



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI ALAN ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ

Dr. A. Öcal YAĞINÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Derya ALABAZ

ADANA – 2022



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI ALAN ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ

Dr. A. Öcal YAĞINÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Derya ALABAZ

ADANA - 2022

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, beni her zaman cesaretlendiren, sabrı ve hoşgörüsü ile tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Derya ALABAZ'a,

Asistanlık eğitimime birçok alanda katkı sağlayan, ufkumu genişleten değerli hocalarıma,

Güncel bilgiler ışığında fikirleri ile yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi İhsan TURAN'a,

Çalışmalarım için kapılarını açan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına ve Öğr. Gör. Dr. Gülçin DAĞLIOĞLU'na

Hayatım boyunca sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, gösterdikleri özveri ve emekler sayesinde bugün bulunduğum yeri borçlu olduğum değerli aileme,

Hayatımı güzelleştiren, zor zamanlarda desteğini hep yanımda hissettiğim, arkadaşım, dostum, sevgili eşim Dr. Didem Alkaş YAĞINÇ'a

Üç yıl önce dünyaya bakışımı, hayatımın anlamını değiştiren, gerçek mutluluğun nasıl bir şey olduğunu gülümsemesi ile öğreten canım oğlum Ali İrfan YAĞINÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

A. Öcal YAĞINÇ

Adana - 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları	3
2.1.1. Pnömoni	3
2.1.1.1. Etiyoloji	4
2.1.1.2. Patofizyoloji	5
2.1.1.3. Tanı	6
2.1.1.4. Tedavi	8
2.1.2. Bronşiolit	11
2.1.2.1. Etiyoloji	12
2.1.2.2. Patofizyoloji	13
2.1.2.3. Tanı	14
2.1.2.4. Tedavi	15
2.2. D Vitamini	17
2.2.1. D Vitamini Metabolizması	17
2.2.2. D Vitamini Eksikliği	19
2.2.3. D Vitamini Eksiliğinin Klinik Sonuçları	21
2.2.4. D Vitamini Eksikliğinin Tedavi Edilmesi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	46
EKLER	56
Ek 1: Bilgi Toplama Formu	56
Ek 2: Hastaların Laboratuar Sonuçları	57

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1.	Çocuklarda yaşa göre pnömoni etkenleri (28,29)	5
Tablo 2.	Pnömoni şiddetine göre klinik özellikler (50,51)	8
Tablo 3.	Pnömonide tedavi yaklaşımları (62)	11
Tablo 4.	Potansiyel bronşiolit nedenleri (66)	12
Tablo 5.	Bronşiolitte tedavi endikasyonları (77)	15
Tablo 6.	Çeşitli kuruluşlara göre çocuklarda çocuklarda D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması (96)	20
Tablo 7.	D vitamini eksikliğine yol açan çeşitli nedenler (100)	20
Tablo 8.	Nutrisyonel raşitizmde D vitamini takviyesi stratejileri (88)	24
Tablo 9.	Çocukların fiziksel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler	29
Tablo 10.	Başvuru mevsimine göre hasta sayıları	30
Tablo 11.	Kliniğe başvuran çocuklarda ASYE klinik şiddeti	31
Tablo 12.	Alt solunum yolu enfeksiyonu klinik şiddetine göre D vitamin düzeyleri	32
Tablo 13.	Biyokimyasal parametrelerin ASYE şiddetine göre değerleri	32
Tablo 14.	D vitaminin ölçülen değişkenlerle ilişkisi	34
Tablo 15.	D vitamini düzeylerine göre ASYE şiddetinin karşılaştırılması	35
Tablo 16.	İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 17.	İdeal vücut ağırlığı yüzdeleri ile hastalık şiddetinin karşılaştırılması	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Pnömoninin klinik sınıflandırması ve tedavi planı (56)	10
Şekil 2. D vitamini sentez yolu (88)	18
Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımları	28
Şekil 4. Hastalara ait yaş dağılımı	28
Şekil 5. D vitamini düzeylerinin dağılımı	29
Şekil 6. Mevsimlere göre D vitamini düzeyleri	30
Şekil 7. Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri	31
Şekil 8. D vitamini ve yaş arasındaki ilişki	33
Şekil 9. D vitamini ve boy arasındaki ilişki	34



KISALTMA LİSTESİ

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMP	: Antimikrobiyal peptit
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
CRP	: C reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HİV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HTS	: Hipertonik salin (% 3)
PCT	: Prokalsitonin
PTH	: Parathormon
RANKL	: Nekrozitan faktör kappanın reseptör aktivatörü
SDS	: Standart deviasyon skoru
TBC	: Tüberküloz
UVB	: Ultraviole B
VDR	: D vitamini reseptörü
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
25-OH D	: 25 hidroksi vitamin D

ÖZET

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı Alan Çocuklarda D Vitamini Düzeyi

Pnömoni ve bronşiolit gibi akut alt solunum yolu enfeksiyonları 5 yaşından küçük çocuklarda dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir ve bu yaş grubundaki çocukların hastaneye başvurularının en yaygın sebebidir. Alt solunum yolu enfeksiyonları gelişimi için risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, eksik bağışıklama, iç mekan hava kirliliği, kalabalık, düşük sosyoekonomik düzey, ebeveynin sigara içiciliği ve kronik hastalıklar yer almaktadır.

Kalsiyum ve fosfor dengesi ile kemik metabolizmasındaki önemli rolü bilinen D vitamini aynı zamanda immün sistem regülasyonunda da görev almaktadır. Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini düzeylerinin alt solunum yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere birçok farklı hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir.

Bu çalışmamızın amacı alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuk hastaların D vitamin düzeylerine bakılarak akut alt solunum yolu enfeksiyonları ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Sağlığı Poliklinikleri'nde ve Çocuk Acil Servisi'nde alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 19'u kız, 39'u erkek 53 hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 0,1 ila 17 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması $4,4 \pm 4,6$ yıl olarak bulundu. Çalışmamızda D vitamini düzeylerine göre hastalık şiddetinin dağılımına bakıldığında D vitamini seviyeleri normal olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 33 hafif, % 37 orta ve % 30 ağır şeklinde idi. D vitamini seviyeleri yetmezlik düzeyinde olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 60 hafif, % 20 orta ve % 20 ağır şeklinde idi. D vitamini seviyelerinde eksiklik olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 18 hafif, % 36 orta ve % 46 ağır şeklinde idi.

Sonuç olarak D vitamini düzeylerine göre akut alt solunum yolu enfeksiyonunun klinik şiddeti dağılımı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Hastalık şiddetine göre D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında hafif hasta olan grubun D vitamini ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edildi.

Elde edilen bu sonuçlara göre D vitamini takviyesinin hastalığın klinik şiddetini hafifletebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, Pnömoni, Bronşiolit, D Vitamini

ABSTRACT

Vitamin D Levels in Children Diagnosed with Lower Respiratory Tract Infections

Acute lower respiratory tract infections such as pneumonia and bronchiolitis are the leading cause of death in children younger than 5 years of age worldwide and are the most common reason for hospital admissions in this age group. Risk factors for the development of lower respiratory tract infections include low birth weight, deficient immunization, indoor air pollution, crowdedness, low socioeconomic status, parental smoking, and chronic diseases.

The important role of vitamin D in calcium and phosphorus balance and bone metabolism is known, and it also plays a role in immune system regulation. Observational studies in recent years suggest that low vitamin D levels may contribute to an increased risk of many different diseases, including lower respiratory tract infections.

The aim of this study is to investigate the relationship between acute lower respiratory tract infections and vitamin D levels by looking at the vitamin D levels of pediatric patients diagnosed with lower respiratory tract infections.

This study included 53 patients, 19 girls and 39 boys, who were diagnosed with lower respiratory tract infections in Çukurova University Medical Faculty Balcalı Hospital Pediatrics Outpatient Clinic and Pediatric Emergency Service. The age range of the patients ranged from 0.1 to 17 years, with a mean age of 4.4 ± 4.6 years. Considering the distribution of disease severity according to vitamin D levels in our study, the distribution of clinical severity in patients with normal vitamin D levels was 33 % mild, 37 % moderate, and 30 % severe. Clinical severity distributions were 60 % mild, 20 % moderate, and 20 % severe in patients with vitamin D levels at the insufficiency level. The distribution of clinical severity in patients with deficiency in vitamin D levels was 18 % mild, 36 % moderate, and 46 % severe.

As a result, when the clinical severity distribution of acute lower respiratory tract infection was compared according to vitamin D levels, no statistically significant relationship was found between them. When vitamin D levels were compared according to the severity of the disease, it was found that the mean vitamin D level of the mildly ill group was higher.

According to these results, it was concluded that vitamin D supplementation could alleviate the clinical severity of the disease.

Keywords: Lower Respiratory Tract Infections, Pneumonia, Bronchiolitis, Vitamin D

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pnömoni ve bronşiolit gibi akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) 5 yaşından küçük çocuklarda dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir ve bu yaş grubundaki çocukların hastaneye başvurularının en yaygın sebebidir (1). ASYE gelişimi için risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, eksik bağışıklama, iç mekan hava kirliliği, kalabalık, düşük sosyoekonomik düzey, ebeveynin sigara içiciliği ve kronik hastalıklar yer almaktadır (2). Ayrıca kış aylarında ultraviyole B (UVB) radyasyon maruziyetinin azalmasının, kış aylarında ASYE prevalansının artmasından kısmen sorumlu olabilecek azalmış D vitamini üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). D vitamini eksikliği, multipl skleroz, tip 1 diyabet, kanser ve ayrıca astım gibi solunum yolu hastalıkları dahil olmak üzere bağışıklıkla ilgili bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (4,5). Yapılan klinik araştırmalar, D3 vitamini takviyesinin zenginleştirilmiş bağışıklık fonksiyonu, transkripsiyonel düzenleme, hücre döngüsü aktivitesi, DNA replikasyonu ve strese yanıt ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (6).

D vitamini ya deride UVB radyasyonu yoluyla üretilir ya da diyetle alındıktan sonra bağırsak yoluyla emilir. D vitamininin kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığında önemli bir rol oynadığı, kalsiyum ve fosforun bağırsak emilimini uyardığı ve kemiklerin yeterli mineralizasyonunu korumak için serum kalsiyum seviyelerini düzenlediği bilinmektedir (7). Son yıllarda bu ana rollerinin yanı sıra gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini düzeylerinin ASYE'ler dahil olmak üzere birçok farklı hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (8). Gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda ASYE riski ile hem raşitizm hem de subklinik D vitamini eksikliği arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (1). 2014 yılında yapılan bir incelemede incelenen 18 çalışmanın 13'ünde ASYE olan çocuklarda vitamin D eksikliğinin tespit edildiği bildirilmiştir (6). Yakın tarihli prospektif kohort ve vaka kontrol çalışmaları düşük serum 25 hidroksivitamin D (25-OH D) seviyeleri ile ASYE riski arasında tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (9-11). ASYE insidansını ve şiddetini azaltmayı amaçlayan halk sağlığı girişimleri risk faktörlerini ortadan kaldırmayı hedef almaktadır. ASYE için ek risk faktörlerinin keşfi, yeni halk sağlığı

politikalarına rehberlik etmeye ve daha etkili önleme stratejileri geliştirmeye yardımcı olacaktır (12).

Bu prospektif çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Salgı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri veya Çocuk Acil Servisine başvurarak ASYE (bronşit, bronşiolit, pnömoni) tanısı alan ve altta yatan başka bir hastalığı olmayan, son üç aydır vitamin desteğı almamış yaşı 1 ay ile 18 yaş arası çocuklar ile yapılmıştır. Çalışmanın amacı ASYE tanısı alan hastaların D vitamin düzeylerine bakılarak ASYE ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılmak ve ASYE için yeni risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasına katkı sunmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları, kalıcı ve yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada bu hastalıklar; insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, sıtma, kanser veya kalp krizinden daha büyük bir hastalık yüküne neden olmaktadır (13). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde enfeksiyona bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır. Akut alt solunum yolu enfeksiyonunun nasıl sonuçlanacağı organizmanın virülansına ve akciğerde bağışıklık sistemi elemanlarının vereceği tepkiye göre şekillenmektedir (14). Az sayıda düşük virülanslı mikroorganizma akciğerlerde biriktiğinde, mukosiliyer aktivite, antimikrobiyal proteinler ve alveoler makrofajlar gibi doğal bağışıklık sistemi elemanları ile yok edilebilir. Bunun tersine, çok sayıda veya daha fazla virülan mikroorganizmalar güçlü inflamatuvar tepkiye yol açar. Bu yanıt, doğuştan gelen bağışıklığı güçlendirmeye hizmet etmesine ve akciğerleri mikroorganizmalardan kurtarmak için gerekli olmasına rağmen, akciğer hasarına ve anormal akciğer fonksiyonuna neden olur (14).

2.1.1. Pnömoni

Klinik belirti ve semptomlarla veya akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyonlar olarak tanımlanan pnömoni, çocukluk çağının en yaygın hastalıklarından biridir. Bebeklerde ve 2 yaşından küçük çocuklarda pnömoniyeye bağlı ölüm oranları % 8,2 ile % 13,5 arasında değişmektedir (15,16). Dünya çapında, 5 yaşından küçük çocuklarda yılda yaklaşık 150 milyon yeni pnömoni vakası görülmektedir ve bu yaş grubunda önde gelen ölüm nedenidir (17). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşından küçük çocuk ölümlerinin % 16'sı pnömoniyeye bağlıdır, 2015 yılında 920.136 çocuk hayatını bu hastalık sebebiyle kaybetmiştir (17,18).

Çoğu çocukluk çağı pnömonisi ayakta tedavi ortamında tedavi edilebilir. Hastaneye yatış oranlarının, 18 yaşından küçük 10.000 çocuk başına 15 ila 23 vaka arasında olduğu ve hastalık yükünün 5 yaşından küçük çocuklarda en yüksek olduğu tahmin edilmektedir (19). 1 yaşından küçük bebekler en yüksek hastaneye yatış oranına sahipken (100.000'de 912,9), 13-18 yaş arası çocuklar en düşük orana sahiptir (100.000'de 62,8) (20).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), takipne (1 yaşından küçük bebeklerde solunum hızının 50/dk'dan, 1 yaşından büyük çocuklarda 40/dk'dan fazla olması), retraksiyonlar veya siyanoz gibi klinik belirtiler kullanılarak pnömoni teşhisi konmasını önermektedir. Ancak pnömoni ile bronşiolit gibi diğer solunum rahatsızlıkları arasında önemli bir benzerlik vardır. Bu yüzden hastalıkların doğru tanınması önem arz etmektedir (17).

2.1.1.1. Etiyoloji

1980'lerin başına kadar geleneksel görüş solunum yolu enfeksiyonundan ölen "çoğu hastada spesifik bir nedensel ajanın bulunmadığı" ve bu nedenle pnömoniden ölüm oranını azaltmak için çok az şey yapılabileceği şeklindeydi (21,22). Bu görüş, pnömonili çocuklarda viral enfeksiyonun kanıtlarını araştıran ancak antibiyotik almamış çocuklardan alınan perkütan akciğer aspiratlarının bakteriyel kültürlerini içermeyen çalışmalara dayanmaktadır (23-25). Çeşitli kanıtlar çocuklardaki ölümcül pnömonilerin çoğunun *Streptococcus pneumoniae* veya *Haemophilus influenzae* enfeksiyonundan kaynaklandığını göstermektedir. Çocuklarda pnömoninin etiyolojisi ancak kanda veya idrarda antibiyotik aktivitesi bulunmayan çocuklarda burun sürüntüsü, balgam kültürü, entübe ise trekeal aspirat kültürü veya akciğerden iğne aspirasyonu yapılarak güvenilir bir şekilde belirlenebilir (26).

Etken mikroorganizmalar çocuğun yaşına bağlı olarak farklılık gösterir. Bebeklerde, yeni yürümeye başlayan çocuklarda ve okul öncesi çocuklarda virüsler baskındır (**Tablo 1**). Daha az yaygın olan bakteriyel organizmalar yenidoğanlara bulaşabilir. Daha büyük çocuklarda, bakteriler daha yaygın suçludur. Atipik organizmalar çocuklar bağışıklığı zayıfladığında veya altta yatan başka komorbiditelere sahip olduğunda ortaya çıkmaktadır (27).

Tablo 1. Çocuklarda yaşa göre pnömoni etkenleri (28,29)

Yaş	En sık etken	Nadir etken
2-24 ay	Respiratory syncytial virus (RSV) Human metapneumovirus Parainfluenza virus A, B Influenzavirus A, B Rhinovirus Adenovirus Enterovirus Streptococcus pneumoniae Chlamydia trachomatis	Mycoplasma pneumoniae Haemophilus influenzae (tip B ve tiplendirilemeyen) Chlamydia pneumoniae
2-5 yaş	Respiratory syncytial virus Human metapneumovirus Parainfluenza virus A, B Influenzavirus A, B Rhinovirus Adenovirus Enterovirus Streptococcus pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Haemophilus influenzae (B ve tiplendirilemeyen) Chlamydia pneumoniae	Staphylococcus aureus (MRSA dahil) Group A streptococcus
>5 yaş	Mycoplasma Pneumoniae Chlamydia pneumoniae Streptococcus pneumoniae Rhinovirus Adenovirus Influenzavirus A, B	Haemophilus influenzae (B ve tiplendirilemeyen) Staphylococcus aureus (MRSA dahil) Group A streptococcus Respiratory syncytial virus Parainfluenza virus A, B Human metapneumovirus Enterovirus

2.1.1.2. Patofizyoloji

Bakteriyel pnömoni, patojenlerin solunması veya aspirasyonundan sonra ortaya çıkar. Daha az yaygın olarak hematogen yayılmadan sonra da ortaya çıkabilir. Bunu alveollere sıvı ve polimorfonükleer kan hücrelerinin salınması ve ardından günler boyunca fibrin ve makrofaj birikimi ile takip eden bir inflamatuvar reaksiyon takip eder. Ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıt epitel hücrelerinin hava yollarına dökülmesine neden olarak bronşiyal tıkanmaya ve hiperinflasyona neden olur. Viral pnömoni esas olarak üst solunum yolu epitelinden enfekte damlacıkların akciğerlere solunmasıyla ortaya çıkar. Viral pnömoni ayrıca enfekte çocukları mukozal bariyerlerin hasar görmesi nedeniyle bakteriyel pnömonilere yatkın hale getirebilir. Yenidoğan döneminde annenin vajinal yolunda bulunan organizmalar tarafından nazofarenks veya konjonktiva enfeksiyonu veya kolonizasyonu sonucu pnömoni meydana gelebilir. Aspirasyon veya

konağın immünolojik faktörlerinden kaynaklanan akciğer hasarı da çocuğu pnömoniye yatkın hale getirebilir (30).

2.1.1.3. Tanı

Klinik Bulgular

Pnömonide bulgular etiyoloji, hastanın yaşı gibi faktörlere bağlı olarak farklı klinik tablolara sahip olabilir. Pnömoni tanısında hekim öngörüsü de önemlidir (31). Bakteriyel toplum kaynaklı pnömoni vakalarının çoğunda çocuklarda ani başlayan ateş, takipne ve öksürük görülür. Diğer semptomlar arasında göğüs ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrısı, mide bulantısı ve karın ağrısı sayılabilir (32). Aranacak en yaygın bulgular arasında ateş, takipne, nefes darlığı, ronkus ve ral yer alır (32). Tanımlanacak diğer fiziksel bulgular arasında hırıltı, burun kanadı solunumu (2 yaş öncesi) ve göğüs retraksiyonları bulunur (33).

