



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN AKCİĞER ENFEKSİYONU OLAN ÇOCUKLARDA D
VİTAMİNİ VE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıdvan ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tahsin ÇELEPKOLU

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca iyi bir hoca ve iyi bir insan olarak her yönüyle örnek aldığım hep yanımda olan tez danışmanım ve aynı zamanda bölüm başkanımız Sayın Doç. Dr. Tahsin ÇELEPKOLU'na, büyük bir sabır ve nezaketle tez sürecinde çok büyük yardımları olan asistanı olmaktan büyük bir onur duyduğum sevgili hocam Dr Öğr Üyesi P.Gamze Erten BUCAKTEPE'ye, yaşadığım sıkıntılı dönemlerde yanımda olan hem hocam hem doktorum Dicle Üniversitesi Rektör Yardımcısı ve Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimi Sayın Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na, çalışmanın fikir aşamasında ve verilerin toplanmasında çok büyük yardımları olan Çocuk Göğüs Hastalıklarından değerli hocam Doç. Dr. Velat ŞEN'e, çalışma numunelerinin saklanması, çalışılması ve sonuçların değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya ABD'nda görevli hocam Sayın Prof. Dr. Nuriye METE'ye asistanlık sürecimdeki katkılarından ve emeklerinden dolayı Aile hekimliği AD'nda görevli Dr. Öğr. Üyesi Hamza ASLANHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YILMAZ hocalarıma arkadaşları olmaktan büyük bir mutluluk duyduğum başta Ahmet, Orhan, Ebru, Lokman, Murat, Mahmut, Leyla olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma, çalışmamın arkasında durup projemi destekleyen DÜBAP yönetim kurulu ve çalışanlarına, kan alma birimindeki hemşireler, biyokimya laboratuvarında görevli Hayriye Hanım ve Özgür Bey'e, büyük bir özveri ile çalışan anabilim dalı sekreterimiz Sn. Veli Adıyaman'a, ve bölüm hemşiremiz Sayın Gülfer SAYIN'a iyi günde kötü günde yanımda olan hayattaki en büyük şansım sevgili eşim Fatime'ye, beni bugünlere getiren aileme ve hayatımda olup bana dokunan adını sayamadığım diğer herkese şükran ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Rıdvan ÇELİK

ÖZET

Tekrarlayan pnömoni son bir yıl içinde arada radyolojik düzelmelerin olduğu en az iki pnömoni atağı veya tüm yaşamı boyunca arada radyolojik düzelmelerin olduğu en az üç pnömoni atağı geçirilmesidir. D vitamininin, başta immün sistem olmak üzere pek çokiskelet doku dışındaki dokularda önemli görevler üstlendiğine dair önemli çalışmalar yapılmıştır. D vitamini eksikliğinin başta pnömoni olmak üzere solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada etkin rol oynadığına yönelik literatür bilgisi mevcuttur. D vitamini immün sistem üzerindeki etkilerini defensin ve katelisidin başta olmak üzere antimikrobiyal peptid (AMP) denilen moleküller aracılığı ile göstermektedir.

Bu çalışmamızda, tekrarlayan pnömoni ile vitamin D ve beta defensin, katelisidin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. 1 Mayıs 2018-1 Eylül 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran 6 ay-72 ay yaş aralığındaki tekrarlayan pnömoni tanılı 50 çocuk vaka grubu olarak ve aynı dönemde başka polikliniklere farklı şikayetlerle başvuran kronik bir hastalıkları olmayan 86 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan toplam 136 hastadan biyokimya tüplerine alınan venöz kan örnekleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek -80 derecede vitamin D, defensin, katelisidin parametrelerinin çalışılması için saklandı. Numuneler daha sonra çözündürülerek Biotek marka ELX50 model yıkama cihazı ile yıkandı ve yine Biotek marka ELX800 marka Elisa Okuma Cihazı ile değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS 18,0 programı ile yapıldı.

Çalışmaya aldığımız vaka grubundaki hastaların %58'i kız, %42'si erkekti. Kontrol grubunun %41,9'u kız, %58,1'i erkekti. Vaka grubunda ortalama yaş $31,14 \pm 21,9$ ay, kontrol grubunda $35,88 \pm 22,5$ ay idi. Vaka grubundaki hastaların serum vitamin D seviyelerinin medyan değeri 580,10 nmol/L, serum katelisidin değerlerinin medyan değeri 9,8 ng/mL ve serum defensin düzeylerinin medyan değeri 12,02 ng/mL idi. Kontrol grubundaki hastaların serum vitamin D değerinin medyan değeri 484,376 nmol/L, serum katelisidin düzeylerinin medyan değeri 15,59 ng/mL, serum defensin düzeylerinin medyan değeri ise 7,79 ng/mL olarak

ölçüldü. Vaka grubunda serum vitamin D ve serum defensin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulundu. Serum katelisinin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Hem vaka hem kontrol grubunda serum vitamin D, serum defensin ve serum katelisinin değerleri arasında pozitif bir korelasyon var iken bu üç parametre ile vakaların yaşları arasında ters bir korelasyon var idi.

Çalışmamızda değerlendirilen çevresel etmenlerden ailede atopi öyküsünün olması ile pnömoni insidansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, atopi öyküsü olan ailelerde çocuklarda tekrarlayan pnömoni insidansı yüksek olarak ölçülmüştür.

Çalışmanın yapıldığı mevsimsel dönemin yaz aylarına denk gelmesi her iki grupta vitamin D değerlerinin kısmen yüksek çıkmasını sağlamış ve bu durum çalışmanın sınırlılıklarından biri olmuştur. Daha uzun dönemde yapılacak çalışmalar daha doğru sonuçlar çıkmasını sağlayacaktır. Başta pnömoni olmak üzere alt solunum yolları enfeksiyonları gelişimi ve şiddetini azaltacağı yönündeki yararları ileri çalışmalarla araştırılmalıdır. Vitamin D replasmanı koruyucu hekimliğin önemli bir uygulaması olup doğru uygulamalarla çocuklarda hem sağlıklı bir iskelet dokusu hem de sağlıklı bir immün sistem gelişimi sağlanabilir. Vitamin D önemli bir prognosik faktör olup D vitamini replasmanının, beslenmede yapılacak vitamin desteğinin atakları önlemedeki yararı araştırılmalıdır. Ayrıca klasik antibiyotiklere karşı gelişen bakteriyel direncin yüksek olduğu günümüzde geniş aktivite spektrumları olan antimikrobiyal peptitlerin pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) patogeneğinde yer alan patojenler üzerine etkileri önemlidir. Bu antimikrobiyal peptidler (AMP)'ler ile ilgili daha büyük çaplı ve daha çok çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, D vitamini, beta defensin, katelisinin, immün sistem

ABSTRACT

Recurrent Pneumonia is the occurrence of at least two pneumonia attacks in the past year, or at least three pneumonia episodes with radiological improvements throughout the life of the patient. Significant studies have been conducted on the important tasks of vitamin D in many extraskelatal tissues, especially in the immune system. Vitamin D shows its effects on the immune system through molecules called antimicrobial peptide (AMP).

In this study, the relationship between recurrent pneumonia and vitamin D and beta defensin, cathelicidin levels were investigated. Fifty children diagnosed with recurrent pneumonia of 6 months-72 months who were admitted to Dicle University Medical Faculty Pediatric Pulmonary Diseases outpatient clinic between May 1, 2018 and September 1, 2018 and 86 healthy children without any chronic diseases admitted to other outpatient clinics with other complaints during the same period were included in the study. Venous blood samples taken from 136 patients were stored at -80 degrees for the measurement of the parameters of Vitamin D, defensin and cathelicidin after centrifuged at 4000 rpm for 5 minutes in Dicle University Faculty of Medicine Biochemistry laboratory. Samples were then thawed and washed with a Biotek brand ELX 50 model washing machine and evaluated with the Biotek brand ELX800 Elisa reading device.

Fiftyeight percent of the patients in the case group of the study were female and 42% were male. 41.9% of the control group were female and 58.1% were male. The mean age was 31.14 ± 21.9 months in the case group, and 35.88 ± 22.5 months in the control group. Of the patients in the case group, the median value of serum vitamin D levels was 580,10 nmol /L, the median value of serum cathelicidine values was 9.8 ng/mL and the median value of serum defensin levels was 12.02 ng/mL. Of the control group, the median value of serum vitamin D values was 484,376 nmol/L, the median value of serum cathelicidine levels was 15,59 ng/mL and the median

value of serum defensin levels was measured as 7,79 ng/mL. Serum vitamin D and serum defensin levels were significantly higher in the case group than the control group. There was no significant difference between the groups in terms of serum cathelicidin value. These three parameters were inversely correlated with the age of the cases while there was a positive correlation between serum vitamin D, serum defensin and serum cathelicidin levels in both the case and the control group.

In our study, a significant relationship was found between the incidence of pneumonia and the familial atopy history among the environmental factors evaluated, and the incidence of recurrent pneumonia in children of families with a history of atopy was found as high.

The season in which the study was conducted coincided with the summer months resulted in high relatively levels of vitamin D in both groups and this was one of the limitations of the study. The studies which will be held in longer term will provide more accurate results. The benefits of reducing the frequency and severity of low respiratory tract infections (LRTIs) in the development of lower respiratory tract infections, especially pneumonia, should be investigated furtherly. Vitamin D replacement is an important application of preventive medicine and with proper applications, the development of both a healthy skeletal tissue and healthy immune system can be achieved in children. Vitamin D is an important prognostic factor and the benefit of vitamin D replacement and support for nutrition to prevent attacks should be investigated. In addition, at the present time when bacterial resistance to classical antibiotics is high, the effects of antimicrobial peptides with broad activity spectra on the pathogens involved in the pathogenesis of pneumonia and other LRTI are important. We need enlarged and detailed studies on these AMPs.

Key words: Pneumonia, vitamin D, beta defensin, cathelicidine, immun system

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PNÖMONİLER.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Risk faktörleri.....	7
2.1.5. Klinik	8
2.1.6. Fizik muayene	10
2.1.7. İlave tetkikler	10
2.1.8. Hasta yönetimi	12
2.1.9. Antibiyotik tedavisi.....	13
2.1.10. Komplikasyonlar	16

2.1.10.1. Ampiyem ve parapnömonik effüzyonlar.....	16
2.1.10.2. Akciğer absesi.....	17
2.1.10.3. Nekrotizan pnömoni.....	18
2.1.11. Önlemler	18
2.1.12. Spesifik bakteriyel pnömoni etkenleri.....	19
2.1.12.1. Streptokokkus pnömonisi.....	19
2.1.12.2. Stafilokokkus aureus	19
2.1.12.3. Mikoplasma pnömonia.....	20
2.1.13. Hastane kaynaklı pnömoni.....	20
2.2. Tekrarlayan Pnömoni.....	23
2.2.1. Klinik değerlendirme.....	25
2.2.2. Fizik muayene.....	25
2.2.2.1. Tek lobda sınırlı tekrarlayan pnömoni.....	26
2.2.2.2. Multilober-yaygın tekrarlayan pnömoni.....	27
2.3. Antimikrobiyal Peptidler.....	31
2.3.1. Giriş.....	31
2.3.2. Anyonik yapılı antimikrobiyal peptidler.....	31
2.3.3. Katyonik yapılı antimikrobiyal peptidler.....	31
2.3.3.1. α - heliks yapılı antimikrobiyal peptidler.....	31
2.3.3.2. Prolinden zengin lineer yapılı antimikrobiyal peptidler.....	31
2.3.3.3. Sistein içeren β - tabaka yapılı antimikrobiyal peptidler.....	31
2.3.4. AMP' lerin etki mekanizmaları.....	31
2.3.5. AMP'lerin işlevleri.....	31

2.3.6. Bazı biyolojik özellikli AMP'ler.....	32
2.3.6.1. Katelisidin (LL-37).....	32
2.3.6.2. Defensinler.....	32
2.3.6.3. Histadinler.....	33
2.3.6.4. Granülozinler.....	33
2.3.6.5. Laktoferrinler.....	33
2.3.6.6. Hepsidinler.....	33
2.4. D Vitamini.....	34
2.4.1. D vitamin metabolizması.....	34
2.4.2. D vitamin seviyesini etkileyen faktörler.....	36
2.4.2.1. UVB ışınları.....	36
2.4.2.2. Deriye ait faktörler.....	36
2.4.3. D vitamini biyoyararlanımı.....	37
2.4.4. Obezite ve D vitamini.....	37
2.4.5. Karaciğer hastalıkları ve D vitamini.....	37
2.4.6. Granümatöz hastalıklar ve D vitamini.....	38
2.4.7. Böbrek hastalıkları ve D vitamini.....	38
2.4.8. Vitamin D nin kemik dokusu dışındaki etkileri.....	39
2.4.9. D vitamini ve otoimmün hastalıklar.....	40
2.4.9.1. D vitamini ve kazanılmış immün sistem.....	40
2.4.9.2. MS ve D vitamini desteği.....	41
2.4.9.3. DM ve D vitamini.....	42
2.4.9.4. Vitamin D, inflamasyon ve Tip 2 DM.....	42

