altında saptanırken kontrol grubunun ortalama serum 25 (OH) vitamin D düzeyi 38,1 (25,3- 61,1) ng/ml idi. Çalışma grubunun serum 25 (OH) vitamin D düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). Bronşiolit skoru ile serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Çalışma ve kontrol grupları arasında VDR geni *Fok I* polimorfizmi açısından fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda akut viral bronşiolit geçiren çocuklarda serum 25(OH) vitamin D düzeyinin düşük bulunması, D vitamininin önemli bir immün modülatör olduğunu ve eksikliğinin alt solunum yolu enfeksiyonları görülme sıklığını arttırabileceğini desteklemektedir. Düşük vitamin D düzeyleri bronşiolit ataklarının daha ağır geçmesine neden olmaktadır. VDR geni *Fok I* polimorfizmi ile bronşiolit ve serum 25 OH Vitamin D düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut bronşiolit, D vitamini, VDR gen polimorfizmi

ABSTRACT

Firat C.K. Vitamin D levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in patients with acute viral bronchiolitis, Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Pediatrics Thesis: Zonguldak, 2013.

Objective: Our aim was to investigate the role of vitamin D by comparing vitamin D levels and gene polymorphisms between children with acute viral bronchiolitis and control group.

Material and Methods: The study population were recruited from patients admitted to emergency clinic and children and child health clinics of Bulent Ecevit University Training and Research Hospital between June 2012 and June 2013. 54 children hospitalized or ambulatory treated with the diagnose of bronchiolitis and 55 healthy volunteers without a previous history of bronchiolitis between the ages of 1 month and 2 years were included in the study. In both groups, serum 25 (OH) vitamin D levels measured with HPLC and VDR gene Fok I polymorphisms were studied. Pre-natal, post-natal and environmental risk factors which may affect the serum levels of vitamin D were examined.

Results: 63% of the study group (n= 34) and 54.5% of control group (n= 30) were male. The median age of the study group was 10.5 (2-24) months and the median age of the control group was 12 (2-23) months. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age. Serum median 25- (OH) vitamin D level of study group was 21.3 (10.7 to 50.5) ng / ml. Serum 25 (OH) vitamin D levels were below 20 ng / ml in 21 cases which was the minimum acceptable level of vitamin D insufficiency. In 6 of these 21 cases, Vitamin D levels were below 15 ng / ml which was considered as vitamin D deficiency. Serum median 25 - (OH) vitamin D level of the control group was 38.1 (25.3 to 61.1) ng / ml. Serum 25 (OH) vitamin D level was statistically significantly lower in the study group than in control group (p <0.001). In both groups, median 25 (OH) vitamin D levels were within normal ranges. Statistically significant difference was detected between bronchiolitis score and serum 25 (OH) Vitamin D levels (p<0.001). There was no statistically significant difference of Fok I polymorphism of the VDR gene between the study and control group.

Conclusion: In our study, lower 25 (OH) vitamin D levels in children with acute viral bronchiolitis suggests that, vitamin D is an important immun modulator and in vitamin D deficiency, the incidence of lower tract infections may increase. Lower vitamin D levels causes more severe bronchiolitis scores. There was no statistically significant difference between Fok I polymorphism and bronchiolitis and serum 25 (OH) vitamin D levels.

Key words: Acute bronchiolitis, Vitamin D, VDR gene polymorphism

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bronşiolit Tanım	2
2.2. Etiyoloji	2
2.3. Bronşiolit Epidemiyoloji	3
2.4. Fیزیopatoloji	4
2.5. Klinik	6
2.6. Tanı.....	8
2.6.1. Laboratuvar Bulguları.....	8
2.6.2. Radyolojik Bulgular	9
2.7. Ayırıcı Tanı.....	9
2.8. Tedavi	11
2.8.1. Destek tedavisi	12
2.8.2. İlaç tedavisi	13
2.8.3. Profilaksi tedavisi	18
2.9. Doğal Seyir ve Prognoz.....	19
2.10. D vitamini	20
2.10.1. D vitamini kaynağı ve sentezi	20
2.10.2. D vitamini metabolizması	21
2.10.3. Vitamin D Reseptörü	23
2.10.4. D vitamini etkileri.....	26
2.10.4.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri	26
2.10.4.2. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri	27

2.10.4.3. D vitamini ve immün sistem	31
2.10.5. D vitamini düzeyleri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Grubu	34
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	35
3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	35
3.4. Kontrol Grubu	35
3.5. Çalışmanın İçeriği	35
3.6. Genetik Değerlendirme	38
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	39
3.8. Etik Onay ve Proje Desteği.....	40
4. BULGULAR	41
4.1. Araştırmanın Genel Özellikleri.....	41
4.2. Serum D Vitamini Düzeyleri	44
4.2.1. Serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri	44
4.2.2. Doğum ayı ve doğum mevsimine göre 25 (OH) Vitamin D düzeyleri	46
4.3. D Vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi.....	46
4.4. Hastaların Bronşiolit Skoru ve Atak Sayısı ile 25 (OH) Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki	47
4.5. VDR Gen Polimorfizmi.....	49
4.5.1. <i>Fok I</i> polimorfizmi	49
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	70
Ek 1: Etik Kurul Kararı	71
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	72
Ek 3: Takip Formu	80

KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	: Antidiüretik hormon
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
CD	: Cluster of Differentiation
DBP	: Vitamin D Bağlayıcı Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
FGF	: Fibroblast Growth Factor
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
hMPV	: Human Metapneumovirus
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
İ.v.	: İntravenöz
Kg	: Kilogram
LPS	: Lipopolisakkarid
LTB4	: Lökotrien B4
NK	: Natural Killer
Ng	: Nanogram
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
PTH	: Parathormon
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RXR	: Retinoik asit X reseptör
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virus
Th	: T Helper
TH	: Tonsiller Hipertrofi
TGF	: Transforming Growth Factor
U	: Ünite
UV	: Ultraviyole
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VDR	: Vitamin D Reseptörü
Tc	: T Sitotoksik

Th : T Helper
TXA2 : Tromboksan A2
25 (OH) : 25 hidroksi
1,25 (OH)2:1,25 dihidroksi

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Akut Bronşiolit tedavi şeması	18
Şekil 2: D vitamini metabolizması	23
Şekil 3: VDR'nin hedef dokudaki etki mekanizması	24
Şekil 4: Vitamin D Reseptörünün Yapısı.....	25
Şekil 5: VDR gen polimorfizm bölgeleri	25
Şekil 6: Çalışma Akış Şeması	34
Şekil 7: VDR Fok I gen polimorfizmi	39
Şekil 8: Grupların yaş ortalaması	41
Şekil 9: Grupların yaşlara göre dağılımı	42
Şekil 10: Serum 25-(OH) D vitamin düzeyleri	45

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Bronşiolit etiyojisinde yer alan mikrobiyolojik etkenler	2
Tablo 2: Bronşiolitte Klinik Skorumla.....	7
Tablo 3: Hışılı nedenleri	11
Tablo 4: D vitamini eksikliği, D vitamini reseptör yokluğu durumlarında ve farmakolojik dozda aktif D vitamini uygulamasının immün sistem üzerine etkileri.	29
Tablo 5: Aktif D vitaminin deneysel ve insanlardaki hastalık durumlarında muhtemel etkileri.	30
Tablo 6: İnsanlarda immün aracılıklı hastalıklarda aktif D vitamini tedavisi.	30
Tablo 7: 25 (OH) vitamin D düzeyine göre D vitamin durumu (146).....	33
Tablo 8: Grupların genel özellikleri.....	43
Tablo 9: Grupların serum 25 (OH) Vitamin D, Kalsiyum, Fosfor ve Alkalen Fosfataz düzeyleri	45
Tablo 10: Grupların serum 25 (OH) Vitamin D'nin eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik sınırına göre dağılımı	45
Tablo 11: D vitamini düzeyini etkileyen faktörler	47
Tablo 12: Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ve bronşiolit skoru	48
Tablo 13: Bronşiolit skoru ve yeterlilik düzeyindeki 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki.....	48
Tablo 14: Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ve atak sayısı	48
Tablo 15: Gruplar arasında <i>Fok I</i> polimorfizminin karşılaştırılması.....	49
Tablo 16: <i>Fok I</i> polimorfizmi ve tekrar sayısı.....	49
Tablo 17: <i>Fok I</i> polimorfizmi ve yeterlilik düzeyindeki 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki.....	50
Tablo 18: <i>Fok I</i> polimorfizmi ve bronşiolit skoru arasındaki ilişki.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiolit, iki yaşından küçük çocuklarda hastaneye en sık başvuru nedeni olan alt solunum yolu enfeksiyonu olup; hızlı solunum, göğüste çekilme ve hışıltılı solunum ile karakterizedir (1-3). *Respiratuar sinsityal virüs* (RSV) olguların % 50-80'inden sorumlu etken olup daha az sıklıkla *Parainfluenza virüs*, *Adenovirüs*, *human Metapneumovirüs* (hMPV), *Rhinovirüsler*, *İnfluenza virüs* ve *Mycoplasma pneumoniae* sorumlu tutulmaktadır. Görülme sıklığı mevsimlere göre değişmekle birlikte, özellikle kış aylarında ve ilkbahar başlarında pik yapmaktadır (4-6). İki yaşın altında bronşiolit geçiren bebeklerin yaklaşık % 90'ı hafif geçirmesine rağmen, sadece % 10'unda ağır bronşiolit görülmektedir. Hastalığın yaşamın ilk 6 haftasında görülmesi, prematüre doğum, kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, nörolojik hastalık ve immün yetmezlik ağır bronşiolit için risk grupları olmakla birlikte birçok hastada eşlik eden risk faktörlerinin bulunmaması ağır hastalığa yatkınlık yaratabilecek başka faktörlerin varlığını düşündürmektedir (7,8).

D vitamini, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. D vitamininin bağışıklık sistemi ile yakın ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. RSV'nin, özellikle kış ve bahar ayları gibi D vitaminin düşük olduğu dönemlerde artmış insidansı D vitamini düzeyi ile bronşiolit sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştü ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır (10-12). Vitamin D'nin yeterli fonksiyon göstermesi için sadece serum 25 (OH) Vit D konsantrasyonu yeterli olmamakta, bunun dışında başka faktörlerde rol oynamaktadır. Aktif vitamin D'nin biyolojik fonksiyonunu göstermesine transkripsiyon faktörü ile aktive edilen bir ligand olan vitamin D reseptörü (VDR) aracılık etmektedir. VDR geni üzerindeki çalışmalarda birçok polimorfizm saptanmıştır. Sıklıkla çalışılanlar *Fok I*, *Bsm*, *Apa* ve *Taq* polimorfizmleridir. Bu polimorfizmler ile örneğin kemik, böbrek, diabet gibi hastalıklar arasında ilişki araştırılmıştır (13).

Bu çalışmada akut bronşiolit ile serum vitamin D düzeyleri ve fok1 vitamin D reseptör gen polimorfizmi arasında bir ilişki olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşiolit Tanım

Akut bronşiolit, bronşiyollerin inflamatuvar obstrüksiyonundan kaynaklanan ve özellikle süt çocuklarında sık rastlanan alt solunum yollarının enfeksiyonudur. Akut bronşiolit klinik bir tanı olup, genellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda ve özellikle de 3-6 ay arası erkek çocuklarda daha sık görülür. Bir yaşından küçük tüm bebeklerin yaklaşık %2-3'ü mevsimsel salgın sırasında bronşiolit nedeni ile hastaneye başvurmaktadır. Birçok yerde bebeklerin hastaneye yatış nedenlerinin başında gelmektedir (14-16).

2.2. Etiyoloji

Akut bronşiolitli çocukların büyük çoğunluğunda etken RSV'dir. Diğer sık görülen viral etkenler *Parainfluenza virus tip 3* ve hMPV dir. Daha nadir görülen etkenler ise *Adenovirus*, *Parainfluenza virus tip 1-2*, *Rhinoviruses*, *Influenza virus* ve *Mycoplasma pneumoniae*'dir. Bronşiolite neden olan ajanların rölatif sıklığı Tablo 1'de görülmektedir (4).

Tablo 1: Bronşiolit etiolojisinde yer alan mikrobiyolojik etkenler

Bronşiolit etkenleri	Görülme sıklığı
Respiratuvar sinsityal virüs	++++
Human metapneumovirus	++
Parainfluenza virüs 3	++
Parainfluenza virüs 1	+
Parainfluenza virüs 2	+
Adenovirüs	+
Influenza virüs (A-B)	+
Mycoplasma pneumoniae	+
Enterovirüs	+
Rinovirüs	+

2.3. Bronşiolit Epidemiyoloji

Bronşiolit genellikle sporadiktir, bazen epidemiler şeklinde görülebilir (9). Bronşiolitin epidemiyolojik özellikleri RSV'ninkine paralellik gösterir. RSV'ye bağlı bronşiolitin mevsimsel özelliği çok belirgindir ve yıllık epidemiler şeklinde ortaya çıkar. RSV'ye bağlı epidemiler; ılık iklimlerde, geç sonbaharda başlar ve ilkbahar ortalarına kadar devam eder. Kış ve ilkbaharda özellikle de ocak, şubat ve mart aylarında en fazla gözlemlenir. Parainfluenzaya bağlı salgınlar sonbaharda daha sık görülür (4, 17,18).

Yapılan çalışmalarda RSV epidemisi sırasında başka nedenlerle hastaneye yatan bebeklerin % 45'inin RSV enfeksiyonuna yakalandıkları gösterilmiştir. Aynı zamanda hastanede kalış süresi arttıkça bulaş riskide artmaktadır (19).

RSV de nazal sekresyonla yayılım, semptomların başlamasından sonra 6 günle 21 gün arasında değişir ve inkübasyon periyodu 2-5 gündür (20). RSV bronşioliti salgınları sırasında etkilediği bölgenin yaklaşık yarısı enfekte olmaktadır. Enfekte olan ailelerin tüm bireylerinde sekonder atak hızı yüzde 27 iken, bebeklerde bu oran yüzde 44'e çıkmaktadır. Yine bronşiolit salgınları sırasında hastanede bulunan çocukların yaklaşık üçte biri enfekte olmakta ve bu oran hastanede yatış süresi uzadıkça artmaktadır (21). El yıkama ve koruyucu eldiven ve giysiler nozokomial yayılımı azaltır (19).

Son 10 yılda RSV'ye bağlı bronşiolitlerin hastaneye yatışlarında artış olduğu bildirilmektedir. Bu artışın nedeni günlük bakım ünitelerinde (kreş vb.) kalan çocukların artması, hastaneye yatış kriterlerinin değişmesi ve şiddetli RSV ilişkili hastalık riski altındaki prematüre bebeklerin sayısı artmış olması olabilir (1). Hastaneye yatış oranları artmasına rağmen bronşiolitli hastalarda mortalite azalmıştır (20).

Sanayileşmiş şehirlerde yaşayanlarda normal şehir ve kırsal kesimde yaşayanlara göre bronşiolit nedeni ile hastaneye yatış daha fazladır (21).

Erkek çocuklarda hava yollarının çapı kız çocuklardan daha dar olması nedeni ile bronşiolit erkeklerde hem daha sık, hem de daha ağır seyretmektedir (22).

Hastalığın yaşamın ilk 6 haftasında görülmesi, prematüre doğum öyküsü, kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, nörolojik hastalık ve immün

yetmezlik ağır bronşiolit için risk gruplarıdır (8). Ayrıca IL-10 gen polimorfizminin şiddetli hastalık ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (23).

Virüsler en sık damlacık enfeksiyonu ile bulaşmakla birlikte kontamine eşya veya ellerden bulaşabilir. Korunmak için süt çocuklarını çok kişi ile temas ettirmemek, el yıkamak ve diğer hijyen kurallarına uymak gerekir (14). Gözler ve burun RSV için temel giriş bölgeleri olup ev içi bulaşma oranının % 45'lere vardığı belirtilmektedir (24).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarında RSV bronşioliti nedeni ile hastaneye yatış daha fazla saptanmıştır. Sosyoekonomik durumu kötü ailelerde anne sütü ile besleme sıklığının düşük olması bunun nedenlerinden birisidir. Anne sütünün ilk 4 ayda bronşiolite karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Anne sütü koruyuculuğu, kızlarda erkeklere göre daha fazladır. Gelir düzeyi düşük ailelerin çocuklarındaki eksik aşılanma da RSV'nin erken yaşlarda görülmesine ve daha ciddi seyretmesine neden olmaktadır (25).

Evde yaşayan sayısının fazla olması ve kreşe gitmek, daha sık ve daha fazla viral yüke maruz kalınması nedeni ile alt solunum yolu enfeksiyonu riskini artırır (26).

Yüksek konsantrasyonda plasentadan geçen antikolların özellikle bazı koruyucu etkileri vardır ve bu yaşamın ilk 4-6 haftasında ciddi enfeksiyonların az görülmesinin önemli bir nedenidir (27).

Sigara içen annelerin çocukları veya pasif sigara içimine maruz kalan süt çocuklarının solunum yolu enfeksiyonları açısından daha fazla risk taşıdıkları gösterilmiştir. Annenin gebeliği sırasında sigara içmesi, bebeğinin solunum yollarının daha dar olmasına neden olmaktadır (28).

2.4. Fیزیopatoloji

Bronşiolit, viral patojenle oluşan hücresel hasar ile konakçının immün cevabının oluşturduğu hasar arasındaki dengenin sonucudur. Bronşiolitte ilk olay, enfekte kişilerden kapalı ortama salınan ve havada asılı bulunan enfeksiyon etkeni viral damlacıkların hava yolu ile alınması ya da kontamine eşyalara veya sekresyonlara dokunma ile ağız ya da burun yolu ile alınmasıdır. Bunu nazofarengial epitel hücrelerinin virüs tarafından invazyonu izler ve virus alt solunum yollarına yayılır. Epitel

hücrelerinde viral replikasyonu takiben enflamatuar mediyatör salınımı başlar. Virusun alveoler makrofajları ve nötrofilleri uyarması ile TXA2 ve LTB4 salınımı sonucu bronkokonstrüksiyon ve kemotaksis oluşmasına neden olur. Bir viral hastalık esnasında oluşan bronkokonstrüksiyonun derecesi kişiler arasında farklılık gösterir (2, 29).

Özellikle RSV bronşioliti patogeneğinde Th2 aracılı yanıtların rol oynadığı, Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ün serumda, periferik mononükleer hücrelerde, nazal yıkama sıvılarında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (30,31).

Daha sonra solunum yolu epitel hücrelerinin nekrozu ve siliyalı epitel hücrelerinin yıkımı izler. Dejenere olan siliyalı epitel hücrelerinin sekresyonları taşıma fonksiyonunun bozulması nedeni ile lümen içi sekresyonlar birikir. Kısmi solunum yolu obstrüksiyonu havalanma fazlalığıyla, tam tıkanmalar ise atelektazi ile sonuçlanır (25, 32).

RSV bronşioliti sırasında, doğuştan bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olan sürfaktan protein A seviyesi düşmektedir (33).

Erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda solunum sorunlarının gelişimini kolaylaştırıcı bazı etmenler vardır. Bu etmenler arasında; çocuklarda erişkinlere göre üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşiyoller ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması, kollateral ventilasyonda önemli olan kohn deliklerinin bebeklerde sayıca az olması, çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketimlerinin daha yüksek olması sayılabilir (5, 32).

Bronşiolitli çocuklar etkenlere göre hafif fark olmakla birlikte genellikle viral ajanları bir hafta saçarlar. Bu süre 3-4 haftaya uzayabilir. Özellikle immün yetersizliği olan çocuklar, uzun süre veya aralıklı olarak viral ajanları yayabilirler (1).

Bronşiolitin düzelme döneminde, solunum yolu epiteli 3-4 günde rejenere olur; fakat bazen bu süre bir kaç haftaya kadar uzayabilir. Siliyalar 15. gün civarında yeniden görünmeye başlar. Sonuçta mukus tıkaçları makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. İlave olarak salgı bezlerinin boyutlarında artış, goblet hücrelerinde artış ve kaslarda hipertrofi görülebilir (26).