Yenidoğanlar doğumdan sonraki 24 saat içinde taburcu edilebileceğinden, yenidoğan neonatal pnömoni veya neonatal sepsis açısından dikkatli değerlendirmelidir. Bu yenidoğanlar tipik olarak takipne (solunum hızı 60/dakikadan fazla), hırıltı ve çekilmeler şeklinde klinik bulgu verir. Bu bebeklerde irritabilite ve yetersiz beslenme gibi spesifik olmayan semptomlar da görülebilir. Bu hasta grubunda ateşten çok hipotermi görülebilir. 1 aylıktan büyük pnömonili bebeklerde ise benzer semptomlar vardır ancak öksürük daha belirgin olarak görülür. Bakteriyel pnömoniler bebeklerde çoğunlukla ateşli seyrederken, yenidoğanlarda ateş daha az sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur (30). *Chlamydia trachomatis*, 4-11 haftalık bebeklerde görülen en yaygın pnömoni nedenlerindendir. Maternal genital enfeksiyondan kaynaklanır ve subakut interstisyel pnömoniye neden olur (34). Bu bebeklerde fizik muayenede de konjunktivit olabilir (35). Daha büyük çocuklar ve ergenler daha küçük çocuklara benzer semptomlar gösterebilir ve ayrıca baş ağrısı ve karın ağrısı gibi genel semptomlara sahip olabilir (36). Daha büyük çocuklar ve ergenler sıklıkla plöritik ve lokalize olan göğüs ağrısından şikayet edebilirler (37,38). Hafif derecede hasta görünen, spesifik solunum semptomları, takipne ve ral bulguları olmayan çocuklarda da pnömoni olabilir (39). Ayrıca muayene sırasında çocukta meydana gelebilecek tepkiler (ağlama, bağırma, nefes tutma gibi) rallerin duyulmasına engel olabilir. Klinik değerlendirme her açıdan dikkatle yapılmalıdır (39).

Laboratuvar Testleri ve Radyolojik Değerlendirme

Göğüs radyografileri bakteriyel ve viral pnömonilerin ayırt edilmesinde altın standart olmasa da ayırıcı tanıya destek olurlar (40,41). Çoğu radyolog hava bronkogramları ile alveoler veya lobar infiltrasyonun bakteriyel pnömoninin oldukça spesifik bir göstergesi olduğunu kabul etmektedir (42,43). Unilober infiltratlar veya yuvarlak infiltratlar pnömokokal pnömoni ile uyumlu iken, pnömatosel varlığı *S.aureus*'un neden olduğu gibi ciddi nekrotizan pnömoni varlığında görülmektedir (44). Viral pnömoniler genellikle yaygın interstisyel infiltratlar, hiperinflasyon veya atelettazi ile karakterizedir. Peribronşiyal kalınlaşma veya hiler adenopati de görülebilir (45). *C. pneumonia*, yaygın interstisyel tutulum ve hiperinflasyon ile karakterizedir (44). *M. pneumoniae*'nin neden olduğu pnömonilerde hastaların radyografileri normal olabilir veya viral veya bakteriyel pnömoni özelliklerine sahip olabilir. Plevral efüzyonlar *S.pneumoniae* ve *S.aureus* enfeksiyonu ile daha yaygınken *M.pneumoniae* pnömonisi ile de görülebilir (44).

Bakteriyel ve bakteriyel olmayan pnömoniyi ayırt etmede biyokimyasal testler de kullanılmaktadır. Bu testlerden biri de C-reaktif protein (CRP)'dir. CRP viral enfeksiyonlarda 40 mg/L değerini genellikle aşmamaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise >100 mg/L değerlerine ulaşmaktadır. Ancak virölansı yüksek bazı viral enfeksiyonlarda da bu gibi yüksek CRP değerleri görülebilmektedir (46). Ayırt edici diğer bir serum belirteci de prokalsitonin (PCT)'dir. PCT düzeyleri bakteriyel enfeksiyonların başlangıcında CRP'ye göre daha hızlı yükselmektedir. PCT düzeyleri genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre olarak daha yüksek görülmektedir (46). Özellikle pnömokokal pnömonide yüksek nötrofil sayısı ve artmış beyaz kan hücresi sayısı sıklıkla görülür (42). Kan kültürleri pnömonide nadiren pozitifdir ancak ilk tedaviye yanıt vermeyen şüpheli pnömokok pnömonisi olan çocukların tedavisinde yardımcı olabilir. Serolojik kan testleri pnömoni tanısı için oldukça sınırlı değere sahiptir. Ancak mikoplazma pnömonisi şüphesi olan 3 yaşın üzerindeki çocuklar için yatak başında yapılabilen soğuk aglutinin testi tanı koydurucudur. Viral pnömonilerde yanlış pozitiflikler olmasına rağmen test mikoplazma vakalarının % 70-% 90'ında pozitifdir (47). Enzime bağlı immünosorbent testleri veya doğrudan floresan antikor testleri gibi nazofarengeal numuneler üzerinde

gerçekleştirilen birçok test RSV ve influenza gibi alt solunum yolu hastalıklarının viral etiyolojilerini saptamak için duyarlı ve spesifiktir (47).

Nabız oksimetresi solunum bozukluklarının değerlendirilmesi için yararlı bir testtir ve gelişmemiş ülkelerde ve yüksek rakımlı alanlarda pnömoninin klinik bulguları (takipne, krepatasyonlar) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oksijen saturasyonu ölçümleri pnömoni teşhisini desteklemek ve hastaneye yatma veya ayakta tedavi gibi yönetim kararlarını etkilemek için faydalı olmaktadır (48,49).

2.1.1.4. Tedavi

Pnömoni olan bir çocuğa en iyi bakımı sağlamak için pnömoninin ciddiyetini ve çocuğun klinik durumunu belirlemek önemlidir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Pnömoni şiddetine göre klinik özellikler (50,51)

Orta şiddetli pnömoni klinik özellikleri	Şiddetli pnömoni klinik özellikleri
Ateş $<38,5^{\circ}\text{C}$	Ateş $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
Respiratuvar distres hafif veya yok; Artmış solunum hızı, ancak orta ila şiddetli solunum sıkıntısı tanımlayan yaşa özgü solunum hızından daha az Retraksiyon hafif veya yok Hırıltı yok Burun kanadı solunumu yok Apne yok Hafif nefes darlığı	Respiratuvar distres orta veya şiddetli; Solunum hızı >70 solunum/dk; bebeklerde Solunum hızı >50 solunum/dk; büyük çocuklarda Suprasternal, interkostal veya subkostal kaslarda orta veya şiddetli retraksiyon Nefes almada ciddi zorluk (≥ 12 ay) Hırıltı Burun kanadı solunumu Apne Belirgin nefes darlığı
Normal renk	Siyanoz
Normal mental durum	Mental durumda değişimler
Normoksemi	Hipoksemi
Normal beslenme, kusma yok	Beslenme yok veya dehidratasyon
Normal kalp atımı	Taşikardi
Kapiller dolum; <2 sn	Kapiller dolum; ≥ 2 sn

Çoğu çocuk yatarak tedaviye ihtiyaç duymayacaktır. Pnömoninin şiddetini ve hastaneye yatış gerekliliğini sınıflandırmaya yardımcı olacak kriterler mevcuttur. Pnömoni tanısı almış hastaların hastaneye yatış kriterleri için mevcut skorlama sistemi yoktur ancak Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ile Çocuk Enfeksiyon

Hastalıkları Dernekleri tarafından rehber yayınlanarak hastaneye yatış için tavsiyede bulunulmuştur, bu rehberlere göre;

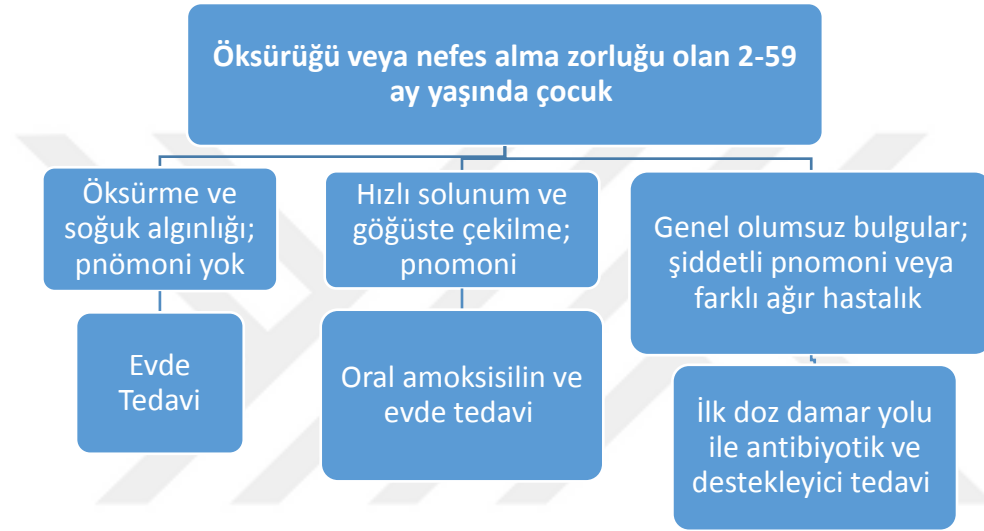
- Toplum kökenli pnömonisi olan 3-6 aylık bebekler
- Metisiline dirençli *S.hae* gibi virölansı yüksek patojenlerle ortaya çıkmış pnömoni olguları
- 38,5 °C veya üstünde ateşin olması
- Evde tedavisi ve takibi mümkün olmayan hastalar
- Astım, kistik fibrozis gibi eşlik eden hastalığı olanlar
- Beslenmesi kötü veya dehidratasyon bulgusu olan hastalar (50).

Yukarıdaki bulgular değerlendirilerek genel durumu bozuk olan hastaların, ayrıca solunum sıkıntısı olduğu belirlenen tüm bebek ve çocukların hastaneye yatırılması önerilmektedir. Bu dernekler solunum sıkıntısını işaret eden bulgular için de kriterler vermiştir. Bu kriterler;

- Takipne; solunum sayısı/dk
0-2 ay > 60/dk
2-12 ay > 50/dk
1-5 yaş > 40/dk
> 5 yaş > 20/dk
- Suprasternal, subkostal, interkostal retraksiyonlar
- Dispne
- İnleme
- Burun kanadı solunumu
- Apne
- Mental durumda değişiklik
- Oda havasında pulse oksimetri < % 90

Bu kriterleri gösteren olgular hastaneye yatırılmalıdır. Ayakta veya yatarak tedavide etkenin tespit edilmesi gerekir, böylece etkene yönelik tedavi uygulanabilir. *S.pneumoniae* veya *H.influenzae*'nin neden olduğu pnömoninin mortalitesi antibiyotiklerle erken tedavi ile önemli ölçüde azaltılabilir (52). Bununla birlikte az gelişmiş ülkelerin uzak ve dezavantajlı bölgelerinde ölüm oranları oldukça yüksektir (53). Mortalitenin yüksek olduğu dezavantajlı bu bölgelerde birinci basamak sağlık hizmeti çalışanları için kılavuzlar, tedaviye karar vermek için gereken minimum sayıda

kriteri ve mortaliteyi azaltmak için gereken minimum tedaviyi içermelidir (54). DSÖ akut solunum yolu enfeksiyonu vaka yönetimi stratejisi pnömoni vakalarına antibiyotik sağlayarak ve üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltarak çocuk ölümlerini azaltmayı amaçlamıştır. Solunum semptomları olan tüm çocuklar, "şiddetli" ve "çok şiddetli" vakaları ayıran spesifik özelliklere göre sınıflandırılmaktadır (54,55).



Şekil 1. Pnömoninin klinik sınıflandırması ve tedavi planı (56)

Tedavi için antibiyotik seçimi başlangıçta her zaman deneysel bir süreçtir ve çocuğun yaşı, aşılama durumu, altta yatan hastalığı, önceden var olan sağlık koşulları ile birlikte yerel ve bölgesel mikrobiyal duyarlılık ve direnç modellerine dayanır (55,57-59).

Çoğu çocuk ayakta tedavi ortamında oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Çoklu ilaç direnci gösteren patojenlere bağlı pnömonilerde makul alternatiflerin olmadığı veya oral bir antibiyotiğin optimal kabul edildiği durumlarda kinolonlar düşünülebilir. Kinolonlar çocukluk çağı tendinit/tendinopatisi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ancak son çalışmalar bu yan etkilerin nadir olduğunu göstermektedir (60). Ayakta tedavinin yanında yatarak tedavi kılavuzları da oluşturulmuştur. Ayakta tedavi ortamında komplike olmayan pnömoni tedavisi genellikle 5 ila 10 gün sürmelidir (61). Pnömoni

tanısı ile yatırılan hastalarda daha uzun süreli antibiyotik tedavisi tipik olarak 7 ila 10 günlük kombine parenteral ve oral tedaviyi veya ateşsiz olduktan sonra en az 1 hafta süreyi gerektirir (58). Komplike pnömoni vakaları ateşin olmadığı doğrulandıktan sonra en az 2 haftalık tedavi gerektirir ve bu 4 haftaya kadar uzatılabilir (58). Parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş 24 ila 48 saatlik doğrulanmış ateş yokluğundan sonra gerçekleşebilir ancak bu uygulama komplike ve/veya yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda her zaman pratik değildir (61).

Tablo 3. Pnömonide tedavi yaklaşımları (62)

AYAKTAN TEDAVİ		HASTANEDE TEDAVİ	
Yaş	Pnömoni	Ağır pnömoni	*Çok ağır pnömoni
0-2 ay	Hastaneye yatır	Ampisilin IV + Aminoglikozit	§ Ampisilin IV + Sefotaksim ± Aminoglikozit
3 hafta-3 ay	** (C.trachomatis için) Oral makrolid (azitromisin, klaritromisin, eritromisin)	§ Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (C.trachomatis için)	Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (C.trachomatis için)
2 ay-5 yaş	*** Penisilin veya Amoksisilin	*** Penisilin G/ Ampisilin-sulbaktam/ amoksisilin-klavulonat/ Sefuroksim #	§ Sefotaksim/Seftriakson #
>5 yaş	*** Penisilin /Amoksisilin ve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§ Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid
* Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral ampiyem, pnömosel veya piyopnömotoraks varsa			
** Hasta afebril, hipoksemi ve toksisite bulguları yok, ancak boğulur tarzda öksürüğü varsa			
*** Olası etken S.pneumoniae ise, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon saptanmışsa			
§ Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda, S.pneumoniae suşlarında betalaktam direncinde veya Metisilin Rezistan Staphylococcus aureus 'a bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle			
# Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle			

2.1.2. Bronşiolit

Akut solunum yolu hastalığı olan bronşiolit gelişmiş ülkelerde 2 yaşından küçük çocuklarda hastaneye yatışların önde gelen nedenlerinden biridir (63). Birleşik Krallık'ta, 12 aylıktan küçük bebeklerin % 2-3'ü bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (64). Bronşiolit; küçük hava yollarının epitel hücrelerini işgal ederek

aşırı mukus üretimine, bronşiollerin tıkanmasına, değişen derecelerde bronkospazm ve hava hapsine yol açan solunum virüslerinden kaynaklanmaktadır. Solunum sinsityal virüsü bronşiolit ile ilişkili en yaygın virüstür. Bunu rinovirüs, parainfluenza virüsü, insan metapnömovirüsü, grip virüsü, adenovirüs, koronavirüs ve insan boca virüsü izlemektedir (65).

2.1.2.1. Etiyoloji

Bronşiolit histopatolojik veya radyolojik kriterlere göre sınıflandırılabilir ancak bronşiolit tanısı koyarken klinik etiyoloji açısından değerlendirme yapmak çok önemlidir (**Tablo 4**) (66). 2 yaşından küçük çocuklarda bronşiolit en sık teşhis edilen solunum yolu hastalığıdır ve vakaların büyük çoğunluğu viral enfeksiyon kaynaklıdır. *Respiratuvar sinsityal virüs*, enterovirüsler ve rinovirüsler başlıca etkenlerdir. Yetişkinlerde daha az yaygın olmakla birlikte enfeksiyöz bronşiolit viral enfeksiyonların (adenovirüs, influenza ve parainfluenza vb.) yanı sıra *Legionella pneumophila* ve *M. pneumonia* enfeksiyonları ile de ortaya çıkabilir (67).

Bronşiolitin reaksiyon paterni hastalık etkeni olabilecek ajanların gruplarıyla ilgilidir. Örneğin; 200 µm ve 5 µm aerodinamik çap arasındaki partikül madde esas olarak bronşit ve bronşiolite neden olurken, alveoler bölgede nadiren inflamasyona neden olur. Gazlar, aerosoller veya 5 µm'den küçük partikül maddeler daha büyük hava yollarını kolaylıkla geçerek ya hiç ya da sadece hafif inflamatuvar reaksiyona neden olurken majör inflamatuvar reaksiyon bronşiollerde ve alveollerde görülmektedir (68) .

Tablo 4. Potansiyel bronşiolit nedenleri (66)

Potansiyel bronşiolit nedenleri
Enfeksiyonlar
Postenfeksiyöz nedenler
İnhalasyon hasarlanmaları
Diffüz panbronşiolit
Toksik ajanların aspirasyonu
Kollajen vasküler hastalıklar
Akciğer transplantasyonu sonrası
Kök hücre nakli sonrası
İdiyopatik

Genel durumu iyi olan bebeklerin çoğu için bronşiolit genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bununla birlikte hastaya ve çevresel faktörlere bağlı olarak hastalığın şiddeti artabilir. Özellikle 1 ile 3 ay yaş olan bebeklerde maternal antikorların az olması sebebiyle hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Benzer şekilde erken doğmuş bebekler, özellikle en büyük transplasental antikor transferi penceresini kaçıran 29. gebelik haftasından erken doğanlar daha şiddetli hastalık riskine sahiptirler (69).

Diğer klinik ciddiye risk faktörleri arasında özellikle pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve hemodinamik açıdan önemli doğumsal kalp hastalıkları yer alır. Trizomi 21, düşük ağırlık ve nöromusküler bozukluklar da şiddetli bronşiolitin bağımsız prediktörleri olarak tanımlanmıştır (69). Afrikalı Amerikalılar ve beyaz bebekler arasında hastaneye yatış oranında bir fark yokmuş gibi görünse de diğer ırksal ve etnik gruplar için veriler sınırlıdır (70).