2.4.9.5. Vitamin D ve kardiyovasküler sistem.....	42
2.4.9.6. Vitamin D ve doğal immünite.....	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Çalışma Dizaynı ve Etik Kurullar.....	45
3.2. Çalışma Grubu.....	45
3.3. Veri Toplama.....	46
3.4. Biyokimyasal Ölçümler.....	46
3.4.1. Serum D vitamini düzeyi ölçümü.....	46
3.4.2. Serum defensin düzeyi ölçümü.....	46
3.4.3. Serum katelisin düzeyi ölçümü.....	47
3.5. Çalışma Maddi Yükümlülüklerinin Karşılanması.....	47
3.6. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKÇA.....	75
8. EKLER.....	94

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Çocukluk çağı TKP’lerde etyolojik faktörler

Tablo 2.2. Çocuklarda yaşa göre en sık izole edilen TKP etkenleri

Tablo.2.3. Çocukluk çağı pnömonilerinde risk faktörleri

Tablo 2.4 . Klinik olarak taşıpne kriterleri

Tablo 2.5. Pnömoni sınıflandırılması

Tablo 2.6. Pnömoni tanısında radyolojik görüntüleme endikasyonları

Tablo 2.7. Çocuklarda TKP tedavisinde kullanılacak antibiyotikte aranan ideal özellikler

Tablo 2.8. TKP’de kullanılan antibiyotik gruplarının karşılaştırılması

Tablo 2.9. TKP’de antibiyotik tedavisi

Tablo 2.10. Tekrarlayan pnömonide ayırıcı tanı

Tablo 2.11. Tek lobda sınırlı TP’de etyoloji

Tablo 2.12. Vitamin D’nin savunma sistemindeki hedef hücre ve etkileri

Tablo 4.1. Tüm olguların sosyodemografik özellikleri

Tablo 4.2. Vaka , Kontrol ve Tüm Gruplardaki Yaş, Serum Vitamin D, Serum Defensin, Serum Katelisidin Değerlerinin ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

Tablo 4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.4. Vaka ve Kontrol Gruplarının Serum Vitamin D, Serum Defensin ve Serum Katelisidin Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.5. Vaka Grubundaki Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Serum Vitamin D Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.6. Vaka grubundaki hastaların sosyodemografik özelliklerine göre serum defensin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. Vaka Grubundaki Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Serum Katelisidin Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.8. Vaka Grubunda Yaş,Vitamin D , Defensin ve Katelisidin değerlerinin korelasyon analizi tablosu

Tablo 4.9. Konrol Grubunda Yaş,Vitamin , Defensin ve Katelisidin değerlerinin korelasyon analizi tablosu

Tablo 4.10. Tüm Gruplarda Vitamin D , Defensin ve Katelisidin değerlerinin korelasyon analizi tablosu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.D vitamini eksikliğine yol açan durumlar ve sonuçları



KISALTMALAR DİZİNİ

AMP	: Anti Mikrobiyal Peptid
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
Ag	: Antijen
AIDS	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
ARDS	:Akut Respiratuar Distres Sendromu
ALP	: Alkalen Fosfataz
BAL	: Bronko Alveolar Lavaj
BK	: Biyokimya
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BTS	: British Thoracic Society
BPD	: Bronko-Pulmoner Displazi
CRP	: C- Reaktif Protein
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Reseptörü
CMV	: Sitomegalo Virüs
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diyabetes Melitus

ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FB	: Fleksibl Bronkoskopi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Rate
GÖR	: Gastro-Özefagiyal Reflü
HİV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HKP	: Hastane Kaynaklı Pnömoni
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRSA	: Metisilin Dirençli Stafilokokkus Aureus
NK	: Natural Killer
NP	: Nekrotizan Pnömoni
PCR	: Plimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin Testi
PTH	: Parathormon
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SARS	: Severe Acute Respiratuar Syndrome
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TBC	: Tüberküloz
TDT	:Tüberkülin Deri Testi
TKP	: Toplum Kaynaklı Pnömoni
TÖF	: Trakeo- Özefagiyal Fistül
TP	: Tekrarlayan Pnömoni
TLR	: Tool-Like Reseptörü

ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

VBP : Vitamin D Bağlayıcı Protein

VDR : Vitamin D Reseptörü



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni akciğer dokusunun enfeksiyöz nedenlerle oluşan inflamasyonu olarak değerlendirilebilir. Klinik olarak pnömoni; öksürük, taşipne ve solunum güçlüğünün olduğu klinik tablodur (1).

Beş yaş altı çocuklarda pnömoni sıklığı gelişmekte olan ülkelerde çocuk başına 0.28 atak/yıl iken gelişmiş olan ülkelerde 0.05 atak/yıldır. Pnömoni dünya genelinde çocuk ölümlerinin %18'inden sorumlu tutulmaktadır. Ve bunun en büyük nedeni gelişmekte olan ülkelerde sağlık sistemine ulaşmada yaşanan sıkıntılardır. Gelişmiş ülkelerde pnömoni kaynaklı ölümler nadir görülmekle birlikte birçok morbiditeye yol açabilmektedir. Avrupa'da daha önce sağlıklı olup radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni insidansı 144-147/100000 çocuk/yıldır ve sıklığı yaş arttıkça azalmaktadır (2,3).

Pnömoni için bilinen pek çok risk faktörü vardır:çocuğun aşılama durumu, özellikle okul öncesi çocuklarda diğer çocuklarla temas öyküsü, DM, aspleni, nefrotik sendrom, kronik kalp hastalığı gibi komorbid faktörler, hayatın ilk iki yılında timpanosentez uygulanmış kronik otit, astım, sigara maruziyeti,malnütrisyon, primer ve sekonder immün yetmezlik, mukosiliyer disfonksiyon (kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi), hava yollarının konjenital anomalileri, yutma bozuklukları, gastro özefagial reflü (GÖR), mikroaspirasyon, nöromusküler hastalıklar vb (1,4).

Sigara dumanı beş yaş altı çocuklarda hastane yatışı gerektiren ciddi pnömoni riskini de arttırır(5). Viral enfeksiyonlar, sık antibiyotik kullanımı da bakteriyel pnömoni riskini arttırır (6,7).

Tekrarlayan pnömoni (TP) arada radyolojik düzelmenin olduğu son bir yıl içinde en az iki kez ya da süreye bakılmaksızın tüm yaşam boyunca en az üç pnömoni atağı geçirilmesidir (8,9).

Uzun yıllardır ismi serum, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında düzenleyici olarak bilinen D vitamininin yapılan son çalışmalarla pro-apoptotik, immün-modülatör, prodiferansiyatif, anti-proliferatif etkiler de gösterdiği anlaşılmıştır. Ve bu etkileri

n anlaşılması ile D vitamini üzerine dikkatleri çekmeyi başarmıştır (10).

D vitamininin besinlerle alınan vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve deride güneş ışınlarına maruziyet sonrası sentezlenen D₃ (kolekalsiferol) şeklinde iki kaynağı vardır. Her iki formda vücutta aynı şekilde metabolize oldukları için ortak bir şekilde D vitamini olarak isimlendirilmişlerdir. Normal şartlar altında insandaki vitamin D'nin %90-95'i deride güneş ışınlarına maruziyet sonrası oluşur. Bu nedenle güneş insanlar için D vitamininin temel kaynağıdır ve yeterince faydalanılırsa diyetle ya da dışardan destek ile D vitamini alınmasına gerek kalmaz. 7-dehidrokolesterolün (pro-vitamin D₃) fotolizi ile önce pre-vitamin D₃ daha sonra vitamin D₃ sentezlenir. Derideki vitamin D₃ sentezi insan vücudunun gereksinimine göre ayarlanır (10,11).

Anti mikrobiyal peptidler (AMP) bakterileri ya direkt öldürürler ya da kemokin yapımını uyararak bakteriyel Lipopolisakkarid (LPS) lerin indüklediği pro-inflamatuar sitokin üretimini baskılayıp enfeksiyonu sonlandırırlar (12).

AMP'ler tarafından bakterinin öldürülmesi birkaç şekilde meydana gelir. Konvansiyonel antibiyotiklerin aksine AMP'ler bakteriyostatik değil bakterisidal etki gösterirler (13). Hem gram pozitif hem de gram negatif ajanlara karşı etkilidirler. Antibakteriyel etkilerinin yanı sıra bazı zarflı virüslere etki ederek antiviral, bazı parazitlere etki ederek anti-protozoal, anti-kanser ve anti-fungal etkileri de vardır. LL-37, CCL-2-20-28, RNAase 2 ve 3, CXCL 4-6-9-10 ve defensinin de dahil olduğu insanlardaki yaklaşık 35 tür AMP antiparaziterdir. Defensin ve LL-37 ayrıca kemotaksis etkilidirler (12).

AMP'lerin bilinen bir diğer etkisi de apoptotik olmalarıdır. Organizmanın ihtiyacına göre apoptozu başlatıp sonlandırabilirler. LL-37 damar düz kasında apoptotik etki yapabilir ve yara iyileşmesini hızlandırarak yara iyileşmesinde de rol alırlar. Başta LL-37, Defensin ve HNP-1-2-3 olmak üzere AMP'ler aynı zamanda kansere karşı da etkilidirler. Kanserde Granülozin proteininin de ekspresyonu artar (14).

D vitamini immünolojik işlevlerini genelde defensin ve katelisidin başta olmak üzere antimikrobiyal peptidler üzerinden yerine getirir. D vitamininin enfeksiyonları önlemedeki rolü ve immün sistem üzerindeki düzenleyici etkileri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır.

D vitamini ve onunla ilişkili antimikrobiyal peptidlerin serum düzeylerinin tekrarlayan pnömoni üzerine olan etkilerini araştırmak üzere, vaka-kontrol şeklinde bir çalışma yaparak bölgemizdeki hastalarda bu ilişkinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoniler

2.1.1. Tanım

Pnömoni akciğer dokusunun enfeksiyöz nedenlerle oluşan inflamasyonu olarak değerlendirilebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yaygın olarak kullanılan tanıma göre pnömoni; öksürük, taşipne ve solunum güçlüğüünün olduğu klinik tablodur (1). Gelişmekte olan ülkelerde radyolojik imkânların kısıtlı olması nedeniyle pnömoni radyolojik olarak doğrulanamadığı için alt solunum yolları enfeksiyonu (ASYE) tanımı pnömoninin yerine sık kullanılır.

Pnömoni etkenin kazanıldığı yere göre ikiye ayrılır;

- a) Toplumdan kazanılmış pnömoni(TKP).
- b) Hastane kaynaklı pnömoni(HKP).

Bu sınıflamanın önemi TKP ve HKP etkenlerinin genelde farklı olması ve dolayısıyla uygulanan tedavilerin de farklı olmasıdır.

TKP daha önce sağlıklı olan bir çocuğun hastane dışından kaynaklı bir enfeksiyon ajanıyla hastalanmasıdır. Radyolojik konsolidasyon alanlarının görülmesi ile doğrulanır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Beş yaş altı çocuklarda pnömoni sıklığı gelişmekte olan ülkelerde çocuk başına 0,28 atak/yıl iken gelişmekte olan ülkelerde 0,05 atak/yıldır. Pnömoni dünya genelinde çocuk ölümlerinin %18'inden sorumlu tutulmaktadır. Bunun en büyük nedeni gelişmekte olan ülkelerde sağlık sistemine ulaşmada yaşanan sıkıntılardır. Gelişmiş ülkelerde pnömoni kaynaklı ölümler nadir görülmekle birlikte birçok morbiditeye yol açabilmektedir. Avrupa'da daha önce sağlıklı olup pnömoni oldukları radyolojik olarak doğrulanmış vakaların insidansı 144-147/100000 çocuk/yıldır ve sıklığı yaş arttıkça azalmaktadır (2,3).