RSV primer enfeksiyonu kalıcı bağışıklık sağlamamakla birlikte sonraki enfeksiyonların daha hafif geçirilmesini sağlar. Sekretuar antikorlar ÜSYE'ye karşı

koruma sağlarken serumda dolaşan antikorların enfeksiyondan koruduğu ve alt solunum yoluna ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir (18).

Sıçanlarda yapılan benzer bir çalışmada; formalin ile inaktive edilmiş virüs verilen sıçanlarda, primer ve sekonder enfeksiyonu olan hayvanlarda görülen lezyonlara ek olarak alveolit ve peribronşiolit gibi ciddi lezyonların geliştiği görülmüştür (34).

Waris ve arkadaşları ağır RSV bronşiolitinde T hücrelerinin önemini göstermişlerdir. Formalin ile inaktive edilmiş aşı verilen farelerde, Th2 tip sitokin artışı olup artmış inflamasyon ile sonuçlanırken; canlı RSV ile karşılaşma Th1 tip sitokin artışı ve ağır hastalığın önlenmesi ile sonuçlanmıştır (35).

2.5. Klinik

Genellikle burun akıntısı ile başlar, kuru ve keskin bir öksürük ortaya çıkar. Ardından solunum sıkıntısı ve beslenme zorluğu görülür. Fizik muayenede; takipne, hışıltı, interkostal ve subkostal çekilmeler, dinlemekle sibilan ronküsler ve ince raller ve akciğerde aşırı havalanma bulguları (sternumun öne doğru çıkması, hepatomegali) saptanır. Daha ağır olgularda siyanoz ve taşikardi görülebilir (36).

Hastaların çoğunluğu, hastalığın başladığı hafta içinde hafif solunum yolu hastalığı olan daha büyük ocuk veya erişkinler ile temas etmiştir. Bebeklerde ilk olarak seröz vasıfta burun akıntısı ve hapşırığın olduğu hafif bir st solunum yolu enfeksiyonu tablosu görülür. Bulgular birkaç gün sürer, iştah azalır. Ateş 38.5-39°C olabilir. Paroksizmal hışıltı, öksürük, dispne ve irritabilite ile karakterize solunum sıkıntısı belirir. Hızlı solunumdan dolayı bebeğin beslenmesi güçleşir. Semptomlar iki-üç günde pik yapar, eğer hastalık hafif ise, bu semptomlar daha fazla ilerlemez ve 7-10 gün içerisinde giderek azalır, ancak öksürük iki-üç hafta devam edebilir. Ağır hastalarda, semptomlar birkaç saatte belirginleşebilir. Kusma ve ishal gibi diğer sistemik bulgular genelde yoktur (37).

Solunum sayısı 60-80/dk olduğunda, hava açlığı ve siyanoz olabilir. Yardımcı solunum kaslarının çalışması sonucu burun kanatlarının solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler gözlenir. Akciğerlerdeki aşırı havalanma, karaciğer ve dalağı aşağı doğru iter ve kostal sınırdan itibaren palpabl hale getirir. İnspirasyon sonunda

ve ekspirasyon başında ince raller duyulabilir. Solunumun ekspiryum fazı uzar, hışıltı duyulur. Bronşiollerdeki obstruksiyon tama yakınsa solunum sesleri güçlkle duyulur (37).

Apne; bronşiolitin bir özelliği olarak, özellikle çok küçük bebeklerde ve prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilir. Apne non-obstrüktif ve derin uykuda görülen santral apnedir. Apne, nadiren birkaç günden daha fazla sürer ve bunların yaklaşık % 10'u entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirir (38).

Tedavi edilmemiş ağır hastalarda siyanoz, progresif hipoksemi ve ölüm gelişebilir. Konjunktivit, farenjit, otitis media gibi ilave enfeksiyon bulguları görülebilir. Solunum sistemi dışında RSV bronşiolitinde nadiren myokardit, supraventriküler ve ventriküler aritmi, artmış troponin seviyesi, fokal ya da jeneralize nöbet, hiponatremi ve uygunsuz ADH (Antidiüretik hormon) sendromu görülebilir (39,40).

Şiddetli bronşiolit için risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, 3 ayın altındaki bebekler, kardiopulmoner hastalıklar, immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar ve bazı nöromüsküler hastalıklar gibi tıbbi durumları içerir. Pulse oksimetre ile O₂ saturasyonunun % 95'in altında olması ağır hastalığa gidişin güvenilir objektif bir göstergesidir (18).

Hastalık şiddetinin ve tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmek için genel durumu, dakika solunum sayısı (DSS), hışıltı ve çekilmeleri dikkate alan bir skorlama sistemi kullanılır (Tablo 2). Apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır kabul edilir. Bu skorlama sistemi hem hastalığın şiddetini belirlemede, hem de tedaviyi planlamada önemlidir (3).

Tablo 2: Bronşiolitte Klinik Skorlama

	0	1	2	3
DSS	<30	30-45	45-60	>60
Hışıltı	Yok	Ekspiryumda stetoskopla	Ekspiryumda stetoskopsuz	İnspiryum ve expiryumda
Çekilme	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun kanadı solunumu
Genel Durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz ve beslenmede azalma	Bilinç değişikliği, beslenememe

Bu skorlama sistemine göre;

Hafif hastalık (1-3): Hastada DSS 45'in altında, ronküsler sadece stetoskopl ve ekspiryum sonunda duyulabilir, retraksiyon yoktur.

Orta hastalık (4-8): Hastada DSS 45-60, hışıltı stetoskopsuz ekspiryumda duyulabilir. Hastada retraksiyon vardır, siyanoz yoktur.

Ağır Hastalık (9-12): Hastada DSS 60'ın üstündedir, stetoskopsuz duyulabilen hışıltı vardır. Hastada siyanoz, dehidratasyon ve ciddi solunum sıkıntısı vardır. Hastada apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır olarak kabul edilir.

2.6. Tanı

Bronşiolit tanısı klinik bulgular ile konur. Tanı yaş, mevsim ilişkisi ve fizik muayene bulgularına dayanır. Hekim tanı koyarken öykü ve fizik muayene ile hastalığın şiddetini de belirlemelidir (2).

Sıfır-iki yaş arası çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olması (burun akıntısı/tıkanıklığı, öksürük, ateş), alt solunum yolu enfeksiyonu dinleme bulgularının olması (hışıltı, ronküs, ekspiryumda uzama) ve artmış solunum eforunu gösteren bulgulardan en az birinin olması (takipne, interkostal çekilme, suprasternal çekilme) bronşiolit tanısını desteklerken, yaşın büyük olması, kreptan rallerin duyulması, tekrarlayan hışıltı öyküsü, egzama varlığı ve ailede atopinin bulunması akut bronşiolit tanısından uzaklaştırır (16).

Bronşiolitli çocuklarda pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunun ölçümünün yararlı olduğu kanıtlanmamış olsada hastanın değerlendirilmesinin rutin bir parçası olarak görülmekte ve hipoksinin saptanması hastaneye yatış endikasyonu olarak kabul edilmektedir (15).

2.6.1. Laboratuvar Bulguları

Bronşiolit düşünülen hastalarda tam kan sayımı, akciğer grafisi, serolojik inceleme ve viral izolasyon çalışmalarının hastalığın tanısı, ciddiyeti, tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz tahmini üzerinde anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ağır bronşiolit olgularında veya beklenmedik klinik seyir gösteren

olgular dışında laboratuvar tetkiki yapılması önerilmemektedir (41). Beyaz küre sayısı, genelde normal sınırlardadır. Viral enfeksiyonların seyrinde görülebilen lenfopeni nadirdir (42).

Klinik ve radyolojik olarak akut bronşiolit düşünülen hastalarda etkenin gösterilmesi için rutin serolojik incelemeler ve virüs izolasyonu yapılması önerilmemekle birlikte epidemiyolojik çalışma amacıyla yapılabilmektedir.

Bronşiolitte viral etkenin saptanması için, virüs antijenlerinin direkt tespiti, serolojik testler, hücre kültürü ve PCR kullanılmaktadır. Hastalık her ne kadar alt solunum yollarında sınırlı kalmış gibi görünse de, nazofarengial sekresyonlar iyi bir tanısal örnektir. Nazofarengial örnekler aspirasyon veya sürüntü şeklinde alınabilir (18).

2.6.2. Radyolojik Bulgular

Ağır bronşiolitli olgular ve beklenmedik klinik seyir gösteren hastalar dışında akciğer grafisi rutin olarak önerilmez. Bronşiolit nedeni ile yatan çocuklarda da rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir. Hastalıktan beklenen düzelme olmadığında veya başka bir tanıdan şüphelenildiği durumlarda akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir.

Bronşiolitli çocukların akciğer grafisinde sıklıkla her iki akciğerde havalanma fazlalığı (yedi kostadan daha fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diafragma düzleşmesi, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal aralıkta artış) peribronşiyal infiltrasyonlar ve yama tarzı atelektazi gibi nonspesifik bulgular vardır. Bu bulgular ile hastalığın şiddeti arasında ilişki saptanamamıştır (2, 3, 15).

2.7. Ayırıcı Tanı

Bronşiolit, başta yabancı cisim aspirasyonu, astım ve kistik fibrozis olmak üzere hışıltı ile birlikte seyreden pek çok hastalıkla karışabilmektedir. Tüm hışıltı yapan nedenler bronşiolit ayırıcı tanısında düşünülmelidir (43).

İyi bir öykü alınıp fizik muayene ve laboratuvar bulgularının dikkatli değerlendirilmesi ile tanıya büyük ölçüde ulaşılabilmektedir. Ayırıcı tanı için, ilk olarak solunum sıkıntısının alt solunum yolundan mı yoksa üst solunum yolundan mı kaynaklandığını tespit etmek gerekmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonlarında

inspiratuvar zorlukla beraber burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler ve stridor da gözlenebilirken; alt solunum yolu tıkanmalarının başlıca bulguları hışıltı, burun kanadı solunumu ile göğüs çekilmeleri olup bunlar daha ileri dönemlerde görülmektedir (42,44).

Akut bronşiolit kliniği ile en çok karışan klinik tablo astım atağıdır. Özellikle ilk bronşiolit atağında bu ayrımı yapmak zor olmakla birlikte; tekrarlayan hışıltı atakları, ailede astım ve atopi öyküsü varlığı, öncesinde viral enfeksiyon bulgularının olmaması, eozinofili varlığı ve bronkodilatör tedaviye iyi yanıt alınması astım tanısını kuvvetle desteklemektedir (5).

Akut gelişen hışıltı nedenlerinde öncelikle yabancı cisim aspirasyonu düşünülmekle birlikte; larengotrakeobronşit ve bakteriyel trakeit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kilo alamama, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, fizik muayenede çomak parmağı olan hastalarda ayırıcı tanıda kistik fibrozis, beslenme sırasında hışıltısı artan ve kusması olan hastalarda gastroözofageal reflü, semptomların şiddeti pozisyon ile değişiklik gösteriyorsa trakeo/bronkomalazi ve vasküler ring ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tablo 3: Hışıltı nedenleri

AKUT HIŞILTI	KRONİK YA DA TEKRARLAYAN HIŞILTI
Astım	<i>1-Yapısal anormallik</i>
Bronşit	Trakeo/bronkomalazi
Larengotrakeobronşit	Vasküler ring
Bakteriyel trakeit	Trakeal stenoz/veb
Yabancı cisim aspirasyonu	Kistik lezyon/kitle
	Tümör/lenfadenopati
	Kardiyomegali
	<i>2-Fonksiyonel anormallikler</i>
	Astım
	Gastroözofageal reflü
	Tekrarlayan aspirasyon
	Kistik fibrozis
	İmmün yetmezlik
	Primer silier diskinezi
	Bronkopulmoner displazi
	Yabancı cisim aspirasyonu
	Bronşiolitis obliterans
	Pulmoner ödem
	Vokal kord disfonksiyonu
	İntertisyel akciğer hastalığı

2.8. Tedavi

Hafif bronşiolitli süt çocuklarının çoğuna tedavi gerekmez ya da ayaktan tedavi edilebilir. Orta ve ağır akut bronşiolit tedavisi destekleyici, spesifik, ve profilaktik tedavi şekillerini içerir. Akut bronşiolit tedavisinde temel yaklaşım, hastalığın şiddeti ne olursa olsun oksijenizasyon ve hidrasyonun sağlanması, hastalığın şiddetinin ve komplikasyonların yakın bir şekilde izlenip tedavi edilmesidir. Şimdiye kadar hastanede ya da yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltmış olduğu gösterilen hastalığa özgü bir tedavi bulunamamıştır (16,45).

Bronşiolit hastalarının büyük bir kısmı ayaktan tedavi edilir. Orta-ağır dereceli bronşiolitler, 3 aydan küçük bebekler ve 1 yaşın altında olanlar (gestasyonel yaşı 34 haftadan küçük) hastaneye sevki gerektirir (2,46). Orta derecede hastalığı

olan bebekler poliklinikte veya acil polikliniğinde ayaktan tedavi ile izlenebilir. Bronşiolit skoru 3 ve altına düşenler eve gönderilir, düzelme yoksa hastaneye yatırılması gerekir. Ayrıca radyolojik olarak atelettazinin varlığı, altta yatan doğumsal kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis vb. hastalık olması ve ciddi hastalık varlığı (apne, siyanoz, solunum sıkıntısı, bradikardi, taşikardi, toksik görünüm, ağızdan beslenememe) hastaneye yatışı gerektirir (5).

2.8.1. Destek tedavisi

Hafif bronşiolitli süt çocuklarının çoğuna tedavi gerekmez ya da ayaktan tedavi edilebilir. Ayaktan tedavi edilen hastaların yakınlarına hastalık hakkında bilgi verilmeli, klinik bozulmanın belirti ve bulguları anlatılıp, bunlar görüldüğünde tekrar değerlendirilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Bronşiolit bulaşıcılığı yüksek bir hastalık olduğu için aileye gerekli önlemler anlatılmalı, çocuk olabildiğince izole tutulmalıdır. Solunum yollarına iritan etkileri nedeni ile evde sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır (1).

Tedavide amaç hidrasyonun ve oksijenizasyonun sağlanması, komplikasyonlar açısından bebeğin izlenmesidir. Bronşiolitin büyük bir kısmının viral nedeni olması ve ciddi bakteriyel enfeksiyonun çok nadir görülmesi nedeni ile rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir; ancak antibiyotikler eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon klinik ve laboratuvar bulgularının varlığında kullanılabilir. Soğuk buhar tedavisi, iritan bir etki yaparak refleks bronkokonstriksiyona yol açacağından uygulanmaz. Göğüs fizyoterapisinin önceden sağlıklı süt çocuklarında fayda vermediği gözlenmiştir. Aşırı fizyoterapi küçük, dispneik süt çocuklarında zararlı olabilir, öksürük kesici ve mukolitik ilaçlar önerilmez (16, 44-48).

Hastaneye yatırılan hastalarda solunum sayısı artıyor, oksijen almasına rağmen SpO₂ % 90'nın altına düşüyorsa ve beslenirken solunum sıkıntısı artıyorsa beslenmeye ara verilmelidir. RSV bronşiolitli bebeklerde, 2-4 hafta süren geçici bir yutma disfonksiyonu olduğu için bu süre boyunca koyulaştırılmış kıvamlı mamalarla besleme aspirasyon riskini azaltır (49).

Oksijen gereksinimi:

Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde ve izleminde oksijen saturasyonunun izlenmesi gerekmektedir. İzlem, ülkemizde de pek çok yerde yaygın olarak kullanılan nabız oksimetresi ile yapılabilir. Oksijen saturasyonunun %93'ün üzerinde tutulması önerilmektedir. Böylece doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısının artması önlenmiş olur. Bu amaçla nemlendirilmiş oksijen nazal kanülle (maksimum akım hızı 2 L/dakika) ya da maske ile (minimum akım hızı 4 L/dakika) verilebilir. Beslenmesi de iyi olan bir bebekte oksijen saturasyonunun oda havasında %93'ün üzerinde seyretmesi taburcu olması için yeterlidir (46,50,51).

2.8.2. İlaç tedavisi

a) Bronkodilatörler

Akut bronşiolitte bronkodilatör tedavinin yeri tartışmalıdır. Akut bronşiolitte semptomlar astıma benzediği için çoğu zaman bronkodilatörler tedavide kullanılan ilk ilaç olmaktadır. İnhalasyon bronkodilatör tedavisinin bronşiolitte etkinliği üzerine çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen rutin kullanımı ile ilgili öneriler değişiklik göstermektedir. Bazı araştırmacılar, hava yolu obstrüksiyonunun primer olarak bronşiyollerdeki hücresel artık nedeniyle oluştuğuna ve bu nedenle bronkodilatörlerin klinik seyir üzerinde az etkisi olduğuna inanırken; diğerleri bronkodilatörlerin kullanımının ekspiratuvar akımı iyileştirdiğine inanmaktadırlar (52). Farklı klinik ağırlıkta bronşiolitli hastalar üzerinde yapılan çok sayıda çalışma olmakla birlikte oral ya da inhale bronkodilatör kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir (53). Bronşiolitte inhale bronkodilatör (salbutamol) kullanımının klinik skorda, oksijenizasyonda, hastaneye yatış oranında ve hastanede kalış süresinde fark yaratmadığı; ancak ayaktan izlenen ve kısa süreli değerlendirilen hastalarda klinik skor ve oksimetrede hafif anlamlı fark olduğu bulunmuştur (54).

Nebulize salbutamolün etkin kullanımını araştıran bir çalışmada ise ^{99m}Tc işaretli salbutamol verilen hastalarda ilacın büyük bir kısmının üst solunum yollarında tutulduğu ancak % 1,5 'lik kısmının akciğere ulaştığı gösterilmiştir (55).

Tartışmalı olan bir başka konu da hangi bronkodilatörün daha etkin olduğudur. Plasebo ve salbutamol ile epinefrin etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü bir

çalışmada sadece ayaktan izlenen kısa süreli değerlendirilen hastalarda klinik skor oksijen saturasyonu, kalp ve solunum hızı açısından epinefrin daha üstün bulunmuş; ancak epinefrin tedavisinin akut bronşiolit yönetimindeki faydalarının tam olarak anlaşılabilmesi için geniş, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (56). Yine benzer bir çalışmada acil serviste orta şiddetli akut bronşiolit hastalarında inhale epinefrin kullanımının inhale albuterol kullanımı kadar güvenli olduğu ve inhale epinefrin alan hastaların eve daha erken gönderildikleri yönünde görüşler olmasına rağmen, epinefrinin albuterole göre klinik olarak daha etkili olmadığı; ancak albuterole yeterli yanıt vermediği düşünülen akut bronşiolit vakalarında epinefrinin denenebileceği belirtilmektedir. Yalnız epinefrin alan ve eve gönderilen hastalarda epinefrinin ribaund etkisinin olabileceği unutulmamalıdır (57). Bazı araştırmacılar tarafından, inhale epinefrinin en az inhale salbutamol kadar etkili olduğu ucuz ve kolay bulunabildiği için tercih edilebileceği belirtilmektedir (58).

2005 yılında gözden geçirilen cochrane veri tabanında acil serviste izlenen hastalarda inhale epinefrin kullanımının inhale salbutamol ve plaseboya tercih edilebileceği yönünde az da olsa bir kanıt bulunsa da, özellikle hastanede yatan orta-ağır şiddetli vakalarda epinefrin kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur (59). Nebulize albuterol ve epinefrinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, albuterol ve epinefrin sonrası hışıltı ve ral miktarı ile klinik skor açısından hem iki ilaç arasında hem de tedavi öncesi ve sonrası arasında fark saptanmamıştır (60).

Yakın zamanda yapılan bronşiolitli 703 çocuğu kapsayan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, nebulize albuterol ile nebulize epinefrini acil servisten taburculuk süresine olan etkisi karşılaştırılmış ve albuterol uygulanan hastaların taburculuk oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Albuterol uygulanan hafif bronşiolitli olguların % 80 acilden taburcu edildiği görülmüş (61).