2.1.2.2. Patofizyoloji

Bronşiolitin patogenezi hava yolu ödemi, artan mukus üretimi ve doğrudan sitotoksik hasar nedeniyle hava yolu epitel hücrelerinin nekrozunun bir kombinasyonunu içerir. RSV bulaşı kişiden kişiye ya doğrudan nazal mukozanın kontamine sekresyonlarıyla veya damlacıkların solunması ile olmaktadır. Virüs burun epitelinde çoğalırken lenfositler, granülositler ve doğal öldürücü hücrelerin rol aldığı bir immün reaksiyon başlatır. Bulaşmanın ardından 4 ila 6 günlük bir inkübasyon süresinden sonra burun tıkanıklığı ve rinore dahil olmak üzere üst solunum yolu semptomları ortaya çıkar (70). Enfekte hastaların yaklaşık üçte birinde nekrotik nazofarengeal epitel hücrelerinin sertleşmesi ve aspirasyonu ile alt solunum yoluna yayılım başlar (70). Viral replikasyon bronşiollerde mukozal epitel hücrelerinde olur. Üst solunum yoluna benzer şekilde alt sistemde ortaya çıkan immün yanıt ödeme, epitel hücrelerinin daha fazla dökülmesine ve mukus salgılanmasına neden olur. Bozulmuş siliyer aktivite durumu daha da kötüleştirir ve hava yollarının tıkanmasına yol açar. Distal hava hapsi hiperinflasyona ve lokalize atelektaziye neden olur. Ventilasyon ve perfüzyonun uyumsuzluğu solunumda bozukluğa ve hipoksemiye yol açar. Ateş hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür (70).

2.1.2.3. Tanı

Klinik Bulgular

Bronşiolitin klinik görünümü kısmen etiyolojiye bağlıdır. Çocuklarda enfeksiyöz bronşiolit tipik olarak başlangıçta akuttur ve ateş, öksürük, rinore, ekspiratuar hışıltı ile ilişkilidir (71). Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde bronkopnömoni yokluğunda izole enfeksiyöz bronşiolit oldukça nadirdir ancak mikoplazma pnömonisi ile ortaya çıkabilir. Bu tür hastalar akut başlangıçlı öksürük, nefes darlığı, ateş ve hatta plöritik göğüs ağrısı ile başvurur. Çoğu enfeksiyöz bronşiolit vakasında hastalık kendi kendini sınırlar ve nadiren 7 ila 10 günden uzun sürer (71).

Solunum yoluyla maruz kalma durumunda hastalar hava yolu hasarı veya kimyasal pnömoni ile ilgili akut semptomlar gösterebilir veya ilk travmadan haftalar sonra gecikmiş bir öksürük ve nefes darlığı başlangıcı olabilir (72). Küçük hava yolu hastalığı (yani kemik iliği, akciğer nakli sonrası, kollajen vasküler hastalık vb) ile ilişkili olduğu bilinen altta yatan bir hastalığın varlığı, açıklanamayan nefes darlığı, öksürük veya hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda bronşiolit değerlendirilmelidir. Bronşiolitli hastalar hastalığın erken evrelerinde asemptomatik olabilir, bu nedenle solunum fonksiyon testi, görüntüleme ve hatta bronkoskopi ile tarama yüksek riskli hastaları açık pulmoner semptomlar gelişmeden önce belirlemek için yardımcı olacaktır (73).

Radyolojik Bulgular

Bronşiolitli hastalarda radyografik bulgular genellikle spesifik değildir ancak altta yatan bronşiole bozukluğun varlığına dair ipuçları sağlayabilir. Bronşioleler standart göğüs radyografilerinde görünmez ancak küçük hava yollarının tıkanması hava hapsine veya hiperinflasyona neden olabilir. Bu hiperinflasyon alanlarını ardışık radyografiler gösterebilir (74). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) şüpheli bronşiolitin görüntülenmesini sağlamaktadır. Normal bronşioleler çok küçük olmasına rağmen YÇBT ile etkin bir şekilde görüntülenebildiğinden hastalıklı bronşiolelerin hem doğrudan hem de dolaylı belirtileri görülebilmektedir (75). İnflamatuar infiltrasyon yoluyla bronşiole duvarların kalınlaşması veya lümen veya çevreleyen interstisyumun eksüda ile dolması bronş duvarını bilgisayarlı tomografide doğrudan görünür kılmaktadır. Sentrilobüler kalınlaşma inflamasyonun en erken

belirtisidir ve küçük periferik nodüller olarak görülebilir. Erken mukus tıkaçı ile kötüleşen bronşioler inflamasyon bir nodülde sonlanan sentrilobüler dallanma yapıları olarak görülebilen "tomurcuklu ağaç" görünümü yaratmaktadır. Tomurcuklu ağaç opasitelerinin varlığı çoğu zaman enfeksiyöz bronşioliti gösterir (76). Progresif inflamasyon ve obstrüksiyon, sekonder pulmoner lobülde kistik veya tübüler bir yapı olarak tanımlanan bronşioler genişlemeye (bronşektazi) yol açabilir (66).

2.1.2.4. Tedavi

Herhangi bir bronşiolitli çocuğa bakarken ilk değerlendirmede hastaneye yatmanın gerekli olup olmadığını belirlemeye yardımcı olmak için hastalığın şiddetini değerlendirmelidir (Tablo 5).

Tablo 5. Bronşiolitte tedavi endikasyonları (77)

Uygulama	Bulgu	Kısıtlılık
Nebulize hipertonik salin (% 3)	Sadece yatan hastalarda artmış solunum hızı	Acil serviste kullanım için endike değildir: yatış ihtiyacını değiştirmez; kalış süresinin <3 gün olması beklendiğinde kalış süresini azaltmaz
Oksijen	O ₂ saturasyonu < % 90 olan hipoksemi	% 89 veya daha fazla O ₂ saturasyonu doku perfüzyonu için yeterlidir ve hipoksemi riski minimumdur
Sıvı resüsitasyonu	Dehidrasyon, yetersiz oral alım veya artan solunum sıkıntısı, aspirasyon riski	İntravenöz hidrasyon iyatrojenik hiponatremiye neden olabilir
Albuterol	Belirtilmemiş; albuterol denemesi artık önerilmiyor	Semptomları geçici olarak iyileştirebilir, ancak hastaneye yatış ihtiyacında, semptomların gerilemesinde veya kalış süresinde değişikliğe neden olmaz
Epinefrin	Endikasyon yok	Kalış süresinde veya diğer yatan hasta sonuçlarında hiçbir iyileşme sağlamaz
Sistemik kortikosteroid	Endikasyon yok	Kalış süresinde veya diğer yatan hasta sonuçlarında hiçbir iyileşme sağlamaz
Antibiyotik	Yalnızca eşlik eden bakteriyel enfeksiyon şüphesi varsa kullanılır	Viral bronşiolitte fayda sağlamaz
Göğüs fizyoterapisi	Endikasyon yok	Çalışmalar hiçbir fayda göstermemektedir
Sürekli nabız oksimetresi	Yalnızca hipoksemi için oksijene ihtiyaç duyan hastalarda kullanılır	O ₂ ihtiyacı olmayan hastalarda aralıklı nabız oksimetresi yeterlidir

Hastaneye yatış endikasyonları arasında hipoksemi, önemli ölçüde artmış solunum çabası/retraksiyon, dehidratasyon veya solunum sıkıntısı nedeniyle oral alımla hidrasyonun sürdürülememesi yer alır. Bir hastanın hastaneye yatırılması gerekmiyorsa ailelere hastaneye geri getirilmesini gerektirecek belirti ve semptomlar konusunda dikkatli bir şekilde danışmanlık yapılmalıdır (64). Bronşiolitli çocukların bakımı hidrasyonun sağlanması, solunum desteği verilmesi gibi destekleyici tedavileri kapsamaktadır (78). Özellikle bebeklerde ağız ve burundan solunum yollarını tıkayan mukusun boşaltılması solunumu rahatlatmaya yardımcı olacaktır. Geçici olan bu işlem tekrarlanarak hava yollarının açık kalması sağlanmalıdır (78). Hipoksemisi olan bronşiolitli tüm bebek ve çocuklara ilave oksijen sağlanmalıdır (oksijen saturasyonları < % 90). % 90 veya daha yüksek oksijen saturasyonları genellikle doku perfüzyonu için yeterlidir ve hasta için hafif hipoksemi riski minimumdur (77). Gerekli durumlarda geleneksel nazal kanül kullanılarak veya minimal invaziv pozitif basınç desteği ile oksijen verilebilir (78). Hastanede yatan bebeklere ve çocuklara; solunum sıkıntısı, hipoksemi veya solunum yetmezliği varsa çeşitli derecelerde solunum desteği sağlanmalıdır. Basit nazal kanül, yüksek akışlı nazal kanül veya gerekirse pozitif basınçlı ventilasyon, entübasyon ve mekanik ventilasyon ile solunum desteği (tamamlayıcı oksijenle veya olmadan) sağlanmalıdır (79).

Bronşiolit semptomları nedeniyle hidrasyon ihtiyaçlarını ağızdan karşılayamayan bebekler hidrasyon desteği almalıdır. Hidrasyon ve beslenme ağızdan, nazogastrik tüp yoluyla veya intravenöz yolla sağlanabilir. Enteral hidrasyon, kusması olmayan ve potansiyel olarak pozitif basınçlı ventilasyon desteği veya entübasyon gerektirecek önemli klinik dekompanseman riski taşımayan hastalar için uygundur (77).

Bronşiolitli yatan hastalarda nebulize hipertonic (% 3) salin (HTS) tedavisi uygulanabilir. HTS mukosiliyer klirensi iyileştirebilir, bu da solunum sıkıntısının azalmasına ve oksijenasyonun artmasına yardımcı olur (80).

Bronşiolitli birçok hastada muayene sırasında hırıltılı solunum görülmesine ve albuterol uygulaması ile klinik solunum skorları geçici olarak iyileştirebilmesine rağmen, albuterolün hastalığın gerilemesi, oksijen gereksinimi, hastanede kalış ihtiyacı veya hastanede kalış süresi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (81).

Bronşiolitli çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin % 1'den az olduğu göz önüne alındığında bronşiolit tanısı alan hastalara antibiyotik tedavisi verilmesi

genellikle önerilmemektedir (77). Bununla birlikte pnömoni veya akut orta kulak enfeksiyonu gibi diğer bakteriyel enfeksiyonların eşlik etmesi de mümkündür ve klinisyenin eşlik eden bir bakteriyel enfeksiyon için şüphesi varsa uygun tedaviyi değerlendirmelidir (82,83)

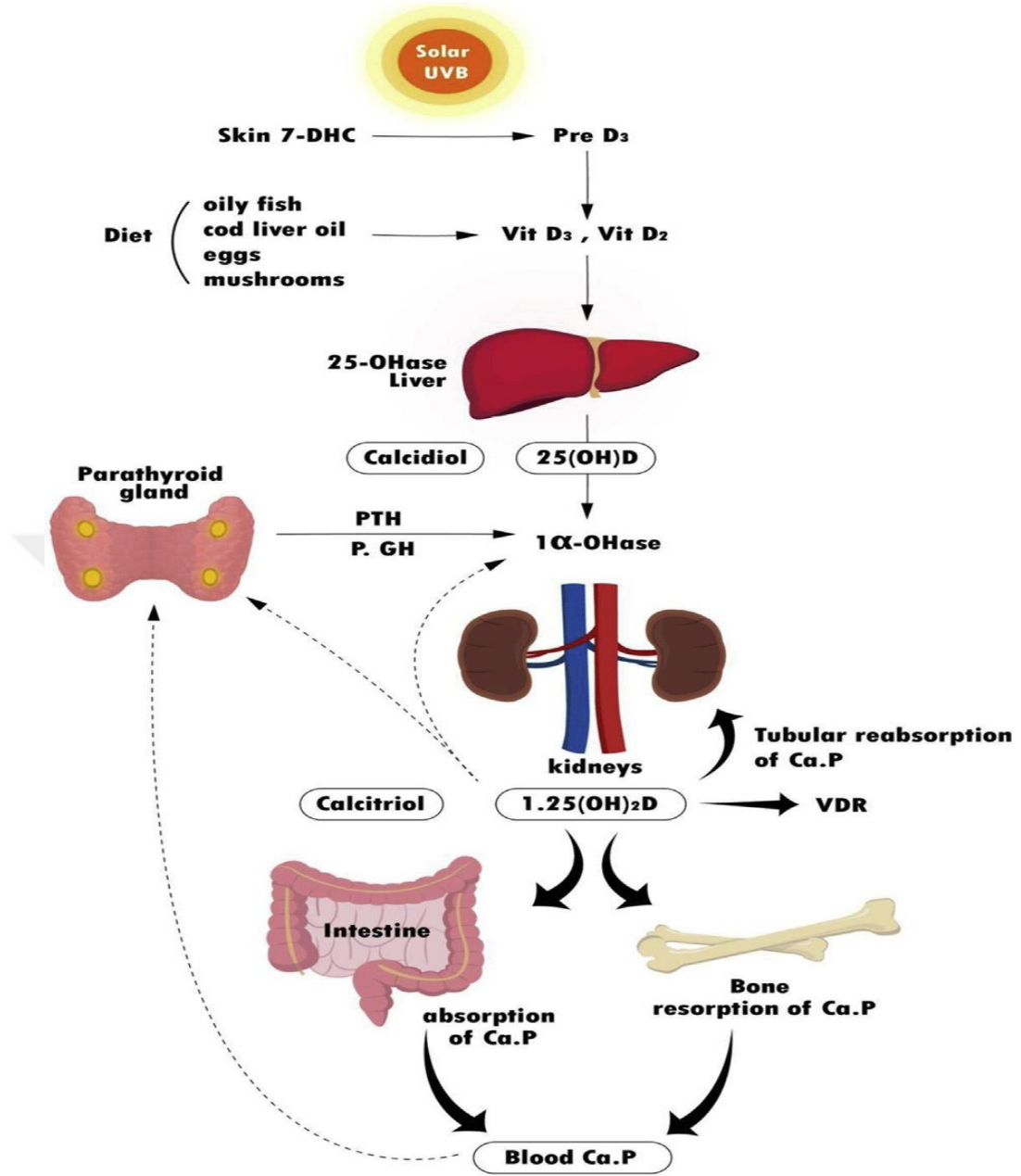
2.2. D Vitamini

D vitamini; kemik sağlığı metabolizmasında, kalsiyum ve fosfor emiliminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bununla birlikte D vitamininin etkileri mineral homeostazı ve iskelet sağlığının korunması ile sınırlı değildir. Diğer doku ve organlarda D vitamini reseptörlerinin (VDR) varlığı D vitamini fizyolojisinin kemik homeostazının çok üstüne ve ötesine uzandığını göstermektedir (84). Ek olarak 25-OH D'nin biyolojik olarak aktif formuna (Vitamin D (1,25-OH₂D)) dönüştürülmesinden sorumlu olan enzimin böbrekler dışında diğer dokularda da tanımlanmış olması D vitamininin böbrek dışı dokularda da kullanıldığını göstermektedir (85). D vitamininin hormon formu olan D3 etkisini göstermek için vitamin D reseptörlerini kullanmaktadır. Bu reseptörler hücrelerde hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyen nükleer reseptörlerdir (86).

D vitamini vücutta diyet kaynaklarından elde edilebilir veya sentezlenebilir, bu vitamin iki formda mevcuttur: bitki kaynaklarından D2 vitamini (ergokalsiferol) ve hayvan kaynaklarından D3 vitamini (kolekalsiferol), her ikisi de topluca D vitamini olarak adlandırılır. Bununla birlikte diyet kaynakları genellikle toplam vitaminin çok küçük bir miktarını oluşturur. Diyetle birlikte alınan D2 ve D3 vitaminleri ince bağırsaklarda emilir ve şilomikronlar aracılığıyla dolaşıma katılırlar. D vitamini vücutta yağ dokuda depolanır ve gerek duyulduğunda vücut tarafından kullanılır (4).

2.2.1. D Vitamini Metabolizması

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıda (sardalya, ringa balığı, ton balığı, uskumru, somon ve morina karaciğeri yağı, yumurta sarısı, shiitake mantarı, karaciğer veya organ etleri gibi yağlı besinler) doğal olarak D vitamini içerir ve dolayısıyla ultraviyole-B (UVB) radyasyonu ile dermal sentez D vitamini elde etmenin ana yolunu oluşturur (87).



Şekil 2. D vitamini sentez yolu (88)

Derinin epidermal hücrelerindeki kolesterol benzeri öncü (7-dehidrokolesterol), UVB radyasyonunun (dalga boyu 290-315 nm) etkisi ile pre-vitamin D'ye dönüşür (89). Hem D₃ vitamini hem de D₂ vitamini biyolojik olarak etkisizdir. Aktif formlarına dönebilmeleri için bir dizi enzimatik tepkimeye girmelerine ihtiyaçları vardır. Her iki D vitamini türevi önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25-OH D'ye dönüşür. Daha sonra böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile aktif form olan 1,25-OH 2D'ye dönüşür

(90). Bu döngünün kontrolü paratiroid hormonu (PTH), hipofosfatemi ve büyüme hormonu tarafından yönlendirilir (91,92). 1-alfa hidroksilasyonun ayrıca alveoler makrofajlar, osteoblastlar, lenf nodları, plasenta, kolon ve keratinositler gibi böbrek dışı doku ve hücrelerde de gerçekleşmesi 1,25-OH 2D'nin olası otokrin-parakrin rolünü açıklar (91,92). D vitamini tüm çekirdekli hücrelerde bulunan vitamin D reseptörü aracılığıyla işlev görür. En önemli biyolojik rolü enterosit farklılaşmasını ve bağırsakta kalsiyum Emilimini arttırarak kalsiyum homeostazını kolaylaştırmasıdır. Hipokalsemi durumunda iyonize kalsiyumun plazma seviyesi düşer ve bu paratiroid bezi kalsiyum reseptörleri tarafından tespit edilir. PTH, dolaşımdaki 25-OH D'den daha fazla 1,25-OH 2D sentezlenmesi için böbreklerde 1-alfa-hidroksilasyonu uyarır. 1,25-OH 2D'nin yükselmesi bağırsaklar, kemikler ve böbreklerde kalsiyum taşınmasını artırır ve ayrıca osteoblast ile osteoklast aktivitesini düzenler. Plazma kalsiyumu normale döndükçe, PTH salgılanması azalır. D vitamini ve kalsiyum homeostazının bu fizyolojik döngüsü yeterli 1,25-OH 2D sentezi ve plazma kalsiyum seviyesini korumak için dolaşımda 25-OH D'nin gerekli olduğunu gösterir (93). Bununla birlikte D vitamini eksikliği dolaşımda 25-OH D'nin azalması ile sonuçlanabilir. Bu da 1,25-OH 2D sentezini ve kalsiyum Emilimini düşürerek PTH seviyelerini yükseltir. Bu yüzden D vitaminini klinik olarak değerlendirmek için hem plazma 25-OH D hem de PTH düzeyine bakmak gerekmektedir (88).

2.2.2. D Vitamini Eksikliği

D vitamininin serum düzeyi konusunda herkes tarafından kabul gören bir değer olmamakla birlikte 25-OH D'nin 20 ng/ml (50nmol/l)'nin altında olması D vitamini yetmezliği olarak kabul edilmektedir. Bu değer 12ng/ml ve daha az olması eksiklik, 30 ng/ml'den yüksek ise yeterli, >100 ng/ml olması toksik doz olarak kabul edilir (94). Çocuklarda optimal D vitamini durumu serum ALP yükselmesi gibi raşitizm veya kemik döngüsüne ilişkin klinik kanıtlara dayanır (95).

Tutarsız kanıtlar nedeniyle çocuklarda yeterli 25-OH D konsantrasyonu için fikir birliği henüz kurulmamıştır. Tablo 6'da çeşitli kuruluşlara göre çocuklarda D vitamini düzeyleri karşılaştırılması yapılmıştır (88).