2.1.3.Etiyoloji

Pnömoniye yol açan etkenler çeşitlilik gösterir. Bakteri, virüs, mantar ve parazitler pnömoniye yol açabilmektedir (Tablo 2.1)(15). Virüsler TKP'lerin %30-67'sinden sorumludur ve iki yaş altındaki çocuklarda daha yaygındır. En çok tanımlanan virüs olan Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) %13-29, Rinovirüs %30-45 oranında izole edilmiştir. Her ikisi de kendi başlarına ya da bakterilerle kombine enfeksiyona yol açabilirler. Diğer virüslerden Adenovirüs (%1-13), İnfluenza (%4-22), Parainfluenza (%3-10), Human metanovirüs (%5-12), Human bokavirüs (%5-15) ve daha az oranda Varisella, Herpes ve Sitomegalovirüs(CMV) pnömoniye yol açabilirler (7,11-13).

Okul çağındaki çocuklarda bakteriyel enfeksiyonlar daha ön plandadırlar (Tablo 2.2)(15). Streptokokus pnömonia %30-44 ile en sık izole edilen bakteriyel pnömoni etkenidir. Daha sonra Micoplazma pnömonia (%22-36) ve Klamidya pnömonia (%27) en sık etkenlerdir (4,17-22). Streptokokus pnömonia hastane yatışı gerektiren ağır pnömoninin en sık sebebidir(6). Daha az görülen bakteriyel TKP etkenleri sırasıyla Hemofilius influenza Tip B(%5-9), Stafilokokus aureus, Moraxella kataralis (%1,5-4) Bordatella pertussis, Streptokokus pyogenes(%1-7), Klamidya trakomatis ve 1990'larda keşfedilen Simkania negevensistir (4,18). Yetişkinlerin aksine Legionella Pnömofila çocuklarda TKP'nin nadir etmenlerindendir (23). %8,40 vakada ise virüs ve bakteriler beraber görülür (2-4,18,22,23). Klamidya pnömoni ile RSV ya da kızamık virüsü birlikteliği gelişmekte olan ülkelerde son zamanlarda pnömoni nedenli mortalite insidansında artışa neden olmaktadır (16).

Tablo 2.1. Çocukluk çağı TKP’lerde etyolojik faktörler

Bakteriler
Streptokokus pnömonia Hemofilus influenza Moraksella kataralis Stafilokokkus aureus Streptokokkus pyogenes Micobakterium tuberkülozis Mikobakterium pnömonia Klamidya pnömonia Klamidya trakomatis
Virüsler
İnfluenza A ve İnfluenza B virüsü Parainfluenza tip 1, 2 ve 3 RSV Adenovirüs Rinovirüs Human metanovirüs Avian influenza SARS-Coronavirüs(SARS-CoV) Bocavirüs Kızamık Herpes simpleks virüsü (HSV) Sitomegalovirüs (CMV)

Tablo 2.2. Çocuklarda yaşa göre en sık izole edilen TKP etkenleri

Yaş	Etken
<3 hafta	Grup B Streptokoklar, Gramnegatif bakteriler, L. monoksitogenez, S.aureus, CMV, HSV
3 hafta-3 ay	S. pnömonia, H. influenza, C. traktomatis, Bordetella, Moraksella, S. aureus, Adenovirüs, İnfluenza virüsü, RSV
4 ay-5 yaş	Respiratuvar virüsler, S.pnömonia, H. influenza, C. pnömonia, M. pnömonia, S.aureus, S. pyogenez, M. tuberkülozis
5 yaş-9 yaş	S. pnömonia, M. pnömonia, C. pnömonia, Respiratuvar virüsler, M. tuberkülozis
>9 yaş	M. pnömonia, C. pnömonia, S. pnömonia, Respiratuvar virüsler, M. tuberkülozis

2.1.4. Risk faktörleri

Bilinen pek çok risk faktörü vardır(Tablo 2.3)(15);Çocuğun aşılama durumu, özellikle okul öncesi çocuklarda diğer çocuklarla temas öyküsü, Diyabetes Mellitus(DM), aspleni, nefrotik sendrom, kronik kalp hastalığı gibi komorbid faktörler, hayatın ilk iki yılında timpanosentez uygulanmış kronik otit, astım, sigara maruziyeti, malnütrisyon, primer ve sekonder immün yetmezlik, mukosiliyer disfonksiyon (kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi), hava yollarının konjenital anomalileri, yutma bozuklukları, GÖR, mikroaspirasyon, nöromusküler hastalıklar (1,4).

Sigara dumanı beş yaş altı çocuklarda hastane yatışı gerektiren ciddi pnömoni riskini de artırır (5). Viral enfeksiyonlar, sık antibiyotik kullanımı da bakteriyel pnömoni riskini arttırmaktadır (7,18).

Tablo 2.3. Çocukluk çağı pnömonilerinde risk faktörleri

Hastaya Ait Faktörler	Çevresel/Sosyal faktörler
<1 yaş altı olmak	Anne sütüyle beslenememe
Erken doğum ve DDA	Kötü sosyoekonomik koşullar
Beslenme yetersizlikleri	Geniş aile, gündüz bakım evi gibi kalabalık yerlerde yaşamak
Altta yatan başka bir hastalık olması (DM, Doğumsal kalp hastalığı vb)	Sağlık hizmetlerine ulaşma sıkıntısı
D vitamini eksikliği	Ailenin eğitim durumu
	Sigara maruziyeti
	Aşılama durumu

2.1.5. Klinik

Tipik pnömoni kliniğinde bulunan belirtiler şunlardır:

-Öksürük; çocuk yaş grubundaki hastaların %30'u öksürük şikayeti ile polikliniklere başvurur ve radyolojik olarak doğrulanmış TKP vakalarının %76'sında öksürük vardır(19).

-Ateş; radyolojik olarak doğrulanmış TKP vakalarının %88-96' sında ateş bulunur(19).

-Toksik görünüm

-Solunumsal distress bulguları; taşipne, nefes alamama ya da zorlu nefes alma, göğüs duvarında çekilme, hırıltı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı. Taşipne pnömoninin güvenilir bir bulgusudur (Tablo 2.4)(1).

Tablo 2.4.Klinik olarak taşıpne kriterleri

Yaş	Dakika solunum sayısı
0-2 ay	>60
2-12 ay	>50
1-4 yaş	>40
5 yaş üstü	>30

- Göğüs ağrısı
- Karın ağrısı
- Baş ağrısı

Hastanın klinik semptomlarına göre pnömoni ağır-hastane yatışı gerekenpnömoni ve hafif pnömoni olarak ikiye ayrılabilir. Ağır pnömoni bulguları (Tablo 2.5)(2,27) hastanın yaşına göre farklılık göstermekle birlikte British Thorasic Society (BTS)'nin kabul ettiğı şekilde; ateşin 38.5°C üstü olması, solunum sayısının infantlarda dakikada 70 üstü, daha büyük çocuklarda 50 üstü olması, huzursuz infant ve solunum sıkıntısı çeken daha büyük çocuk, intermmitan apne, siyanoz, homurdama, taşikardi, uzamış (>2sn) kapiller dolum zamanı, beslenme bozukluğı ve dehidratasyon olarak sayılabilir.Ajitasyon hipokseminin bir bulgusu olabilir (4).

Tablo 2.5. Pnömoni sınıflandırılması

Hafif Pnömoni	Öksürük Taşipne Ağır pnömoni bulgularının olmaması
Ağır Pnömoni	Pnömoni bulguları ile birlikte Göğüs duvarında çöküntü Burun kanadı solunumu Ekspirasyonda kabalaşma
Çok Ağır Pnömoni	Ağır pnömoni bulguları ile birlikte Beslenme güçlüğü, Siyanoz Ağır solunumsal distres Bilinç kaybı ya da konvülziyon.

2.1.6. Fizik Muayene

Ral (pnömonili çocukların %33-90'ında görülür), etkilenen bölgede solunum seslerinde azalma ve bronşiyal ses lobar konsolidasyonu işaret ederken, perküsyonda mat ses gelmesi ve solunum seslerinde azalma olması effüzyonu, plevral sürtünme sesi plörit tablosunu işaret eder. Ral ve bronşiyal ses duyulması pnömoni tanısında %75 sensitivite ve %57 spesifiteye sahiptir (4).

2.1.7. İlave Tetkikler

-Puls-oksimetre, hastanın hipoksi durumunu göstermesi açısından önemlidir. Hastaneye başvuran her hastaya bakılmalıdır (4).

- Laboratuvar çalışmaları

- Etyolojik araştırma, mikrobiyoloji

Kan kültürü %10 hastada pozitiflik gösterir. Etyolojik ajanın belirlenip uygun antibiyoterapi ile tedavi edilerek antibiyotik direncinin önüne geçmek için önemlidir (4,23).

Nasofarengeyal örnekleme özellikle salgın ve epidemi durumlarında RSV, influenza, parainfluenza gibi virüslerin belirlenmesi için önemli olabilir (4).

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda derin trakeal aspirat örneği hem gram boyama hem de kültür için kullanılabilir (23).

Plevral sıvının aspirat örneği hem direkt bakı hem antijen taranması hem de kültür açısından incelenebilir (4).

İdrarda L. pnömofila antijeni taraması Lejyonellozis için altın standarttır (1).

-Akciğer grafisi (Tablo 2.6)(15)

Tablo 2.6. Pnömoni tanısında radyolojik görüntüleme endikasyonları

Klinik bulgularda belirsizlik
Ağır ve çok ağır pnömoni bulgularının olması
Plevral efüzyon vb komplikasyon gelişimi
Tedaviye yanıtızlık veya klinik seyrinde uzama
39,5 °C üstü ateş ve 20000/mm ³ üstü beyaz küresi olan 2 yaş altı çocuk
Yineleyen pnömoni
Akciğer TBC'si kuşkusu
Yabancı cisim aspirasyonu şüphesi

2.1.8. Hasta yönetimi

Pnömonili çocukların çoğu ayakta tedavi edilebilir. Hastaneye yatış endikasyonları şunlardır (4,23):

- Ağır Pnömoni bulgularının olması (Tablo 2.5)(2,27).
- Sepsis yada septik şok bulgularının olması

- Hastanın altı aydan küçük olması
- Hipoksemi bulguları
- Altta yatan konjenital kalp defekti, kistik fibrozis, Bronko Pulmoner Displazi(BPD) gibi hastalıkların olması
- İmmün defisit gibi tablonun varlığı
- Diffüz radyolojik değişiklikler: multilobar pnömoni, plevral effüzyon vb.
- Metisilin dirençli Stafilokokus Aureus (MRSA) gibi yüksek patojenitesi olan enfeksiyonlar
- Evde bakılamayacak durumda olan hastalar.
- İlgisiz aile vb durumlar.

Tedaviye rağmen genel durumunda kötüleşme olan hastalar, yada solunum yetmezliği veya şok belirtileri olan hastalar derhal yoğun bakıma alınmalıdırlar. Yoğun bakıma yatış endikasyonları şunlardır (4,23):

- 1.Mekanik invaziv solunum desteği ihtiyacı olması.
- 2.Sıvı tedavisine cevap vermeyen şok
- 3.Hiperkapni, hipoksemi ya da pnömoninin kendisine bağlı gelişen şuur değişiklikleri
- 4.Rekürrent apne, hırıltılı ya da yavaşı, düzensiz solunum

Pnömoni nedeniyle tedavi edilen hastalar 48 saat içinde yeniden değerlendirilmeli, klinik değişim ve ateş açısından yakın takip edilmelidir. Evde tedavi edilmesine karar verilen tüm hastaların yakınları ilaçların düzenli kullanımı olası kötüleşme, dehidratasyon semptomlarının oluşması gibi durumlar hakkında eğitilmelidir (4).

Hastanede tedavi altına alınan hipoksemik hastalar derhal oksijenize edilmeli ve oksijen saturasyonları $>92\%$ 'nin üstünde tutulmalıdır. Dehidratasyon bulgusu varsa hastaya derhal sıvı replasmanı yapılmalıdır. Elektrolit değerleri açısından dikkatli olunmalıdır.

2.1.9.Antibiyotik tedavisi

Pnömoni tanısı konulan hastalara antibiyoterapi başlanması konusunda bir görüş birliği olmamakla beraber BTS tarafından 2011 yılında yayınlanan klavuza göre bütün pnömoni tanısı alan hastalara antibiyotik başlanmalıdır. Oysa daha önceki klavuzlarda viral pnömoni şüphesi olana hastalara antibiyotik başlamadan önce 24-48 saat boyunca hastanın takip edilmesi, eğer klinik gidişat kötüleşirse antibiyotik başlanması yönündedir. Bu yaklaşımın altında artan antibiyotik direncini yarattığı endişeler vardır. İki yaş altında olan konjuge pnömojok aşısı yapılmış ve çok ağır kliniği olmayan basit ASYE semptomları gösteren hastalarda pnömoniden uzaklaşılabilir. Bu tip hastaların antibiyoterapi başlamadan önce tekrar değerlendirilip klinik gidişatı gözlenmelidir. Semptomlar kötüleştiğinde hasta antibiyoterapi açısından değerlendirilmelidir (4). Bazı kaynaklar okul öncesi yaş grubundaki TKP tanılı hastalarda etyoloji genelde viral olduğu için rutin antibiyoterapi başlamamayı önermektedir (23).