Anti-kolinergik bir ajan olan ipratropium bromür de bronşiolit tedavisinde denenmiştir; ancak plasebo kontrollü çalışmalarda rutin olarak kullanılmasını destekleyecek veriler mevcut değildir. Orta ve ağır bronşiolitte nebulize ipratropium bromidinin, nebulize salbutamole benzer etkili olduğu ve plaseboya göre erken dönemde klinik skor ve O₂ saturasyonunda düzelmelerin daha iyi olmakla birlikte hastanede kalış süresini ve hastalığın klinik seyrini etkilemediği saptanmıştır (62).

Az sayıda çalışma bulunmakla birlikte özellikle apnenin eşlik ettiği bronşiolit vakalarında metilksantinler etkili olabilir (63).

Akut bronşiolit klinik tablosunu ilk akut astım atağından ayırt etmek için bronkodilatörler tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır (16).

Amerikan Pediatri Akademisi, akut bronşiolitte inhale bronkodilatörlerin rutin kullanımını önermemekle birlikte bronkodilatör tedaviden belirgin fayda gören hastalarda kullanılabileceğini belirtmektedir. Ancak hekimler rutin pratiklerinde inhale bronkodilatörleri % 53-88 arasında kullanmaktadırlar (2,64).

b) Steroidler

Akut bronşiolitin patogeneğinde, inflamasyon ve immün cevap rol oynamaktadır. Steroidler, solunum yolu ödemi azaltıcı etkisi, artmış sitokin/kemokin düzeyini azaltıcı özelliği ve mukozal vazokonstriksiyon (beta-2 reseptör up-regülasyonu ile) yönü olduğundan bronşiolit tedavisinde sık kullanılan ilaçlardan birisi olmuştur (64). Sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır (65-67).

RSV bronşiolitli 150 bebekte 1 mg/gün nebülize budesonid ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada kısa ve uzun süreli iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilirken, benzer şekilde ağır RSV bronşiolitli hastalarda oral prednizolonla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada akut ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir (65,66). Bronşiolitli çocuklara acilden taburcu aşamasında tek doz 0,5 mg/kg deksametazon uygulaması ile hastaneye yatışta anlamlı azalma sağlanamamıştır (68).

Rutin kullanımı önerilmemekle birlikte ağır bronşiolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, bir kaç gün verilebilir (67-70).

Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, deksametazon ile birlikte nebülize epinefrin tedavisi alan grupta hastanede kalış süresinin plasebo grubuna göre anlamlı oranda kısaldığı saptanmıştır (71).

c) Antiviral ilaçlar

Ribavirin, antiviral etkinliği olan ve 1980'lerin ortalarından itibaren RSV bronşioliti tedavisinde kullanılmaya başlanan, sentetik bir guanozin analogudur (72). Viral mRNA ekspresyonunu bozarak viral protein sentezini inhibe eder. İnhalasyonla kullanılır ve bronşiyollere ulaşabilmesi için 1 µm çaplı partiküllere ayrılması

gerektiğinden kullanımı için özel nebulizatöre (SPAG) ihtiyaç vardır. Tedavi 6 g/gün, üç-yedi gün boyunca günde 12-18 saat yapılır. Çevredeki hamile sağlık personeli için teratojeniktir (51). Uygulama problemleri ve çok pahalı oluşu nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (51). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda RSV bronşiyolitli entübe bebeklerde ventilatörde kalış süresini kısalttığı; ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (73,74).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği ribavirin kullanma endikasyonları şunlardır :

- Pulmoner hipertansiyonla birlikte konjenital kalp hastalığı, BPD ve kistik fibrozis gibi risk faktörleri olan hastalar,
- İmmun yetmezliği olan hastalar,
- Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyacak kadar ağır hastalar,
- Altı haftadan küçük olup eşlik eden birden çok konjenital anomalisi veya nörolojik problemi olan hastalar (75).

Ülkemizde bulunmayan bu ilacın kullanımıyla ilgili kararlar, özel klinik koşullarda ve uzman kişiler tarafından verilmelidir (3). 2007' de yapılan bir araştırmada, ribavirin tedavisi hastanede ve mekanik ventilatörde kalma süresini azaltmakla birlikte mortalitede anlamlı azalma sağlamamıştır (76).

Amantadin, 1 yaşın üzerindeki çocuklarda influenza A'ya bağlı şiddetli bronşiolit tedavisinde kullanılabilir (77).

d) Diğer tedaviler

Nebulize %3 NaCl: Hafif veya orta derecede bronşiolitli süt çocuklarında, nebulize % 3 NaCl /epinefrin solüsyonu ile % 0.9 NaCl /epinefrin solüsyonu karşılaştırılmış olup, klinik skor ve hastanede yatış sürelerinde % 3 NaCl /epinefrin nebulizasyonu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmıştır (78). Benzer başka çalışmalarda da % 3 NaCl ile % 0.9 NaCl hastanede kalış süresine etkisi araştırılmış ve % 3 NaCl alan grup ortalama 1 gün daha kısa hastanede kalmıştır (79).

Montelukast ve Klaritromisin: Montelukast ve klaritromisin kullanımıyla ilgili az sayıda hasta grubunda yapılmış birer çalışma mevcut olup, günümüzde etkili olduğunu gösteren yeterli veri yoktur (80,81).

Bronşiolitli bebeklerin hava yollarında proinflatuar lökotrienler fazla olmasına rağmen, son bir randomize kontrollü çalışmada 6 ay içinde 2 yaş altındaki akut bronşiolitli bebeklerde oral montelukastın, sonraki solunum semptomlarını azaltmada başarısız olduğu gösterilmiş (82).

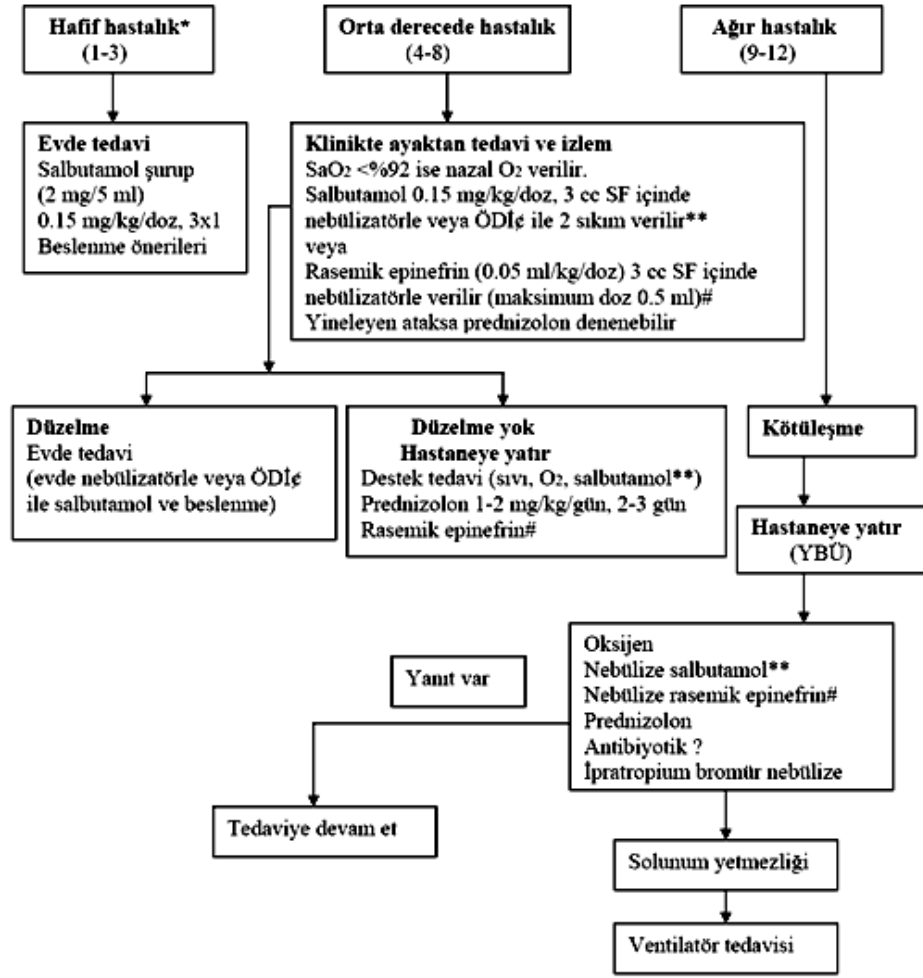
Sürfaktan: Mekanik ventilatör ihtiyacı olan akut bronşiolitli hastalarda sürfaktan miktarının ve fonksiyonunun azaldığı bilinmektedir. RSV için opsonizasyon görevi de gören sürfaktanın replasmanı ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltmıştır (74).

Helioks: Helyum ve oksijenin 80/20 oranında karışımıdır, havadan çok daha hafif ve daha az yoğundur. Daha az solunum eforuyla etkili nefes alınmasına yardımcı olur (83). Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile kombinasyonu halinde yoğun bakım ortamında özellikle yararlı olabilir. Bugüne kadar uygulamalı kanıt olmadığı için tavsiye edilmez. Solunum sıkıntısını azaltmak için helioks ilavesinin önemli olabileceği düşünülmese de rağmen helioksun entübasyon veya yoğun bakımda kalış süresi üzerinde bir etkisi gösterilememiştir (84,85).

Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP): Progresif hipoksemi ve artan solunum sıkıntısı olan bebeklerde YBÜ'de sürekli pozitif hava yolu basıncı desteği gerekebilir. Ciddi solunum sıkıntısı olan çocuklarda, entübasyon ve sedasyon ile ilişkili komplikasyonları önlemekte ve erken solunum sıkıntısı için etkili bir hava yolu modu sağlamaktadır (86).

Nazal ilaçlar: Bebeklerin büyük bir kısmı burun solunumu yapması ve bronşiolitli bebeklerde nazal obstrüksiyon sık olması nedeni ile bronşiolit tedavisinde nazal dekonjestanlar kullanılmış, ancak hastalığın klinik seyrini etkilemediği saptanmıştır. Rahat bir solunum için burnun açık kalması önemlidir. Gerekteğinde serum fizyolojik ile yıkama ve aspirasyon yapılarak burun pasajının açıklığı sağlanmalıdır (16,87).

Bronkodilatör ve immünmodülatör olan nitrik oksit, solunum yolu epitelinin rejenerasyonunu hızlandıran vitamin A'nın, immünmodülatör etkili IFN- α 'nın, intravenöz immün globulinin ve rekombinant human DNase'nin tedavide etkili olmadığı gösterilmiştir (3,88).



* Klinik bulguları tipik olan hafif bronşiyolitli bebeklerde akciğer grafisinin rutin olarak çekilmesi önerilmez.

** Bir kez verilen inhale salbutamol tedavisine (0.15 mg/kg/doz) yanıt yoksa tedaviye devam edilmez ve tekrar denemez. Yanıt varsa gereksinim olduğu sürece belli aralıklarla tekrarlanabilir (bir saat arayla bile verilebilir).

Rasemik epinefrin preparatı ülkemizde olmadığından, epinefrin aynı dozda taşıkardıyan etkisine dikkat edilerek verilebilir.

ç ÖDİ (ölçütlü doz inhaleri) ile evde tedaviye günde 4 kez 2 sıkım devam edilebilir.

Şekil 1: Akut Bronşiolit tedavi şeması (3)

2.8.3. Profilaksi tedavisi

Kapalı ortamlarda sigara içiminin engellenmesi, el yıkanması ve maske kullanılması (sekresyonlar yoluyla hastalığın diğer çocuklara yayılmasını önlemek için) aile bireyleri ve hastane personeline anlatılmalıdır.

Yüksek riskli bebeklerin RSV monoklonal antikor (Palivizumab) ile korunması önerilmektedir. Profilaksi yapılacaksa, RSV sezonu başlangıcından

sonuna kadar sürdürülür (başlangıcı ekim-aralık, sonu mart-mayıs; toplam 5 ay, 15 mg/kg/doz). RSV sezonu bölgesel farklılıklar gösterir. Yüksek riskli bebeklerde uygulanması ile RSV nedeniyle hastaneye yatış oranını %55 azaltmıştır; ancak mekanik ventilatör gereksinimi, hastanede kalış süresi ve mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir (89). Bu nedenle aşağıda belirtilen ölçütlere uyan hastalara, konu ile ilgili uzman kişilerin kararıyla uygulanabilir (2, 3,58).

Palivizumab profilaksisi endikasyonları;

- İki yaşın altında olan, medikal tedaviye (oksijen, diüretik vs) ihtiyaç gösteren bronkopulmoner displazisi olan bebeklere bir ya da iki RSV sezonu boyunca profilaksi uygulanması önerilir.

Bronkopulmoner displazi olmayan bebeklerden;

- 28 hafta ya da daha erken doğanlar, RSV sezonu başında ilk 1 yaş içinde ise,
- 29-32 haftalık doğanlara, RSV sezonu başında 6 aydan küçükse önerilebilir.
- İlacın maliyetinin yüksekliği ve etkinliğinin sınırlılığı göz önüne alındığında, 32-35 haftalık doğan bebeklerde kullanımı tartışmalıdır (2).

2.9. Doğal Seyir ve Prognoz

Genellikle hastalık hafif veya orta şiddette geçirilir. Hastalık semptomları iki-üç günde giderek artar, yedi-on gün içerisinde azalır, öksürük haftalarca devam edebilir. Altı haftadan küçük bebeklerde, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda (kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalıkları), prematüre bebeklerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha ağır seyrederek ve hayatı tehdit edici olabilir. Bu hastalar daha fazla yoğun bakım izlemi ve mekanik ventilasyon gereksinimi gösterirler. Akut bronşiyolit komplikasyonları; solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkapniye bağlı santral sinir sistemi bulguları, uygunsuz ADH salınımı, miyokardit ve bronşiolitis obliteranstır. Ölüm, akut bronşiolitli bebeklerin %1'den azında görülmektedir (2, 50, 51, 69, 70, 90).

Akut bronşiyolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Bu ataklar, akut bronşiyolit immün yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırması ya da zaten astımı var olan çocukların tekrarlayan akut bronşiyolit atakları geçirmeleri sonucu ortaya

çıkabilir. Çocukta ve ailede atopi ve allerji 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 (69, 70, 90).

2.10. D vitamini

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik ve mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (9).

D vitamini mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviyole (UV) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (Vitamin D2) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UV ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (Vitamin D3) ortak adıdır. Vitamin D2 ve Vitamin D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olur ve eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir (9, 91).

2.10.1. D vitamini kaynağı ve sentezi

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. D2 ve D3 vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır (92, 93).

Normal koşullarda diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilirler. Emilen vitamin D2 ve vitamin D3 spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar (94). Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (9, 95). Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (96).

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonuna; ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder (97). 290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'ün (pro-vitamin D3) non-enzimatik fotolizi sonucu, önce previtamin D3 sentezlenir. Derideki pro-vitamin D3'ten vitamin D3'ün sentezi, organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. 15 dakika gibi kısa bir sürede pro-vitamin D3'ten pre-vitamin D3 sentezi gerçekleşir ve en yüksek düzeye ulaşır. Pre-vitamin D3 ten vitamin D3' e dönüşüm ise oldukça yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşir ve bu durum organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. UV ışığa veya solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda pre-vitamin D3 biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşür. Bir başka ifade ile bir kere deride pre-vitamin D3 oluştuğu zaman ya vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşmektedir. Diğer yandan deride sentezlenen vitamin D nin fazlası da yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir (Şekil 2). Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (98).

2.10.2. D vitamini metabolizması

Deride sentezlenen veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini bir α -1 globulin olan DBP ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki, karaciğer mikrozomal P450 sisteminde, 25-alfa-hidroksilaz enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) ile 25 hidroksivitamin D'ye [25 (OH) Vitamin D] dönüşmektedir. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup; duedonum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde, %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı 25 (OH) D vitamini olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. 25 (OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür.

Bu nedenledir ki vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25 (OH)₂ D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25 (OH)₂ D vitamini ise aktif D vitaminidir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfa hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Diğer yandan, 25 (OH) D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25 (OH)₂ D'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit, ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Bu dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, buldukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü; dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granümatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktif makrofajlarda aktif D vitamininin üretilmesi sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişmesine neden olmaktadır (93,99-101).

1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde; parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor- 23 (FGF- 23) rol oynar.

1- PTH D vitamini düzeyini arttırmaktadır.

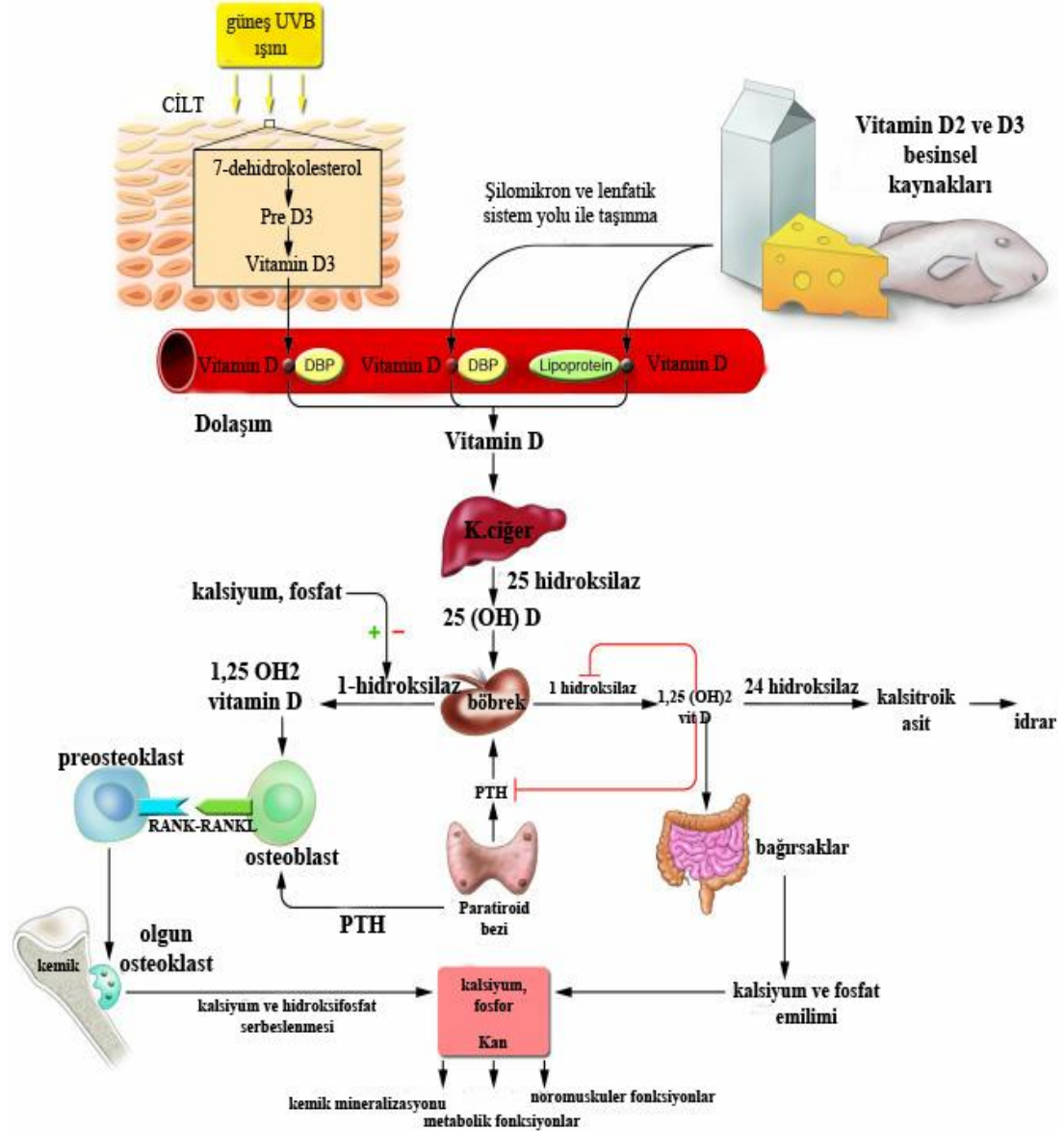
2-Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.

3-Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini düzeyi artmaktadır.