Tablo 6. Çeşitli kuruluşlara göre çocuklarda çocuklarda D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması (96)

25-OH D (ng/mL)	American Academy of Pediatrics (2008)	Pediatric Endocrine Society (2011)	Global Consensus (2016)
Şiddetli eksiklik	<5		
Eksiklik	5-15	<20	<12
Yetersizlik	16-20	<30	12-20
Yeterli düzey	21-100		>20
Aşırı yükseklik	101-150		
Toksik doz	>150		>100

25-OH D eksikliğinin en önemli nedenleri arasında yetersiz güneş alımı ve ten renginin koyu olması yer almaktadır (97). Özellikle mevsimsel olarak güneş ışığına maruziyetin değişmesi D vitaminin kış aylarında daha az sentezlenmesiyle sonuçlanır (98). Koyu ten rengine sahip insanlarda ciltte melanin miktarı fazladır, bu da UV ışınlarının ciltteki etkisini önleyerek D vitamini sentezinin bloke olmasına yol açar (99). Diyet yolu ile alınan D vitamini ileumdan emilmektedir bu yüzden gastrointestinal sistemde meydana gelecek malabsorbsiyon durumları (çölyak, crohn gibi) da eksikliğe yol açabilir (100). D vitamini eksikliğine yol açabilen çeşitli nedenler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. D vitamini eksikliğine yol açan çeşitli nedenler (100)

D vitamini eksikliği nedenleri
Yetersiz kutanöz D vitamini sentezi
Koyu ten
Yaş (bebekler, ergenler ve yaşlılar)
Obezite
Ultraviyole-B maruziyetinin fiziksel olarak engellenmesi (giysi, güneşlik kullanımı vb)
Coğrafi faktörler (daha yüksek enlem, kış mevsim, alçak irtifa)
D vitamininin diyet ile yetersiz alımı
Dengesiz beslenme, vejeteryanlar, yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza, bulimia nervoza vb)
Malabsorpsiyon sendromları
Bağırsak emilim bozukluğu (Çölyak hastalığı, Crohn's hastalığı, ülseratif kolit)
Pankreatik enzim yetmezliği (Kistik fibrozis)
Kolestaz sendromları (Biliyer atrezi)
Bağırsak rezeksiyonu sonrası (kısa bağırsak sendromu)
Perinatal faktörler
Gebelikte annede D vitamini eksikliği
Prematürelilik
Üç ila altı aylıktan sonra sadece anne sütü ile beslenme
Genetik veya endokrin bozukluklar
Kronik karaciğer/böbrek hastalıkları
Diyabet
D vitamininin kalıtsal direnci
İlaçlar
İnsan tedavisi için antiretroviral ajanlar
Azole antifungal ajanlar (Ketokonazol)
Glukokortikoidler

2.2.3. D Vitamini Eksiliğinin Klinik Sonuçları

D vitamini yetmezliğinin ve eksikliğinin ilk etkisi olarak bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması şeklinde ortaya çıkar (4). Vücudumuzda iyonize kalsiyum miktarı fizyolojik aralıkta tutulur. Bu görevi esas olarak PTH gerçekleştirir. Kanda kalsiyum miktarında azalma olması halinde paratiroid bezlerde yer alan reseptörler uyarılır ve paratiroid hormon sentezi artar (101). PTH böbrekleri daha fazla 1,25-OH 2D üretmesi için uyarır. PTH serum kalsiyum seviyelerini fizyolojik bir aralıkta tutmak için iki seçeneğe daha sahiptir. Birincisi kalsiyumun böbreklerden tübüler reabsorbsiyonunu arttırmak, ikincisi osteoblastlarda RANKL (NFkB'nin reseptör aktivatörü) ekspresyonunu artırarak kalsiyum depolarının iskeletten mobilizasyonunu arttırmaktır. RANKL'nin artmasıyla osteoklastlardan enzim ve hidroklorik asit salınımı olur ve kalsiyum depolarının dolaşıma geçmesi sağlanır (4,102). Osteoklastik aktivitedeki artış kan kalsiyum düzeylerini arttırırken kollajen yıkımı nedeniyle iskeletin tahrip olmasına, bu da osteopeni ve osteoporoza neden olarak kırılma riskini artmasına yol açar (103,104).

Geçtiğimiz yirmi yılda çocukların küresel sağlık durumu belirlenirken D vitamini yetersizliği tanınmaya başlanmıştır. Kemik sağlığı için D vitamini yeterliliği ve yeterli kalsiyum alımı gereklidir. Çocukluk çağında kemik mineralizasyonu D vitamini yetersizliği veya eksikliğinden olumsuz etkilenebilir (105). Bu olumsuz etki aynı zamanda kaslar üzerinde de olmaktadır. ABD’de yapılan çalışmalarda bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde raşitizm için mutlaka D vitamini eksikliğinin şiddetli olması gerekmediği gösterilmiştir (106-108). Raşitizm sıklığının artmasının yanı sıra çocuklarda D vitamini yetersizliği; astım, diyabet, kalp hastalığı ve kanser gibi yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (109).

D vitamini eksikliği çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkilendirilmiştir. Yetişkinlerdeki “normal” altındaki D vitamini konsantrasyonları tüberküloz, grip, otoimmün hastalıklar, kanser (prostat, kolon ve meme) ve miyokard enfarktüsü ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bebeklerde ve çocuklarda yapılan genişletilmiş çalışmalarda D vitamini yetersizliğinin tip-1 diabetes mellitus, alerji ve atopik hastalık gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (110,111).

D vitamini yetersizliği ile bulaşıcı hastalığa yatkınlık arasındaki bağlantının prototipik örneği tüberküloz'dur (TBC). Son çalışmalar azalmış serum 25-OH D konsantrasyonları ile TBC enfeksiyonuna duyarlılığın arttığını göstermiştir (112). Çocuklarda enfeksiyonlar dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda yapılan birkaç epidemiyoloji çalışması yetersiz D vitamini konsantrasyonları ile çocuklar arasında hastaneye yatış ve/veya solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi gözlemlemiştir (113). Kistik fibrozis tekrarlayan enfeksiyonlar ve yetersiz serum D vitamini konsantrasyonları ile karakterize, pediatrik popülasyonda karşılaşılan, başka bir hastalıktır. Gebelikte yetersiz D vitamini alımı ve düşük 25-OH D serum konsantrasyonları çocuklarda daha yüksek hırıltılı solunum hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (114).

D Vitamini ve İmmünite

D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri her geçen gün daha fazla ortaya çıkmaktadır. 1,25-OH 2D'nin doğuştan gelen ve uyarlanabilir immün yanıt üzerindeki rolünü kapsamlı bir şekilde araştıran çalışmalar 1,25-OH 2D'nin yalnızca mikroorganizmalara karşı gelişen doğuştan gelen immün yanıtı uyarmakla kalmadığını, aynı zamanda makrofajın neden olabileceği aşırı yanıtın önlenmesinde de rol aldığını göstermiştir. 1,25-OH D bu görevini IL-12 sentezini ve dendritik hücrelerin farklılaşmasını baskılayarak göstermektedir (115,116). Bu çalışmalar D vitamininin hem immün sistemin aktivasyonunda hem de aşırı yanıt vermesinin önlenmesinde rol aldığını göstermektedir (117). D vitamini eksikliği ile enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda D vitamininin özellikle katelisin olmak üzere antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyardığı gösterilmiştir (118,119). Genetik yapımızda kodlanan ve doğal antibiyotik olarak adlandırılan AMP'ler doğal bağışıklık sisteminin önemli bir elemanıdır (120). Bu peptid grubu anyonik ve katyonik antimikrobiyal peptitler olarak ikiye ayrılır. Anyonik grup peptidler insanda akciğerler, bronkoalveoler lavaj sıvısı ve solunum yolu epitelinde bulunur. Katyonik grup antimikrobiyal peptidler ise iki alt gruba ayrılır ve bunlar katelisin ve defensin olarak adlandırılır. Katelisin AMP'leri C terminal ucunda yapısal olarak değişkenlik gösterebilen antimikrobiyal bir bölge içerirler. Bu değişken bölge sayesinde çok farklı patojene karşı antimikrobiyal etki gösterilmesi sağlanır. İnsan derisinin mast hücreleri,

keratinositler, ekrin ter bezlerinin duktal hücreleri ile nötrofiller insan katelisinin AMP 18 (hCAP18)' i sentezleyebilmektedir (120). Yapılan çalışmalar nötrofillerde bulunan proteaz enzimi hCAP18'i aktif forma dönüştürmek için LL-37'ye parçaladığını göstermiştir. Birbirinden farklı 22 antiviral, antibakteriyel ve antifungal etkisi olduğu bilinen LL-37 bu etkisi sayesinde deri yolu ile oluşabilecek enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma görevi görmektedir. Normal koşullar altında aktif olarak katelisinin üretimi yoktur ancak enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan inflamasyon ile sentezleri artar. Katelisinin parçalanarak LL-37'ye dönmesini sağlayan fizyolojik olayların en önemli başlatıcılarından biri D vitamini (121,122). AMP'lerin diğer bir üyesi olan defensinler küçük bir peptid ailesidir. İnsan epitelium hücrelerinin tamamında üretilirler ve enfeksiyonlara karşı konak savunmasında görev alırlar. Defensinler doğrudan çoğu bakteri, parazit, mantar ve bazı zarflı virüslerin etkisiz hale getirilmesinde görev alırlar. En önemli özelliklerinden biri de lökositler ve T hücreleri için kemotaktik etki göstermeleridir. Bu özellikleri sayesinde daha güçlü bir edinsel immün yanıtın oluşmasına katkı sunarlar (123,124).

2.2.4. D Vitamini Eksikliğinin Tedavi Edilmesi

D vitamini eksikliğini önlemek için temel olarak dikkat edilmesi gereken hususlar;

- güneş ışığına maruziyetinin artırılması;
- alışılmış gıda arzının güçlendirilmesi;
- D vitamini takviyesi şeklinde sıralanmaktadır (105).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) raşitizm önleme hedefi ile 2008 yılında yayınladığı kılavuza göre anne sütüyle beslenen bebeklerde yaşamın ilk birkaç gününden itibaren 400 IU/gün D vitamini takviyesi yapılmasını önermektedir. Anne sütünde D vitamini seviyesi düşük olduğu için anneden beslenmeye devam edildiği sürece bu takviye yapılmalıdır. D vitamini ile zenginleştirilmiş formül ile beslenen çocuklarda takviye edici formül günlük 1000 ml'den az ise D vitamini vermeye devam edilmelidir (71,125).

2011 yılında Tıp Enstitüsü (IOM) 1 yaşından küçük sağlıklı bebekler ve 1 ila 18 yaş arası çocuklar için sırasıyla 400 ve 600 IU/gün D vitamini desteği önermiştir (126). Endokrin topluluğu risk altındaki çocuklarda ve adolesanlarda (1-18 yaş) sırasıyla 400-1.000 ve 600-1.000 IU/gün desteğinin sürekli sağlanması gerektiğini belirtmiştir (94).

Ayrıca nutrisyonel rikets olan çocuklarda tedavi kılavuzu yayınlamıştır (Tablo 8). Yüksek doz D vitamini tedavisi önerilmekte ve radyolojik kemik iyileşmesi tedaviden 2-4 hafta sonra belirgin olsa da 2-3 hafta daha yüksek doz tedaviye devam edilmelidir. Tedavide optimal 25-OH D seviyesine ulaşıldıktan sonra bir idame dozajı önerilir. 1 ayılıktan büyük hastalarda alternatif tek yüksek doz rejimi "stoss tedavisi" uygulanabilir. Ağızdan 100.000-600.000IU D vitamini bir kez verilir, daha sonra idame dozajı ile devam edilir. Hiperkalsemi geliştirme olasılığı çok daha yüksek olduğu için daha küçük bebeklere Stoss tedavisi uygulanmamalıdır. Son zamanlarda kalsiyumun (günlük 500 mg) D vitamini ile kombinasyonunun kullanımını destekleyen kanıtlar artmaktadır (125). D3 vitamini takviye olarak D2 vitaminine tercih edilir çünkü daha uzun yarı ömür ve daha güçlü etki ile uygulamadan sonra 2-3 kat daha fazla depolanma sağlar. Tedaviden sonra hastalar plazma 25-OH D, serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH seviyeleri ve idrardaki kalsiyum/kreatinin oranları ve radyografi ile izlenmelidir (88).

Tablo 8. Nutrisyonel raşitizmde D vitamini takviyesi stratejileri (88)

Yaş veya altta yatan durum	Vitamin D takviyesi
0-12 ay	6-12 hafta boyunca günde 2000IU, ardından günlük 400IU ile devam edilir
>12 ay	6-12 hafta boyunca günde 2000 IU, ardından günlük 600-1000 IU ile devam edilir
Risk grubu	Günde 6000 IU, daha sonra daha yüksek bir dozla korunur

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.11.2019 tarihli, 3 no'lu kararında verilen izin ile yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların her birinin yasal temsilcisi çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş, çalışmaya dahil olmak isteyenlerden onam alınmıştır.

Çalışmaya 2019-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil Servisi ve Çocuk Sağlığı polikliniklerinde akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan; ayaktan ve yatırılarak tedavi edilen, akut alt solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık yaratacak altta yatan hastalığı olmayan 19 kız ve 34 erkek dahil edildi.

Vakaların tamamına fizik muayene yapıldı. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu hastalığı olanlar detaylı olarak değerlendirildi ve bu durum dışında Covid-19 pnömonisi tanısı alanlar, ek hastalığı olanlar, D vitamini tedavisi alanlar ve kronik hastalıkları olanlar çalışmadan dışlandı.

Vücut ağırlığı ölçümü yapılırken vakalar yaşlarına göre sınıflandırıldı; 1 ay–3 yıl yaş olan vakalar çıplak olarak hassas elektronik bebek terazisi ile, 3-18 yıl olanlar ince kıyafetler ile terazi kullanılarak tartıldı. Boy ölçümlerinde standartlara uygunluğu kontrol edilmiş olan 1mm'lik hassasiyette stadiometre ve normal metre kullanıldı. Ölçüm yapılırken 2 yaş altı vakaların sert zemine uzandırılmalarına özen gösterildi. Daha büyük yaş gruplarına ise çıplak ayakla ayakta durur pozisyonda boy ölçümü yapıldı. Vakaların ideal ağırlık yüzdeleri Waterlow ideal boya göre kilo yüzdesi sınıflaması kullanılarak sınıflandırıldı (127). Sınıflamaya göre vakalar;

< % 70 – Ağır malnutrisyon

% 70 - 79 - Orta malnutrisyon

% 80 - 89 - Hafif malnutrisyon

% 90 – 110 – Normal

% 110 – 120 – Aşırı kilolu

> % 120 – Şişman olarak kabul edildi.

Muayene bulgularına göre alt solunum yolu enfeksiyonu olduğu düşünölen hastalara radyolojik görüntöleme ve laboratuvar tetkikleri uygulandı. Klinik değeriendirilmede Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediğı kriterlere göre; dispne, takipne, öksürük, ateş, inter/subkostal çekilme, solunum seslerinde azalma, ral/ronküs varlığından en az iki tanesi ile radyolojik olarak akciğer grafisinde infiltrasyonlar olan hastalara akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı kondu (128). Tarama ve nutrisyonel değeriendirme amacıyla hastaların tamamının plazma örneklerinden vitamin D (ThermoDionex - HPLC), serum örneklerinden kalsiyum (BeckmanCoulter AU5800 - fotometrik), serum örneklerinden fosfor (BeckmanCoulter AU5800 - fotometrik), serum örneklerinden magnezyum (BeckmanCoulter AU5800 - fotometrik), serum örneklerinden alkalenfosfataz (BeckmanCoulter AU5800 - enzimatik) ve serum örneklerinden parathormon (BeckmanCoulter DX800 - kemilüminesans) düzeylerine bakıldı.

Her hastadan jel separatörlü ve etilen diamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplerle 8-10 cc kan alındı. Kanlar alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Faköltesi Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderildi ve burada gerekli analizler yapıldı. Ca, P, Mg, ALP, PTH sarı kapaklı tüpte pıhtılaşma sonrası 4000 dv/dk hızda 5 dk santrifüj edilerek elde edilen serumdan, D vitamini ise mor kapaklı (EDTA'lı) tüpte 4000 dv/dk hızda 5 dk santrifüj edilerek elde edilen plazmadan çalışıldı.

Yapılan değeriendirme sonuçlarına göre vitamin D düzeyleri 12-20 ng/mL olanlar D vitamini yetmezliği, <12 ng/mL olanlar D vitamini eksikliği olarak kabul edildi.

Hastaların tamamı pnömoni tablosunun şiddetine göre değeriendirildi, ayakta ve/veya yatarak tedavi edildi. Enfeksiyon ajanının türüne göre antibiyotik tedavileri düzenlendi. Ayrıca tüm hastaların D vitamini ve parathormon düzeyleri takip edildi, düşük olduğu tespit edilen vitaminin yetmezliğinin ve eksikliğinin tedavisi başlandı.

İstatistiksel Analiz

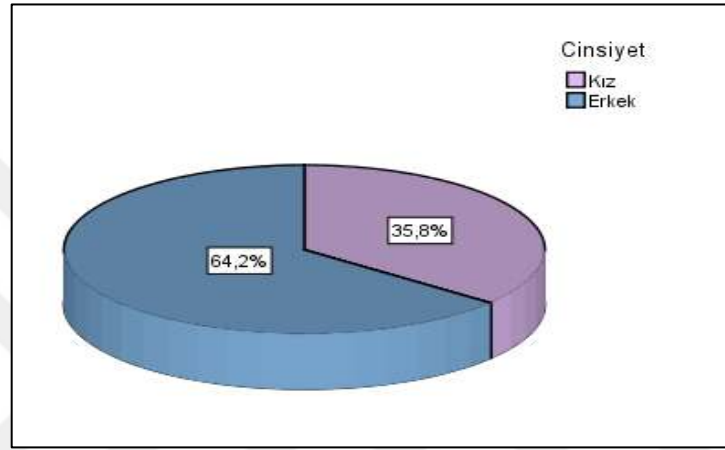
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin özelliklerine göre tanımlayıcı değışkenler için ortalama veya ortanca (en küçük, en büyük), değerieler kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde

olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Nominal değişkenler tek değişkenli analizlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Çok değişkenli olarak ise Lojistik regresyon analizi (binary) ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

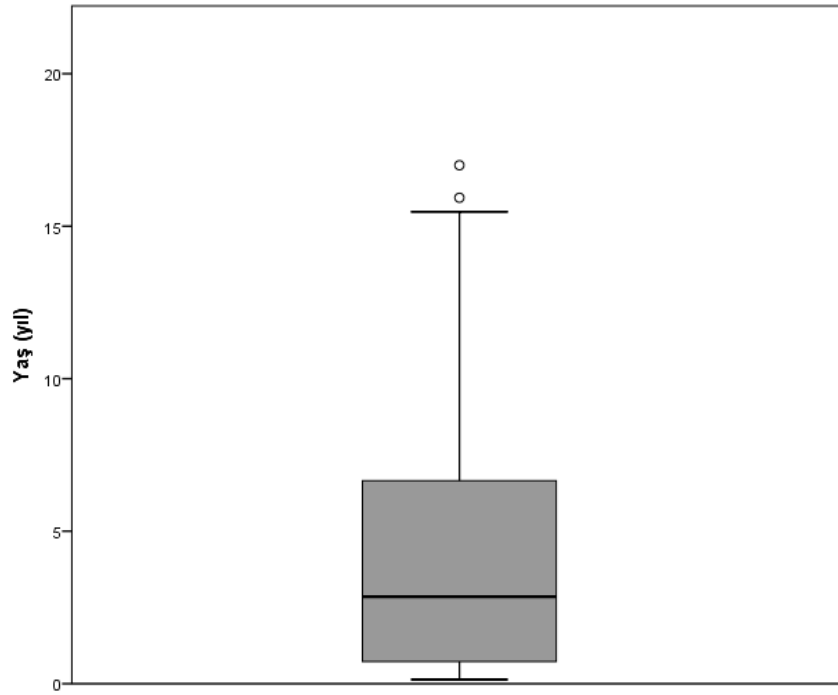


4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 19'u kız (% 35,8), 34'ü (% 64,2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $4,4 \pm 4,6$ (0,1-17,0) yıl olarak bulundu. Hastalara ait cinsiyet dağılımı Şekil 3'te ve yaş dağılımı Şekil 4'te gösterildi.



Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımları



Şekil 4. Hastalara ait yaş dağılımı

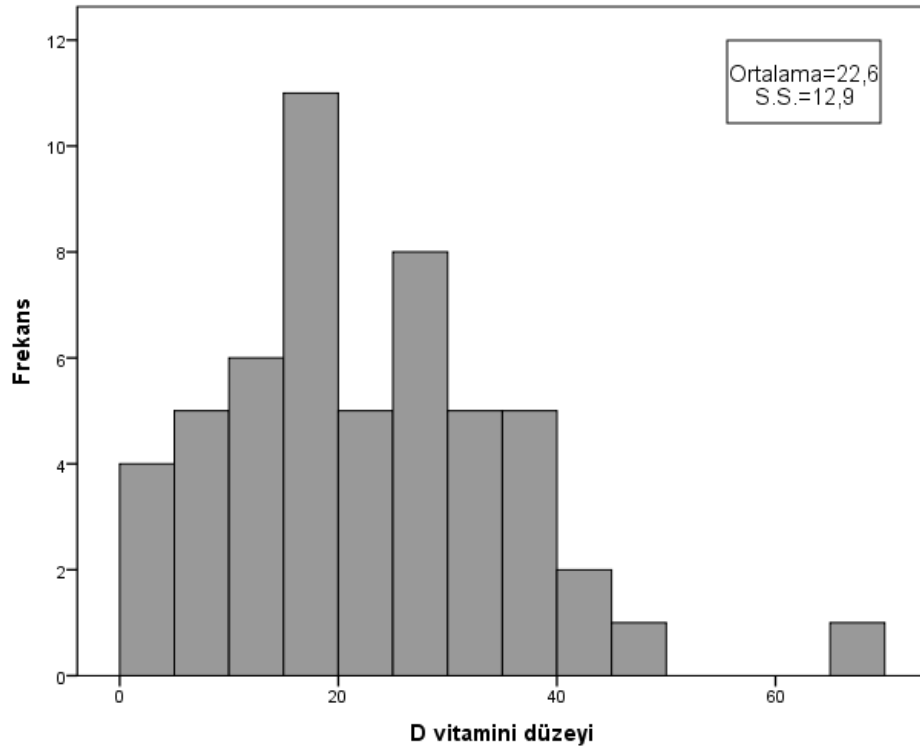
Çocukların vücut ağırlıkları, vücut ağırlığına ait standart deviasyon skoru (SDS) değerleri, boy uzunlukları ve boy uzunluğuna dair SDS değerleri Tablo 9’da sunuldu. Vücut ağırlığı ortalaması $18,2 \pm 14,8$ kg, standart deviasyon skoru ortalaması -0,25, boy uzunluğu $98,3 \pm 32,7$ cm ve boy uzunluğu standart deviasyon skoru değeri ortalaması 0,01 olarak bulundu.

Tablo 9. Çocukların fiziksel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	S.S.	Medyan	Minimum	Maksimum
Vücutağırlığı	18,2	14,8	13,0	5,0	63,0
Vücut ağırlığı SDS	-0,25	0,94	-0,06	-2,81	1,30
Boy uzunluğu	98,3	32,7	95,0	57,0	170,0
Boy uzunluğu SDS	0,01	1,03	0,11	-2,44	2,2

SS: Standart sapma

Hastalarda D vitamini ortalaması $22,6 \pm 12,9$ ng/ml (2,1-65,8) olarak bulundu. D vitamini düzeyine ait dağılım Şekil 5’te sunuldu.



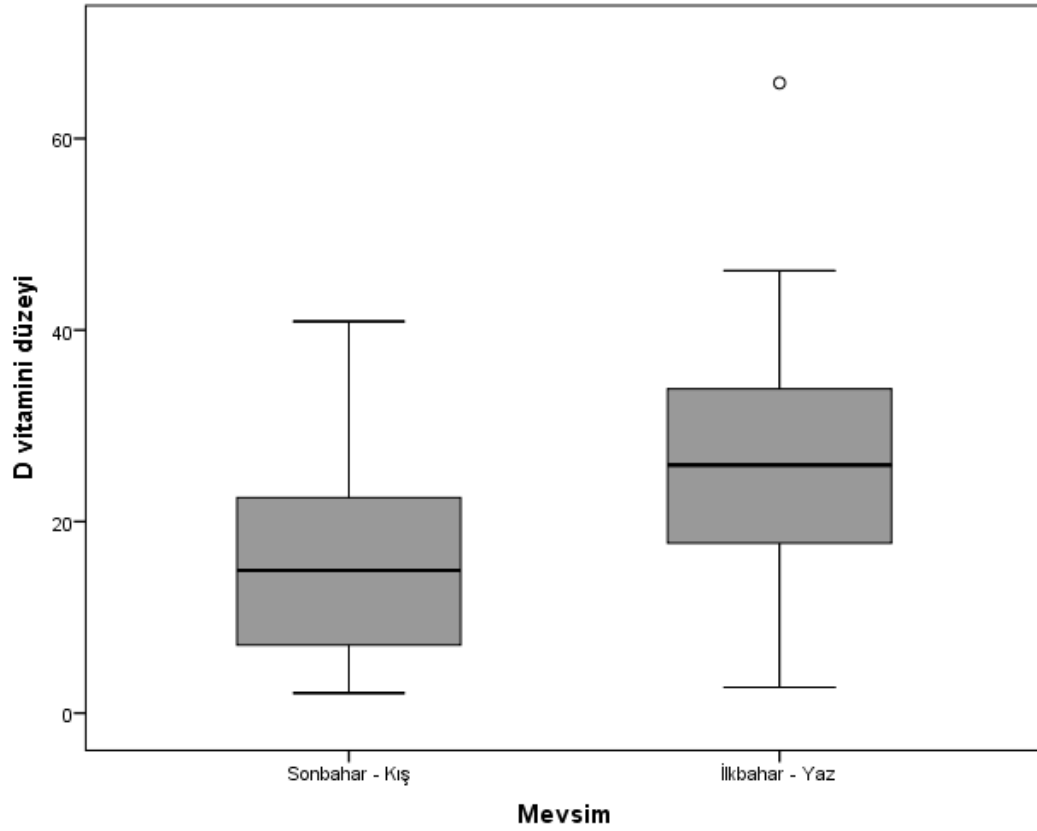
Şekil 5 .D-vitamini düzeylerinin dağılımı

Hastane laboratuvarında D vitamini düzeylerinin referans aralığı yaz ve kış olarak belirtilmektedir. Başvuru mevsimi incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun ilkbahar ve yaz mevsiminde polikliniğe başvurduğu görüldü (Tablo 10). Mevsimlere göre D vitamini düzeyleri incelendiğinde İlkbahar ve yaz mevsiminde başvuran hastalarda D vitamini düzeylerinin sonbahar ve kışta başvuran hastalara göre daha yüksek olduğu bulundu ($p=0.005$). Mevsimlere ait D vitamini düzeyleri Şekil 4’te sunuldu.

Tablo 10. Başvuru mevsimine göre hasta sayıları

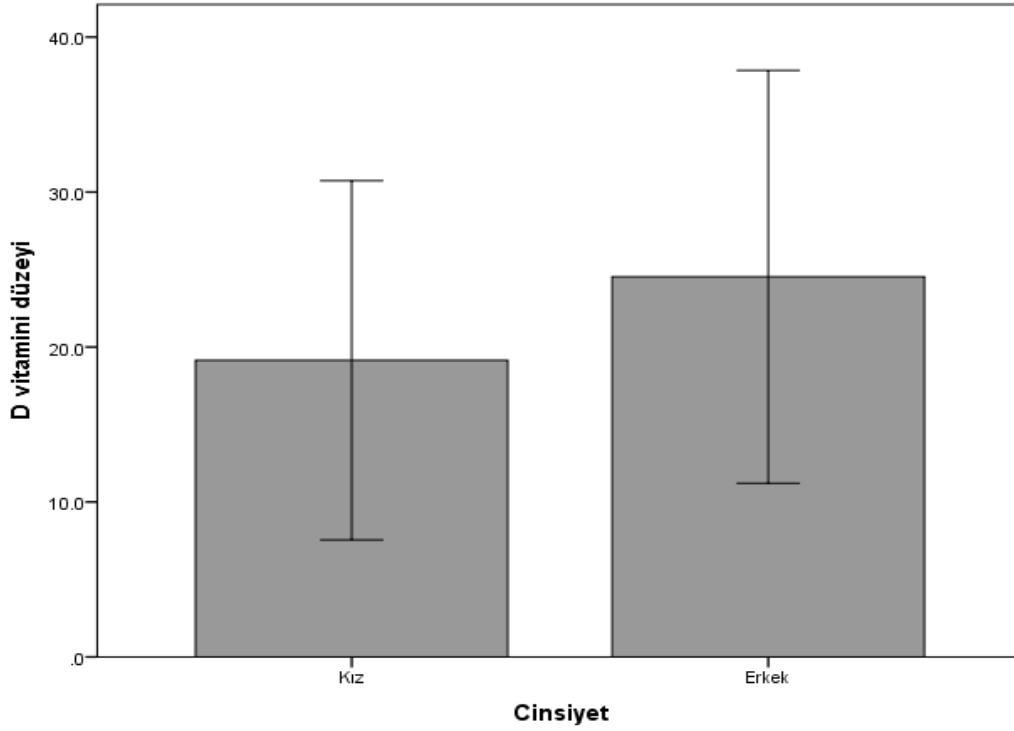
	Mevsim	
	n	%
Sonbahar ve Kış	18	34,0
İlkbahar ve Yaz	35	66,0
Toplam	53	100,0

n: Kişi sayısı



Şekil 6. Mevsimlere göre D-vitamini düzeyleri

Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri incelendiğinde erkeklerde D vitamini düzeylerinin ($24,5 \pm 13,3$ ng/ml) kızlara göre ($19,1 \pm 11,6$ ng/ml) daha yüksek olduğu fakat farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p=0.146$). D vitamini düzeyleri Şekil 7’te sunuldu.



Şekil 7. Cinsiyete göre D vitamini düzeyleri

Kliniğe başvuran hastalarda ASYE klinik şiddeti incelendiğinde 20 hastanın (% 37,7) hafif, 17 hastanın (% 32,1) orta ve 16 hastanın (% 30,2) ağır hastalık şiddetine sahip olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Kliniğe başvuran çocuklarda ASYE klinik şiddeti

	n	%
Hafif	20	37,7
Orta	17	32,1
Ağır	16	30,2
Toplam	53	100,0

n: Kişi sayısı

Hastalık şiddetine göre D vitamin düzeyleri incelendiğinde hafif hastalık şiddetine sahip grupta D vitamin ortalamasının orta ve ağır şiddetteki hastalardan daha yüksek görüldü (Tablo 12), fakat farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,933$).

Tablo 12. Alt solunum yolu enfeksiyonu klinik şiddetine göre D vitamin düzeyleri

		D vitamini	
		Ortalama	S.S.
Klinik	Hafif	23.0	10.5
	Orta	22.4	11.3
	Ağır	22.3	17.3

SS: Standart sapma

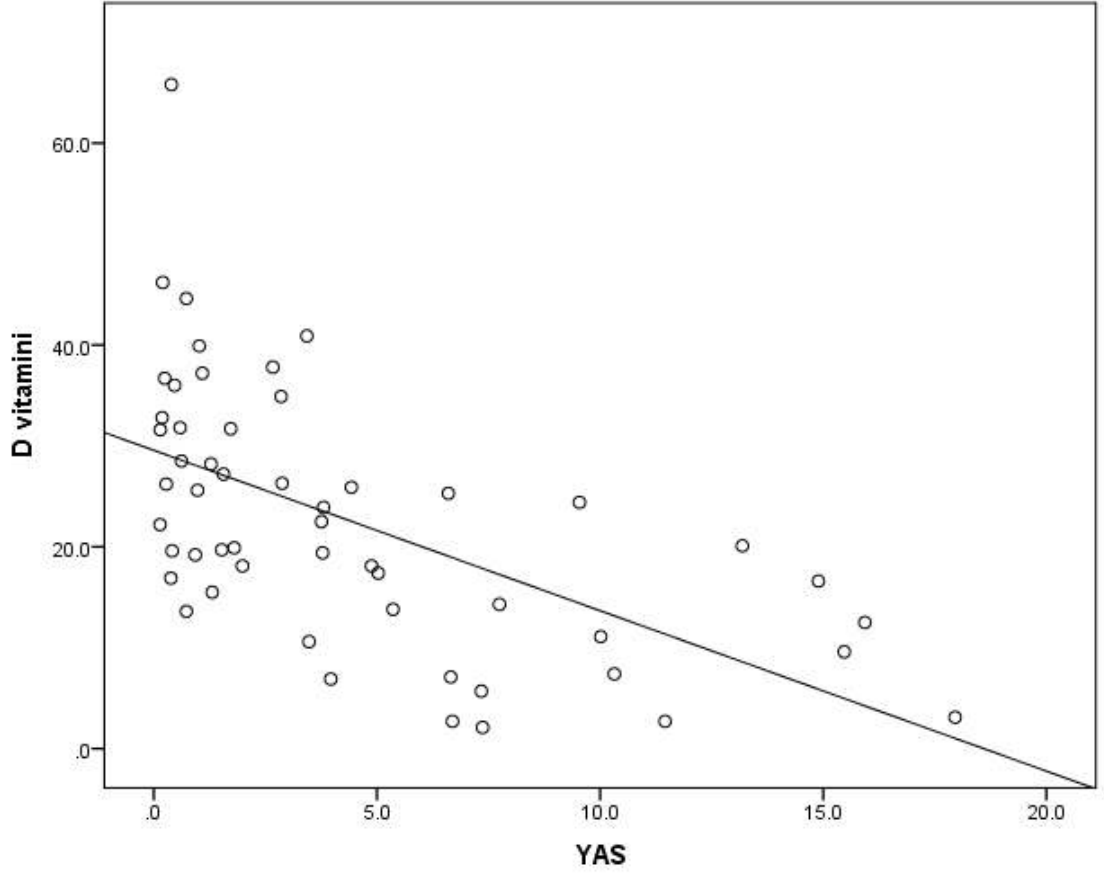
Biyokimyasal parametrelerin hastalık şiddetine göre değişimi incelendiğinde; Ca, P, Mg, ALP ve PTH ölçümlerinin gruplarda benzer olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin ASYE şiddetine göre değerleri

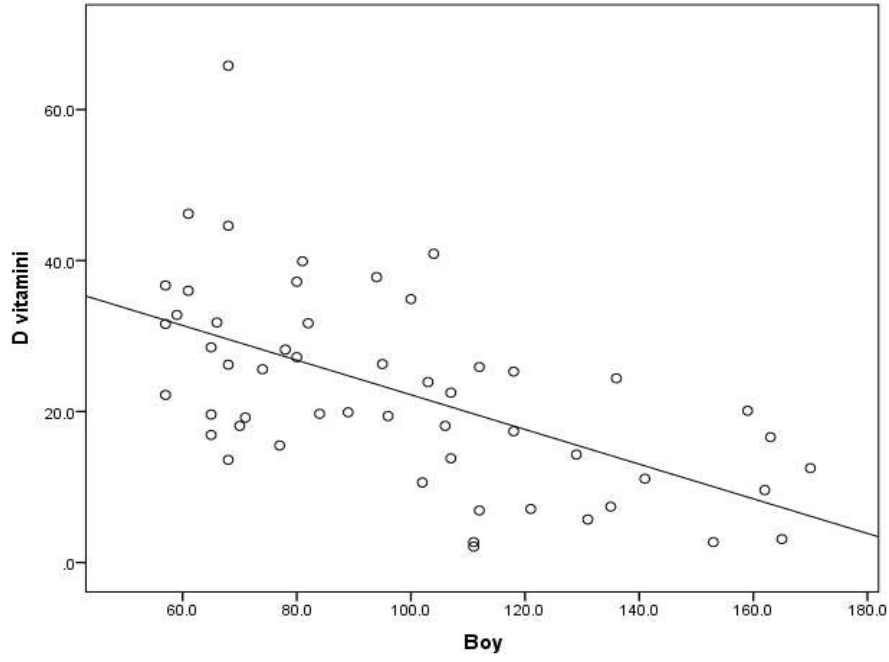
	Klinik						p
	Hafif (n=20)		Orta (n=17)		Ağır (n=16)		
	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	
Ca	9,8	0,5	9,8	0,6	9,5	0,6	0,463
P	4,8	0,8	5,2	1,1	4,9	1,2	0,505
Mg	2,1	0,2	2,1	0,2	2,2	0,2	0,167
ALP	236,7	81,8	219,2	108,3	239,9	116,5	0,756
PTH	35,6	18,2	25,0	9,8	26,2	20,0	0,097

SS: Standart sapma

D vitamininin ölçülen değişkenlerle ilişkisi incelendiğinde yaş ve boy ile negatif orta düzeyli korelasyona sahip olduğu görüldü (Şekil 8 ve Şekil 9).



Şekil 8. D vitamini ve yaş arasındaki ilişki



Şekil 9. D vitamini ve boy arasındaki ilişki

D vitamini ile Ca arasında orta düzeyli pozitif ilişki gözlenirken, P ile ilişkisi zayıf pozitif yönlüydü. Vücut ağırlığı ile D vitamini arasındaki ilişki ihmal edilebilir düzeydeydi (Tablo 14).

Tablo 14. D vitaminin ölçülen değişkenlerle ilişkisi

		D vitamini düzeyi
Yaş	r	-0.66
	p	<0.001
Ağırlık	r	-0.059
	p	<0.001
Vücut Ağırlığı Persentil	r	0.21
	p	0.135
Boy	r	-0.61
	p	<0.001
Boy Persentil	r	0.07
	p	0.638
Ca	r	0.48
	p	<0.001
P	r	0.31
	p	0.026
Mg	r	0.24
	p	0.082
ALP	r	0.10
	p	0.473
PTH	r	-0.08
	p	0.553

r: Korelasyon katsayısı

D vitamini düzeylerine göre hastalık şiddetinin dağılımına bakıldığında D vitamini seviyeleri normal olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 33 hafif, % 37 orta ve % 30 ağır şeklinde idi, bakıldığında D vitamini seviyelerinde eksiklik olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 18 hafif, % 36 orta ve % 46 ağır şeklinde idi, bakıldığında D vitamini seviyeleri yetmezlik düzeyinde olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 60 hafif, % 20 orta ve % 20 ağır şeklinde idi (Tablo 15). D vitamini eksikliği olan grupta hastaların % 46'sı ağır klinik tablo göstermektedir. D vitamini düzeylerine göre hastalık şiddetinin dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,236).