TKP tedavisinde antibiyotik seçiminde dikkatli olunmalıdır (Tablo 2.7)(15). TKP tanılı hastalara günde iki doz olacak şekilde günlük 90 mg/kg/gün dozunda amoksisilin başlanılabilir(28,29). Amoksisilin çocukluk çağının TKP etkenlerinin çoğuna karşı etkilidir. İyi tolere edilir ve ucuzdur (Tablo 2.8). Alternatif olarak amoksisilin-klavunat, sefaklor ve makrolid kullanılabilir(15). Penisilin dirençli S.pnomöniya vakalarında seftriakson, vankomisin, linezolid ya da klindamisin tercih edilebilir. Mikoplazma pnömonia düşünülen ya da 24-48 saatlik takiplerde klinik düzelme gözlenmeyen olgularda makrolid tedaviye eklenebilir. Makrolidler bu tip vakalarda ilk seçenek olarak önerilmez, çünkü ABD'deki S.pnömoniya vakalarının neredeyse %40'ı makrolidlere dirençlidir (Tablo 2.9)(23).

Antibiyotiklerin veriliş yollarıyla ilgili konsensüs olmamasına karşın BTS kılavuzu beslenmesi iyi olan ve kusması olmayan hastaların tedavisinin oral yoldan verilmesini önermektedir (4,30). İntravenöz antibiyotik kullanımı daha çok ağır ve komplike pnömonisi olan ya da sepsisteki hastalar için önerilir (23). Hastanede S.aureus şüphesiyle takip edilen hastalarda beta-laktam tedavisine vankomisin ya da klindamisin eklenmelidir.

Vankomisin ya da klindamisin tolere edemeyecek hastalara linezolid başlanabilir (23). Seçilen antibiyotik kültür ve antibiyogram sonucuna göre revize

edilmeli ve hastanın genel durumu düzelir düzelmez oral antibiyoterapiye geçilmelidir (1).

Tablo 2.7. Çocuklarda TKP tedavisinde kullanılacak antibiyotikte aranan ideal özellikler

Antibakteriyel spektrum
• Sıklıkla görülen etkenlere karşı etkili olmalı • Şüphelenilen bakteriye karşı en dar spektrumlu ve en etkili antibiyotik seçilmeli
Güvenlik ve Tolerans
• Güvenlik/Tolerans edilme profili iyi olmalı • Çocuğun uyumu için iyi bir tadı olmalı
Farmakodinamik/Farmakokinetik Özellikler
• Besinlerle ilişkisiz olarak alınabilmelidir. • Mümkünse tedaviye uyum için günde tek doz olmalı • Seçilecek ilaca karşı direnç gelişme ihtimali düşük olmalı • Bakterisidal etkinliği olmalı • Dokulara iyi penetre olabilmeli

Tablo 2.8. TKP’de kullanılan antibiyotik gruplarının karşılaştırılması

Tablo 2.9. TKP’de antibiyotik tedavisi

Yaş	Hastanede Tedavi Ağır Pnömoni	Hastanede Tedavi Çok Ağır Pnömoni
0-2 ay	Ampisilin iv+Aminoglikozid	Ampisilin İv+Sefotaksim
3 hafta-2 ay	Sefotaksim/Seftriakson (Makrolid eklenebilir)	Sefotaksim/Seftriakson (Makrolid eklenebilir)
2 ay-5 yaş	Penisilin G/Ampisilin- Sulbaktam/Amoksisilin-Klavunat + sefuroksim	Sefotaksim/Seftriakson
>5yaş	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	Sefotaksim/Seftriakson (Makrolid eklenebilir)

Antibakteriyel Grup	Üstünlük	Kısıtlılıkları
B-laktamlar	Toksisiteleri düşüktür. Doz ayarlaması kolaydır. Direnç gelişim riski düşük. Başarısızlık riski düşük.	Atipik patojenlere etkisiz. S. pnömonide penisilin direnci sefalosporinlerin aktivitesini etkiler.
Makrolidler	Atipik ajanlara karşı etkilidirler Günde tek doz kullanılan makrolid grubu ilaçlar mevcut	Makrolidlere dirençli olan S. pnömoni ve H.influenzaya karşı etkinlikleri düşük

2.1.10.Komplikasyonlar

2.1.10.1.Ampiyem ve parapnömonik efüzyon

Parapnömonik efüzyon pnömoniye sekonder olarak plevral sıvının birikmesi olarak tanımlanırken, ampiyem ise plevral kavitede pürülan sıvı birikmesi durumudur (31). Parapnömonik efüzyon insidansı gittikçe artmakta ve TKP hastalarının %0,6'sını etkilemektedir (32-35). En sık yol açan ajan S.pnomania'dır. Daha sonra sırasıyla MRSA, S.pyogenes gelmektedir. Daha nadir olarak H.influenza, P.aeroginoza, anaeroplara, m.pnömonia ve mantarlar yol açmaktadır (25,31,32,36,37). Sıvı birikmesi genelde tek taraflıdır (1).

Klinikte pnömoni sonrası uzamış ateş, taşipne, abdominal pulsasyon, göğüs ağrısı, yüksek C-reaktif Protein (CRP) seviyeleri görülür (35). Fizik muayenede akciğer seslerinde asimetri, palpasyonda akciğerde havalanma azalması, perküsyonda etkilenen tarafta matite artışı görülür (24).

Akciğer grafisinde etkilenen tarafta homojen bir opasite görülür (15). Kostofrenik açının kaybolması önemli bir bulgudur. Bakılabilecek bir diğer görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Ultrasonografi sıvının miktarı, ekojenitesi, etkilediği alanı gösterir. Aynı zamanda yapılacak girişimsel yöntemde klavuzluk yapar(25). Göğüs Bilgisayarlı Tomografi (BT) rutin önerilmez ancak mediasten tümörü ya da akciğer absesi gibi altta yatan sebebi açıklamaya yarayabilir (31-38).

Plevral sıvı örnekleme Ultrasonografik Görüntüleme(USG) eşliğinde torasentez yöntemi ile bakılabilir. Alınan örnek gram boyama, kültür, sitoloji, moleküler çalışmalarla değerlendirilir (31).

Ampiyem ya da plevral effüzyonlu tüm hastalar hastanede tedavi edilmelidir(31). Az miktarda sıvı olan ılımlı vakalar sadece antibiyotik ile tedavi edilebilirken, ileri vakalarda girişimsel yöntemler gerekebilir (23).

2.1.10.2. Akciğer absesi

Akciğer absesi en az 2 cm boyutunda, ince duvarlı, nekrotik doku içeren enfeksiyon kaynaklı yapıdır(25). Akciğer absesi oluşumunda en önemli mekanizma aspirasyondur. Daha sık nöromusküler anomalili çocuklarda görülür (1). Diğer risk faktörleri immün yetmezlikler, konjenital malformasyonlar, kistik fibrozis, akalazya gibi yutma problemleri ve kötü ağız hijyenidir. Abseler kan yoluyla

sepsislerden, komşuluk yoluyla bakteriyel endokarditlerden, abdominal kavite, retro farengeal boşluktan ya da yabancı cisimden kaynaklanabilir (40,41).

Streptokoklar anaerobik bakteriler, S.aureus ve K.pnömonia en sık neden olan etkenlerdir. Daha nadir olarak M.pnomonia'dan da kaynaklanabilir (42).

Kliniğinde öksürük, pürülan balgam, ateş, dispne, göğüs ağrısı, kilo kaybı, hemoptizi, letarji görülür. Fizik muayene komplike olmayan pnomoniden ayırt edilemeyebilir. Azalmış solunum sesleri, perküsyonda matite görülebilir (40).

Tanı genelde akciğer grafisinde hava-sıvı seviyesi veren parankim yerleşimli kavite ile konulur. BT daha çok ampiyem, pnömatosel, sekestrasyon ya da bronkojenik kist gibi konjenital anomalilerle ayırımında kullanılır (40).

Tedavide gram pozitif, gram negatif ve anaeroplara karşı etkili antibiyotik seçilmelidir. İmmünyetmezliği olan hastalarda tedaviye antifungal eklenmelidir (40,41). 2-3 hafta süren iv tedavi ve daha sonra 4 ya da 8 hafta süren oral tedavi önerilir (25).

2.1.10.3. Nekrotizan pnömoni

Nekrotizan pnömoni (NP) konsolide alanlarda çok sayıda kaviter lezyonların varlığı olarak tanımlanır. Likefaksiyon ve kavitasyon ile karakterizedir(42). En sık neden olan etken S.pnömonia özellikle 3 ve 14 serotipleridir (43-47). NP optimal medikal tedaviye rağmen ilerleme sağlanamayan komplike pnömonilerde düşünülmelidir. Tanı BT ile doğrulanır (43).

NP tedavisi dirençli S. pnömoni suşları dahil TKP etkenlerine karşı uzun süreli iv antibiyoterapidir. Girişimsel işlemler bronkoplevral fistül gibi komplikasyonlara yol açabileceği için kontrendikedir (26).

2.1.11.Önlemler

Pnömoninin önlenmesi için pek çok önlem alınabilir; sağlığın geliştirilmesi, barınma ve ısınma sistemlerinin geliştirilmesi, sigara dumanı maruziyetinin

azaltılması, ilk 6 ayda anne sütü kullanımının özendirilmesi ve spesifik enfeksiyon kontrol yöntemleri (el yıkama, aşılama) alınabilecek önlemler olarak sayılabilir (15).

Prematürite, konjenital kalp hastalığı, BPD, konjenital hava yolu anomalileri ve nöromüsküler anomalisi olanlar RSV sezonlarında RSV spesifik monoklonal antikor(palivizumab) ile aşılanmalıdır (47).

Kalp yetmezliği, siyanotik doğumsal kalp hastalığı, astım ya da uzun süreli steroid kullanımı gerektiren kronik akciğer hastalığı, DM, kohlear implant, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) sızıntısı ve immünyetmezliği olan hastalara pnömokok aşısı önerilir (48).

2.1.12.Spesifik bakteriel pnömoni etkenleri

2.1.12.1. Streptokokus pnömonia

S.pnömonia çocuklarda TKP'nin ve TKP kaynaklı ölümlerin en sık sebebidir (30).

S.pnömonia genel olarak sağlıklı çocukların %20-40'ında ve gündüz bakım evinde kalanların %60'ından fazlasının nazofarinksinde kolonizedir (30).

Pnömokokal pnömoni en sık radyolojik olarak lobar pnömoni ve daha nadir olarak plevral efüzyon şeklinde görülür (27).

2000 yılından itibaren kullanıma giren pnömokok aşısı 5 yaş altı çocuklarda pnömokok pnömonisi insidansını azaltmıştır (4).

2.1.12.2. Stafilokokkus aureus

Son 20 yılda S.aureus pnömonisi insidansı önemli miktarda artmıştır. Toplum kaynaklı MRSA bazı bölgelerde komplike TKP'nin başlıca sebebi haline gelmiştir (49-51).

Primer S.aureus pnömonisi direkt invazyon yolu ile trakeo bronşial ağaçtan kaynaklanabildiği gibi sekonder olarak hematogen yayılımından da kaynaklanabilir. Tipik olarak çok küçük yaş grubundaki çocuklarda görülür: vakaların %30'u 3 ayın altındaki çocuklarda %70'i, 1 yaş altındaki çocuklarda görülür.Erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (39).

Hastalarda ateşin eşlik ettiği hızlı ilerleyen NP görülür (49). Radyolojik olarak genellikle tek taraflı kaviter lezyon ve pnömosel vardır. Radyografik olarak kötüleşmenin hızla ilerlediği durumlarda S.aureus pnömonisi düşünülmelidir (40). Ampiyem, akciğer absesi, pnömotoraks ve Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) tabloları Stafilokok pnömonisinin komplikasyonları olarak görülebilir (1).