4-FGF- 23 D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum – fosfat (Na-PO₄) kotransportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25 (OH)₂ D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25 (OH)₂ D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (9, 95).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer, hem de böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)₂ D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25 (OH)₂ D 24-hidroksilasyonla "calcitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25 (OH)₂ D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta

böylece 1,25 (OH)₂ D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılması sağlanmaktadır (102).

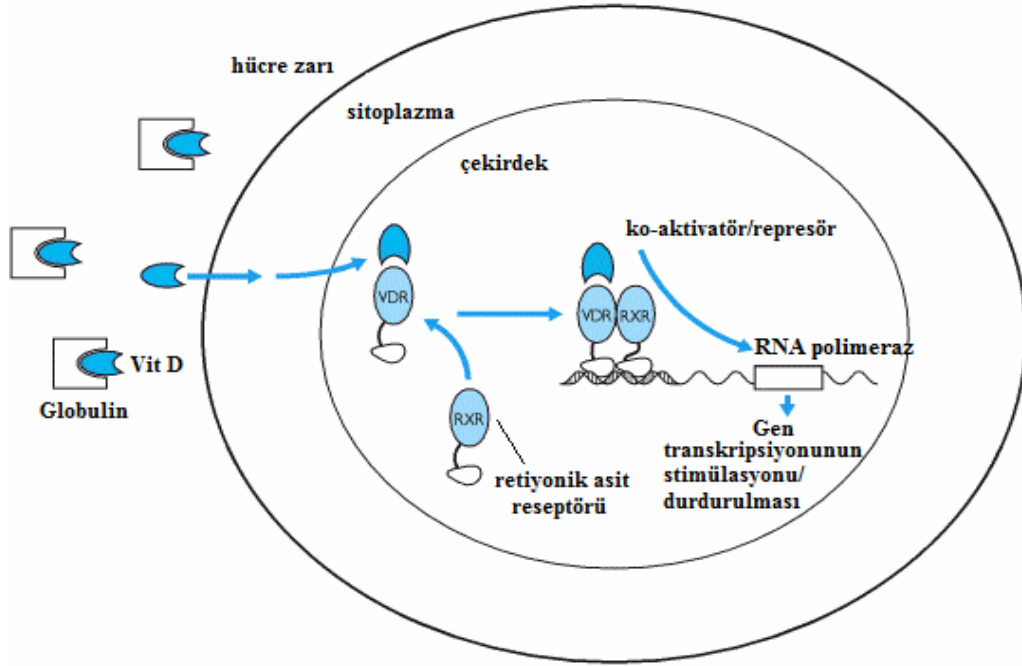


Şekil 2: D vitamini metabolizması (103)

2.10.3. Vitamin D Reseptörü

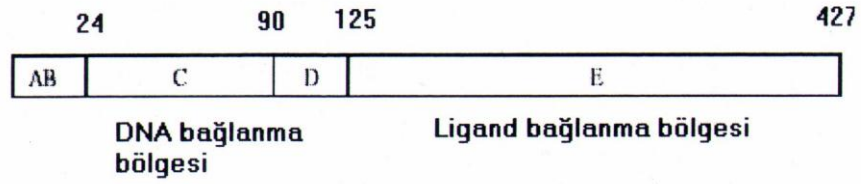
Kalsitriol reseptörü olarak da bilinen VDR, steroid hormonlar içinde nükleer reseptör süper ailesine üyedir ve ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü gibi görev yapar. Genellikle stoplazmada bulunur ve seçici olarak Vitamin D ile bağlanıp nükleusa hareket eder. Ligandla bağlanması sonucunda VDR'de yapısal değişiklik

meydana gelir ve retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer oluşturur. Burada, VDR ile etkileşen proteinlerin katılımı ile belirli genlerin transkripsiyonunu regüle ederler (Şekil 3) (104).



Şekil 3: VDR'nin hedef dokudaki etki mekanizması

İnsan VDR geni, kromozom 12q13-14 bölgesinde bulunur (105,106). Yaklaşık 100 kb olup 9 eksondan oluşur (105-107). Bazı kaynaklarda VDR geninin 11 eksondan oluştuğu da bildirilmiştir (107). Bu durum 5' ucunda bulunan ve 1A, 1B, 1C olarak isimlendirilen 3 eksonun tek bir ekson olarak kabul edilmesinden kaynaklanır. Ekson 1A, 5' ucunda translasyonu yapılmayan bölgeyi, ekson 2 ve ekson 3 DNA bağlanma bölgesini (C ve D bölgesi) ve ekson 4- 9 ligand bölgesini (E bölgesi) kodlar (108). Bir VDR transkriptinin, VDR proteinini kodlayan 427 aminoasiti (aa), 1281 nükleotidlik açık okuma çerçevesini, 115 kb'lik kodlama yapmayan lider diziyi ve 3' translasyonu yapılmayan 3,2 kb'lik bölgeyi (UTR) içerdiği tespit edilmiştir (Şekil 4). VDR proteininin memelilerdeki formlarının moleküler ağırlıkları 52-60 kD (kiloDalton)'dur (105).



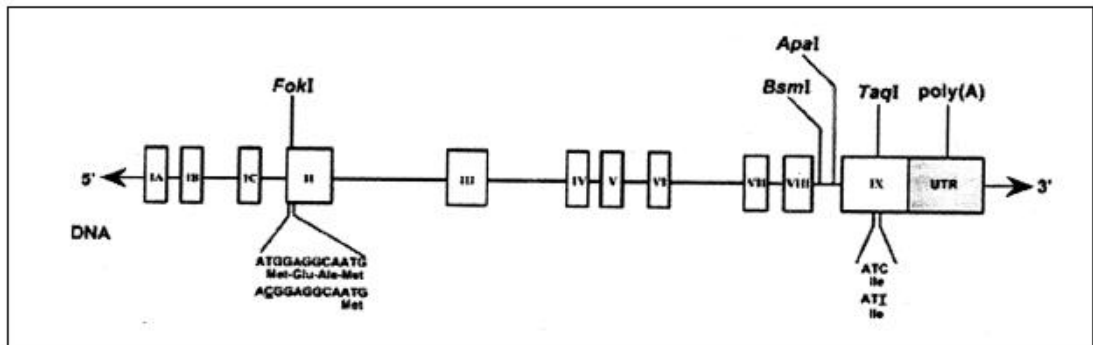
Şekil 4: Vitamin D Reseptörünün Yapısı

RFLP (restriction fragment length polymorphism) tekniği kullanılarak VDR'nin 4 ayrı polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlar FokI, BsmI, ApaI ve TaqI'dir. Bunlardan FokI 2. eksonda bulunur ve translasyonun başlamasını geciktirir (109).

Olası iki başlangıç bölgesi kullanılarak iki protein varyantı sentezlenebilir. Başlangıç kodonu olan ATG de bulunan T-C değişimi sonucunda ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon 2. ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aa uzunluğunda (424 aa, F alleli) VDR proteini sentezlenir. T-C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aa daha uzun olan (427 aa, f alleli) VDR proteini sentezlenir. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır (110)

FokI polimorfizminin fonksiyonel olduğu yapılan bir çalışmada 424 aa VDR varyantı, 427 aa varyantından transaktivasyon kapasitesi açısından daha aktif olduğu gösterilmiştir (111).

BsmI ve ApaI ise intron 8 de 2 baz çiftlik bir değişim sonrasında oluşmaktadır. Ekson 9'daki T1055-C değişimi ile ise TaqI polimorfizmi oluşmaktadır. Polimorfizmlerin varlığı durumunda küçük, yokluğu durumunda allel büyük harfle isimlendirilmektedir (Şekil 5) (109).



Şekil 5: VDR gen polimorfizm bölgeleri

2.10.4. D vitamini etkileri

2.10.4.1. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasına etkileri

Aktif D vitaminin temel görevi bağırsaklardan Ca ve P emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini oluşturmaktır. D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilmektedir. Aktif D vitaminin (1,25(OH)₂ D vitamini) VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (112). Organizmada 25(OH)D vitamin düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya barsaktan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda, PTH düzeyi artmakta ve böylece kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi artmaktadır. Aynı zamanda böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olarak 1,25(OH)₂ D vitamini düzeyini arttırmakta, bu durumda D vitaminin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi görülmektedir. Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan PTH ve aktif D vitamini ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılmaktadır. Nutrisyonel rikets, D vitamini ve kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum dengesini bağırsaktan emilim yerine kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlamasıdır (95, 112).

PTH normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktive eder. Kemikte bir denge sağlanmaya çalışılır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözüdürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini artırır. D vitamini, PTH ve kalsiyum dengesinde D vitaminin yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak 25(OH)D vitamini (eşik değer) düzeyidir. Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir eşik değeri bulunmama ile birlikte, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 27.5 nmol/L (11 ng/ml)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilir. İskelet kaslarında da D vitamini reseptörleri mevcuttur. D vitamini yetersizliğinde kas güçsüzlüğü, kronik yorgunluk görülür ve maksimum kas fonksiyonu için D vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (99, 113).

2.10.4.2. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D vitaminine yanıt vermektedirler (99,114). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH)D vitaminini 1,25 (OH)₂ D vitaminiye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi ekspresyona edilmektedir (94, 115).

D vitamininin anti-neoplastik aktivitesi içinde birçok hücre serisinde gerçekleşebilen proliferasyonun inhibisyonu ve diferansiyasyonun indüksiyonu, programlanmış hücre ölümünün indüksiyonu'nun yanı sıra anjiyogenezis ve invazivitenin inhibisyonu yer almaktadır (100).

1,25(OH)₂ D vitamini güçlü bir immün modulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tüberkülozise maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25(OH)₂ D üretimi mikobakteriyum tüberkülozis ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan kathepsidin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (116). 1,25 (OH)₂ D vitamini renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve miyokard kontraktilitesini artırır (117).

Kolon, prostat ve meme kanseri insidansının UV ışınlarının bol olduğu bölgelerde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu klinik çalışmalar olup, güneş ışınlarından yeterince faydalanamayan, dolayısıyla D vitamini düzeyi düşük olan ülkelerde yapılmıştır. 1095 erkek olguyu içeren bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin 25 nmol/L nin üzerinde bulunmasının total kanser insidansını %17 oranında azalttığı bildirilmiştir (93, 98, 100, 118).

Yüksek D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (119). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmıştır (120, 121).

D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabet sıklığı artmıştır (122-125).

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğuna dikkat çekilmiştir (93, 126). Yaşları 12-19 arasındaki 3577 adolesan üzerinde son yıllarda yapılan bir

NHANES çalışmasında; düşük D vitamini düzeyinin hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve metabolik sendrom ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş, cins, ırk ve sosyo-ekonomik durum ve fiziksel aktivite ayırt edildikten sonra serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi 15 ng/ml'in altında olan vakaların 26 ng/ml'in üzerinde olanlara göre hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliği oranının 2-4 misli yüksek olduğu bildirilmiştir (93, 127).

D vitamini yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir (128). Geçici olarak perinatal dönemde D vitamini eksikliği geliştirilen sıçanlarda hipokampal ve prefrontal bölgede hücrel fonksiyonlara karışan 30'a yakın proteinin sentezinde disregülasyon geliştiği gösterilmiştir. Bu disregüle proteinlerin yarısının şizofreni, otizm, depresyon ve multipl skleroz gibi hastalıkların etiyopatogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Yine hayvan çalışmalarında gelişimsel D vitamini eksikliğinin uzun dönemde kalıcı öğrenme ve hafıza bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (92).

Küçük şehirlerde yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı hastalık riskinde artış vardır (129).

Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (130).

Günümüzde deneysel veya insan çalışmalarında D vitamininin birçok hastalıkta değişen derecelerde etkin olduğu gösterilmiştir (Tablo 4-6) (92,93).

Tablo 4: D vitamini eksikliği, D vitamini reseptör yokluğu durumlarında ve farmakolojik dozda aktif D vitamini uygulamasının immün sistem üzerine etkileri.

Otoimmün hastalıklar	D vitamini eksikliği		D vitaminin etkisi
	Hayvanlar	İnsanlar	
Tip 1 DM	Alevlenme	Alevlenme	Korunma
Multiple skleroz/ deneysel allerjik ensefalit	Alevlenme	Alevlenme	Korunma
Crohn hst./EBH	Alevlenme	Alevlenme	Korunma
Romatoid artrit	Veri yok	Veri yok	Korunma
SLE	Alevlenme	Alevlenme	Korunma
Allerji/Astım	Korunma/ Değişiklik yok/ Alevlenme	Korunma/ Değişiklik yok/ Alevlenme	Korunma/ Değişiklik yok/ Alevlenme
Enfeksiyonlar Tüberküloz	Alevlenme	Alevlenme	Korunma

Tablo 5: Aktif D vitaminin deneysel ve insanlardaki hastalık durumlarında muhtemel etkileri.

Model	Hastalık	D vitaminin etkisi
NOD mice	Tip 1 DM	Çocukluk çağı tip 1 DM riskinde azalma, D vitamini ve analogları DM'den koruma sağlayabilir.
Murine DAE	Multipl skleroz	D vitamini alımı ile MS gelişme riskinde % 40 azalma, relaps sıklığında azalma, aksonal lezyon ve demyelinizasyonda inhibisyon
IL-10 KO mice	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	D vitamini eksikliği durumunda inflamasyon hızlanır. D vitamini alımı ile inflamasyonun ilerlemesi durdurulur.
Tip II kollajen indüklediği artrit	Romatoid artrit	D vitamini ile tedaviye bağlı olarak, RA insidansında ve ciddiyetinde azalma
MRL/I mice		D vitamini tedavisi ile proteinüri, renal arteritte azalma

Tablo 6: İnsanlarda immün aracılıklı hastalıklarda aktif D vitamini tedavisi.

Hastalık	Etki
Romatoid artrit	Oral alfa-kalsitriol ile semptomlarda kısmi iyileşme veya komplet remisyon
Psöriasis	Oral kalsitriol ile psöriatik semptom veya lezyonlarda hafif- orta ve tam iyileşme
Skleroderma	Oral kalsitriol ile lineer skleroderma deri lezyonlarında iyi- mükemmel iyileşme
Tip 2 DM	Beta hücre fonksiyonlarında ve glukoz intoleransında iyileşme

2.10.4.3. D vitamini ve immün sistem

D vitamininin kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizması dışında hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immün modülasyonu içine alan birçok biyolojik etkileri vardır. Bu etkilerini D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂ D'nin VDR bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gösterir (9). VDR T lenfositlerde yüksek konsantrasyonda mevcut olduğu saptanmıştır (131). En yüksek oranda olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerde bulunmakta, yardımcı T lenfositlerde daha az olmakla birlikte yine de anlamlı oranda VDR bulunur (132). Antijen ile uyarılmış insan ve mürin T lenfositlerinin proliferasyonları ve sitokin sekresyonları invitro 1,25(OH)₂ D'nin eklenmesiyle inhibe edilir (133). D vitamini eksikliği bulunan farelerde dinitrobenzene gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtlarında bozulma olduğu belirlenmiş ve bu yanıt D vitamin replasmanı ile baskılanabilmiştir (132). Bu da 1,25(OH)₂ D'nin T hücre aracılı immün yanıtlar üzerinde modülatör etkileri olduğunu göstermektedir. Böylece D vitamini yokluğu ve yüksekliğinde immün yanıtlarda anormallikler gözlenmektedir. Uyarılmamış yardımcı T hücreler (Th) ve sitotoksik T hücreler (Tc) mikroçevrenin etkisiyle Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar. Th1/Tc1 IFN- γ , IL-2 ve TNF- α sekrete eder. Th2/Tc2 hücreler IL -4, IL-5 ve IL-13 sekrete ederler. Th1 hücre farklılaşmasında en önemli rol oynayan sitokin IL-12, Th2 hücre gelişiminde ise IL-4'tür (134). Th1 intraselüler infeksiyonların önlenmesinde ve otoimmünitede rol alırken, Th2 parazitlere karşı savaşta ve alerjik reaksiyonların gelişmesinde önemli rol alır (135). Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre kültürlerine eklenen 1.25(OH)₂ D'nin Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (136). Th1 lenfositlerinin major sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2'nin transkripsiyonu, 1,25(OH)₂ D tarafından engellenmekte ve vitamin D sinyalizasyonu yokluğunda T hücreleri Th1 yönünde farklılaşmaktadır (137). İnvitro 1,25(OH)₂ D muamelesi sonrası IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2'de artış gözlemlenmiştir (138). 1,25(OH)₂ D varlığında indüklenen IL-4 pozitif hücrelerin önemli miktarda IL-6 sergilediği belirlenmiştir. D vitamini tarafından indüklenen ve belirgin IL-6 sergileyen bu T lenfosit alt grubu Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 alt grubunda yer almamaktadır (139).

IL-6 Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, Th2 hücre farklılaşmasını indükler (140). B lenfositlerinde VDR tam olarak gösterilemediğinden, D vitaminin B hücre fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir (141).

VDR antijen sunan hücrelerde yapısal olarak sergilenmektedir (133). 1,25 (OH)₂ D siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p 21'in gen transkripsiyonunu indükler ve böylece monosit-makrofaj seride farklılaşmayı sağlar. 1,25 (OH)₂ D antibakteriyel, antitümoral ve antiviral etkilerinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörü olan C/EBPβ'yı indükler (91). C/EBPβ'nın indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde rol oynar (142). Monosit ve makrofajlarda TNF-α sentezi 1,25(OH)₂ D tarafından kontrol edilmektedir. Kemik iliğinin olgunlaşmamış hücrelerinde 1,25(OH)₂ D ile karşılaşma sonrası TNF-α sentezi artarken, periferik kan mononükleer hücreler gibi daha olgun hücrelerde TNF-α üretiminde azalma saptanmıştır (143). D vitamini ile muamele sonrası dendritik hücrelerin antijen sunma fonksiyonları MHC sınıf II ve eşuayan molekül sergilemeleri, dendritik hücrelerden IL-12 sekresyonu baskılanmakta ve bununla birlikte IL-10 üretimini uyarmaktadır. Ayrıca D vitamini dendritik hücrelerde apoptozu da indüklemektedir (144). 1,25(OH)₂ D ile muamele edilmiş dendritik hücrelerle inkübasyon sonrası otoreaktif T hücrelerinden IFN-γ sekresyonunda azalma saptanmıştır (145).

2.10.5. D vitamini düzeyleri

D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂ D vitamini ve 25 (OH) vitamin D olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25 (OH) vitamin D yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamini kısımları ayırtedilememektedir (95, 99-101, 112).

D vitaminin biyolojik olarak aktif şekli 1,25(OH)₂ D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde bulunur. Serum 25(OH) D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)₂ D vitamin değerleri etkilenmemektedir (114). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi

değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü 3-6 saat kadar kısa ve dolaşan kan düzeyi 25 (OH) vitamin D'ye göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamini yetersizliği varsa bağırsaktan kalsiyum emilimi azalır ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artmasına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artmasına bağlı olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (99, 101, 116)

Günümüzde normal serum D vitamini düzeyi dendiğinde; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, diyetdeki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen serum 25 (OH) vitamin D düzeyi anlaşılır. Bu düzeye eşik değer denir (93). PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25 (OH) D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum 25 (OH) D vitamini düzeyi 15 ng/ml (37,5 nmol/L) altına indiğinde parathormon düzeyi arttığı gösterilmiştir. Böylece erişkinlerde eşik değer 15 ng/ml olarak kabul edilmektedir (115). Çocuklarda ise yakın zamanda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesi tarafından düzenlenen 25(OH) vitamin D düzeyine göre D vitamini durumunu gösteren tabloya göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (Tablo 7) (146).

Tablo 7: 25 (OH) vitamin D düzeyine göre D vitamini durumu (146).