Tablo 15. D vitamini düzeylerine göre ASYE şiddetinin karşılaştırılması

D vitamini	Klinik			Total
	Hafif % (n)	Orta % (n)	Ağır % (n)	
Normal	% 33 (9)	% 37 (10)	% 30 (8)	27
Yetmezlik	% 60 (9)	% 20 (3)	% 20 (3)	15
Eksiklik	% 18 (2)	% 36 (4)	% 46 (5)	11
Total	20	17	16	53
p değeri				0,236

İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre D vitamini durumuna bakıldığında ideal vücut ağırlığına göre orta malnütrisyonu olan hastalardan % 50'sinin D vitamini seviyeleri normal, % 25'inin yetmezlik ve % 25'inin eksiklik şeklinde idi. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre hafif malnütrisyonu olan hastaların % 62'si normal D vitamini düzeyine, % 38'i eksiklik seviyesinde D vitamini düzeyine sahip idi. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre normal olan hastaların % 48'i normal D vitamini düzeyine, % 33'ü yetmezlik düzeyinde D vitamini ve % 19'unda D vitamini eksiklik seviyesinde idi. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre aşırı kilolu olan hastaların % 57'sinin D vitamini düzeyleri normal, % 29'nda yetmezlik düzeyinde D vitamini ve % 14'ünde eksiklik düzeyinde D vitamini tespit edildi. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre D vitamini düzeylerinin dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,728) (Tablo 16).

Tablo 16. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

İdeal Vücut Ağırlığı Yüzdesi (n)	D vitamini			Total
	Normal % (n)	Yetmezlik % (n)	Eksiklik % (n)	
Orta Malnütrisyon	% 50 (2)	% 25 (1)	% 25 (1)	4
Hafif Malnütrisyon	% 62 (5)	0	% 38 (3)	8
Normal	% 48 (16)	% 33 (11)	% 19 (6)	33
Aşırı Kilolu	% 57 (4)	% 29 (2)	% 14 (1)	7
Şişman	% 100 (1)	0	0	0
Total				53
p değeri				0,728

İdeal vücut ağırlığı yüzdeleri ile hastalık şiddeti karşılaştırıldığında, ideal vücut ağırlığı yüzdesine göre orta malnütrisyonu olan hastaların % 50'si hafif klinik şiddete, % 25'i orta klinik şiddete ve % 25'i ağır klinik şiddete sahip idi. İdeal vücut ağırlığı yüzdesine göre hafif malnütrisyonu olan hastaların % 25'i hafif klinik şiddete, % 38'i orta klinik şiddete ve % 38'i ağır klinik şiddete sahip idi. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre normal olan hastaların % 46'sı hafif klinik şiddete, % 33'ü orta klinik şiddete ve % 21'i ağır klinik şiddete sahip idi. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre aşırı kilolu olan hastaların % 14'ü hafif klinik şiddete, % 14'ü orta klinik şiddete ve % 72'si ağır klinik şiddete sahip idi. İdeal vücut ağırlığı yüzdelere göre şişman olan hastaların tamamı orta klinik şiddete sahip idi (Tablo 17). İdeal vücut ağırlığı yüzdelерinin dağılımı ile hastalığın klinik şiddeti karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,265).

Tablo 17. İdeal vücut ağırlığı yüzdeleri ile hastalık şiddetinin karşılaştırılması

İdeal Vücut Ağırlığı Yüzdesi (n)	Klinik			Total
	Hafif	Orta	Ağır	
Orta Malnütrisyon	% 50 (2)	% 25 (1)	% 25 (1)	4
Hafif Malnütrisyon	% 25 (2)	% 38 (3)	% 38 (3)	8
Normal	% 46 (15)	% 33 (11)	% 21 (7)	33
Aşırı Kilolu	% 14 (1)	% 14 (1)	% 72 (5)	7
Şişman	0	% 100 (1)	0	1
Total				53
p değeri				0,265

5. TARTIŞMA

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları kalıcı ve yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Bu hastalıklar dünyada; insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, sıtma, kanser veya kalp krizinden daha büyük bir hastalık yüküne neden olmaktadır (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde enfeksiyona bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır. Bronşit dahil olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonları yaşamın ilk iki yılında bebeklerin yaklaşık % 6'sını etkilemektedir (28). Doğumdan dört yaşına kadar prospektif olarak izlenen 900 Hollandalı çocuktan oluşan kohort çalışmada, çocuklardan 55'inin (% 6) yılda ≥ 3 solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve 715'inin de (% 79) ≥ 1 /yıl geçirdiği tespit edilmiştir (129). Sağlıklı çocukların çoğu ASYE riski altındadır ancak yapılan çalışmalar özellikle 2-4 yaş arasındaki çocuklarda bu riskin arttığını okul çağında ise azaldığını göstermektedir (130). Pnömoni gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümlerinin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde çocuklarda pnömoniden ölüm nadirdir ancak insidansı yüksektir ve her yıl 2 yaşındaki çocukların % 4'ünü, 5-9 yaşındaki çocukların % 2'sini ve daha büyük çocukların % 1'ini etkilemektedir (131).

Akut alt solunum yolu enfeksiyonunun nasıl sonuçlanacağı organizmanın virülansına ve akciğerde bağışıklık sistemi elemanlarının vereceği tepkiye göre şekillenmektedir (14). Az sayıda düşük virülanslı mikroorganizma akciğerlerde biriktiğinde; mukosiliyer aktivite, antimikrobiyal proteinler ve alveoler makrofajlar gibi doğal bağışıklık sistemi elemanları ile yok edilebilir. Bunun tersine çok sayıda veya daha fazla virülan mikroorganizmalar güçlü inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu yanıt doğuştan gelen bağışıklığı güçlendirmeye hizmet etmesine ve akciğerleri mikroorganizmalardan kurtarmak için gerekli olmasına rağmen, akciğer hasarına ve anormal akciğer fonksiyonuna neden olabilir (14). ASYE gelişimi için risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, eksik bağışıklama, iç mekan hava kirliliği, kalabalık, düşük sosyoekonomik düzey, ebeveynin sigara içiciliği ve kronik hastalıklar yer almaktadır (2). Ayrıca kış aylarında ultraviyole-B radyasyon maruziyetinin azalmasının, kış aylarında ASYE prevalansının artmasından kısmen sorumlu olabilecek azalmış D vitamini üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). D vitamini eksikliği; multipl

skleroz, tip 1 diyabet, kanser ve ayrıca astım gibi solunum yolu hastalıkları dahil olmak üzere bağışıklıkla ilgili bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (4,5). Yapılan klinik araştırmalar, D3 vitamini takviyesinin zenginleştirilmiş bağışıklık fonksiyonu, transkripsiyonel düzenleme, hücre döngüsü aktivitesi, DNA replikasyonu ve strese yanıt ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (6).

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Sağlığı Poliklinikleri'nde ve Çocuk Acil Servisi'nde alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuk hastaların D vitamini düzeylerine bakılarak akut alt solunum yolu enfeksiyonları ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması ve akut alt solunum yolu enfeksiyonları için yeni risk faktörlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

D vitamininin serum düzeyi konusunda herkes tarafından kabul gören bir değer olmamakla birlikte 25-OH D'nin 20 ng/ml (50nmol/l)'nin altında olması D vitamini yetmezliği olarak kabul edilmektedir. Bu değer 12 ng/ml ve altında ise eksiklik, 20 ng/ml'den yüksek ise yeterli, >100 ng/ml olması ise toksik kabul edilir (94). Kadın cinsiyet hem D vitamini yetersizliğinin hem de eksikliğinin bilinen bir nedenidir ve bu konuyu tartışan çalışmalar farklı nedenler öne sürmektedir. Dini inançların bir sonucu olarak ortaya çıkan geleneksel giyim ileri sürülen argümanlardan biridir (132). Ancak geleneksel kıyafetlerin yaygın olarak kullanılmadığı ülkelerde yaşayan kız çocuklarında da 25-OH D düzeyleri daha düşük bulunmuştur (133,134). Çalışmamızda cinsiyete göre D vitamini düzeyleri incelendiğinde erkeklerde D vitamini düzeylerinin kızlara göre daha yüksek olduğu fakat farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.146$). Moore ve ark. çocukların diyetle 25-OH D alımını inceleyen araştırmalarında kızlarda aynı yaştaki erkeklere göre gıda tüketimi ile ortalama 25-OH D alımının daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (135). Ayrıca kızlarda açık hava etkinliklerine eğilim ve doğrudan güneş ışığı altında geçirilen süre de daha düşüktür (136). Son zamanlarda kadın cinsiyet hormonlarının (esas olarak östradiol) kadınlarda 25-OH D düzeylerini etkilediği, D vitamini sentezini ve metabolizmasını değiştirdiği gösterilmiştir (137). Emre ve ark. okul çağı çocuklarında D vitamini düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında kız çocuklarının D vitamini düzeyini erkek çocuklarından daha düşük bulmuş olsa da aralarında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir (138). Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle D vitamininin cinsiyete göre düzeylerini inceleyen bu çalışmalar ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimi ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın 2-4 yaş aralığında en yüksek seviyede olduğunu, insidansın okul çağındaki çocuklarda fizyolojik olarak azaldığını göstermektedir (131,140). Çalışmamızın epidemiyolojik verilerine göre 53 hastanın 19'u kız (%35,8), 34'ü (% 64,2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $4,4 \pm 4,6$ (0,1-17,0) yıl olarak bulundu. Hastalar arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Düşük ve orta gelirli yaşam şekline sahip olan ve tekrarlayan pnömonisi olan 70 çocuğu değerlendiren bir çalışmada ortalanca başvuru yaşı 4 yıl 9 ay olarak belirlenmiş ancak çocukların yaklaşık üçte birinde semptomlar 3 aydan önce başladığı bildirilmiştir (141). Arıkan ve ark. 105 hasta ile yaptıkları çalışmalarında hasta çocukların yaş ortalamalarını 4 olarak tespit etmişlerdir (142). Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 2,6 yıl olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir şekilde alt solunum yolu enfeksiyonunun cinsiyete göre dağılımı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (143).

25-OH D eksikliğinin en önemli nedenleri arasında yetersiz güneş alımı ve ten renginin koyu olması yer almaktadır (97). Özellikle mevsimsel olarak güneş ışığına maruziyetin değişmesi D vitaminin kış aylarında daha az sentezlenmesiyle sonuçlanır (98). Koyu ten rengine sahip insanlarda ciltte melanin miktarı fazladır, bu da UV ışınlarının ciltteki etkisini önleyerek D vitamini sentezinin bloke olmasına yol açar (99). Diyet yolu ile alınan D vitamini ileumdan emilmektedir, bu yüzden gastrointestinal sistemde meydana gelecek malabsorbsiyon durumları (çölyak, crohn gibi) da eksikliğine yol açabilir (100).

İnsanlar için en önemli D vitamini kaynağı güneş ışığına maruziyetidir (144). Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir ve D vitamini ile güçlendirilmiş gıdalar genellikle bir çocuğun veya bir yetişkinin D vitamini ihtiyacını karşılamada yetersiz kalmaktadır (145). Hastanemiz laboratuvarında D vitamini düzeylerinin referans aralığı yaz ve kış olarak belirtilmektedir. Başvuru mevsimi incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun ilkbahar ve yaz mevsiminde polikliniğe başvurduğu görülmüştür. Mevsimlere göre D vitamini düzeyleri incelendiğinde ilkbahar ve yaz mevsiminde başvuran hastalarda D vitamini düzeylerinin sonbahar ve kış mevsimlerinde başvuran hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.005$). Türkiye “güneşli” bir ülke olmasına rağmen D vitamini eksikliği oldukça yaygın bir sağlık problemi olarak devam

etmektedir (146). Bu sorunu aşmak için 2005 yılında Türkiye Sağlık Bakanlığı D vitamini eksikliği ve raşitizmi ortadan kaldırmak için ülke çapında her bebek için ücretsiz D vitamini takviyesi programı başlatmıştır (132). Özkan ve ark. programın başlangıcından itibaren bebeklerde D vitamini eksikliği ve raşitizm prevalansının 3 yıl içinde % 1'in altına düştüğünü saptamıştır (133). Yıllık güneşlenme süreleri bakımından Türkiye ile benzer coğrafi özelliklere sahip olan Yunanistan'da yapılan bir çalışmaya göre kış aylarında 3-14 yaş (% 14) ve 15-18 yaş (% 47) arasındaki çocukların önemli bir yüzdesinde D vitamini eksikliği olduğu (<10 ng/mL) tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği ile yaşam şekli arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada güneşe maruziyeti azaltacak her türlü yaşam şeklinin D vitamini düzeylerini olumsuz şekilde etkilediği gösterilmiştir (145). Güneşe maruziyetin azaldığı sonbahar kış döneminde hastanemize başvuran hastaların D vitamin düzeylerinin daha düşük olması literatürde yapılan daha önceki çalışmalar ile benzer sonuçlar içerdiği tespit edilmiştir.

D vitamini metabolizmasında ALP, P, Ca ve PTH önemli rol oynamaktadır. D vitamininin dolaşımında uzun süreli veya şiddetli eksikliğinde bu parametrelerde değişim meydana gelir. 1,25 OH 2D sentezinin ve kalsiyum emiliminin azalması PTH seviyelerinin yükselmesine yol açar. Bu yüzden D vitamini klinik olarak değerlendirmek için hem plazma 25-OH D hem de PTH düzeyine bakılması önerilmektedir (88). Çalışmamızda biyokimyasal parametrelerin değişimi incelendiğinde; PTH, Mg, ALP ölçümlerinin hastalar arasında benzer düzeylerde olduğu görüldü. D vitamini ile Ca arasında orta düzeyli pozitif ilişki gözlenirken, P ile ilişkisi zayıf pozitif yönlüydü. Ancak D vitamini düzeyinin hem Ca düzeyi hem de P düzeyleri arasındaki ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha önce yapılmış bir çalışmada Ca, P, ALP düzeyleri D vitamini eksikliği olan ve normal grup arasında karşılaştırılmış ve bu çalışmanın sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (146). Birleşik Krallık'ta 25-OH D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizmi olan yetişkin hastalar üzerinde yapılan bir araştırma vakaların % 20'sinin normal rutin biyokimyaya (Ca, P ve ALP) sahip olduğunu göstermiştir (147). 4.5 yıllık bir süre boyunca toplam 1186 hastayı kapsayan iki ayrı büyük kohortu araştıran bir başka çalışma ne yüksek serum ALP'nin ne de düşük Ca veya P'nin hipovitaminoz D'yi güvenilir bir şekilde saptayabildiğini göstermiştir (148). Bu çalışmalar D vitamininin durumunu değerlendirmek için biyokimyasal parametreleri

kullanmanın güvenli bir yöntem olmadığını göstermektedir ve çalışmamız ile benzer sonuçlar içermektedir.

Çalışmamızda hastalarda D vitamini ortalaması $22,6 \pm 12,9$ ng/ml (2,1-65,8) olarak bulundu. Lopez ve ark. 430 hastadan oluşan çalışmalarında D vitamini medyan değerini 27,1 ng/mL olarak tespit etmişlerdir (149). Yalaki ve ark. 130 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında medyan D vitamini değerini 22,5 ng/mL olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada hastaların % 36,9'unda D vitamini yetersizliği, % 33,8'inde D vitamini eksikliği görülmüştür (150). Ülkemizde 640 çocuk üzerinde yapılan farklı bir çalışmada median D vitamini değerini 25,9 ng/mL olarak belirlemişlerdir (138).

Bebeklerde ve çocuklarda ASYE ve 25-OH D konsantrasyonları arasındaki korelasyona ilişkin çok sayıda araştırma yürütülmüştür ancak sonuçlar karışıktır. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeylerine göre hastalık şiddetinin dağılımına bakıldığında D vitamini seviyeleri normal olanlarda ASYE'nin klinik şiddeti dağılımları % 33 hafif, % 37 orta ve % 30 ağır şeklinde idi, D vitamini seviyeleri yetmezlik düzeyinde olanlarda ASYE'nin klinik şiddeti dağılımları % 60 hafif, % 20 orta ve % 20 ağır şeklinde idi, D vitamini seviyelerinde eksiklik olanlarda ASYE'nin klinik şiddeti dağılımları % 18 hafif, % 36 orta ve % 46 ağır şeklinde idi. D vitamini düzeylerine göre ASYE şiddetinin dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p:0,236$). Literatürde yapılan çalışmalarda şiddetli D vitamini eksikliğinin ASYE için risk faktörü oluşturabileceği gösterilmiştir (151). Şişmanlar ve ark. çalışmalarında ASYE tanısı alan çocuk hastaların % 19'unda D vitamini yetersizliği, % 31'inde ise D vitamini eksikliği saptandığını bildirmiştir. Aynı çalışmada hastaların % 51'inde normal D vitamini düzeyi, % 28'inde yetmezlik ve % 21'inde eksiklik tespit edilmiştir (152). Bangladeş'te ASYE tanısı almış çocuklarda yapılan bir çalışmada hasta çocukların serum 25-OH D düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır (153). Arıkan ve ark. 1 yaşından küçük ASYE tanılı hastalarda yatan ve ayakta takip edilenlerin D vitamin düzeylerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmaya göre yatan çocuk hastaların 25-OH D düzeyleri ayakta takip edilenlere göre daha düşük olarak saptanmıştır (142). 5660 hastanın takip edildiği bir metaanaliz çalışmasında göre günlük D vitamini desteği alınmasının ASYE riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (3). Açoğlu ve ark. kronik hastalığı ve

rikets bulgusu olmayan, öncesinde sağlıklı olan 1-6 yaş arası ve yatırılarak izlenen çocuklarda ilk kez gelişen ASYE durumunun D vitamini eksikliği ile ilişkisini değerlendirilmiş ve ASYE grubunda kontrol grubuna göre 25-OH D vitamini düzeylerini düşük bulmuşlardır. Bu bulgular, yatan hastalarda ASYE kliniğinin ayaktan takip edilen hastalara göre daha ağır olması nedeniyle D vitamini eksikliğinin daha ağır klinik bulgularla ilişkili olabileceğini desteklemektedir (143).

Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu olan < 5 yaş olgular ile sağlıklı çocuklar arasında 25-OH D konsantrasyonları ve hastalık şiddeti açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte D vitamini yetersizliği ve eksikliği oranları her iki grupta da yüksek bulunmuş (sırasıyla % 25 ve % 22), bu da yazarları ASYE'li çocuklarda D vitamini eksikliği için rutin taramayı ve tüm çocuklara, özellikle doğum sonrasında D vitamini takviyesi önermeye yöneltmiştir (152). Kanada'da ve İran'da yapılan çalışmalarda anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu çalışmalarda 2 yaşından küçük çocuklarda komplike olmayan ASYE (primer viral bronşiolit) tanısı almış çocukların 25-OH D serum seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (153,154). Japonya'da küçük bir vaka kontrol çalışması ASYE tanılı çocuklarda düşük 25-OH D konsantrasyonlarının (< 15 ng/mL) temel olarak ek oksijen ve ventilatör ihtiyacında artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (155). D vitamini eksikliği olan bebeklerin çoğu anne sütü ile beslendiğinden, yazarlar ASYE'nin ciddi komplikasyonlarını önlemek için hem bebekler hem de emziren anneler için D vitamini takviyesi önermişlerdir (155). Benzer şekilde yenidoğanlarla yapılan başka bir vaka kontrol çalışması yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen ASYE tanılı bebeklerin medyan 25-OH D düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğundan, yenidoğanlarda ASYE için daha yüksek bir risk ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca hasta bebeklerin annelerinin 25-OH D düzeyleri de kontrol grubundakilere göre daha düşük bulunmuş ve bu nedenle hamilelik sırasında ve doğumdan sonra annelere verilen D vitamini takviyesinin yenidoğanların solunum sağlığını iyileştirebileceği öne sürülmüştür (156).