Hastalık hızlı ve ölümcül seyredebildiği için uygun antibiyoterapiye hemen başlamak hayati olabilir (1). Hastanede yatırılan metisilin duyarlı enfeksiyonlu çocuklarda ilk tedavi, Beta laktam ilaveli penisilin ya da birinci kuşak sefalosporin olmalıdır. Daha ağır tablolarda tedaviye aminoglikozid ya da rifampin eklenebilir (23). Yatırılarak tedavi edilecek olan toplum kaynaklı MRSA 'da ilk tedavi vankomisin olmalıdır (51). Alternatif olarak linezolid ya da klindamisin seçilebilir. Klindamisin kontrollü olarak sadece lokal vakalarda kullanılabilir. Bakterinin metilaz enzimi salma ihtimaline karşın ampiyem gibi yaygın durumlarda kullanılmamalıdır (23).

2.1.12.3. Mikoplazma pnömonia

Mikoplazma pnömonia enfeksiyonu yaygındır. 7 ile 12 ay arasındaki çocukların 1/3'ünde M.pnömonia antikoru gelişmiştir. Bu oran adolosanlarda %90'dır. Anne sütünün koruyucu etkisinden dolayı ilk 6 ayda enfeksiyon sık görülmez (52).

Mikroorganizmalar solunum yolu ile bulaşır. Adezyon yolu ile solunum yolu epiteline saldırır (52).

Hastalar ateş, halsizlik, baş ağrısı ve ÜS YE semptomları gösterirler. Semptomlar kademeli olarak ilerler. Öksürük hastalığın 3 ila 5'inci günlerinde görülmeye başlar ve başlarda kurudur. Ses kısıklığı, titreme, göğüs ağrısı, kusma, ishal ve miyalji gibi semptomlar görülebilir. Plevral efizyon %5-20 vakada görülür. Fizik muayene non-spesifiktir. Hastalık genelde kuru faranjit, servikal LAP, otitis media, konjonktivit, artrit ve raş gibi ekstra pulmoner bulgular gösterir ve genelde 3-4 haftada çözülmekle beraber orak hücreli anemi hastaları ve down sendromlu hastalarda ağır seyredebilir (25).

Radyolojik bulgular interstisyel bulgulardan lobar konsolidasyona kadar değişiklik gösterir. Hiler dolgunluk hastaların 1/3'ünde bulunur (1).

Tedavide ilk seçenek makrolid grubudur (15).

2.1.13. Hastane kaynaklı pnömoni

HKP hastaneye yatış esnasında herhangi bir pnömoni bulgusu olmayan hastada hastane yatışından en az 48 saat sonra ortaya çıkan pnömoni tablosu olarak tanımlanabilir (53). Etiyolojide daha çok TKP etkenlerinin olduğu erken başlangıçlı HKP(hastane yatışından 48-96 saat sonra ve daha çok çoklu ilaç direnci olan ajanlarca oluşturulan vegeç başlangıçlı HKP (hastane yatışından 96 saat sonra başlayan) olarak ikiye ayrılır (54).

Ventilatör ilişkili pnömoni mekanik ventilatöre bağlanmadan 48 saat sonra ortaya çıkan özel bir HKP türüdür (53).

HKP çocuk hastaların %16-29'unda görülür. Yoğun bakımdaki hastalarda gelişen nasokomiyal enfeksiyonların %67'sini ve tüm nasokomiyal enfeksiyonların %10-15'ini oluşturur (55-57). Avrupa'da yoğun bakımda tedavi edilen çocuklarda en yaygın, Amerika'da ise en yaygın ikinci nasokomiyal enfeksiyon sebebidir (58-60). Yoğun bakım takipli entübe edilen hastaların %3-32'sinde görülür (57,58). HKP'de mortalite TKP'den çok daha fazla olup etyolojiye göre değişkenlik göstermekle birlikte %10-%70 oranındadır (55,56,58).

HKP'de en sık görülen etyolojik faktörler RSV, adenovirüs, influenza, parainfluenza virüs gibi viral etkenlerdir. Bakteriler genelde geç başlangıçlı HKP'ye yol açarlar. Gram negatiflerden P.aeriginosa, E.coli, K.pnömonia, Asinetobakter ve Serratia türleri ve gram pozitiflerden S.aureus ve koagülaz negatif stafilokok türleri en sık etkenlerdir. P aeriginoza yoğun bakımdaki çocuklarda en sık HKP kaynağıdır ve mortalitesi %80'lere çıkmaktadır(60). İmmünsüpresif hastalar Aspergillus, Candida gibi türlerin yol açtığı HKP açısından daha fazla risk altındadır(58). Ventilatör ilişkili pnömonilerin %38'inde kaynak polimikrobiyaldir(58).

HKP için risk faktörleri; entübasyon, nöromüsküler blokaj, hastanede kalma süresinde uzama, immünsüpresyon, çok kalabalık hastane odaları ve yetersiz personel sayılabilir (55,56). Genetik sendromlar, kız cinsiyet, reentübasyon, yoğun

bakım öncesi geçirilmiş operasyon, narkotik kullanımı ise artmış ventilatör ilişkili pnömoni riski ile birliktedir (58,61).

HKP, hastanede yatarken yeni başlayan solunum problemi olan çocuklar, hipoksemi, artan oksijen ve mekanik ventilatör desteği ihtiyacı, akciğer sekresyonu karakterinde meydana gelen değişimler yeni başlayan radyolojik değişiklikler (infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon ya da 1 yaş altı çocuklarda pnömatosel) gibi durumlarda akılda tutulmalıdır. Özellikle, yeni başlayan sebebi bilinmeyen $>38^{\circ}\text{C}$ ateş ve lökopeni ($<4,000/\text{mm}^3$) ya da lökositoz ($>12,000 /\text{mm}^3$) ile birlikte;

- Yeni başlayan pürülan balgam
- Solunum yolları sekresyonlarında artış
- Yeni başlayan ya da kötüleşen solunum yolları bulguları: öksürük,taşıpne,dispne
- Oskültasyon bulguları: ral, bronşiyal ses
- Oksijen gereksiniminde artış, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <240$ gibi bulgulardan en az bir tane olması durumunda HKP'den şüphelenilmelidir (53,62).

HKP tanısı alan hastaların her biri kendi şartlarında değerlendirilmeli ve hastaya bireysel yaklaşılmalıdır. HKP'nin mortalitesinin yüksek olduğu akıldan çıkarılmamalı mümkün olan en kısa sürede tedavisine başlanmalıdır (61). Yetersiz ve uygun olmayan antibiyoterapi mortalite oranlarını artırır (60). Erken başlangıçlı HKP olduğu düşünülen hastalar TKP gibi değerlendirilip benzer dozda antibiyotik seçilebilir. Yoğun bakımda takip edilen hastalara mutlaka *P. aeruginosaya* karşı etkili olan aminoglikozid ve seftazidim, sefepim ya da piperasilin grubundan bir beta laktam antibiyotik seçilmelidir (62). İmmünsüpresyonu olan hastalara mutlaka antifungal başlanmalıdır. Antibiyotik intravenöz yoldan başlanmalı hastanın genel durumu düzelince oral tedaviye geçilmelidir.

HKP vakalarının önlenmesinde alınabilecek enfeksiyon kontrol yöntemleri:

- Uygun el hijyeni ve eldiven kullanımı
- Personel koruyucu ekipman örn: maske kullanımı
- Dirençli mikroorganizma ile koloni olan hastaların izolasyonu
- Hemşire önlemleri: hastanın uygun pozisyonda tutulması ve ağız bakımı
- Uygun olan hastalarda invaziv yerine non-invaziv mekanik ventilasyon seçilmesi

- Kullanılan malzemelerin bakımı ve temizlenmesi
- Yeterli personel sayısının sağlanması ve odalarda daha az hasta tutulması
- Akılcı antibiyotik kullanımı, aşılama

2.2.Tekrarlayan Pnömoni

Tekrarlayan pnömoni (TP) arada radyolojik düzelmenin olduğu son bir yıl içinde en az iki kez ya da süreye bakılmaksızın tüm yaşam boyunca en az üç pnömoni atağı geçirilmesidir(8,9). Bu durum persistan pnömoniden ayrılmalıdır. Persistan pnömoni en az altı ay süren antibiyotik kullanımına rağmen semptomların ve radyolojik bulguların devam etmesidir. Yetersiz ve düzensiz tedavi, radyoloji çekim ve yorumlama tekniklerinde farklılık bazen hastanın persistan mı yoksa tekrarlayan pnömoni mi olduğu konusunda hekimi yanılgıya düşürebilir. Ayrıca çoğu kez TP insidansı doğru olarak belirlenez (8). TP tanısının konulması için detaylı bir anamnez ve fizik muayene ve gerekli olgularda uygun ileri araştırmalar gerekir(8).

Tablo 2.10. Tekrarlayan Pnömonide Ayırıcı Tanı (15)

Kalıtımsal Bozukluklar • Orak Hücreli Anemi • Kistik Fibrozis
İmmünite Bozuklukları • AIDS • Bruton agamaglobülinemisi • Selektif IgG alt grup eksiklikleri • Sık değişken immün yetmezlik sendromu • Ağır kombine immün yetmezlik sendromu
Lökosit Bozuklukları • Kronik granümatöz hastalık • Hiper immünglobulin E sendromu • Lökosit adezyon defektleri

Silya Bozuklukları

- Hareketsiz silya sendromu
- Kartegener sendromu

Anatomik Bozukluklar

- Pulmoner sekestrasyon
- Lober amfizem
- Gastro özefagiyaal reflü
- Yabancı cisim
- Trakeoözefagiyaal fistül
- Kistik adenomatid malformasyon
- Bronşektazi
- Aspirasyon (orofarengiyaal inkkordinasyon sonucu)

2.2.1.Klinik değeriendirme

Klinik değeriendirme dikkatli bir anamnez ile başlar. Öncelikle hastanın daha önce geçirdiğı solunum yolu hastalıkları, varsa hastaneye yatış süreleri ve aldığı tedavi süreleri mutlaka öğrenilmelidir (1).

Anamnezde çocuğun ilk pnömoni atağında kaç yaşında olduğı öğrenilmelidir. Altta yatan konjenital bir anomali ya da doğumsal bir sıkıntı olabileceğı akılda tutulmalıdır (Tablo 2.10) (15). Öksürüğün süresi ve karakterinin ilişkili olduğı durumlar sorgulanmalıdır. Gece ya da sabah erken saatlerinde artan öksürük bronşiyal astımla ilişkili olabilir. Yapılan pek çok çalışma TP'nin en sık nedeninin bronşiyal astım olduğunu ortaya koymuştur. Tekrarlayan pnömonilerde bronşiyal astım insidansı yapılan çalışmalarda İspanya'da %30, Türkiye'de %32 ve Haiti'de %79 oranında bulunmuştur (8). Paroksizmal öksürük atakları yabancı cisim aspirasyonu, yemekle ilişkili öksürük atakları GÖR açısından anlamlı olabilir. TP ve geçmişte geçirilen cilt enfeksiyonları immün yetmezliğin bir bulgusu olabilir.

İmmünsüpresan ilaç ya da uzun süreli steroid kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Prematüre doğum ve doğum sonrası uzun süren oksijen kullanımı BPD ya da kronik akciğer hastalığı bulgusu olabilir. Ailedeki astım, allerji, kistik fibrozis, immün yetmezlik öyküleri ile ailenin sosyodemografik öyküsü sorgulanmalıdır. Ebeveynlerin sigara içmesi çocuklarda başta alt solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere tüm solunum yolu enfeksiyonları riskini artırır. Evcil hayvan besleme durumu öğrenilmelidir. Çocuğun aşılama öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır (64).

2.2.2.Fizik muayene

Klinik değerlendirmenin ikinci aşaması tüm sistemleri içeren detaylı bir fizik muayenedir. Hastanın genel durumu ve hastadaki dismorfik özellikler hastanın büyüme ve gelişmesi hakkında bilgi verebilir. Hastanın boy kilo ve baş çevresi ölçümleri yapılmalı ve persentil eğrisinde gösterilmelidir. Parmaklarda çomaklaşma soldan sağa şantlı bir kalp hastalığı veya süpüratif akciğer hastalığını düşündürmelidir. Solgunluk ve santral siyanoz bulguları tanısız bulgu olabilir. Nazal polip varlığı kistik fibrozisi düşündürmelidir. Burun muayenesinde rinit varlığı ve allerjik görünüm bronşiyal astımla birlikte olabilir. Kulak muayenesinde kulak zarındaki örme halka görünümü ya da perfore kulak zarı immünolojik bir hastalık olduğunu gösterebilirler (15).

Göğüs inspeksiyonunda ameliyat izi ya da konjenital deformite bulgusu olabilir. Ya da oskültasyonda ral ve wheezing hastalığın yaygınlığını ve tutulum bölgesini gösterir (15).