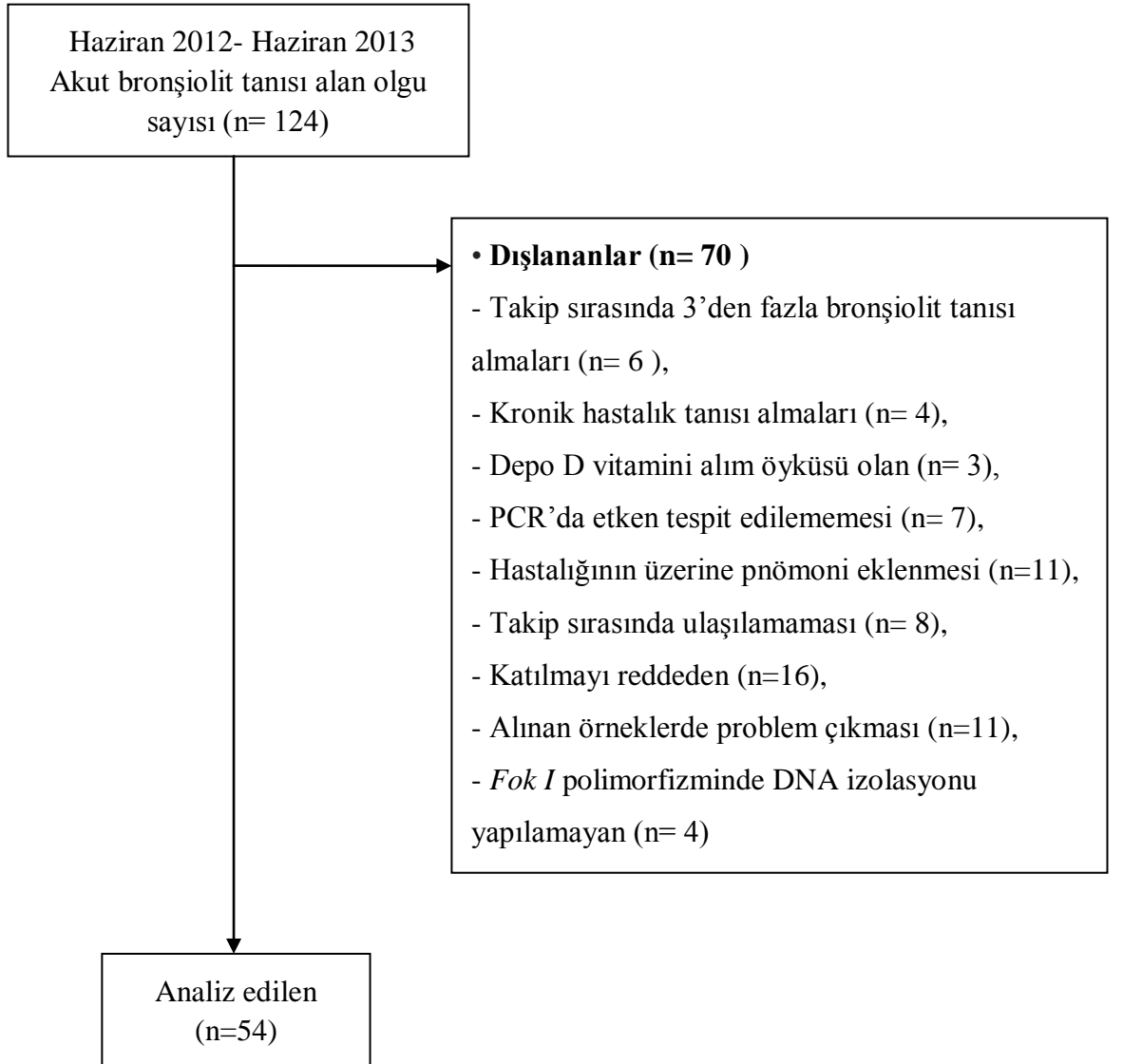
Vitamin D durumu	25 (OH) D düzeyi (ng/ml)	25 (OH) D düzeyi (nmol/l)
Ağır eksiklik	≤5	≤12,5
Eksiklik	≤15	≤37,5
Yetersizlik	15-20	37,5-50
Yeterlilik	20-100	50-250
Fazlalık	>100	>250
İnoksikasyon	>150	>375

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubu Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Pediatri Polikliniği ve Çocuk Acile Haziran 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya 1 ay ile 2 yaş arasında klinik bulgularla akut bronşiolit tanısı konularak hastaneye yatırılan veya ayaktan tedavi edilen 54 çocuk ile daha önce bronşiolit tanısı almamış 55 sağlıklı gönüllü alındı.

Şekil 6: Çalışma Akış Şeması



3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- Klinik bronşiolit tanısı almış olmak
- 2- 1 ay ile 2 yaş arasında olmak
- 3- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve yazılı aydınlatılmış onam vermesi
- 4- Bilinen kronik bir hastalığının olmaması

3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1- Özgeçmişinde ağır malnütrisyon, doğumsal kalp hastalıkları, 3'ün üzerinde hışıltı atağı, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kas ve sinir sistemi hastalıkları, metabolik hastalıklar, immun yetmezliği ve bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkları olan hastalar
- 2- Prematürite
- 3- Son 3 ay içerisinde depo D vitamini kullanmış olması
- 4- Ailenin gönüllü onam vermemesi

3.4. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna aynı dönemde Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Pediatri polikliniğine mesai saatleri içerisinde başvuran 1ay-2 yaş arası sağlıklı 55 çocuk alındı. Rutin sağlıklı çocuk muayenesine gelen ve kontrol amaçlı kan alınan çocuklar çalışmaya alındı. Kontrol grubu çocuklarının ebeveynlerine ayrıntılı bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış onam alındı.

3.5. Çalışmanın İçeriği

Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı (26.06.2012). Çalışma sırasında tüm ebeveynler, tam bilgilendirilmiş olur formu (Ek-2) ile bilgilendirildi ve hepsinin onayları alındı.

Analitik özelliği olan araştırmada veriler prospektif olarak toplandı. Hasta ve sağlıklı değerlendirme formuna (Ek-3) kaydedildi. Araştırmada Bülent Ecevit Üniversitesi çocuk acil ve çocuk sağlığı polikliniğine başvuran örnekleme alınan hastalarda ve sağlıklılarda;

- Başvuru anında ad-soyad, yaş, cinsiyet, adres, telefon numarası ve hastalık hakkında detaylı bilgi alınarak demografik özellikler belirlendi.
- Hasta ile ilgili olarak: Őikayetlerinin başlangıç tarihi, daha önce bronşiolit geçirmiş ise ilk atak yaşı, ilk defa bronşiolit geçirenlerde atak ayı, gestasyonel yaşı (term-preterm), doğum kilosu, D vitamini alma süresi, kullanılan D vitamini formülü, anne sütü ne kadar aldığı, ek besine ne zaman başlandığı sorgulanarak kaydedildi.
- Hamilelikte annenin vitamin kullanımı: Annenin hamilelik süresi boyunca en az 3 ay multivitamin alması kriter olarak alındı.
- Hastanın ailesi ve çevresine ait olarak: Evdeki kişi sayısı, kardeş sayısı, anne baba yaşı ve eğitim durumu, evde sigara iilip içilmediği (içiliyor, iilmiyor, ayrı odada içiliyor), evin ısınmasının kalorifer ya da sobalı olduğu, yerleşim yeri (köy, şehir) anne-babada doktor tanılı atopi öyküsü sorgulanarak kaydedildi.
- Fizik inceleme: Hastaların hepsinin ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Ağırlık-boy ölçüldü, yaşa göre uygun persantil değerlerine göre yorumlandı. Vital bulgulardan ateş, kalp tepe atımı ve solunum sayısı kaydedildi. Takipne, solunum sayısının yaşa göre normal sınırın üzerinde olması kabul edildi. Akciğer sesleri ral, ronküs, hışıltı, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmelerden var olanlar kaydedildi. Her hastanın bronşiolit ağırlığının belirlenmesi için skorlama yapıldı (A-1). Hastaların başvuru anındaki oksijensiz SpO₂ değerleri kaydedildi.
- Klinik izlem: Klinik bronşiolit tanısı konulan hastaların SpO₂ düzeyleri kayıt edildi. Hastaların ciddiyetinin belirlenmesinde; bronşiolit skorlamasından yararlandı (3). Hastanede yatan veya ayaktan takip edilen hastalarda bronşiolitin tekrarlayıp tekrarlamadığı ve sağlıklıların bronşiolit geçirip geçirmediği en erken 3 ay en geç 12 ay sonra telefon ile aileler ile görüşülerek kaydedildi.

• **Laboratuvar:**

Tüm hastalardan tam kan sayımı 2 ml'lik K3 EDTA tüpüne alındı ve aynı gün Beckman Coulter LH -780, Germany cihazı ile çalışıldı. Beyaz küre sayısı 5000/mm³'ün altı ve 15000/mm³'ün üzeri anlamlı olarak değerlendirildi.

Serum Ca, P, ALP, 25 (OH) vitamin D düzeyi için 6 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Çalışma tarihine kadar -40 C°'de saklanan kan örneklerinde Ca, P, ALP ve 25 (OH) vitamin D düzeyleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında uygun yöntemler kullanılarak çalışıldı.

Kalsiyum, kalorimetrik yöntemle ADVIA 2004 Chemistry Systems (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) cihazında ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum total Ca için normal değer 8,6–10,4 mg/dl olarak kabul edildi.

Fosfor, spektrofotometrik yöntemle ADVIA 2004 Chemistry Systems (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) cihazında çalışıldı. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum P normal değeri 2,4-5,1 mg/dl olarak kabul edildi.

Alkalen fosfataz, kalorimetrik yöntemle ADVIA 2004 Chemistry Systems (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) cihazında ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi.

25 (OH) vitamin D düzeyi için EDTA'lı tüpe 2cc kan örneği alındı. 25 (OH) vitamin D ölçümü, 25 (OH) vitamin D ticari kiti (Recipe, Munich, Germany) kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) cihazında (Zivak, Gebze, Turkey) yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. Serum 25 (OH) vitamin D normal değerleri >20 ng/ml olarak kabul edildi.

Gerekli görülen hastalarda akciğer grafisi çekildi. Grafilerdeki patolojik bulgular not edildi.

Tüm hastalardan bronşiolit etkeni virüslerin tespiti için başvuru anında microRheologics marka steril swap applicator ile burundan yaklaşık 4-5 cm içeriye girilerek en az 2 tur çevrildi ve nazofarenksten sürüntü alınarak içerisinde 1 ml lik UTM-RT MİNİ transport medium tüpüne konuldu. Firmanın önerisi doğrultusunda 72 saat içerisinde çalışılacak olanlar 2-8 derecede, hemen çalışılmayan hastaların örnekleri ise -80 derecede saklandı ve en geç 1 hafta içerisinde çalışıldı. Multiplex PCR (Seeplex® RV12 ACE Detection) (RSV A/B, hMPV, Parainfluenza 1-2-3, Rinovirüs A/B, Adenovirüs, coronavirüs ve İnfluenza A/B) yöntemi ile viral etkenlerin saptanması için çalışılacak örnekler eppendorf markalı thermalcycler cihazı ile nükleik asit izolasyonu ve amplifikasyonu yapıldıktan sonra, analiz için lab901 cihazı ile EtBr (Etidyum bromür)'lü %2 lik agaroz jel yöntemi ile çalışıldı.

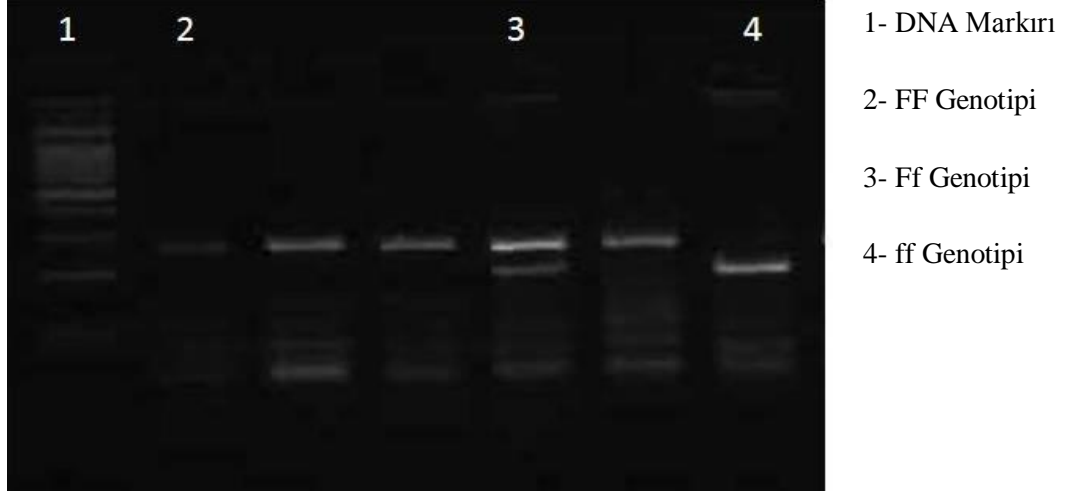
3.6. Genetik Değerlendirme

Hasta ve kontrollerden tam kan sayımı tüpüne 2 cc kan alınmış ve DNA bu kandan, E.Z.N.A® Blood DNA İzolasyon Kiti (Kat. No: D3392-02) kullanılarak elde edilmiştir. Kit içinde bulunan ve 1.5 cc hacime sahip tüplerin içine konan 250 µl kan üzerine 250 µl Buffer BL, 5 µl RNase A ve 15 µl proteaz enzimi eklenmiş ve bu karışım 10 saniye vortekslendikten sonra önceden 42°C'ye ayarlanmış su banyosunda 25 dakika inkübe edilmiştir. Süre bitiminde su banyosundan alınan tüplerin üzerine 260 µl saf alkol eklenmiş ve HiBind® DNA spin kolona aktarılmıştır. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika santrifüjlendikten sonra, alttaki tüp atılarak yeni tüp konmuş ve spin kolondaki içeriğin üzerine 500 µl HB Buffer ilave edilmiştir. Santrifüj aşaması tekrarlandıktan sonra 650 µl Wash Buffer eklenmiş ve 1 dakika santrifüjlenmiştir. Wash Buffer ile yıkama aşaması tekrarlandıktan ve spinler yeni tüpe yerleştirildikten sonra önceden 70°C'ye ayarlanmış inkübatörde ısıtılmış 100 µl Elution Buffer eklenmiştir. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika yapılan santrifüj sonrası tüpler değiştirilmeden yine 100 µl Elution Buffer konmuş ve son kez 10.000 devir/dk ile 1 dakika santrifüjlenmiştir. Üstteki spin kolon atılarak alttaki tüpte bulunan DNA yeni tüpe aktarılmış ve bu aşamaların sonucunda yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 200 µl DNA elde edilmiştir.

DNA eldesinin ardından, vitamin D geninde tek nükleotid değişimi (SNP) olan ve FokI enzimi için bir kesim bölgesi yaratan polimorfizme bakılmıştır. Araştırılmakta olan gen bölgesi FOK-F: 5'- AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT -3' ve FOK-R: 5'- ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC -3' primer çifti kullanılarak amplifiye edilmiştir. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 2 pmol, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 2.0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.2 mmol/µL, 2 unit Taq DNA polimeraz ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanılmış, PCR cihazına yüklenen ve 94°C'de 4 dakikalık ilk denaturasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 30 saniye denaturasyon, 58°C'de 30 saniye bağlanma ve 72°C'de 1 dakika uzama sağlanmış; 265 baz çifti boyunda ürün elde edilmiştir.

PCR sonrası elde edilen 265 baz çifti uzunluğundaki amplifikasyon % 2'lik agaroz jel elektroforezi ile görülmüş, ardından FokI enzimi için kesim bölgesi varsa

3 Unit FokI enzimi ile kesilmesi için 16 saat 37°C'lik su banyosunda inkübe edilmiştir. Enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jelde 130 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütüldükten sonra, enzim ile kesilmişse 196 ve 69 (f) baz çifti; kesilmemişse 265 (F) baz çifti boyunda bant olarak değerlendirilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7: VDR Fok I gen polimorfizmi

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.8. Etik Onay ve Proje Desteği

Araştırma Haziran 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından Mart 2012’de onaylandı (Etik kurul dosya no: 2012/06, Ek-1) ve Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (Proje no: 2012-26-06/03).

4. BULGULAR

4.1. Araştırmanın Genel Özellikleri

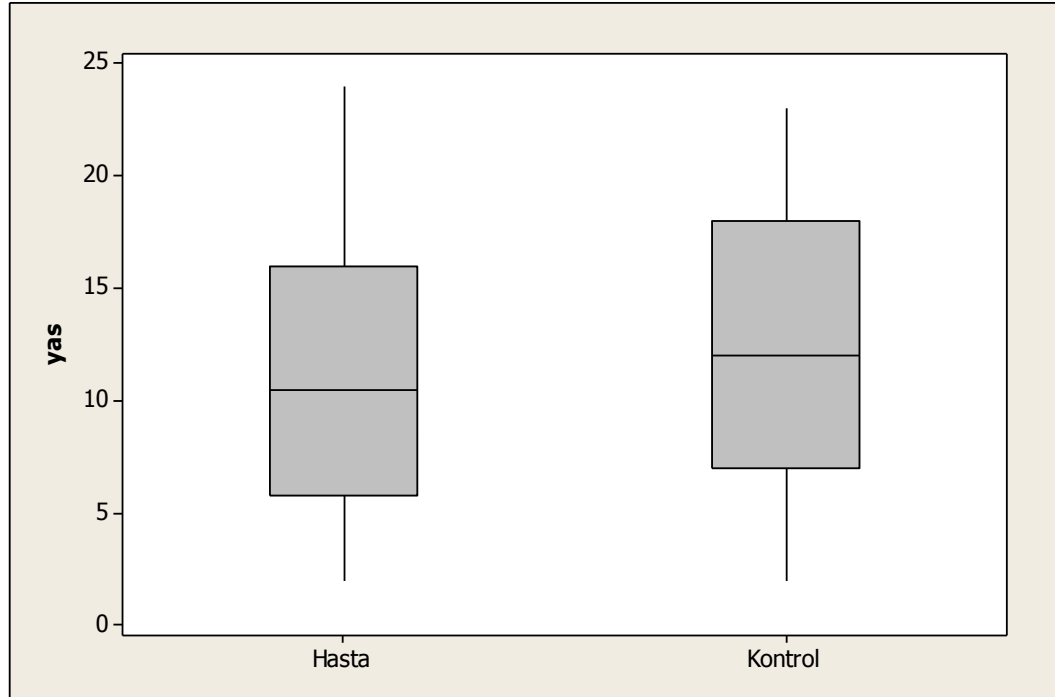
Hasta grubunun % 63'ü (n=34) erkek, kontrol grubunda ise erkek oranı % 54,5 (n=30) idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımına göre istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p=0.372).

Hasta grubunun yaş medyanı 10,5 (2-24) ay, kontrol grubunun yaş medyanı 12 (2-23) ay idi. Her iki grubun yaş medyanı açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0.371). (Şekil 8, 9).

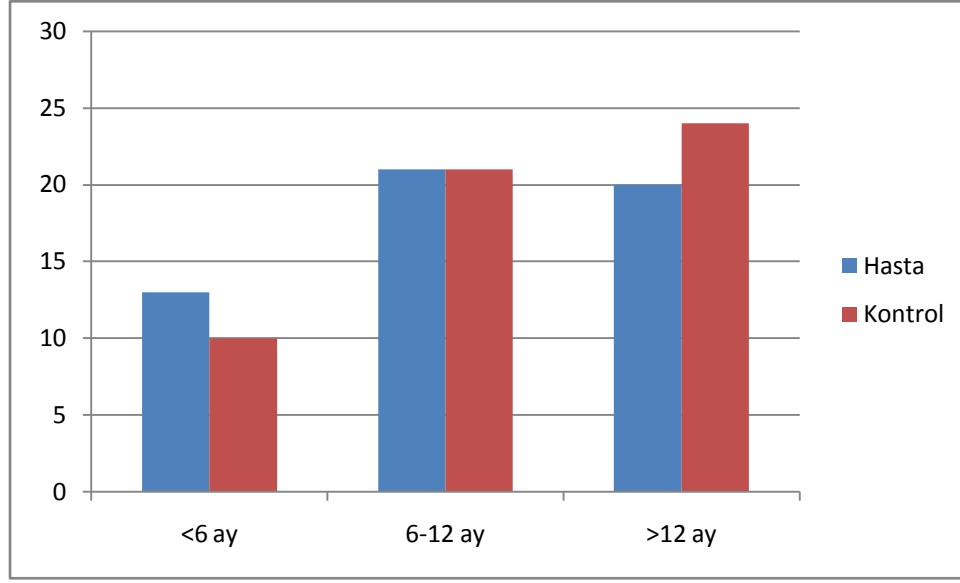
Çalışma grubu olgularının vücut ağırlığı medyanı 9750 (5400- 14500) gr, kontrol grubunun vücut ağırlığı medyanı 10250 (3900-15500) gr saptandı. Her iki grubun vücut ağırlıkları arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0.073).