Çocuklarda sağlıklı bir gelişimin en önemli kriterlerinden biri dengeli beslenmedir. Yetersiz, eksik, dengesiz veya fazla beslenmeye bağlı olarak vücudun yapı ve fonksiyonlarındaki ölçülebilir olumsuz etkilere malnütrisyon denir. Özellikle mikronutrient denen besin ve vitaminlerin vücuda alımları malnütrisyonla birlikte

olumsuz etkilenmektedir (157). Bu vitaminlerden biri de D vitamini. D vitamini eksikliği dünya çapında bir salgındır ve son tahminlere göre küresel nüfusun % 50'sinden fazlası risk altındadır (158). Dünya çapında ülkelerde incelenen tüm popülasyonlarda ve tüm yaş gruplarında yüksek bir D vitamini eksikliği prevalansı bulunmuştur (159). Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda ya D vitamini yetersizliği ya da eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (98). Özellikle malnütrisyonun eklenmesi ile D vitamini eksikliği daha da şiddetli hale gelmektedir. Malnütrisyonun vücutta pek çok sistem üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Solunum sistemi en çok etkilenen sistemlerden biridir (160). Özellikle az gelişmiş ülkelerde malnütrisyon çocuklarda mortalitenin önemli bir nedenidir (161). Malnütrisyonun mortaliteyi arttırmasının en önemli nedenlerinden biri enfeksiyon hastalıklarına yatkınlığı arttırmasıdır (162). Munthali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yaş altında 9450 çocuk takip edilmiş ve en sık morbiditelerin % 25.3 pnömoni, % 5.3 sepsisemi, % 6.8 tüberküloz olduğu görülmüştür (163). Agarwal ve ark. çalışmalarında malnütrisyonu olan çocukları takip etmiş ve bu çocukların alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlıklarının arttığını bildirmiştir (164). Biz de çalışmamızda vakaların boya göre ideal vücut ağırlığı yüzdelerini ve nutrisyonel durumlarını belirleyerek elde ettiğimiz dağılım ile hastalığın klinik şiddetini karşılaştırdık. Çalışmamızın verilerine göre orta ve hafif malnütrisyonlu hastaların yarısından fazlasında hastalığın klinik şiddeti orta veya ağır şiddette seyretmekte idi. Ancak hastalık şiddeti ve ideal vücut ağırlığı yüzde dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p:0,265). İdeal vücut ağırlığı yüzdelerinin dağılımı ile D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,728).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Sağlığı Poliklinikleri'nde ve Çocuk Acil Servisi'nde alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 53 hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 0,1 ila 17 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması $4,4\pm 4,6$ yıl olarak bulundu.
- Hastalardan 19'u kız 39'u erkekti. Erkek hastaların sayısı kızlara göre daha fazla olduğu tespit edildi.
- Çalışmamızda hastalarda D vitamini ortalaması $22,6\pm 12,9$ ng/ml (2,1-65,8) olarak bulundu. Elde edilen bu ortalama D vitamini düzeyi ülkemizde yapılan benzer çalışmalar ile uyumlu idi.
- Hastaların biyokimyasal parametrelerindeki değişim incelendiğinde; PTH, Mg, ALP ölçümlerinin hastalar arasında benzer düzeylerde olduğu görüldü. D vitamini ile Ca arasında orta düzeyli pozitif ilişki gözlenirken, P ile ilişkisi zayıf pozitif yönlüydü. Ancak D vitamini düzeyinin hem Ca düzeyi hem de P düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Çalışmamızda D vitamini düzeylerine göre ASYE klinik şiddetinin dağılımına bakıldığında D vitamini seviyeleri normal olanlarda ASYE klinik şiddeti dağılımları % 33 hafif, % 37 orta ve % 30 ağır şeklinde idi.
- D vitamini seviyeleri yetmezlik düzeyinde olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 60 hafif, % 20 orta ve % 20 ağır şeklinde idi. D vitamini eksikliği olan grupta hastaların % 46'sı ağır klinik tablo göstermekteydi.
- D vitamini seviyelerinde eksiklik olanlarda klinik şiddeti dağılımları % 18 hafif, % 36 orta ve % 46 ağır şeklinde idi.

- D vitamini düzeylerine göre ASYE şiddetinin dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,236$).
- ASYE klinik şiddetine göre D vitamin düzeyleri incelendiğinde hafif klinik şiddetine sahip grupta D vitamin ortalamasının orta ve ağır şiddetteki ASYE hastalarından daha yüksek olduğu görüldü fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,933$).

Sonuç olarak D vitamini düzeylerine göre ASYE'nin klinik şiddeti dağılımı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olsa da çalışmamıza dahil edilen 53 hastanın 26'sında D vitamini yetmezliği ya da eksikliği tespit edildi. ASYE şiddetine göre D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında hafif hasta olan grubun D vitamini ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edildi. Elde edilen bu sonuçlara göre D vitamini takviyesinin hastalığın klinik şiddetini hafifletebileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık örneklem sayısının az olması idi. Çalışmanın daha büyük örneklem sayısı ile yapılması halinde sonuçlarda anlamlı değişikliklerin olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Leis KS, McNally JD, Montgomery MR, Sankaran K, Karunanayake C, Rosenberg AM.** Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection. *Transl Pediatr.* **2012**; 1(1):6-14.
2. **Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland, K.** Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* **2008**; 86:408-16.
3. **Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E.** Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* **2006**; 134:1129-40.
4. **Holick MF.** High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* **2006**;81:353-73.
5. **Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW.** Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* **2007**;85:788-95.
6. **Larkin A, Lassetter J.** Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: identification and treatment. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract* **2014**;28:572–582; quiz 583–4.
7. **Pettifor JM, Prentice A.** The role of vitamin D in paediatric bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2011**;25:573–84.
8. **Chu MP, Alagiakrishnan K, Sadowski C.** The cure of ageing: vitamin D—magic or myth? *Postgrad Med J* **2010**;86:608–16.
9. **Welliver RC.** Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* **2003**; 143:S112–S117.
10. **Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH.** Hospitalization for community-acquired pneumonia in Alberta First Nations Aboriginals compared with non-First Nations Albertans. *Can Respir J* **2004**;11:336–342.
11. **Hassan MK, Al-Sadoon I.** Risk factors for severe pneumonia in children in Basrah. *Trop Doct* **2001**;31:139–141.
12. **McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM.** Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection.. *Pediatr Pulmonol.* **2009**; PMID: 19746437
13. **Mizgerd JP.** Lung infection — a public health priority. *PLoS Med* **2006**;3(2):e76.
14. **Mizgerd JP.** Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* **2008**; 14;358(7):716-27.
15. **Koh DH, Moon KT, Kim JY, Choe SW.** The risk of hospitalisation for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup Environ Med.* **2011**;68(2):116-9
16. **Ramachandran P, Nedunchelian K, Vengatesan A, Suresh S.** Risk factors for mortality in community acquired pneumonia among children aged 1-59 months admitted in a referral hospital. *Indian Pediatr* **2012**;49:889e95.
17. **Bennett NJ, Domachowske J, Steele R.** Pediatric pneumonia. *Medscape* **2017**.

18. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulkis R, Eisele T, Liu L, Mathers C. **Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF.** Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* **2010**;375(9730):1969–87.
19. Lee GE, Lorch SA, Sheffler-Collins S, Kronman MP, Shah SS. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics* **2010**;126:204–13.
20. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockman C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan H, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* **2015**; 372: 835-45
21. Chretien J, Holland W, Macklem P, Murray J, Woolcock A. Acute respiratory infections in children. A global public-health problem. *N Engl J Med.* **1984**;310(15):982–4.
22. Walsh JA, Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med.* **1979** Nov 1;301(18):967–74.
23. Bulla A, Hitze K. Acute respiratory infections: a review. *Bull World Health Organ.* **1978**;56(3):481–98.
24. Monto AS, Johnson KM. Respiratory infections in the American tropics. *Am J Trop Med Hyg.* **1968** Nov;17(6):867–74.
25. Sobslavský O, Sebikari SR, Harland PS, Skrtić N, Fayinka OA, Soneji AD. The viral etiology of acute respiratory infections in children in Uganda. *Bull World Health Organ.* **1977**;55(5):625–31.
26. Shann F. Bacterial pneumonia: commoner than perceived. *Lancet.* **2001** June 30;357(9274):2070–2
27. Mathew JL, Singhi S, Ray P, Hagel E, Saghaian-Hedengren S, Bansal A, Ygberg S, Sodhi KS, Kumar BVR, Nilsson A. Etiology of community acquired pneumonia among children in India: prospective, cohort study. *J Glob Health* **2015**;5:050418.
28. Jadavi T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EEL. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Can Med Assoc J* **1997**;156:S703-S711.
29. Kumar S, Wang L, Fan J, Kraft A, Bose ME, Tiwari S, Van Dyke M, Haigis R, Luo T, Ghosh M, Tang H, Haghnia M, Mather EL, Weisburg WG, Henrickson KJ. Detection of 11 common viral and bacterial pathogens causing community-acquired pneumonia or sepsis in asymptomatic patients by using a multiplex reverse transcription-PCR assay with manual (enzyme hybridization) or automated (electronic microarray) detection. *J Clin Microbiol* **2008**; 46: 3063-72.
30. Lichenstein R, Suggs AH., Campbell M. Pediatric pneumonia. *Emerg Med Clin N Am* 21 .**2003**; 437–451
31. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Prim Care.* **2018** Sep;45(3):485-503.
32. Stuckey-Schrock K, Hayes BL, George CM. Community-acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician* **2012**;86(7):661–7.
33. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* **1998**;279(4):308–13.

34. **McIntosh K.** Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* **2002**;346:429–37.
35. **Tipple MA, Beem MO, Saxon EM.** Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* **1979**;63:192–7.
36. **Toikka P, Virkki R, Mertsola J, Ashorn P, Eskola J, Ruuskanen O.** Bacteremic pneumococcal pneumonia in children. *Clin Infect Dis* **1999**;29:568–72.
37. **Meeker DP, Longworth DL.** Community-acquired pneumonia: an update. *Cleve Clin J Med* **1996**;63:16–30.
38. **Musher DM, Spindel SJ.** Community-acquired pneumonia. *Curr Clin Top Infect Dis* **1996**;16:102–24.
39. **Ruuskanen O, Mertsola J.** Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* **1999**;14:163–72.
40. **Rothrock SG, Green SM, Fanelli JM, Cruzen E, Costanzo KA, Pagane J.** Do published guidelines predict pneumonia in children presenting to an urban ED? *Pediatr Emerg Care* **2001**;17:240–3.
41. **Courtoy I, Lande AE, Turner RB.** Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia. *Clin Pediatr (Phila)* **1989**;28:261–4.
42. **Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S.** Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* **1993**;82:360–3.
43. **Markowitz RI, Ruchelli E.** Pneumonia in infants and children: radiological-pathological correlation. *Semin Roentgenol* **1998**;33:151–62.
44. **Condon VR.** Pneumonia in children. *J Thorac Imaging* **1991**;6:31–44.
45. **Wildin SR, Chonmaitree T, Swischuk LE.** Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. *Am J Dis Child* **1988**;142:43–6.
46. **Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B.** Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* **2007**; 33:477–84.
47. **Cohen GJ.** Management of infections of the lower respiratory tract in children. *Pediatr Infect Dis J* **1987**;6:317–23.
48. **Smyth A, Carty H, Hart CA.** Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* **1998**;18:31–40.
49. **Lozano JM, Steinhoff M, Ruiz JG, Mesa ML, Martinez N, Dussan B.** Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxaemia at high altitude. *Arch Dis Child* **1994**;71:323–7.
50. **Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken Jr GH, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT, Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.** The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2011**;53(7):e25–76.
51. **Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A.** British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* **2011**;66(Suppl 2):ii1–23.

52. **Shann F.** Pneumonia in children in developing countries. *Adv Exp Med Biol.* **2011**; 697:59-75.
53. **Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E.** Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet.* **2006** Sep 23;368(9541):1048–50.
54. **Pio A.** Standard case management of pneumonia in children in developing countries: the cornerstone of the acute respiratory infection programme. *Bull World Health Organ.* **2003**;81(4):298–300.
55. **Bennett NJ, Domachowske J, Steele R.** Pediatric pneumonia. *Medscape* **2017**.
56. **Integrated Management of Childhood Illness (IMCI)** (revised). Geneva, World Health Organization/The United Nation Children's Fund (UNICEF), **2014**.
57. **Stuckey-Schrock K, Hayes BL, George CM.** Community-acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician* **2012**;86(7):661–7.
58. **Barson WJ.** Pneumonia in children: inpatient treatment. <https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology> Erişim Tarihi:01.12.2021
59. **Graham SM, English M, Hazir T, Enarson P, Duke T.** Challenges to improving case management of childhood pneumonia at health facilities in resource-limited settings. *Bull World Health Organ.* **2008** May;86(5):349–55.
60. <http://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2016/10/31/Fluoroquinolones103116.full.pdf> Erişim tarihi:09.08.2021
61. **Alberta Clinical Practice Guidelines Steering Committee.** Guideline for the diagnosis and management of community acquired pneumonia: pediatric. **2008** update. http://www.topalbertadoctors.org/cpgs.php?sid=15&cpg_cats=61
62. **Eyüpoğlu T.** Çocuklarda Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Ve Vitamin D Düzeyi İlişkisi. Uzmanlık Tezi, **2012**.
63. **Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EAF, Carbonell-Estrany X.** Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. *Infect Dis Ther.* **2016** Sep. 5(3):271–298
64. **Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P.** The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* **2009**;360:588–98.
65. **Karampatsas K, Kong J, Cohen J** Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *Br J Hosp Med (Lond)* **2019** May 2;80(5):278-284.
66. **Garibaldi BT, Illei P, Danoff SK.** Bronchiolitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* **2012** Nov;32(4):601-19.
67. **Cha SI, Shin KM, Kim M, Yoon WK, Lee SY, Kim CH, Park JY, Jung TH.** Mycoplasma pneumoniae bronchiolitis in adults: clinicoradiologic features and clinical course. *Scand J Infect Dis* **2009**;41:515–9.
68. **Popper HH, Jüttner FM, Pinter H** The gastric juice aspiration syndrome (Mendelson). Aspects in pathogenesis and treatment in the pig. *Virchows Arch* **1986**; 409:105–117
69. **Kyler KE, McCulloh RJ.** Current Concepts in the Evaluation and Management of Bronchiolitis. *Infect Dis Clin North Am.* **2018** Mar;32(1):35-45.

70. Alyssa H. Silver, Joanne M. Nazif,. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* (2019) 40 (11): 568–576.
71. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774–93
72. Milne JE. Nitrogen dioxide inhalation and bronchiolitis obliterans. A review of the literature and report of a case. *J Occup Med* 1969;11(10):538–47.
73. Belperio JA, Lake K, Tazelaar H, Keane MP, Strieter RM, Lynch 3rd JP. Bronchiolitis obliterans syndrome complicating lung or heart-lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(5):499–530.
74. Angel L, Homma A, Levine SM. Bronchiolitis obliterans. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21(2):123–34.
75. Hansell DM. HRCT of obliterative bronchiolitis and other small airways diseases. *Semin Roentgenol* 2001;36:51–65.
76. Devakonda A, Raoof S, Sung A, Travis WD, Naidlich D. Bronchiolar disorders: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest* 2010;137:938–51.
77. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraqa NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stanko-Loop D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles 3rd S, Hernandez-Cancio S. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1474–502.
78. Society of Hospital Medicine – Pediatric Hospital Medicine. Choosing wisely. Erişim tarihi:10.10.2021 <http://www.choosingwisely.org/societies/society-of-hospital-medicinepediatric/>.
79. Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(5):e214–9.
80. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics* 2015;136(4):687–701.
81. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD001266.
82. Kyler KE, McCulloh RJ. Current Concepts in the Evaluation and Management of Bronchiolitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Mar;32(1):35–45.
83. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/chapter/1-Recommendations#assessment-and-diagnosis>. Erişim tarihi:15.10.2021
84. DeLuca, H. Overview of General physiological tenures and function of vitamin D. *Am. J. Clin.Nutr.* 2004, 80, 16895–16965.
85. Mawer, E.B.; Hayes, M.E.; Heys, S.E.; Davies, M.; White, A.; Stewart, M.F.; Smith, G.N. Constitutive synthesis of 1,25 dihydroxy vitamin D3 by a human small cell lung cancer cell line. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79, 554–560.
86. Jones, G.; Strugnell, S.; DeLuca, H.F. Current understanding of the molecular action of vitamin D. *Physiol. Rev.* 1998, 78, 1193–1231.
87. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2005.

88. **Chang SW., Lee HC.** Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* **2019** Jun;60(3):237-244.
89. **Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L.** Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2018**;31:247e60.
90. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**;96:1911e30.
91. **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**;122:398e417.
92. **Adams JS, Hewison M.** Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* **2010**;95:471e8.
93. **Abrams SA.** In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2007**;85:604Se7S.
94. **Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W.** Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* **2016**;101:394e415.
95. **Lavie CJ, Lee JH, Milani RV.** Vitamin D and Cardiovascular Disease Will It Live Up to its Hype? *Journal of the American College of Cardiology*, **2011**; 58:1547-56.
96. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> Erişim tarihi:07.05.2021
97. **Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RBD, Wolf M, Vasan RS.** Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease, *Circulation.* **2008**;117:503-511.
98. **Holick MF, Garabedian M.** Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: FavusMJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edn. Washington, DC: American Society for Bone andMineral Research; **2006**:129–137.
99. **Goswani R, Gupta N, Goswan D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N.** Prevalence and Significance of low 25- hydroxy vitamin D Concentrations in Healthy Subjects in Delhi. *Am J Clin-Nutr* **2000**;72:472–5.
100. **Heath KM, Elovic EP.** Vitamin D Deficiency: Implications in the Rehabilitation Setting. *Am J PhysMedRehabil*, **2006**;85:916-923.
101. **Brown EM, Juppner H.** Parathyroid hormone: synthesis, secretion, and action. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edn, chapter 15. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; **2006**:90–99.
102. **Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF.** Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* **2007**;460:213–217.

103. **Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA.** Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int.* **2006**;17:441–446.
104. **Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, Reginster JY.** Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* **2006**;78:257–270.
105. **Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L.** Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* **2018** Mar 28;31(3):247–260.
106. **Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF.** Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* **2007**;46:42–44.
107. **Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF.** Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* **2005**;105:971–974.
108. **Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ.** Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2004**;158:531–537.
109. **Huh SY, Gordon CM.** Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* **2008**;9:161–170.
110. **Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, Guiter G, Mian M.** High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol.* **2008** (in press).
111. **Zittermann A, Dembinski J, Stehle P.** Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol* **2004**;15:242–246.
112. **Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, Wright D, Latif M, Davidson RN.** Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* **2000**;355:618–621.
113. **Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE.** WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* **2005**;365:1147–1152.
114. **Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, Mogayzel P Jr.** Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate. *J Pediatr* **2008**;153:554–559. [
115. **D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di LP, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P.** Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NFκB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* **1998**;101:252–262.
116. **Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, Allavena P, Di Carlo V.** Vitamin D₃ affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* **2000**;164:4443–4451.
117. **Wacker M, Holick MF.** Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* **2013**;5:111–48.