Fizik muayenede hastalığın yaygınlığına göre iki tip TP tanımlanmıştır (67).

2.2.2.1. Tek lobda sınırlı tekrarlayan pnömoni;

Hastalığın tek lobda sınırlı olması ya da yaygın olması hastaya tanısız yaklaşımda farklılıklar oluşturur.

Tek lobda sınırlı pnömonide altta yatan sebep genelde bronşun yapısal anomalileri ve bronşiyal obstrüksiyondur. Obstrüksiyon intra luminal ya da ekstra luminal olabilir. İntra luminal obstrüksiyon daha yaygındır (63).

Çocuklarda intra luminal obstrüksiyonun en sık sebebi yabancı cisim aspirasyonudur (Tablo 2.11). Boğulma hissinden sonra başlayan persistan öksürük vakalarında yabancı cisim aspirasyonu akılda tutulmalıdır. Tanıda ilk yapılması gereken fleksibl bronkoskopidir. Fleksibl Bronkoskopi (FB) hem tanıda hem de tedavide kullanılır. Bronkoskopinin normal olduğu vakalarda göğüs BT çekilebilir. BT bronkojenik kist ya da akciğer sekestrasyonu gibi ekstraluminal obstrüksiyon tanılarında faydalıdır. Eğer akciğer sekestrasyonundan şüpheleniliyorsa tanı için aortogram kullanılabilir (1).



Tablo 2.11. Tek lobda sınırlı TP’de etyoloji

İntralumninal Tıkanıklık	Eksternal Baası	Anatomik Anomaliler
Yabancı cisim	Lenfadenopati	Bronkojenik kist
Mukus Tıkaçları	TBC veya mantar enfeksiyonları	Havayolu anomalileri : - bronkomalazi -bronşiyal stenoz
Bronkomalazi veya bronşiyal stenoz	Lenfoma	Konjenital lobar amfizem
Tümör	Damarsal basılar	Konjenital kistik adeno- matoid malformasyon

Bronş Adeenomu	Vasküler ring	Pulmoner sekestrasyon
----------------	---------------	-----------------------

2.2.2.2. Multilober-yaygın- tekrarlayan pnömoni

Multilobar pnömoni hem normal hastalarda hem de immün yetmezlik durumlarında görülebilir. Bazı ebeveynler çocuklarda akut enfeksiyon sonrası başlayan öksürüğün haftalar ya da aylar sürdüğünü belirtirler. Bu durum B. pertussis (boğmaca) ve M. pnömonia enfeksiyonları sonrası sık görülür. Bu enfeksiyonlar sonrası öksürük paroksizmal olabileceği gibi devamlı ve beyaz balgamlı olabilirler. Bu durum enfeksiyon sonrası gelişen bronşiyal hiperinflamasyon sonucu oluşur. Öksürük 2-6 ay sürebilir(65). Multilober-yaygın pnömonide etyoloji (1):

- Astım
- Aspirasyon sendromları
- Kistik fibrozis
- Siliyer diskinezi
- Konjenital kalp hastalıkları
- İmmün yetmezlik
- Pulmoner heosideroz
- Orak hücreli anemi
- Alfa 1-antitripsin eksikliği
- Hipersensitivite pnömonisi'dir.

Boğmaca, mikoplazma ve RSV gibi enfeksiyonların uzaması gelişmekte olan ülkelerde TP'nin en sık sebebidir. Post enfeksiyöz bronşektazi boğmaca, kızamık ve tüberküloz (TBC) sonrası gelişebilir (66).

Gelişmiş ülkelerde TP'nin en yaygın nedeni aspirasyondur (9). Bu durum Trakeo Özefagial Fistül (TÖF), GÖR ve orofarengiyal koordinasyon bozukluklarından kaynaklanabilir (9).

Sağlıktaki ilerlemelere rağmen tanı konulmamış pek çok bronşiyal astım hastası TP veya persistan öksürük ile hastanelere başvururlar. Öksürüğün karakteri ve ÜSYE, egzersiz, soğuk hava, duygusal durum, hayvan tüyü yada diğer aero-allergenlere maruziyet gibi tetikleyici faktörler iyi sorgulanmalıdır (63). Bronkodilatöre verilen %20'lik pik ekspiratuar akım oranı(PEF) astım lehine değerlendirilebilir (1).

Eğer bir immün yetmezlik durumundan şüpheleniliyorsa tamkan sayımı, immünglobulin paneli ve IgG alt tipleri çalışılmalıdır. Hipergamaglobinemi Human İmmün Deficiency Virüs (HİV) için önemli bir göstergedir (1).

Akciğer TBC'sine yönelik taramalar yapılmalıdır. Balgam mikroskopisi ve kültürü, mide açlık suyu incelemesi bakılmalı gerektiği durumlarda Quantiferon çalışılmalıdır (1).

Kistik fibrozise yönelik çalışmalar; ter testi ve Kistik Fibrozis Transmembran Reseptörü(CFTR) gen mutasyonu gibi genetik çalışmalar yapılmalıdır. Kistik fibrozis diğer etyolojik faktörlere göre daha nadir olmasına rağmen tanı konulamayan vakalarda akılda tutulmalıdır (1).

Siliyer yetmezlik durumlarına(kistik fibrozis ve primer siliyer yetmezlik) karşı sillerin mikroskopi altında incelenmesi yapılmalı ve siller fonksiyon açısından değerlendirilmelidir (1).

Bu bahsedilen tanı yöntemlerinin çoğuna gelişmekte olan ülkelerde ulaşım sıkıntılı olabilir. Ancak hastaların çoğuna dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile tanı konulabildiği akılda tutulmalıdır(1).

2.3. ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLER

2.3.1. Giriş

Antimikrobiyel peptidler, (AMP) doğal immünitinin bir üyesi olup genlerle kodlanan doğuştan gelen antibiyotiklerdir (68). Bitki, hayvan ve insanlarda birçok doku tarafından salınırlar. AMP'ler molekül ağırlıkları <5 kDa olan, 15-20 kadar aminoasit içeren, geniş bir mikrobisidal etkiye sahip küçük moleküllerdir (69).

AMP'ler ilk olarak 1800'lü yılların sonunda keşfedilmiş ve 1900'lü yılların ilk yarısında çok sayıda dokuda izole edilmişlerdir (70). Bu proteinler ihtiva ettikleri aminoasit dizilimine göre ikiye ayrılır (70).

2.3.2. Anyonik Yapılı Antimikrobiyal Peptidler

Anyonik yapılı AMP'ler insan, koyun ve sığırların akciğer, Bronko-Alveolar Lavaj (BAL) sıvısı ve solunum yolu epitelinde bulunur (15).

2.3.3. Katyonik Yapılı Antimikrobiyal Peptidler

Katyonik yapılı AMP'ler doğal immünitede anahtar rol oynarlar. Katyonik AMP'ler yapılarında %50 oranında hidrofobik aminoasitler (aa) ler içerirler ve barındırdıkları lizin ve arjinin aa' lerinden dolayı +2 değerliklidirler (69).

Katyonik AMP'ler temelde 3 ana grupta incelenirler; Prolin'den zengin lineer yapıdakiler, α heliks yapısındaki lineer proteinler ve B-tabaka proteinler (70,71).

2.3.3.1. α -heliks yapılı lineer proteinler

20-40 aa uzunluğunda, sistein içermeyen, ortasında bir kıvrım barındıran lineer ve helikal yapılı proteinlerdir. α helikal yapıları suda çözünbilmelerini ve bakteri membranından geçmelerini sağlar. Böceklerdeki sekproin A ve insanlardaki çift lösin içeren katelisin (LL-37) bu gruptadır (70).

2.3.3.2. Prolinden zengin lineer yapılı proteinler

Bu proteinler 40-80 aa içerir ve lineer yapıdadırlar. Arjinin, glisin ve prolin açısından zengindirler. Yapılarında sistein yoktur. Profenin, baktenezin ve indolisidinler bu yapıdadırlar (13,72).

2.3.3.3. Sistein içeren β tabaka yapılı proteinler

Bu grup yaklaşık 360 üye barındırır. Sistein disülfid bağlarıyla β tabakasındadır (72).

2.3.4. AMP'lerin etki mekanizmaları

AMP'ler genelde bakteri hücre membranı ile etkileşerek antibakteriyel etki gösterirler. Bu etkileşim sonucu patojenin dengesini bozup ölümüne yol açarlar (68). En önemli bakterisidal etkilerini sitoplasma membranını delerek gösterirler (74).

AMP'lerin patojenlerin hücre membranları ile etkileşmesi iki yolla olur: Birincisi AMP'ler negatif yükleri ile hedef membranına tutunup, çift tabakalı, lipit odaklı hedef membranından hidrofilik yapıları ile bir araya gelerek hedefe penetre olurlar. Bakterilerin iç membranlarının fosfolipid yapısının negatif yüklü oluşu bu mikrobisidal etkiyi hızlandırır (68,70). İkincisi ise bakteri membranını delip por oluşturmaktır. Bunu yapmak için gram negatif patojenlerdeki negatif yüklü LPS (Lipopolisakkarit) yapı ile gram pozitif ajanlardaki pozitif yüklü Lipoteikoik asit yapısına bağlanabilmesi gerekir (74).

2.3.5. Antimikrobiyal proteinlerin İşlevleri

AMP'ler bakterileri ya direkt öldürürler ya da kemokin yapımını uyararak bakteriyel LPS'lerin indüklediği pro-inflamatuvar sitokin üretimini baskılayıp enfeksiyonu sonlandırırlar (12).

AMP'ler tarafından bakterinin öldürülmesi birkaç şekilde meydana gelir. Konvansiyonel antibiyotiklerin aksine AMP'ler bakteriyostatik değil bakterisidal etki gösterirler (13). Hem gram pozitif hem de gram negatif ajanlara karşı etkilidirler. Antibakteriyel etkilerinin yanı sıra bazı zarflı virüslere etki ederek antiviral, bazı parazitlere etki ederek anti-protozoal, anti-kanser ve anti-fungal etkileri de vardır. LL-37, CCL-2-20-28, RNAase 2 ve 3 CXCL 4-6-9-10 ve defensinin de dahil olduğu insanlardaki yaklaşık 35 tür AMP antiparaziterdir. Defensin ve LL-37 ayrıca kemotaksis etkilidirler (12).

AMP'lerin bilinen bir diğer etkisi de apoptotik olmalarıdır. Organizmanın ihtiyacına göre apoptozu başlatıp sonlandırabilirler. LL-37 damar düz kasında apoptotik etki yapabilir ve yara iyileşmesini hızlandırarak yara iyileşmesinde de rol alır. Başta LL-37, defensin ve HNP-1-2-3 olmak üzere AMP'ler aynı zamanda kansere karşı da etkilidirler. Kanserde granülozin proteininin de ekspresyonu artar (14).

2.3.6. Bazı biyolojik önem arzeden AMP'ler

2.3.6.1. Katelisidin (LL-37)

Katelisidinler yapılarındaki C-terminal bölgesinde antimikrobiyal yapı içeren proteinlerdir. Diğer memeli türlerinde pek çok katelisidin geni izole edilmişken fare ve insanda CAMP adı verilen tek bir katelisidin geni bulunur. Normal koşullarda organizma tarafından nadir olarak yapılırken, inflamasyon, travma ve çeşitli mikrobiyal ajanların yol açtığı enfeksiyon durumlarında salınımları artar (12).

İnsan vücudunda bulunan katelisidinin öncü proteini hCAMP-18 nötrofil, mast hücresi ve derideki keratonisitler gibi birçok dokuda bulunur. Nötrofil proteazları hücre dışı alanda hCAMP-18'i aktif peptid formu olan LL-37'lere parçalar. Aktif peptidin yapısında 37 aa olması ve her iki ucunda Lösin aminoasidinin bulunmasından dolayı ona LL-37 adı verilmiştir. LL-37 antifungal, antiviral ve antibakteriyel etkilere sahip olup konakçının doğal bağışıklığında önemli rol oynar (12,75). LL-37'nin salınımının en önemli uyaranlarından biri D vitamini (13).

2.3.6.2. Defensinler

Defensinler memelilerin en önemli AMP sub-grubudur. Pek çok bakteri, mantar, protozoon ve virüs türlerine karşı etkilidir. Ayrıca PMNL ve T hücreleri için kemotaktik etki oluşturup kazanılmış bağışıklıkta da rol oynarlar (76). Defensinlerin mikrosidal etkisi ortamdaki tuz varlığında azalır. Bu nedenle defensinler mikrosidal etkilerini fagosit vakuolleri, mukoza ve deri yüzeyleri gibi iyon yoğunluğunun daha az olduğu yerlerde gerçekleştirir (77).