Çalışma grubu olgularının boy medyanı 74 (47-95) cm, kontrol grubunun boy medyanı 78 (49-101) cm saptandı. Her iki grubun boy ölçümleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0.127).

Şekil 8: Grupların yaş ortalaması



Şekil 9: Grupların yaşlara göre dağılımı



Hasta grubunun 41 (% 75,9)'i şehir merkezinden, kontrol grubunun ise 48 (% 87,2)'i şehir merkezinden başvurdu. Hastaların % 51,8'inin evinde kömür sobası mevcutken, kontrol grubunun ise % 41,8'inde mevcuttu. Hastaların ebeveynlerinin % 37'si aynı ortamda sigara içiyor, kontrollerin ebeveynlerinde ise bu oran % 32,7 idi. Hastaların % 11,1'inin ailesinde alerji öyküsü mevcutken, kontrollerin ise % 7,2'sinde mevcuttu. Hastaların % 44,4'ü, kontrollerin ise % 21,8'i altı ayın altında anne sütü almıştı. Hastaların % 14,8'inin, kontrollerin ise % 7,2'sinin 3 ve üzerinde kardeşi vardı. Genel özelliklerden yaş, kilo, boy, doğum kilosu, cinsiyet, gebelikte sigara içme, evde sigara içilmesi, ailede alerji öyküsü, anne- baba eğitim durumu, çocuk sayısı, yerleşim yeri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Fakat hasta grubu sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak 6 ayın altında anne sütü almaktaydı ($p<0,05$) (Tablo 8). Aynı zamanda doğum haftası 37-38 hafta arasında olan hastalar kontrollere göre anlamlı sayıda fazlaydı ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların genel özellikleri

		Hasta n=54 n (%)	Kontrol n=55 n (%)	p
Yaş (ay)		10,5 (2- 24)	12 (2- 23)	0,371
Kilo (gr)		9750 (5400- 14500)	10250 (3900- 15500)	0,056
Boy (cm)		74 (47- 95)	78 (49-101)	0,127
Doğum kilosı (gr)		3165 (1900- 4100)	3150 (2350- 4400)	0,621
Cinsiyet	Erkek	34 (62,9)	30 (54,5)	0,372
	Kız	20 (37,1)	25 (45,5)	
Doğum haftası	37 hafta	8 (14,8)	1 (1,8)	0,014*
	>38-40 hafta	43 (79,6)	45 (81,8)	
	>40 hafta	3 (5,6)	9 (16,4)	
Anne sütü alma	6 ayın altında alan	24 (44,4)	12 (21,8)	0,022*
	6 ayın üstünde alan	27(50)	43 (78,2)	
Gebelikte sigara içme	Var	4 (7,4)	2 (3,6)	0,438
	Yok	50 (92,6)	53 (96,4)	
Evde sigara içilme	Var	20 (37)	18 (32,7)	0,786
	Yok	34 (63)	37 (67,3)	
Ailede alerji öyküsü	Var	6 (%11,1)	4 (7,2)	0,527
	Yok	48 (88,9)	51 (92,8)	
Anne eğitim durumu	İlkokul	21 (38,8)	19 (34,5)	0,839
	Ortaokul	6 (11,3)	8 (14,5)	
	Lise	17 (31,4)	20 (36,5)	
	Üniversite	10 (18,5)	8 (14,5)	
Baba eğitim durumu	İlkokul	9 (16,6)	7 (12,8)	0,904
	Ortaokul	6 (11,2)	6 (10,9)	
	Lise	26 (48,2)	30 (54,5)	
	Üniversite	13 (%24)	12 (21,8)	
Çocuk sayısı	Üçün altı	46 (85,2)	51 (92,8)	0,341
	Üç ve üzeri çocuk	8 (14,8)	4 (7,2)	
Isınma	Soba	28 (51,8)	23 (41,8)	0,294
	Kalorifer	26 (48,2)	32 (58,2)	
Yerleşim yeri	Köy	13 (24,1)	7 (12,9)	0,294
	Şehir	41 (75,9)	48 (87,2)	

#Mann Whitney U testi

#Ki-kare testi

4.2. Serum D Vitamini Düzeyleri

4.2.1. Serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri

Hasta grubunda çalışılan serum 25 (OH) Vitamin D düzeyinin ortanca değeri 21,3 (10,7- 50,5) ng/ml saptandı. 21 olgunun (% 38,8) serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi, D vitamin yetersizlik sınırı (146) olarak kabul edilen 20 ng/ml'nin altında saptandı. Bu 21 vakanın 6'sı D vitamini eksiklik sınırı olarak kabul edilen 15 ng/ml'nin altında idi.

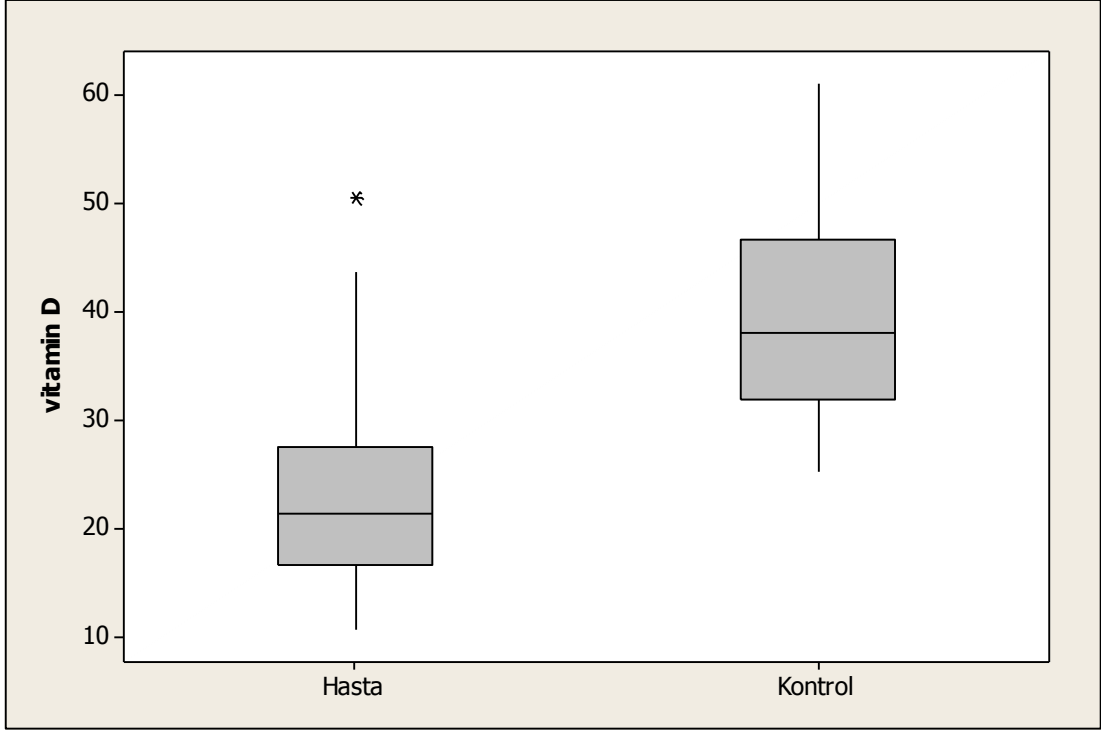
Kontrol grubunda çalışılan serum 25 (OH) Vitamin D düzeyinin ortanca değeri 38,1 (25,3- 61,1) ng/ml saptandı. Kontrol grubunda D vitamini yetersizlik sınırı olarak kabul edilen 20 ng/ml'nin altında ve intoksikasyon sınırı kabul edilen 150 ng/ml'nin üzerinde olgu saptanmadı (Şekil 10) (Tablo 9).

Çalışma grubunda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşüktü (**p<0.001**) (Tablo 9).

Hasta grubun ortanca serum kalsiyum düzeyi 10,3 (8,7-11,9) mg/dl, serum fosfor düzeyi 5,2 (3,7-7,5) mg/dl ve serum alkalen fosfataz düzeyi 189 (96-327) mg/dl saptandı. Kontrol grubu ortanca serum kalsiyum düzeyi 10,5 (8,9-11,1) mg/dl, serum fosfor düzeyi 5,6 (3,7-7,1) mg/dl ve serum alkalen fosfataz düzeyi 210 (71-437) mg/dl saptandı (Tablo 9). Gruplar karşılaştırıldığında kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri arasında anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9). Grupların kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeylerine bakıldığında ne hasta ne de kontrol grunda riketsle uyumlu değerler mevcut değildi (Tablo 9).

25 (OH) Vitamin D düzeyi 15 ng/ml altı, 15-20 ve 20 üstü diye 3 gruba ayrıldığında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.001**) (Tablo 10).

Şekil 10: Serum 25-(OH) D vitamin düzeyleri



Tablo 9: Grupların serum 25 (OH) Vitamin D, Kalsiyum, Fosfor ve Alkalen Fosfataz düzeyleri

	Hasta (n=54)	Kontrol (n=55)	p
25 (OH) Vitamin D düzeyi (ng/ml)	21,3 (10,7- 50,5)	38,1 (25,3- 61,1)	<0,001*
Kalsiyum (mg/dl)	10,3 (8,7-11,9)	10,5 (8,9-11,1)	0,123
Fosfor (mg/dl)	5,2 (3,7-7,5)	5,6 (3,7-7,1)	0,086
Alkalen fostataz (U/L)	189 (96-327)	210 (71-437)	0,055

#Mann Whitney U testi

Tablo 10: Grupların serum 25 (OH) Vitamin D'nin eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik sınırına göre dağılımı

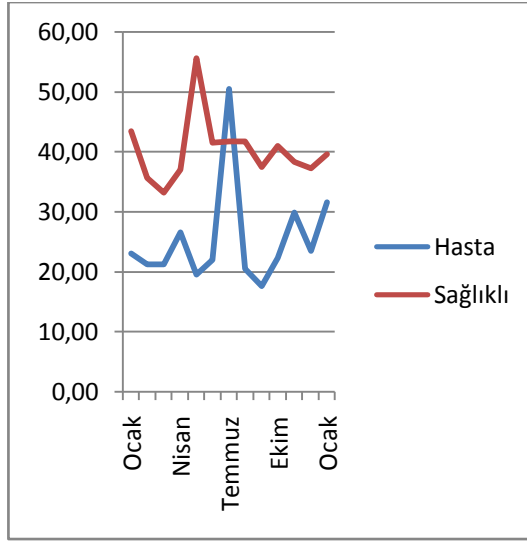
	Hasta n=54 (%)	Kontrol n=55 (%)	p
25 (OH) D <15 ng/ml	6 (11,1)	0 (0)	<0,001*
25 (OH) D 15- 20 ng/ml	15 (27,8)	0 (0)	
25 (OH) D >20 ng/ml	33 (61,1)	55 (100)	

#Ki-kare testi

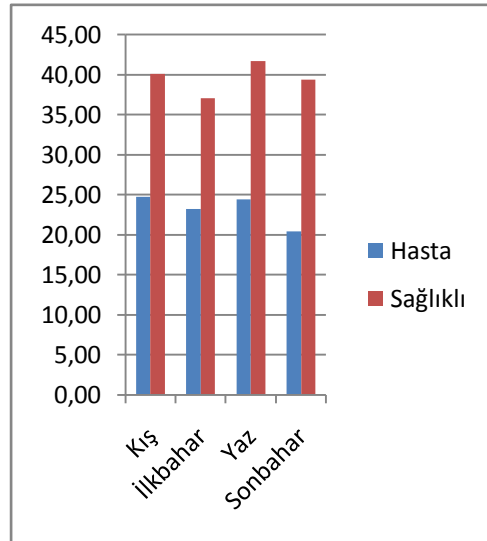
4.2.2. Doğum ayı ve doğum mevsimine göre 25 (OH) Vitamin D düzeyleri

Doğum ayına göre serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda yaz aylarından haziran, temmuz, ağustosta yüksek seyrettiği, kontrol grubunda ise nisan, mayıs, haziranda yüksek seyrettiği görüldü, fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 11).

Doğum mevsimine göre serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri kontrollerde hastalara göre yüksekti ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 12).



Şekil 11: Doğum ayına göre serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri



Şekil 12: Doğum mevsimine göre serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri

4.3. D Vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri değerlendirildiğinde; cinsiyet, yaş, annenin gebelik sayısı, gebelikte vitamin alımı, anne sütü, D vitamini alım süresi, inek sütü alımı, ek besine geçiş zamanı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11). Hasta ve kontrol grubu kendi arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde de D vitamini düzeyini etkileyen faktörler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 11: D vitamini düzeyini etkileyen faktörler

		HASTA VE KONTROLLERDE D VİTAMİNİ DÜZEYİ	P
Cinsiyet	Kız	33,1 (10,9- 61,1)	0,272
	Erkek	30,1 (10,7- 57)	
Yaş	<6 ay	31,7 (10,9- 57,3)	0,592
	6-12 ay	29,3 (10,7- 61,1)	
	>12 ay	33,3 (13- 57)	
Gebelikte Vitamin Alımı	Var	31,8 (10,9- 61,1)	0,139
	Yok	27,2 (10,7- 50,8)	
Anne Sütü	<6 ay	25,6 (10,9- 57,3)	0,111
	6-12 ay	33 (10,7- 61,1)	
	>12 ay	33,7 (13- 57)	
D vitamini alım süresi	<6 ay	27,2 (10,9- 57,3)	0,235
	6-12 ay	32 (10,7- 61,1)	
	>12 ay	42,2 (34- 57)	
Annenin gebelik sayısı	1	33,7 (10,7- 61,1)	0,138
	2 ve üzeri	27,5 (10,9 57,3)	
İnek sütü alımı	Var	33,3 (15,3- 57)	0,135
	Yok	27,9 (10,7- 61,1)	
Ek besine geçiş zamanı	<6 ay	30,8 (15,9- 61,1)	0,661
	>6 ay	30,7 (10,7- 57)	

#Mann Whitney U testi

#Kruskal-Wallis Testi

4.4. Hastaların Bronşiolit Skoru ve Atak Sayısı ile 25 (OH) Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki

Bronşiolitli 54 hasta bronşiolit skorlamasına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyinin medyan değeri bronşiolit skoruna göre hafif grupta 35,6 (19,4- 50,5) ng/ml, orta grupta 20,8 (12-28,4) ng/ml ve ağır grupta 15,3 (10,7-61,1) ng/ml idi. Bronşiolit skoru ile serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında fark hafif olan gruptan kaynaklanmaktaydı. Bronşiolit skoru hafif olan grupta 25 (OH) Vitamin D düzeyi daha yüksekti (Tablo 12). 20

ng/ml'nin altında olan 25 (OH) Vitamin D düzeyi olan bronşiolitli hastalar anlamlı olarak orta ve ağır şiddette bronşiolit atağı geçirmekteydi ($p<0.001$) (Tablo 13).

Tablo 12: Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ve bronşiolit skoru

			D vitamin düzeyi (ng/ml)	p
Bronşiolit skoru	Hafif	n=15	35,6 (19,4- 50,5)	<0,001*
	Orta	n=27	20,8 (12- 28,4)	
	Ağır	n=12	15,3 (10,7- 61,1)	

#Kruskal-Wallis Testi

Tablo 13: Bronşiolit skoru ve yeterlilik düzeyindeki 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki

		25(OH) D vitamin düzeyi		p
		<20 ng/ml (n=21) n (%)	>20 ng/ml (n=33) n (%)	
Bronşiolit skoru	Hafif n=15	1 (6,7)	14 (93,3)	<0,001*
	Orta n=27	10 (37)	17 (63)	
	Ağır n=12	10 (83,3)	2 (16,7)	

#Ki-kare testi

Çalışma grubu bronşiolit atak sayısına göre bir atak, iki ve üzeri atak olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bir atak geçiren olgu sayısı 33, 2 ve üzeri atak geçiren olgu sayısı 21 idi. 25 (OH) Vitamin D düzeylerine bakıldığında bir atak geçirenlerin medyan değeri 20 (10,7- 41) ng/ml saptandı. İki ve üzeri atak geçirenlerin medyan değeri 22,4 (12- 50,5) ng/ml saptandı.

Atak sayıları ile serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen ($p>0.05$), 2 ve üzeri atak geçirenlerde 25 (OH) Vitamin D düzeyleri daha yüksekti (Tablo 14).

Tablo 14: Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ve atak sayısı

		25 (OH) Vitamin D düzeyi (ng/ml)	p
Atak sayısı	Bir (n:33)	20 (10,7-41)	0,483
	İki ve üzeri (n:21)	22,4 (12-50,5)	

#Mann Whitney U testi

4.5. VDR Gen Polimorfizmi

4.5.1. *Fok I* polimorfizmi

VDR *Fok I* polimorfizmi çalışma grubunda 54 olguda, kontrol grubunda 55 olguda çalışıldı. VDR *Fok I* polimorfizmi (FF, Ff, ff) açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,42$). *Fok* minör allel varlığı ile RSV bronşioliti arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p=0,930$) (Tablo 15).

Tablo 15: Gruplar arasında *Fok I* polimorfizminin karşılaştırılması

		Hasta (n=54) n (%)	Kontrol (n=55) n (%)	P
Fok I	FF	31 (57,4)	29 (52,7)	0,420
	Ff	14 (25,9)	20 (36,4)	
	ff	9 (16,7)	6 (10,9)	
	F	76 (70,4)	78 (70,9)	0,930
	f	32 (29,6)	32 (29,1)	

#Ki-kare testi

Çalışmamızda “FF” polimorfizmine sahip olanlarda tekrar sayısı artmakta iken, “ff” polimorfizmine sahip olanlarda tekrar sayısının azaldığını gördük fakat istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p=0,215$) (Tablo 16).

Tablo 16: *Fok I* polimorfizmi ve tekrar sayısı

		Tekrar		P
		Yok (n=48) n (%)	Var (n=6) n (%)	
Fok I	FF	26 (54,1)	5 (83,3)	0,215
	Ff	13 (27)	1 (16,7)	
	ff	9 (18,9)	0 (0)	
	F	67 (69,7)	11 (91,6)	0,071
	f	29 (30,3)	1 (8,4)	

#Ki-kare testi

VDR *Fok I* polimorfizmi (FF, Ff, ff) ile serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,807) (Tablo 17).

Tablo 17: *Fok I* polimorfizmi ve yeterlilik düzeyindeki 25 (OH) Vitamin D arasındaki ilişki

		25(OH) D vitamin düzeyi		p
		<20 ng/ml (n=21) n (%)	>20 ng/ml (n=88) n (%)	
Fok I	FF	12 (57,1)	48 (54,5)	0,807
	Ff	7 (33,3)	27 (30,7)	
	ff	2 (9,6)	13 (14,8)	
	F	31 (73,8)	123 (69,9)	0,754
	f	11 (26,2)	53 (30,1)	

#Ki-kare testi

VDR *Fok I* polimorfizminin (FF, Ff, ff) ile bronşiolit skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,745) (Tablo 18).

Tablo 18: *Fok I* polimorfizmi ve bronşiolit skoru arasındaki ilişki

		Bronşiolit skoru			p
		Hafif (n=15) n (%)	Orta (n=27) n (%)	Ağır (n=12) n (%)	
Fok I	FF	8 (53,3)	16 (59,3)	7 (58,3)	0,745
	Ff	3 (20)	7 (25,9)	4 (33,4)	
	ff	4 (26,7)	4 (14,8)	1 (8,3)	
	F	19 (63,3)	39 (72,2)	18 (75)	0,592
	f	11 (36,7)	15 (27,8)	6 (25)	

#Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan, hormon özelliği olan yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. D vitamininin bağışıklık sistemi ile yakın ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. RSV'nin özellikle kış ve bahar ayları gibi D vitamininin düşük olduğu dönemlerde artmış insidansı, D vitamini düzeyi ile bronşiolit sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olabileceğini düşündürmüş ve bununla ilgili son yıllarda birkaç adet çalışma yapılmıştır. (10-12) İmmün sistemin hücrelerinde (dendritik hücreler, B lenfositler, T lenfositler, NK hücreler, monositler) VDR gösterilmiş ve bu hücrelerde D vitamininin inhibe edici ya da uyarıcı etkiler gösterdiği saptanmıştır (131-145).