118. **Mora JR, Iwata M, von Andrian UH.** Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* **2008**; 8(9):685–698.
119. **White JH.** Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2010** Jul;121(1-2):234-8.
120. **Izadpanah A, Gallo R.L.** Antimicrobial Peptides. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2005**. 52, 381-390.
121. **Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F, Zahler S, Gloe T.** An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL37/hCAP-18. *The Journal of Clinical Investigation* **2003**; 111, 1665-1672. 8
122. **Liu A.Y, Destoumieux D, Wong A.V, Park C.H, Valore E.V, Liu L.** Human betadefensin-2 production in keratinocytes is regulated by 89 interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *Journal of Investigative Dermatology* **2002**; 118, 275-281.
123. **Bevins CL.** Paneth cell defensins: key effector molecules of innate immunity. *Biochem Soc Trans* **2006**; 34: 263- 266
124. **De Smet K, Contreras R.** Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* **2005**; 27: 1337-1347.
125. **Carol L. Wagner, MD, Frank R. Greer, MD, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition.** Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics.* **2008** Nov;122(5):1142-52
126. **IOM (Institute of Medicine)** (2011) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press, Washington, DC 574 Eur J Pediatr (**2015**) 174:565–576
127. **Waterlow JC.** Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. *Lancet.* **1973** Jul 14;2(7820):87-9
128. **World Health Organization Pneumonia.** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>. Erişim tarihi:15.03.2021
129. **Schnabel E, Sausenthaler S, Brochow I, Liese J, Herbarth O, Michael B, Schaaf B, Krämer U, Von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J.** Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: results of the LISA birth cohort. *Eur J Pediatr* **2009**;168:1251–7.
130. **Ruskamp JM, Hoekstra MO, Postma DS, Kerkhof M, Bottema RW, Koppelman GH, Rovers MM, Wijga AH, De Jongste JC, Brunekreef B, Sanders EAM.** Exploring the role of polymorphisms in ficolin genes in respiratory tract infections in children. *Clin Exp Immunol* **2009**;155:433–40.
131. **Esposito S, Marchisio P, Principi N.** The global state of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* **2008**;27(11 Suppl):S149–53.
132. **Principi N, Esposito S.** Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* **2010**; Epub Oct 21.
133. **Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gökalp AS.** Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* **2005**;135:218-222.

134. **Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr.** Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D? *Pediatrics* **2009**;124:1404-1410.
135. **Roh YE, Kim BR, Choi WB, Kim YM, Cho MJ, Kim HY, Park KH, Kim KH, Chun P, Kim SY, Kwak MJ.** Vitamin D deficiency in children aged 6 to 12 years: single center's experience in Busan. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* **2016**;21:149-154. Epub 2016 Sep 30
136. **Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF.** Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* **2004**;104:980-983.
137. **Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF.** Seasonal Vitamin D Status of Healthy School children and Predictors of Low Vitamin D Status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2014**;58:654-660.
138. **Crescioli C, Minisola S.** Vitamin D: autoimmunity and gender. *Curr Med Chem* **2017**;24:2671-2686.
139. **Hocaoğlu-Emre FS, Sarıbal D, Oğuz O.** Vitamin D Deficiency and Insufficiency According to the Current Criteria for Children: Vitamin D Status of Elementary School Children in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* **2019** May 28;11(2):181-188
140. **Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R.** Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Phys* **2004**;70:899-908.
141. **Lodha R, Puranik M, Natchu UC, Kabra SK.** Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr* **2002**;91:1170-3.
142. **Arıkan K, Tayfur AÇ.** Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanılı Çocuk Hastalarda D Vitamini Düzeylerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değişimi. *Journal of Child* **2021**;21(2):94-98
143. **Açoğlu E, Zorlu P, Oğuz M, Karacan C.** Çocuklarda Subklinik D Vitamini Eksikliğinin Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Gelişimine Etkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis* / **2019**; 6: 442-446
144. **Kimball S, Fuleihan Gel H, Vieth R.** Vitamin D: a growing perspective. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **2008**; **45**: 339-414.
145. **Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN.** Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**; **80**(6 Suppl.): 1710S-6S.
146. **Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B.** Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int.* **2011** Dec;53(6):968-73
147. **Peacey SR.** Routine biochemistry in suspected vitamin D deficiency. *J. R. Soc. Med.* **2004**; **97**: 322-5.
148. **Smith GR, Collinson PO, Kiely PD.** Diagnosing hypovitaminosis D: serum measurements of calcium, phosphate, and alkaline phosphatase are unreliable, even in the presence of secondary hyperparathyroidism. *J. Rheumatol.* 2005; **32**: 684-9.
149. **Cebey-Lopez M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Rivero-Calle I, Justicia A, Redondo L, Martínón-Sánchez JM, Martínez-Padilla MDC, Giménez-Sánchez F, Salas A, Martínón-Torres F.** Role of Vitamin D in Hospitalized Children With Lower Tract Acute Respiratory Infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2016** Mar;62(3):479-85.
150. **Yalaki Z, Taşar MA, Oney H, Uslu Gökçeoğlu A.** Akut Bronşiyolit Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Viral Etkenler ile D Vitamin Düzeyinin Karşılaştırılması. *J Pediatr Inf* **2019**;13(1):14-19

- 151. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoglu A.** Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* **2009**; 63: 473–477.
- 152. Şişmanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö, Özkan S.** Çocuklarda vitamin D düzeyinin alt solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkisi. *Turk Pediatri Ars* **2016**;51:94-9.
- 153. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH.** Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* **2010**;99(3):389-93.
- 154. Mahyar A, Ayazi P, Abbasi M, Dalirani R, Taremiha A, Javadi A, Esmaily S.** Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Infect Dis* **2017**;5(2):e39477
- 155. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, Hashimoto K, Fuchigami T.** Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* **2011**;53:199-201.
- 156. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, Dursun A, Dilli D, Okumus N.** Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2016**; 29(6):928–932
- 157. Walson JL, Berkley JA.** The impact of malnutrition on childhood infections. *Curr Opin Infect Dis.* **2018**;3:231-6.
- 158. Norman AW, Bouillon R.** Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med.* **2010**;235(9):1034–45.
- 159. Schwalfenberg G, Genuis S, Hiltz M.** Addressing vitamin D deficiency in Canada: a public health innovation whose time has come. *Public Health.* **2010**;124(6):350–9.
- 160. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S.** Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med* **2013**;1:728–42.
- 161. Karim T, Muhit M, Khandaker G.** Interventions to prevent respiratory diseases - Nutrition and the developing world. *Paediatr Respir Rev* **2017**;22:31-7.
- 162. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R.** Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health* **2011**;8:1174–2.
- 163. Munthali T, Jacobs C, Sitali L, Dambe R, Michelo C.** Mortality and morbidity patterns in under-five children with severe acute malnutrition (SAM) in Zambia: a five-year retrospective review of hospital-based records (2009-2013). *Arch Public Health* **2015**;73:23.
- 164. Agarwal D, Misra SK, Chaudhary SS, Prakash G.** Are we Underestimating the Real Burden of Malnutrition? An Experience From Community-Based Study. *Indian J Community Med* **2015**;40:268-72.

EKLER

Ek 1: Bilgi Toplama Formu

Adı, Soyadı: _____ Dosya No: _____
Doğum tarihi: _____ Başvuru tarihi: _____
Boy: _____ (____p) Vücut ağırlığı: _____ (____p)
Beslenme şekli: _____ Anne sütü aldığı süre: _____
Altta yatan hastalık: yok () var () (var ise belirtiniz _____)

ÖYKÜ

Öksürük: Yok () Var () (var ise süre belirtiniz _____)
Ateş: Yok () Var () (var ise süre belirtiniz _____)
Solunum sayısı: Normal () Takipneik ()
Retraksiyon: Yok () Var ()
Solunum sesleri: Bilateral eşit () Bilateral eşit değil ()
Dinleme Bulgusu: Yok () Ronküs () Ral () Wheezing ()
Radyolojik bulgu: Yok () Lober tutulum () Atipik Tutulum ()
Pnömoni derecesi: Hafif () Orta () Ağır ()
Aldığı antibiyotik: () Tedavi süresi ()

D Vit	
Ca	
P	
Mg	
PTH	
ALP	
İdrar Ca	
DEXA (Z skoru)	

Ek 2: Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Vaka No: 01	17.10.2014	03.09.2019	4,88	E	15,5	9,51	-1,31	106	20,9	-0,81	91	18,1	Yetmezlik	10,6	5,25	2,01	200	18,3	Orta
Vaka No: 02	25.03.2010	09.10.2019	9,54	K	24	8,38	-1,38	136	54,78	0,12	75	24,4	Normal	9,1	4,9	1,98	216	29,8	Ağır
Vaka No: 03	02.02.2016	04.11.2019	3,76	E	17,7	72,57	0,59	107	86,86	1,12	101	22,5	Normal	9,1	5,6	2,19	96	16,9	Orta
Vaka No: 04	22.02.2012	20.11.2019	7,74	E	24,5	58,32	0,21	129	75,17	0,67	90	14,3	Yetmezlik	9,88	4,32	1,97	355	34,1	Hafif
Vaka No: 05	30.07.2018	21.11.2019	1,31	E	10	21,19	-0,8	77	12,71	-1,14	99	15,5	Yetmezlik	9,76	6,02	2,02	446	30,5	Orta
Vaka No: 06	25.04.2013	21.12.2019	6,66	K	21	37,07	-0,33	121	65,54	0,4	91	7,1	Eksiklik	9,3	4,6	1,93	275	6,9	Ağır
Vaka No: 07	22.12.2009	27.12.2019	10,01	E	33	54,78	0,12	141	71,23	0,56	94	11,1	Eksiklik	8,6	4,5	2,04	77	40,2	Orta
Vaka No: 08	12.01.2016	30.12.2019	3,97	E	13	2,12	-2,03	112	97,38	1,94	70	6,9	Eksiklik	9	3,6	2,15	275	19,1	Orta
Vaka No: 09	27.08.2016	19.02.2020	3,48	E	15	33,36	-0,43	102	65,54	0,4	93	10,6	Eksiklik	8,66	4,22	2,08	198	50,9	Hafif
Vaka No: 10	21.06.2018	11.03.2020	1,72	K	10,5	29,46	-0,54	82	27,76	-0,59	97	31,7	Normal	10,2	6,2	1,98	112	6,8	Orta
Vaka No: 11	02.01.2020	12.04.2020	0,28	E	7	67,76	0,45	68	98,61	2,2	87	26,2	Normal	9,89	6,39	2,12	250	21	Orta
Vaka No: 12	21.11.2019	12.04.2020	0,39	E	6,5	18,92	-0,88	68	85,54	1,06	81	65,8	Normal	10,21	7,49	2,38	480	20,3	Ağır
Vaka No: 13	29.11.2019	16.04.2020	0,38	E	7	38,29	-0,29	65	53,19	0,08	98	16,9	Yetmezlik	10,35	5,76	2,19	382	15	Hafif
Vaka No: 14	08.10.2018	16.04.2020	1,52	K	11	57,53	0,19	84	75,54	0,69	95	19,7	Yetmezlik	9,9	5,3	2,38	288	40,6	Hafif
Vaka No: 15	07.07.2016	18.04.2020	3,78	K	11	0,25	-2,81	96	12,71	-1,14	77	19,4	Yetmezlik	9,93	5,06	1,84	167	6,6	Hafif
Vaka No: 16	08.11.2008	22.04.2020	11,46	K	53	90,32	1,3	153	73,57	0,62	113	2,7	Eksiklik	9,7	5,24	2,2	89	9	Ağır
Vaka No: 17	08.08.2019	30.04.2020	0,73	K	8	31,21	-0,49	68	15,39	-1,02	102	44,6	Normal	9,77	5,66	2,08	133	16,9	Hafif
Vaka No: 18	14.01.2013	16.05.2020	7,34	K	23	41,29	-0,22	131	94,18	1,57	82	5,7	Eksiklik	9,2	4,4	2,14	128	18,1	Ağır
Vaka No: 19	12.03.2019	19.05.2020	0,19	E	5	19,22	-0,87	59	54,88	0,11	87	32,8	Normal	9,8	5,7	1,89	213	23,7	Ağır
Vaka No: 20	11.10.2019	24.05.2020	0,62	K	8	51,2	0,03	65	8,23	-1,39	111	28,5	Normal	9,05	4,04	2,04	144	7,2	Ağır
Vaka No: 21	20.03.2020	01.06.2020	0,20	E	5	15,15	-1,03	61	74,22	0,64	78	46,2	Normal	9,6	6,2	2,3	250	30,2	Hafif
Vaka No: 22	09.07.2019	13.06.2020	0,93	K	8,5	26,76	-0,62	71	14,46	-1,06	100	19,2	Yetmezlik	9,82	5,65	2,19	257	31,3	Hafif
Vaka No: 23	14.07.2020	11.12.2020	0,41	E	7,5	50,4	0,01	65	41,68	-0,21	102	19,6	Yetmezlik	9,27	4,33	2,26	304	33,1	Ağır
Vaka No: 24	01.01.2003	15.12.2020	17,96	K	63	76,73	0,73	165	62,93	0,33	105	3,1	Eksiklik	9,01	2,04	2,24	201	34,4	Ağır
Vaka No: 25	11.08.2017	16.01.2021	3,43	E	18	83,89	0,99	104	83,65	0,98	112	40,9	Normal	10,33	4,84	2,55	177	14,3	Ağır
Vaka No: 26	09.09.2013	21.01.2021	7,37	E	19	6,43	-1,52	111	0,73	-2,44	105	2,1	Eksiklik	7,91	4,27	2,1	167	15,2	Ağır
Vaka No: 27	18.05.2014	27.01.2021	6,69	E	17	1,74	-2,11	111	3,59	-1,8	91	2,7	Eksiklik	9	3,8	1,98	204	25,9	Orta
Vaka No: 28	23.09.2015	02.02.2021	5,36	K	21	72,91	0,6	107	18,14	0,91	116	13,8	Yetmezlik	9,27	4,6	2,05	144	27,2	Orta
Vaka No: 29	31.10.2019	11.02.2021	1,28	K	11,5	84,85	1,03	78	38,97	-0,28	115	28,2	Normal	10,5	4,1	2,49	211	33,6	Ağır
Vaka No: 30	29.04.2019	17.02.2021	1,80	E	12,5	57,53	0,19	89	77,04	0,74	96	19,9	Yetmezlik	9,4	6,09	2,52	175	14,1	Ağır
Vaka No: 31	18.07.2014	24.02.2021	6,60	E	22	47,61	-0,06	118	39,36	-0,27	104	25,3	Normal	9	6,04	2,04	313	21,4	Hafif
Vaka No: 32	21.11.2010	16.03.2021	10,32	K	26	7,49	-1,44	135	21,19	-0,8	83	7,4	Eksiklik	9,36	7,1	2,16	253	18,6	Orta
Vaka No: 33	15.06.2006	06.05.2021	14,89	E	60	44,43	-0,14	163	17,62	-0,93	109	16,6	Yetmezlik	10,3	5	2,12	354	62,7	Hafif
Vaka No: 34	17.03.2008	25.05.2021	13,19	E	51	50	0	159	49,6	-0,01	100	20,1	Normal	9,01	3,83	2	211	50,8	Hafif
Vaka No: 35	25.07.2018	31.05.2021	2,85	E	16,4	82,38	0,93	100	86,86	1,12	109	34,9	Normal	9,63	4,16	2,09	173	31,8	Hafif
Vaka No: 36	02.06.2016	11.06.2021	5,03	E	18	39,74	-0,26	118	95,05	1,65	81	17,4	Yetmezlik	10,28	4,49	2	214	45,2	Hafif
Vaka No: 37	23.03.2021	21.06.2021	0,24	E	7	76,11	0,71	57	6,3	-1,53	127	36,7	Normal	10,5	5	2,41	382	31	Orta
Vaka No: 38	19.01.2017	23.06.2021	4,43	E	20	82,38	0,93	112	88,1	1,18	111	25,9	Normal	10,5	5,12	1,95	148	29	Hafif
Vaka No: 39	21.11.2020	23.06.2021	0,59	E	7	7,21	-1,46	66	9,34	-1,32	93	31,8	Normal	10,22	5,41	2,52	324	26,2	Orta
Vaka No: 40	05.01.2006	24.06.2021	15,47	K	48	10,38	-1,26	162	50	0	84	9,6	Eksiklik	9,2	3,5	1,96	106	30,4	Hafif
Vaka No: 41	03.12.2019	25.06.2021	1,56	K	11	54,78	0,12	80	25,46	-0,66	105	27,2	Normal	10,89	4,38	2,29	270	17,6	Hafif
Vaka No: 42	05.05.2021	25.06.2021	0,14	E	5,5	69,15	0,5	57	56,36	0,16	104	22,2	Normal	9,51	6,65	2,17	500	21,3	Ağır
Vaka No: 43	09.09.2017	28.06.2021	3,80	E	17	59,87	0,25	103	53,59	0,09	106	23,9	Normal	9,56	3,81	1,67	180	30,5	Hafif
Vaka No: 44	08.10.2020	30.06.2021	0,73	K	9	68,79	0,49	68	15,39	-1,02	113	13,6	Yetmezlik	9,81	5,08	2,08	343	85,8	Ağır
Vaka No: 45	12.06.2020	13.07.2021	1,09	E	11,2	71,23	0,56	80	72,91	0,6	101	37,2	Normal	9,79	4,36	2,31	165	32,8	Orta
Vaka No: 46	16.11.2018	16.07.2021	2,67	E	15	68,08	0,47	94	49,2	-0,02	107	37,8	Normal	9,75	4,2	2,02	258	25	Hafif
Vaka No: 47	24.07.2020	16.07.2021	0,98	E	10	46,02	-0,1	74	21,19	-0,8	105	25,6	Normal	9,95	4,04	2,17	65	28,7	Orta
Vaka No: 48	09.02.2021	26.07.2021	0,46	E	5,5	0,8	-2,41	61	1,5	-2,17	88	36	Normal	10,48	5,54	1,98	298	14,1	Orta
Vaka No: 49	20.08.2005	26.07.2021	15,93	E	56	14,23	-1,07	170	31,56	-0,148	90	12,5	Yetmezlik	9,9	4,01	1,82	145	72,3	Hafif
Vaka No: 50	05.08.2019	30.07.2021	1,99	E	13	58,32	0,21	90	69,15	0,5	104	18,1	Yetmezlik	9,95	4,42	2,2	331	70	Hafif
Vaka No: 51	14.06.2021	06.08.2021	0,14	K	5	61,03	0,28	57	69,85	0,52	104	31,6	Normal	10,61	6,64	2,25	278	46,7	Orta
Vaka No: 52	04.08.2020	10.08.2021	1,02	E	11,5	82,12	0,92	81	88,49	1,2	104	39,9	Normal	10,09	4,82	2,18	215	53,1	Ağır
Vaka No: 53	01.10.2018	16.08.2021	2,88	K	13	28,43	-0,57	95	50,75	0,15	92	26,3	Normal	9,7	4,04	1,73	157	20,4	Orta