Defensin'ler katyonik özellikleri nedeniyle gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki LPS ve grampozitif bakterilerdeki lipoteikoik asit ve her iki grupta bulunan fosfolipid yapıya afinite gösterirler (78,79). Defensinlerin yapısında bulunan 6 adet sisteinin bağlanma şekline göre alfa, beta ve teta defensinlere ayrılır. İnsan vücudunda sadece alfa ve beta defensin grupları bulunur (73).

2.3.6.3. Histadinler

Histadinler histidin yönünden zengin, insan salyasında bol miktarda bulunan bir AMP grubudur. Histadinlerin güçlü bir anti-fungal etkisi vardır (80). Candida

albicans ve S. mutans'a karşı etkinlikleri yüksektir ve sağlıklı diş yüzeyinin sürdürülmesinde önemli rol alırlar (81).

2.3.6.4. Granülozinler

Granülozinler NK hücrelerinden ekzositoz yolu ile salınırlar. Sadece insan vücudunda bulunan güçlü bir AMP grubudur. Mantar, parazit, virüs, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkilidirler. Çeşitli tümör hücrelerine karşı da etkinlikleri vardır (82).

2.3.6.5. Laktoferrinler

Laktoferrin Fe bağlayan transferrin ailesinin bir üyesidir (83). İlk kez sütte bulunduğu için bu adı alsa da süt dışında gözyaşı, eklem sıvısı, safra, tükürük ve pankreas salgısı gibi pek çok ekzokrin vücut salgısında bulunur. Dolaşımdaki laktoferrinlerin önemli kaynağı PNL'lerdir. Enfeksiyon, inflamasyon ve tümör varlığında nötrofillerden salınırlar (84). Laktoferrin hem bakteriyosidal hem de bakteriyostatik olarak etki ederler. Bu etkilerini bakterinin demir kullanımını engelleyerek ve gram negatif bakterilerin hücre duvarından lipopolisakkarit salınımını sağlayarak gerçekleştirirler (83). Laktoferrin virüslerin reseptörlerine bağlanır ve virüslerin sağlıklı hücrelere bağlanmasını engelleyerek antiviral etki gösterir (85).

2.3.6.6. Hepsidin

Hepsidin karaciğerde sentezlenen son dönemde keşfedilmiş bir AMP subgrubudur. Hepsidin organizmada demir metabolizmasının ana regülatörüdür (86,87). Bu görevin yanı sıra antibiyotik etki de gösterir. Anemi ve hipoksi durumlarında karaciğerde hepsidin sentezi azalır ve ince barsaktan demir emilimi artar. Serum demir seviyesi arttığında hepsidin seviyesi yükselir ve ince barsaktan demir emilimi azalır (87,88). Hepsidin inflamasyon ve demir metabolizması arasında köprü görevi görür (89).

2.4.1. D Vitamini

2.4.1. D vitamini metabolizması

Uzun yıllardır ismi serum, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında düzenleyici olarak bilinen D vitamini yapılan son çalışmalarla pro-apoptotik, immün-modülatör, prodiferansiyatif, anti-proliferatif etkiler de gösterdiği anlaşılmıştır. Bu etkilerin anlaşılması ile D vitamini üzerine dikkatleri çekmeyi başarmıştır. D vitamininin besinlerle alınan vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve deride güneş ışınlarına maruziyet sonrası sentezlenen D₃ (kolekalsiferol) şeklinde iki kaynağı vardır. Her iki formda vücutta aynı şekilde metabolize oldukları için ortak bir şekilde D vitamini olarak isimlendirilmişlerdir. Normal şartlar altında insandaki vitamin D'nin %90-95'i deride güneş ışınlarına maruziyet sonrası oluşur. Bu nedenle güneş insanlar için D vitamininin temel kaynağıdır ve yeterince faydalanılırsa diyetle ya da dışardan destek ile D vitamini alınmasına gerek kalmaz. 7-dehidrokolesterolün (pro-vitamin D₃) fotolizi ile önce pre-vitamin D₃ daha sonra vitamin D₃ sentezlenir. Derideki vitamin D₃ sentezi insan vücudunun gereksinimine göre ayarlanır (10,11).

Deride sentezlenen vitamin D₃ Vitamin D Bağlayıcı Proteine (VBP) bağlanarak kanda dolaşır. Yağda eriyen vitaminler grubuna ait olan vitamin D yağ dokusunda ihtiyaç anında kullanılmak üzere depolanır. Bu depolanma vitamin D'nin yarılanma ömrünü 2 ay kadar uzatır. Vitamin D'nin biyolojik etkin forma dönüşmesi için önce karaciğerde sitokrom p450 enzimi olan CYP27A1 ile 25OHD₃ formuna ve daha sonra böbrekte 1- α hidroksilaz enzimi ile 1-25(OH)₂ yani vitamin D'nin biyolojik aktif formuna dönüşür. 25(OH)D₃ kandaki tüm vitamin D miktarı hakkında en iyi bilgiyi veren parametredir (90).

Diğer taraftan 25(OH)D₃'ten 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25(OH)₂D₃'e dönüştürülmesi böbrekler dışında prostat, deri, kemik doku, paratiroid, akciğer, kolon, meme dokusu, monosit, makrofajlar gibi dokularda da olur. Bu dokularda aktif vitamin D'nin daha çok intrakrin ve parakrin etki gösterdikleri, gebelik, kronik böbrek hastalığı(KBH), sarkoidoz, granümatöz hastalıklar, tüberküloz ve romatolojik hastalıklarda serum vitamin D seviyelerinin artmasına katkıda bulunurlar. Örneğin TBC ve sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsiüri ve hiperkalsemi gelişimine neden olmaktadır (91-100).

Vitamin D reseptörü (VDR) tiroit hormon, steroid ve retinoit asit reseptörünü bulunduran bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir (10).

Vitamin D'nin bilinen en birincil görevi barsaklardan kalsiyum emilimini arttırmaktır (101).

Derideki pro-vitamin D₃'ün, pre-vitamin D₃'e dönüşümü güneş ışınlarının etkisi altındadır. D vitamini alımı artıkça karaciğerin 25-hidroksilasyon hızı azalır. Vitamin D'den 25(OH)D oluşumu vitamin D-25(OH)az enzimi ile kontrol edilir ve bu enzimin çalışması direkt olarak 25(OH)D ile inhibe edilmektedir. Böbrekte 1- α hidroksilasyon kontrolü paratiroid hormon (PTH), fosfor ve kalsiyum ile sağlanmaktadır. Artan PTH hipofosfatemi, hipokalsemi 1- α hidroksilaz enzimini aktivitesini artırır iken hiperkalsemi osteoblast kaynaklı Fibroblast Growth Faktör (FGF-23) ve D vitamininin kendisi azaltmaktadır. Aktif vitamin D osteoblastlardan FGF-23 salınımını artırıp 1- α hidroksilazı inhibe eder ve 24-hidroksilaz enziminin aktivitesini artırır. Diğer taraftan CYP3A4 enzimi daha az oranda olarak karaciğer ve barsakta 25(OH)D ve aktif vitamin D'nin inaktive edilmesinde rol alırlar. Özellikle rifampisin, fenitoin, karbamezapin gibi ilaçların uzun süre alınması CYP3A4 enziminin up-regülasyonuna ve sonuç olarak aktif vitamin D ile 25OHD seviyelerinde azalmasına yol açar. Aynı şekilde prolaktin, kalsitonin ve sex steroidlerinin de vitamin D'nin sentezini uyardığı bildirilmiştir. 24-hidroksilasyon kontrolü: kandaki Ca, Paratiroid Hormon (PTH), P seviyelerinin normal aralıklarda olduğu durumlarda 1-25(OH)₂D₃ ve 25(OH)D, böbreklerden 24- α hidroksilaz enzimi ile inaktif formlara dönüştürürler. 24-hidroksilaz enziminin seviyesinin düşük olmasının aktif D vitamini seviyesinin gereksiz olarak artmasına ve sonuç olarak hiperkalseminin yanı sıra intra-membranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına yol açabileceği öne sürülmüştür. Yine FGF-23'ün 24-hidroksilaz enziminin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (96-98,104).

25OHD'den 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif vitamin D sentezinin sadece böbreklerde olmadığına dair pek çok kanıt gösterilmiştir (103,104). 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ile VDR geni böbreklerin dışında plasenta, deri, prostat, kemik dokusu, paratiroid, kolon, meme dokusu, akciğer ve makrofajlar gibi pek çok dokuda eksprese edilmektedirler. Bu dokularda PTH ve FGF-23 reseptörleri olmadığından aktif vitamin D sentezinin denetlenmesinde rol almazlar. Yine aktive makrofajlardaki aktif vitamin D'nin 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerine negatif feedback etkisi de yoktur (91,97,103-106).

Normal serum vitamin D düzeyi kavramı denildiğinde osteomalazi ve rikets gelişimini engelleyen, diyetle alınan kalsiyumun barsaklardan en optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH seviyesini normal sınırlarda tutabilen serum vitamin D seviyesi anlaşılmaktadır(91,97,101-105). Bu değerlerin önemli bir kısmı erişkin bireylerde yapılan çalışmalardan derlenmiştir. Erişkin bireylerde istenen optimal vitamin D seviyesi 32ng/mL olarak belirlenirken çocuklarda bu değer minimum 20ng/mL olarak belirlenmiştir (102,103,106-112).

Destek olarak günlük 2,000 IU dozuna kadar alınan vitamin D düzeyinin bütün yaş grupları için intoksikasyona yol açmayacağı gösterilmiştir. Diğer taraftan çocuklarda serum 25(OH)D seviyesini >20ng/mL olarak tutabilmek için önerilen en az profilaktik vitamin D dozu 400 IU/gün olarak bildirilirken yetişkin bireylerde ise serum 25(OH)D seviyesinin 20-32 ng/mL arasında tutulabilmesi için günlük 800-1,000 IU dozunda vitamin D alınması gerektiği bildirilmiştir. Günümüzde kemik fraktür riski için gereken vitamin D düzeyi 20ng/mL olarak kabul edilse bile diğer tüm organ ve sistemler için gerekli optimal vitamin D düzeyi bu değerden çok daha yüksektir (98-108,113-115).

2.4.2. Serum D vitamini seviyesini etkileyen faktörler

2.4.2.1. UVB ışınları

Deriye Ultraviyole B (UVB) ışınlarının gelmesini etkileyen tüm faktörler serum D vitamini seviyesini etkiler. Ozon tabakasına ait faktörler, hava kirliliği, aerosoller, su buharları, havada artan nitrojen UVB ışınlarının deriye ulaşmasını engeller (90).

2.4.2.2. Deriye ait faktörler

UVB ışınları derideki pro-vitamin D ile reaksiyona girerken kişinin giyim tarzı, derideki pigmentasyon durumu ve kullanılan güneş kremlerinden etkilenir. Giyim tarzında kullanılan elbisenin yapısı önemli rol oynar; ince, keten, sentetik olmayan ve açık renkli olan elbiseler, ipek, polyester, naylon ve yün içerikli olan elbiselere göre daha az engelleyicidirler. Topikal güneş kremleri de UVB ışınlarına engel olarak D vitamini sentezini engellerler. Özellikle 8 ve üzeri koruyucu faktör

ihativa edenler D vitamini üretimini %95 oranında engellerler. Melanin, UVB ışınlarının indüklemesiyle, deride bulunan melanositler tarafından üretilen opak ve büyük bir polimerdir. Deride bulunan provitamin D ile yarışarak, D vitamin sentezini önlerler. Koyu renkli derisi olanlarda açık renklilere göre D vitamini sentezi için daha fazla UVB maruziyeti gerekir. Aynı şekilde deride bulunan pro-vitamin D düzeyi serum D vitamin seviyelerine etki eder. Yanık, ileri yaş vb durumlarda derideki pro-vitamin D düzeyi azalır ve kişi hızlı D vitamini yetmezliğine girebilir. Böyle durumlarda D vitamini replasmanı yapmak gerekebilir (90,116-118).

2.4.3. D vitamininin biyoyararlanımı

Oral alım sonrası D vitamininin biyoyararlanımı, barsaklardan emilim durumu, yağ dokusunda depolanma durumu ve kişinin metabolizmasına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada Tritiyum ile işaretlenen D vitamini absorpsiyonunun oral alımdan sonra %62,4-%91,3 düzeylerinde olduğu görülmüştür. D vitamini absorpsiyonunun çölyak hastalığında %50, safra yollarındaki tıkanıklıklarda %28 ve pankreatit tablosunda %18 kadar azaldığı bildirilmiştir. Yine karaciğer yetersizliği, crohn hastalığı, kistik fibrozis, gastrik by-pass ve hiperkolesterolemili hastalarda kolestiramin ve kolestipal alımı gibi durumlarda da D vitamini biyoyararlanımı düşer (119,120).