D vitamin düzeyi düşüklüğünde enfeksiyon hastalıklarının sıklığında artış ve buna bağlı ölümlerin arttığı gösterilmiştir (147). Yapılan çalışmalarda, çocuklarda düşük veya yetersiz serum D vitamini konsantrasyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Muhe ve arkadaşlarının Etiyopyalı riketsli çocuklarda yaptığı vaka-kontrol çalışmasında; D vitamini düşüklüğü ile pnömoni gelişmesi arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (148). Wayse ve arkadaşları, Hindistanlı hastaneye başvuran raşitik olmayan 5 yaş altı çocuklarda subklinik D vitamini eksikliğinin (<10 ng/ ml) alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını 11 kat arttırdığını saptamışlardır (149). Cannell ve arkadaşları D vitamini yetersizliğinde influenza ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonu yapan viral enfeksiyonlarda artış olduğunu göstermişlerdir (150). D vitamini, immün sistem ve enfeksiyon hastalıkları arasındaki bu verilerden yola çıkarak, çalışmamızda akut bronşiolit hastalığı ile vitamin D düzeyleri ve fok1 vitamin D reseptör gen polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Son yıllarda bronşiolitin artma nedeni olarak D vitamini eksikliğinin toplumda yaygınlaşması da gösterilmektedir. Bronşiolit daha çok kasım ve mart ayları arasında görülmekte olup, çalışmamızda hasta grubumuzun % 72,2'si bu aralıktaydı. Vitamin D eksikliği de bu zaman diliminde artmaktadır. Kışın yetersiz ultraviole ışınları alınmaktadır. Vitamin D immün sistem aktivasyonunda yer

aldığından dolayı, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların engellenmesinde yardımcı olur. Eksikliğinde viral enfeksiyonlar bakteriyel olanlardan daha sık görülmektedir. Araştırmalar RSV bronşiolitinin ciddiyeti ve artmış olan hastane yatışları ile Vitamin D eksikliği arasında ilişki olduğunu göstermektedir (151). Bunların sonucunda vitamin D ve immün fonksiyon arasındaki ilişki çocukluk çağındaki D vitamini desteğinin önemini göstermektedir (152).

Yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olan 25 (OH) Vitamin D; D vitamini düzeyi değerlendirilmesi ve vücuttaki D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren en önemli parametredir (153, 154). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamininin yarılanma ömrünün 3-6 saat olması ve dolaşan kan düzeyinin 25 (OH) D vitaminine göre çok düşük olması nedeniyle serum D vitamini düzeyi değerlendirilmesinde kullanılması çok tercih edilmez (153, 155). Çocuklarda yakın zamanda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teropatikler Komitesi tarafından belirlenen yeterlilik düzeyindeki serum 25 (OH) vitamin D düzeyi 20-100 ng/ml'dir (146). Çalışmamızda akut bronşiyolit geçiren çocuklarda serum 25-(OH) D vitamin düzeyi 21,3 (10,7- 50,5) ng/ml, kontrol grubunda 38,1 (25,3- 61,1) ng/ml saptandı. Buna göre her iki gruptaki ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyi yeterlilik düzeyindeydi. Fakat çalışma grubunun serum 25 (OH) D vitamini düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşüktü (p<0.001).

Serum 25 (OH) Vitamin D 15 ng/ml'nin altındaki düzeyler D vitamini eksikliği, 15-20 ng/ml arasındaki düzeyler D vitamini yetersizliği ve 20-100 ng/ml arasındaki düzeyler D vitamini yeterliliği olarak tanımlanmaktadır. Ancak, enfeksiyonlara karşı koruma sağlayacak ve immün sistemi indükleyebilecek serum D vitamini düzeyi net olarak belli değildir. Literatürde mikobakteri ile enfekte monositlerin 25 (OH) Vitamin D düzeyi düşük (<8 ng/mL) bir ortam ile inkübe edildiğinde monositlerin öldüğü ancak 25 (OH) D düzeyi yüksek (28 ng/mL) olan bir kan ile inkübe edildiğinde monositlerin değil, bakterilerin öldüğü gösterilmiştir (93). Wilkinson ve arkadaşlarının çalışmalarında Londra'da yaşayan Hintlilerde serum 25 (OH) Vitamin D eksikliği oranını (<10 nmol/L) aktif tüberkülozlu olgularda % 67, kontrol grubunda (>11 nmol/L) % 26 oranında saptamışlardır (155). Çoğu çalışmada bebek ve çocuklarda 30 ng/mL'nin altındaki serum 25 (OH) Vitamin D düzeylerinin

tüberküloz (156), pnömoni (157), influenza A (158) ve ciddi akut alt solunum yolu enfeksiyonları gibi pulmoner enfeksiyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (159, 160). Gindee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi <10 ng/ml saptananlarda ÜSYE sıklığı %24, 10-30 ng/ml saptananlarda % 20, >30 ng/ml saptananlarda %17 saptanmış ve D vitamininin düzeyinin artmasıyla ÜSYE sıklığının azaldığı gösterilmiştir (161). Yukarıda bahsedilen epidemiyolojik çalışmalar doğrultusunda bir çok derlemede rikets, osteomalasi gibi hastalıkların önlenmesi ve normal kemik kalitesinin idamesi için serum 25 OH Vitamin D düzeyi 20 ng/mL'nin üzerinde tutulması önerilmekle birlikte, kanser, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalık riskini azaltmak için serum 25 OH Vitamin D düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olması gerektiği vurgulanmaktadır (118, 170, 171). Çalışmamızda da benzer olarak sağlıklı kontrollerde D vitamini yetersizlik sınırı olarak kabul edilen 20 ng/ml'nin altında hiçbir olgu saptanmamış; orta ve ağır bronşiolitli vakaların vitamin D düzeylerinin 20 ng/ml'nin altında olduğu görülmüştür. Orta ve ağır bronşiolit vakalarının önlenmesinde 20 ng/ml'nin üstündeki serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri etkili gibi görülmekle beraber daha çok vaka ile yürütülen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma grubumuzda 21 olgunun serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi, D vitamini yetersizlik sınırı olarak kabul edilen 20 ng/ml'nin altında saptandı. Bu 21 vakanın 7'si D vitamini eksiklik sınırı olarak kabul edilen 15 ng/ml nin altındaydı. Çalışmamızda çocukların tamamı 400 IU/gün D vitamini kullanmış veya kullanmaktaydı ve bu durum annelerin D vitaminini düzensiz vermiş olabileceğini ya da önerilen desteğin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte alınan vitamin düzeylerinden bağımsız başka faktörlerinde serum vitamin D düzeyini etkilediğini akla getirmektedir. Bu alınan miktar, günlük önerilen idame miktarı olmasına rağmen son zamanlarda ki görüşler bu miktarın günlük 800-1000 IU olması lehinedir (162). Grant ve arkadaşları günlük idame alınan D vitamini desteğinin enfeksiyona karşı korumadan çok riketse karşı önlem amaçlı olduğunu belirtmişlerdir (163).

Çalışmamızda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi yetersizlik sınırının altında olanlarda bronşiolit skorunun belirgin olarak yüksek olduğunu ve serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi arttıkça akut bronşiolitin hafif geçirildiğini gözlemledik. 6 ayın altında anne sütü alma, hastalarda kontrollere göre anlamlı sayıda fazlaydı ve anne

sütü alım süresi ile bronşiolit skorunu karşılaştırdığımızda arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile bronşiolit atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Wayse ve arkadaşlarının çalışmasında, yaşamın ilk 4 ayında yetersiz anne sütü alımının ve subklinik vitamin D eksikliğinin şiddetli alt solunum yolu hastalığı için önemli risk faktörü oluşturduğu sonucuna varılmıştır (149). Yim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda bronş epitel hücrelerinde katalisid sentezinin azaldığı gösterilmiş ve katalisid sentezini arttırmak için inhaler D vitamini kullanılabileceği belirtilmiştir (164). Yapılan bazı çalışmalarda D vitamininin adjuvan tedavi olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (165-167). Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U D vitamini desteği sağlanan vakalarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonunun gözlenmediği rapor edilmiştir (163).

Son zamanlarda VDR gen polimorfizmi ile bazı enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık arasında ilişki saptanmaya çalışılmaktadır. Janssen ve arkadaşları VDR deki tek gen polimorfizmleri ile RSV virüse bağlı bronşiolit arasındaki ilişkiyi göstermiştir (168). Roth ve arkadaşları 2 yaş altı bronşiolitli ve sağlıklı çocuklarda serum D vitamini düzeyleri arasında fark saptamamış, fakat VDR gen polimorfizmleri çalışıldığında *Fok I* ve *Taq* polimorfizmleri ile alt solunum yolu enfeksiyonu, özellikle de bronşiolit arasında ilişki saptanmış olup, “ff” aleline sahip olanların “FF” aleline sahip olanlara göre 7 kez daha sık bronşiolit geçirdiklerini göstermişlerdir (169). Bizim çalışmamızda ise bu sonucun aksine “FF” polimorfizmine sahip olanlarla “ff” polimorfizmine sahip olanlar arasında bronşiolit enfeksiyonu geçirme ve geçirilen bronşiolitin ciddiyeti arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bununla birlikte “FF” polimorfizmine sahip olanlarda tekrar sayısı artmakta iken, “ff” polimorfizmine sahip olanlarda tekrar sayısının azaldığını ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. VDR *Fok I* polimorfizmi ile 25 OH Vitamin D düzeyi arasında ilişki olup olmadığını saptanmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Smolders ve arkadaşlarının sağlıklı ve multipl sklerozlu hastalarda yaptıkları çalışmada kış ve yaz aylarındaki düşük serum 25 OH Vitamin D düzeyi ile F aleli arasında ilişki saptamalarına karşın (172); Maalmi, Ahn ve Orton’un yaptıkları çalışmada VDR polimorfizmleri ile serum 25 OH Vitamin D

düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (173-175). Yakın zamanda ise Hibler ve arkadaşları VDR'nin genetik varyasyonları ile serum 25 OH Vitamin D düzeyi arasında ilişki olmadığını doğrulamıştır (176). Çalışmamızda da benzer olarak *Fok I* polimorfizminin serum vitamin D düzeyleri ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir. Bu durum hasta ve kontrol gruplarında *Fok I* polimorfizmleri arasında fark olmamasını destekler niteliktedir.

Akut bronşiolitli hastalarda vitamin D kan düzeyleri hastalık anında bakılmış, hastalar iyileştikten sonra D vitamini düzeyi bakılmamıştır. Bu nedenle bronşiolit hastalığının vitamin D düzeyini etkileyip etkilemediği net olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca vitamin D ile ilişkili birçok polimorfizm olmasına rağmen bütçemizin kısıtlı olması nedeniyle sadece Fok 1 polimorfizmine bakılması çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır. Bu çalışmada sadece bronşiolit etkeni tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya kabul edildiği için yüksek sayılara ulaşamamıştır. Geniş hasta popülasyonlarına ulaşarak benzer çalışmaların yapılması sonucunda D vitamini ile bronşiolit arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulabilecektir.

Tüm bu sonuçlar, D vitamininin önemli bir immün modülatör olduğunu ve eksikliğinin alt solunum yolu enfeksiyonları görülme sıklığını arttırabileceğini desteklemektedir. Özellikle tekrarlayan ve ağır seyreden alt solunum yolu enfeksiyonu olan vakalarda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi bakılması; serum 25 (OH) vitamin D düzeyi <20 ng/mL olan vakalara ek vitamin D desteği verilmesi önerilebilir. Doğumdan itibaren verilen profilaktik 400 IU vitamin D düzeylerinin riketsi önlemede yeterli olmakla birlikte, 800-1200 IU gibi daha yüksek dozlarda verilecek D vitamininin bronşiolit gibi viral hastalıklardan korunmada fayda sağlayabileceğini; yüksek ve düşük doz D vitamini verilen karşılaştırmalı kohort çalışmaların, D vitamininin viral hastalıklardan koruyucu etkinliğine ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hasta ve kontrol grubunun ortanca serum D vitamin düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen, hasta grupta kontrol grubuna göre serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi daha düşük saptandı.
2. Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi yetersizlik sınırının altında olanlarda bronşiyolit skoru belirgin olarak yüksek iken; serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi arttıkça akut bronşiyolit daha hafif geçirilmektedir.
3. Serum vitamin D düzeyi düşük olan bireylerde akut bronşiyolite yatkınlık mevcuttur.
4. VDR *Fok I* polimorfizmi ile vitamin D düzeyi ve bronşiyolit arasında ilişki saptanmamıştır.
5. D vitamini önemli bir immün modülatördür ve eksikliği alt solunum yolu enfeksiyonları görülme sıklığını arttırabilir.
6. Özellikle tekrarlayan ve ağır seyreden alt solunum yolu enfeksiyonu olan vakalarda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi bakılması; serum 25 (OH) vitamin D düzeyi <20 ng/mL olan vakalara ek vitamin D desteği verilmesi önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Goodman D. Bronchiolitis. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics (17th edition). Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1415-17.
2. Diagnosis and Management of Bronchiolitis, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics 2006;118:1774-93.
3. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, Tanaç R, Tanır G. Toraks derneği akut bronşiolit tanı ve tedavi rehberi 2002. Toraks Dergisi 2002;3(3): 31-35.
4. H. Cody Meissner. Bronchiolitis. Ed: Sarah S. Long, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3th Edition, 2008:241-45.
5. Okutan Ö, Çeltik C. Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler, sted 2005;14:1-7.
6. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S et al. Prospective Multicenter Study of the Viral Etiology of Bronchiolitis in the Emergency Department Academic Emergency Medicine 2008; 15:111-18.
7. Mirjam E. Belderbos et al. Cord Blood Vitamin D Deficiency Is Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. Pediatrics 2011;127:e1513.
8. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. Pediatr Infect Dis J 2004;23:418-23.
9. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):8-28.
10. DE Roth, AB Jones, C Prosser, JL Robinson, S Vohra. Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Acute Lower Respiratory Tract Infection in Early Childhood J Infect Dis. 2008;197(5): 676-680.
11. D E Roth, A B Jones, C Prosser, J L Robinson and S Vohra . Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood Vitamin European Journal of Clinical Nutrition 2009;63:297-299.
12. Jonathan M. Mansbach, MD, Carlos A. Camargo, Jr, MD, DrPH. Bronchiolitis: Lingering Questions About Its Definition and the Potential Role of Vitamin D. Pediatrics Vol. 122 No. 1 July 1, 2008 pp. 177 -179.
13. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clin Chim Acta 2006;371(1-2):1-12.

14. Güler N, Kılıç G, Bonşiolit. Neyzi O, Ertuğrul YT. *Pediatric*.4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2010: 1086-1087.
15. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006;368:312–22.
16. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *MJA* 2004;180:399-404.
17. Hall CB, Mc Carthy CA. Respiratory Syncytial Virüs, In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed). sixth Edition, Chirchill Livingstone Inc. 2005; 2009-26.
18. Margaret Burroughs, Maria-Arantxa Horga Matthew, Murrell Anne Moscona. Acute bronchiolitis ed: Gershon A.A, Hotez P.J, Katz S.L. *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed 2002: 497-501.
19. Hall CB, Geiman JM, Douglas RG, Meager MD. Control of nosocomial respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 1978;62: 728-32.
20. Shay DK, Homan RC, Roosevelt GE. Bronchiolitis associated mortality and estimates of RSV associated deaths among United States children 1979-1997. *J Infect Dis* 2001;183(1):16-22.
21. Clarke SKR, Gardner PS, Poole PM, et al. Respiratory syncytial virus infection: admissions to hospital in industrial urban and rural areas. *Br Med J* 1978;16;2(6140):796-8.
22. Panitch MD, Callahan CW, Schildlow DU. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-31.
23. Helminen M, Nuolivirta K, Virta M et al. IL-10 Gene Polymorphism at -1082 A/G Is Associated With Severe Rhinovirus Bronchiolitis in Infants. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43:391-95.
24. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635-46.
25. Libster R, Hortonedá JB, Laham FR et al. Breastfeeding Prevents Severe Disease in Full Term Female Infants With Acute Respiratory Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:131-34.

26. Payne CB. Bronchiolitis In: Pediatric Respiratory Disease Diagnosis and Treatment. Hilman BC (ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993;205-18.
27. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E et al: The progression of maternal RSV antibodies in the offspring, Arch Dis Child 2004;89:52-53.
28. Wright AL, Holber C, Martinez FD, Taussig LM. Relationship of parentoral smoking to wheezing and nonwheezing respiratory tract illness. Group Health Medical Associates J Pediatr 1991; 118:207-14.
29. Azevedo I, de Blic J, Scheinmann P, Vargaftig BB, Bachelet M. Enhanced arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. Modulation by dexamethasone. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1208-14.
30. Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th2-like response. Am J Respir Crit Care Med. 1997;159:190-95.
31. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(6):633-39.
32. Wohl ME. Bronchiolitis. In: Boat T, Chernick V, eds. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 6 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998;473-85.
33. Griese M. Respiratory Syncytial Virus and Pulmonary Surfactant. Viral Immunol. 2002;15(2):357-63.
34. Prince GA, Curtis SJ, Yim KC, Porter DD. Vaccine-enhanced respiratory syncytial virus disease in cotton rats following immunization with Lot 100 or a newly prepared reference vaccine. Journal of General Virology 2001;82:2881-88.
35. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, Zaki SR, Anderson LJ. Respiratory Syncytial Virus Infection in BALB/c Mice Previously Immunized with Formalin-Inactivated Virus Induces Enhanced Pulmonary Inflammatory Response with a Predominant Th2-Like Cytokine Pattern. Journal of virology. May 1996;70(5): 2852-60.
36. Akşit S. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları-2. Sted 2002;11(5):181-183.
37. Watts K, Goodman D. Wheezing in infants: bronchiolitis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007;1773-1777.

38. Abreu e Silva FA, Brezinova V, Simpson H. Sleep apnea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1982;57:467-72.
39. Kenneth McIntosh. Respiratory Syncytial Virus. *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004;1076-79.
40. Rivers RPA, Forsling ML, Oliver RP. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory infections. *Arch Dis Child*. 1981;56: 358-63.
41. Atay N, Pişkin İ. Akut bronşiolit tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(2):213-220.
42. Güler N. Solunum Sisteminin Viral Enfeksiyonları. *Çocuk Göğüs Hastalıkları İstanbul Tıp Kitabevi*, 2007;223-230.
43. Martinati LC; Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995;50(9):701-10.
44. Skoner D, Caliguiri L. The wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:1011-30.
45. Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician*. 2004;15;69(2):325-30.
46. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007;17:1037-41.
47. Hall CB. Serious bacterial infections is uncommon in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2009;154(5):774-75.
48. Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1).
49. Khoshoo V, Ross G, Kelly B, Edell D, Brown S. Benefits of thickened feeds in previously healthy infants with respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(4):301-2.
50. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004;180:399-404.
51. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002;1:215-20.
52. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomsky AM, et al. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-72.

53. Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr* 1994;124:131-38.
54. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3.
55. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Luder AS, Newhouse MT, Groshar D. Beta-agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *J Nucl Med* 2002;43(4):487-91.
56. Hartling L, Wiebe N, Russel K, Patel H, Klassen T. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157: 957-64.
57. Mull CC, Scarfone RJ, Feri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:113-18.
58. Şimşek PÖ. Akut Bronşiolit Tedavisinde İnhalasyon Epinefrin ve Salbutamolün Klinik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2007.
59. Hartling L, Wiebe N, Russell KF, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1).
60. Beck R, Elias N, Shoal S et al. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC Pediatr*. 2007;2;7:22.
61. Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, et al. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Acad Emerg Med*. 2008;15:305-13.
62. Milner A. Role of anticholinergic agents in acute bronchiolitis in infants. *Arch Pediatr* 1995;2:159-62.
63. Ramesh P, Samuels M. Are methylxanthines effective in preventing or reducing apnoeic spells in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2005;90(3):321-2.
64. Pişkin İE, Erkek Atay N, Karacan CD İpek MŞ, Yöney A. Türkiye'deki pediatriklerin akut bronşiolite güncel yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:168-73.

65. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;8:126-30.
66. Bulow SM, Nir M, Levin E, et al. Prednisolone treatment of RSV infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:E77.
67. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:631-54.
68. Mesquita M, Castro-Rodríguez JA, Heinichen L, Fariña E, Iramain R. *Allergol Immunopathol.* 2009;37(2):63-7.
69. Wohl MEB. Bronchiolit. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006;423-32.
70. Yalın E, Uzuner N, Yüksel H, Gürkan F, Altıntaş D, Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, Tanaç R, Tanır G. Türk toraks derneği akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu, 2009;3-4.
71. Plint AC, Johnson DW, Patel H et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009;14;360(20):2079-89.
72. Smith RA, Background and mechanism of action of ribavirin. In: Smith RA, Knight V, Smith JAD. *Clinical Applications of Ribavirin.* Orlando, FL, Academic Pres Inc. 1984;1-18.
73. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, et al. Ribavirin in ventilated RSV bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:829-34.
74. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, et al. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:482-9.
75. Committe on Infectious Disease. Use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993;92:501-504.
76. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1).

77. Winquist AG, Fukuda K, Bridges CB, Cox NJ. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Recomm Rep*. 1999;48(RR-14):1-9.
78. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. 2003;123(2):481-87.
79. Zhang, L, Mendoza-Sassi, RA, Wainwright, C, Klassen, TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7).
80. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
81. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebocontrolled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:91-7.
82. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of postrespiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:854-860.
83. Reuben AD, Harris AR. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature. *Emerg Med J* 2004;21:131-135.
84. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002;109:68-73.
85. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2006;100:1458-1462.
86. Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:163-166.
87. Ralston S, Roohi M. A Randomized, Controlled Trial of Nasal Phenylephrine in Infants Hospitalized for Bronchiolitis. *J Pediatr* 2008;153:795-98.
88. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2a interferon for treatment of bronchiolitis caused by RSV. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:653-8.
89. Landau L. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. *Paed Respir Rev* 2006;7:101-3.
90. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health I* 2006;9:39-47.

91. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4(1):1-7.
92. Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet 2003; 362: 1389-1400.
93. Özkan B, Döneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011;53:99-119.
94. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. Indian J Med Res 2008;127(3):256-62.
95. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-41.
96. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005;34:367-72.
97. Özkan B, Yıldırım ZK. Rickets. Güncel Çocuk Sağlığı 2008;1(3):158-170.
98. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008;87:1080-1086.
99. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116:2062-2072.
100. Ozkan B. Nutritional rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010;4:137-143.
101. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
102. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004;29(12):664-73.
103. Buğrul F. Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin annelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi. İstanbul Üniversitesi Çocuk sağlığı Enstitüsü, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2011.
104. MacDonald PN BT, Tokumar H, Dowd DR, Zhang C. Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: crucial interactions in vitamin D-mediated transcription. Steroids 2001;66(3-5):171-176.
105. Issa LL LG. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. Inflamm res 1997; 47.

106. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin d receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 259-265.
107. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997;11:1165-1179.
108. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(Suppl A):A1-56.
109. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:3294-3298.
110. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367:284-287.
111. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ et al. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1691-1699.
112. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
113. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
114. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689-96.
115. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-83.
116. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3.
117. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48.
118. Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
119. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.

120. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
121. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195- 9.
122. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182:71-8.
123. VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(8):1095-109.
124. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):72-7.
125. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
126. Holick MF. Vitamin D: extraskelatal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
127. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1515-1522.
128. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54(3):199-212.
129. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.
130. Channel JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol* 2006;134:1129-1140.
131. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3.
132. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-85.

133. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):93-101.
134. O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Curr Opin Immunol* 1994;6(3):458-66.
135. Abbas AK., Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383(6603):787-93.
136. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125(6 Suppl):1704-8.
137. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922-32.
138. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.
139. Thien R, Baier K, Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. Interactions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):683-9.
140. Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002;39(9):531-6.
141. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374(2):334-8.
142. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004;64(1):370-7.
143. Hakim I, Bar-Shavit Z. Modulation of TNF alpha expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element. *J Cell Biochem* 2003;88(5):986-98.
144. Penna G, Adorini L. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164(5):2405-11.

145. Van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004;23(3):233-9.
146. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
147. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1629-37.
148. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349(9068):1801-4.
149. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(4):563-7.
150. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134(6):1129-40.
151. Jonathan M, Mansbach MD and Carlos A, Camargo Jr. , MP Dr Ph Bronchiolitis :Lingering Questions About Its Definition And The Potential Role of Vitamin D *Pediatrics* Vol. 122 No:1 July 2008 pp 177-179.
152. Walker VP, Modlin RL, The Vitamin D Connection to Pediatric Infections and Immune Function. *Pediatr Res.*2009.
153. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002;157-74.
154. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.

155. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toosi Z, et al. Influence of vitamin D deficient and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis in Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000;365:618-621.
156. Williams B, Williams A, Anderson S. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:941-942.
157. Oduwole AO, Renner JK, Disu E, et al. Relationship between vitamin D levels and outcome of pneumonia in children. *West Afr J Med.* 2010;29:373-378.
158. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1255-1260.
159. Roth DE, Shah R, Black RE, et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2010;99:389-393.
160. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int.* 2011;53:199-201.
161. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169(4):384-90.
162. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition/Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52.
163. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94-111.
164. Yim S, Dhawan P, Rangunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidine in normal and CF bronchial cells by 1,25(OH)₂D. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-410.
165. Cheallaigh CN, Keane J, Lavelle EC, Hope JC, Harris. Autophagy in the immun response to tuberculosis: clinical perspectives. *Clin Exp Immunol.* 2011.

166. Boullion R, Carmeliet G, Verlinden L., et al. Vitamin D nad human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008;11:1-103.
167. Rehman PK. Subclinic rickets and recurrent infections. *Journal of Tropical Pediatrics* 1994;40:58.
168. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, van 't Slot R, Wijmenga C, Goeman JJ, Kimpen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007;196(6):826-34.
169. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(2):297-9.
170. Glowacki J. Vitamin D inadequacy in 2007: what it is and how to manage it. *Curr Opin Orthop* 2007;18:480-485.
171. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-384.
172. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism and vitamin D metabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009;207:117-21.
173. Maalmi et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Human Immunology* 2013;74:234-240.
174. Ahn J, Albanes D, Berndt SI, Peters U, Chatterjee N, Freedman ND, et al. VitaminD-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2009;30:769-76.
175. Orton SM, Morris AP, Herrera BM, Ramagopalan SV, Lincoln MR, Chao MJ, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:441-7.
176. Hibler EA, Jurutka PW, Egan JB, Hu C, LeRoy EC, Martinez ME, et al. Association between polymorphic variation in VDR and RXRA and circulating levels of vitamin D metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:438-41.8.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 20/03/2012
TOPLANTI NO : 2012/06

KARARLAR :

- 3- ZKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN'in sorumluluğunda yapılacak olan 2012-26-06/03 Protokol no'lu "Akut Viral Bronşiolitli Hastalarda D vitamini Düzeyi ve D Vitamini Reseptör Gen Polimorfizmi" konulu çalışmanın Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Z.K.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Hasta gönüllü olur formu:

Sayın

Sizi Z.K.Ü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülen "Akut bronşiyolitli hastalarda vitamin D düzeyi ve vitamin D reseptör gen polimorfizmi " başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Yrd. Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN
(imza)

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Gizlilik:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Herhangi bir zararlanma durumunda yükümlülük/sorumluluk:

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar

..... tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir).

Araştırmanın Amacı:

Akut viral bronşiolit küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görülenidir ve küçük çocuklardaki hastaneye yatışların büyük kısmını oluşturur. Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin konak direncini azaltarak bronşiolit gibi akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını arttırdığını desteklemektedir. Bu sebeple, akut viral bronşiolitli ve sağlıklı çocuklarda serum D vitamini düzeyinin ölçümü ve serum D vitamini ile ilgili olan vitamin D reseptör gen polimorfizmlerini araştırmayı planladık.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzun akut bronşiolit olmasıdır. Çocuğunuzda akut bronşiolit olmaması çalışmaya katılmanızı engellemez. Çünkü çalışmamızda iki grup olacaktır. Birinci grup akut bronşiolitli olanlar, ikinci grup akut bronşiolitli olmayanlardan oluşacaktır. Bu iki grup birbirleriyle karşılaştırılacak ve akut bronşiolitin gizli vitamin D eksikliğine maruz kalınmaya veya vitamin D reseptör gen polimorfizmine bağlı olup olmadığı araştırılacaktır. Vitamin D eksikliğini gösteren tetkikler için toplam 4 cc kan örneği alınacaktır. Vitamin D düzeyi düşük saptanırsa size telefonla bildirilecektir. Sonra çocuğunuz kontrole çağrılıp tekrar muayene edilecek ve vitamin D eksikliğini erkenden tespit edersek tedavisi düzenlenip takibimize alınacaktır.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Z.K.Ü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Cem Koray FIRAT

Araştırmanın Süresi: 1 Yıl

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 100

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Böyle bir analizle ülkemizde tüm yenidoğanlar ve süt çocuklarına D vitamini profilaksisi günde 1 sefer 3-4 damla olarak verilmektedir. Çalışmamızdan anlamlı sonuçlar elde edilmesi halinde ülkemizdeki D vitamini desteği miktarının yeterliliği değerlendirilebilir, bronşiolitten korunmak, hastalık komplikasyonlarını azaltmak, hastaneye yatışları ve süresini azaltmak amacıyla D vitamini desteğini içeren yeni koruyucu tedaviler için kaynak oluşturulabilir. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ve etkin tedavisinin belirlenmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır. Vitamin D düzeyi düşük saptanırsa size telefonla bildirilecektir. Sonra çocuğunuz kontrole çağrılıp tekrar muayene edilecek ve vitamin D eksikliğini erkenden tespit edersek tedavisi düzenlenip takibimize alınacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

1-İğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz ve siz az bir acı duyabilirsiniz.

2- Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan hastanın en az oranda zarar görmesini sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Masraflar:

(Bu bölümde çalışma masraflarının hangi kaynaktan karşılanacağı belirtilmelidir.)

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Gerekirse yol giderlerinin vizit başınakısmı destekleyici tarafından karşılanacaktır *(yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır)*.

Bu çalışma için alınan rutin dışı tetkikler için herhangi bir sosyal güvenlik kurumuna masraf çıkarılmayacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi(ler):

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için günün 24 saatinde 05326681213 nolu telefondan Dr. Cem Koray Fırat 'a ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurumkuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin *(kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile)* yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

["Akut bronşiyolitli hastalarda vitamin D düzeyi ve vitamin D reseptör gen polimormizmi "]
çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); (Gönüllü tarafından uygun olan
şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../..../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../..../.....

Sağlıklı gönüllü olur formu:

Sayın

Sizi Z.K.Ü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülen "Akut bronşiyolitli hastalarda vitamin D düzeyi ve vitamin D reseptör gen polimormizmi " başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Siz bu araştırmanın **sağlıklı kontrol grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmanın diğer grubundan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılacaktır. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Yrd. Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN
(imza)

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Gizlilik:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Herhangi bir zararlanma durumunda yükümlülük/sorumluluk:

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir).

Araştırmanın Amacı:

Akut viral bronşiolit küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görülenidir ve küçük çocuklardaki hastaneye yatışların büyük kısmını oluşturur. Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin konak direncini azaltarak bronşiolit gibi akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını arttırdığını desteklemektedir. Bu sebeple, akut viral bronşiolitli ve sağlıklı çocuklarda serum D vitamini düzeyinin ölçümü ve serum D vitamini ile ilgili olan vitamin D reseptör gen polimorfizmlerini araştırmayı planladık.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzun sağlıklı olmasıdır. Çocuğunuzda akut bronşiolit olmaması çalışmaya katılmanızı engellemez. Çünkü çalışmamızda iki grup olacaktır. Birinci grup akut bronşiolitli olanlar, ikinci grup akut bronşiolitli olmayanlardan oluşacaktır. Bu iki grup birbirleriyle karşılaştırılacak ve akut bronşiolitin gizli vitamin D eksikliğine maruz kalınmaya veya vitamin D reseptör gen polimorfizmine bağlı olup olmadığı araştırılacaktır. Vitamin D eksikliğini gösteren tetkikler için toplam 4 cc kan örneği alınacaktır. Vitamin D düzeyi düşük saptanırsa size telefonla bildirilecektir. Sonra çocuğunuz kontrole çağrılıp tekrar muayene edilecek ve vitamin D eksikliğini erkenden tespit edersek tedavisi düzenlenip takibimize alınacaktır.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Z.K.Ü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Cem Koray FIRAT

Araştırmanın Süresi: 1 Yıl

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 100

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Böyle bir analizle ülkemizde tüm yenidoğanlar ve süt çocuklarına D vitamini profilaksisi günde 1 sefer 3-4 damla olarak verilmektedir. Çalışmamızdan anlamlı sonuçlar elde edilmesi halinde ülkemizdeki D vitamini desteği miktarının yeterliliği değerlendirilebilir, bronşiolitten korunmak, hastalık komplikasyonlarını azaltmak, hastaneye yatışları ve süresini azaltmak amacıyla D vitamini desteğini içeren yeni koruyucu tedaviler için kaynak oluşturulabilir. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ve etkin tedavisinin belirlenmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır. Vitamin D düzeyi düşük saptanırsa size telefonla bildirilecektir. Sonra çocuğunuz kontrole çağrılıp tekrar muayene edilecek ve vitamin D eksikliğini erkenden tespit edersek tedavisi düzenlenip takibimize alınacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

1-İğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz ve siz az bir acı duyabilirsiniz.

2- Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan hastanın en az oranda zarar görmesini sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Masraflar:

(Bu bölümde çalışma masraflarının hangi kaynaktan karşılanacağı belirtilmelidir.)

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Gerekirse yol giderlerinin vizit başınakısmı destekleyici tarafından karşılanacaktır *(yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır)*.

Bu çalışma için alınan rutin dışı tetkikler için herhangi bir sosyal güvenlik kurumuna masraf çıkarılmayacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi(ler):

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için günün 24 saatinde 05326681213 nolu telefondan Dr. Cem Koray Fırat 'a ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurumkuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin *(kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile)* yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

["Akut bronşiyolitli hastalarda vitamin D düzeyi ve vitamin D reseptör gen polimormizmi "]
çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); (Gönüllü tarafından uygun olan
şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Ek 3: Takip Formu

ÇALIŞMANIN ADI : ‘‘ Akut viral bronşiolitli hastalarda D vitamini düzeyi ve D vitamini reseptör gen polimorfizmi ‘‘

BRONŞİOLİT HASTA FORMU:

Hastanın protokol numarası:

Hastanın adı, soyadı:

Başvuru tarihi:

Doğum tarihi:

Hasta yaşı (ay olarak belirtiniz) :

Cinsiyet : kız [] erkek []

Adres:

Tel:

ŞİKAYET, HİKAYE, FİZİK MUAYENE:

Semptomlar :

Ateş [] Öksürük [] Hırıltı/Hışıltı [] Sık nefes alma: [] Zor nefes alma: []

İştahsızlık, beslenme güçlüğü [] Kusma: [] Burun akıntısı [] Halsizlik: []

Gözlerde sulanma [] Morarma: [] Huzursuzluk: [] Uykuya meyil: []

Öncesinde ÜSYE geçirme öyküsü : var [] yok []

FİZİK MUAYENE:

Vital bulgular: SS:

KTA:

Ateş:

TA:

Spo2:

Boy: (p)

Kilo:(p)

Gelişme geriliği: var [] yok []

ÖZGEÇMİŞ:

Doğum şekli:

Doğum kilosu:

Doğum haftası: 37 hafta altı: [] 37 hafta: [] hafta: [] >40 hafta: []

Annenin hamilelikte sigara içme öyküsü: var [] yok []

Annenin hamilelikte pasif sigara içme öyküsü: var [] yok []

Annenin hamilelikte vitamin alma öyküsü: var [] yok []

Annenin kaçınca gebeliği: Bir [] İki ve üzeri []

YD yoğun bakımda yatış öyküsü : var [] yok []

Yukarıdaki soruya yanıt ‘‘var’’ ise ne kadar aldığı: >1 : []

YD döneminde oksijen alım öyküsü var [] yok []

Mekanik ventilatöre bağlanma hikayesi:

Anne sütü alıp almadığı: var [] yok []

Yukarıdaki soruya yanıt “var” ise ne kadar aldığı: 0-6 ay: []

6 ay üzeri: []

Ek gıdalara geçiş zamanı: 0-6 ay: []

6 ay üzeri: []

İnek sütü alıp almadığı: var [] yok []

Aşılar: genel bağışıklama [] eksik aşı []

D vitamini alım öyküsü: var [] yok []

Yukarıdaki soruya yanıt “var” ise : Aldığı D vitamini adı:

Ne kadar aldığı: 0-6 ay: []

6 ay-1 yıl: []

1 yılın üzeri: []

D vitamin ampül yapılma öyküsü: var [] yok []

Yukarıdaki soruya yanıt “var” ise süresi : 0-6 ay: []

6 ay-1 yıl: []

1 yılın üzeri: []

Öncesinde ASYE geçirme öyküsü : var [] yok []

Sık enfeksiyon geçirme öyküsü : var [] yok []

Daha önce bronşiolit atağı geçirip geçirmediği: var [] yok []

İlk atak yaşı:

Kaçıncı atak olduğu:

Daha önce ventolin tedavisi alıp almadığı: var [] yok []

Daha önce hastanede bronşiolit nedeniyle yatış öyküsü: var [] yok []

Eşlik eden kronik hastalık öyküsü: var [] yok []

Devamlı kullandığı ilaç : var [] yok []

SOYGEÇMİŞ:

Anne yaşı:

Baba yaşı:

Akrabalık: var [] yok []

Anne eğitim durumu:

Baba eğitim durumu:

Kardeş sayısı: Üçün altı [] Üç ve üzeri []

Ailede doktor tanımlı alerjik hastalık hikayesi: var [] yok []

Yukarıdaki soruya yanıt “var” ise : Astım [] kimde:

Alerjik rinit [] kimde:

Atopik dermatit [] kimde:

Besin alerjisi [] kimde:

Ürtiker – Anjioödem [] kimde:

Risk faktörleri : Prematürite: [] Kardeş sayısı: [] Evde soba [] Eksik aşı []
Evdeki kişi sayısı [] Okula giden çocuk sayısı [] Başka çocuklarla temas []

Ev içinde sigara içiliyor mu?: evet [] hayır []

Ailede sigara içme öyküsü: var [] yok []

Yukarıdaki soruya yanıt “var” ise : Anne: []

Baba: []

Diğer: []

Yerleşim yeri: Köy [] kent []

Isınma şekli: kalorifer: [] soba: [] elektrikli alet: : [] diğer: : []

LABORATUAR:

HB: HTC: MCV: WBC: PLT: Ca: P: ALP:

AES(Eozinofil sayısı): Eozinofil yüzdesi: %

D VİTAMİNİ DÜZEYİ:

PAAG: (0) normal

- (1) parakardiyak infiltrasyon
- (2) retikülonodüler infiltrasyon
- (3) kavite-pnömosel görünümü
- (4) lobar tutulum
- (5) havalanma artışı
- (6) plörezi
- (7) pnömotoraks
- (8) çekilmemiş
- (9) diğer

SOLUNUM YOLU PCR:Virus:

Bakteri: (0) strep pnömonia

- (1)h.influenza
- (2)b.pertusis
- (3)legionella
- (4)mycoplasma
- (5)klamidya