2.4.4. Obezite ve D vitamini

Diyetle alınan D vitamini yağ dokusu tarafından alınır, depolanır ve üretiminin azaldığı kış aylarında yada oral alımın yetersiz olduğu durumlarda dolaşıma salınarak metabolize edilir. Bununla birlikte yağ dokusu miktarı ile serum D vitamini miktarı arasında bir ters ilişki vardır. Birçok çalışma geniş yağ dokusunun D vitamini için geniş bir sekestrasyon havuzu oluşturduğunu bu durumun şişman bireylerde serum D vitamini düzeyinin zayıf bireylere göre daha düşük olmasına yol açtığını belirtmektedir. (90,119).

2.4.5. Karaciğer hastalıkları ve D vitamini

Hepatobiliyer hastalıklarda serum D vitamini düzeylerinin azaldığı ve kemik metabolizmasının bozulduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1). Kolestatik hepatit durumlarında barsaklara safra tuzu akışı bozulur ve yeterince D vitamini

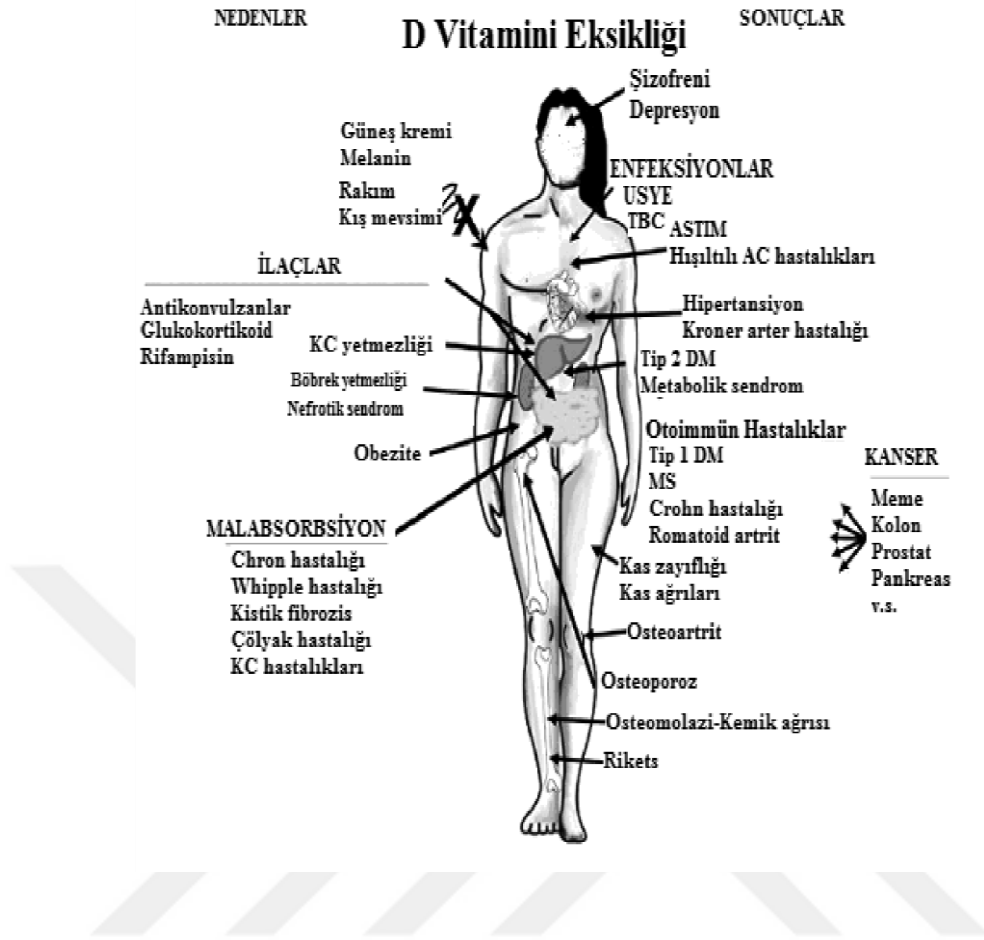
sentezlenemez. Yine karaciğerin parankimal hastalıklarında hem malabsorbsiyon hem de karaciğerde 25-hidroksilaz aktivisinde ciddi azalma sonucu D vitamini metabolizması bozulur. Karaciğerin parankimal hastalıklarında vitamin D bağlayıcı protein sentezinin azalması D vitaminin yarılanma zamanını kısaltır ve dokular tarafından D vitamini kullanım kapasitesi azalır (90,121).

2.4.6. Granülomatöz Hastalıklar ve D vitamini

Sarkoidoz, tüberküloz, fungal granülomlar gibi hastalıklarda genelde artan D vitamini düzeylerine sekonder olarak hiperkalsemi gelişir. Böyle hastalıklarda D vitamini sentezinin artışı makrofajlarda bulunan 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki artışa bağlıdır (122).

2.4.7. Böbrek Hastalıkları ve D vitamini

Aktif D vitamini sentezini sağlayan 1-alfa hidroksilaz enzimi başlıca böbrek tübüllerinde bulunur ve bundan dolayı renal hastalıklarda D vitamini metabolizması etkilenir. KBH hastalarında serum kreatin değerleri ile serum D vitamini arasında ters bir orantı vardır. Glomerüler filtrasyon hızı(GFR) azaldıkça serum D vitamini seviyeleri azalır en sonunda son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) serum D vitamini konsantrasyonu ölçülemeyecek bir noktaya gelir. KBH’da azalan D vitamini seviyesi PTH seviyelerinde artmaya ve PTH’ nın başta kemik doku üzerine olan etkileri gibi istenmeyen etkilere neden olur. Bir taraftan azalan D vitamini seviyesinin yol açtığı hipokalsemi, diğer taraftan fosfat retansiyonu sonucu oluşan hiperfosfatemi KBH’da oluşan osteodistrofiden sorumludur. Ayrıca ilerlemiş böbrek hastalığında artan proteinüri vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalmaya buda serum D vitamini seviyelerinde azalmaya yol açtığını belirtmektedir (100).



Şekil 2.1. D vitamini eksikliğine yol açan durumlar ve sonuçları

2.4.8. Vitamin D'nin kemik doku dışındaki etkileri

Yapılan pek çok çalışma D vitaminin pek çok fonksiyonu olduğunu göstermiştir(Şekil 2.7) (103). D vitaminin böbrek dokusu dışında da sentezlendiğine dair görüşler tüberküloz(TBC) ve sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklarda anormal yüksek düzeyde seyreden D vitamini seviyelerinin görülmesiyle ortaya çıkmıştır (100,101). Daha sonra makrofajlar, deri, plasenta, meme dokusu, prostat akciğer ve beyin gibi pek çok dokuda 1-alfa hidroksilaz aktivitesi olduğu keşfedilmiş ve D vitamini ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma yapılmaya başlanmıştır (103,104,108,123-139).

Tablo 2.12. Vitamin D'nin savunma sistemindeki hedef hücre ve o hücrelerdeki etkileri(129)

Hedef Hücre	Aktif D vitamini etkisi
Antijen sunan hücre	Sınıf II MHC ekspresyonunun down-regülasyonu CD40, CD80, CD86 ekspresyonunun down-regülasyonu Dendritik hücre maturasyonunun inhibisyonu IL-10 ve foxP3 seviyesinde artış IL-12, IL-17, IL-1, IL-23,TNF- α salınımının azaltılması
T hücreler	IL-2, IL-6, IL-17, IFN-gama seviyesinde azalma IL-4 ve IL-5 düzeylerinde artma
B hücreler	IgE düzeylerinde artış
NK hücreler	IFN gama düzeylerinde azalma

2.4.9. D vitamini ve otoimmün hastalıklar

D vitamininin immün sistem üzerine olan etkileri iki temele dayandırılmaktadır: Dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositlerin Vitamin D Reseptörü (VDR) ekspresyonu ve bu hücrelerdeki 1-alfa hidroksilaz enzimini bulundurmaları (129).

2.4.9.1. D vitamini ve kazanılmış immün sistem:

Vitamin D reseptörü (VDR) T hücrelerinde bol sayıda eksprese edilirken B hücrelerinde yok denilecek kadar az bulunurlar. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine olan etkilerini dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin maturasyonunu

inhibe ederek ve bu hücrelerin CD4 hücrelerine antijen sunma yeteneklerini baskılayarak inhibitör etkisini gösterir. Aynı şekilde D vitamini immünglobulinlerin üretimini baskılar, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü baskılar ve T hücre proliferasyonu üzerinde baskılayıcı etki gösterir (129).

Normal hücrelerde antijenle uyarılan T hücresi sitokin üretim kabiliyetine göre Th-1(inflamatuar hücreler) ve Th-2(anti-inflamatuar hücreler) olarak farklılaşır. Th-1 hücreleri; proinflamatuar sitokinler, IFN-gama, TNF alfa üretir ve kuvvetli immün yanıtta sorumludurlar (otoimmünite). Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuar sitokinler IL-4 ve 5 üretirler ve antikor kaynaklı immün yanıtta sorumludurlar. Th-1 ve Th-2 arasındaki dengenin yönü kişinin immün yanıt durumunu belirler. (Tablo 2.12)(129)D vitamini hem Th-2 üzerinden hem de inflammatuar sitokin salınımının önlenmesi yoluyla Th-1 üzerinden anti-enflamatuar etki gösterir. D vitamini eksikliğinde aktive olan Th-1 yanıtı için spesifik inflammatuar sitokinlerin etkinliği artar ve bu durum Multipl Skleroz(MS), Tip-1 DM, RA ve inflammatuar barsak hastalıklarının patogeneğinde rol oynar. Aktif D vitamini dendritik hücre maturasyonunu durdurur, IL-12 salınımını azaltıp IL-10 seviyesini arttırarak dengenin Th-2 yönünde ilerlemesini sağlar.Aktif Vitamin D Th-17 aktivitesini inhibe edip otoimmün hastalıkları önlemece rol alırlar (128,129,136-143).

D vitamini eksikliğinde Th-1 yanıtı güçlenir, immün yanıt bozulur ve enfeksiyonlara yatkınlık artar (129).

2.4.9.2. MS ve D vitamini desteği

Günlük 400 IU düzeyinde D vitamini suplementasyonu sağlanan kadınlarda MS riskinin azaldığına dair bulgular mevcuttur. MS hastalarında verilen D vitamini pro-inflamatuar sitokinleri azaltıp anti-inflamatuar sitokinleri arttırarak hastalık kontrolüne katkıda bulunur. MS'ten korunmak için gerekli kan 25(OH)D seviyesi 40ng/mL olarak belirlenmiştir. Bu durum düzeyine ulaşmak için MS'nin yüksek oranda görüldüğü güneş ışığından yoksun kalınan yerlerde günlük alınması gereken D vitamini miktarı 4,000 IU iken güneş ışığının bol olduğu yerlerde bu miktar 400 IU'dir. Geniş ölçekli çalışmalarda düşük Vitamin D düzeyinin MS gelişmesi için en önemli risk faktörüdür (149).

2.4.9.3. DM ve vitamin D

Vitamin D'nin beta hücrelerinin fonksiyonları üzerine direkt yada indirekt iyileştirici etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Direkt yoldan katkıya en önemli kanıt beta hücrelerdeki VDR ve 1-alfa hidroksilaz ekspresyonudur. D vitamininin insülin salınımını artırır ancak bazal insülin düzeyine etkisi yoktur. Bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği olan hastalarda glukoz yüklenmesine insülin cevabının yetersiz olduğu gözlenmiştir. Ancak bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM'li olgularda D vitamini yüklenmesinin etkileri çelişkilidir. Bazı olgularda düzelme sağlanırken bazılarının cevapsız olduğu hatta kötüleştiği gözlenmiştir (149). D vitamini beta hücre fonksiyonu üzerine olan indirekt etkileri ise kalsiyum regülasyonu ve beta hücrelerde kalsiyum akışının normalleştirmesidir. D vitamini seviyesi normal olan farelerde kalsiyum desteği insülin salınımında düzelme sağlamıştır. Ve diyabet hastası olmayan bireylerde hipokalseminin kendi başına insülin salgısının bozulmasına yol açtığı görülmüştür. DM'li hastalarda ise kalsiyum desteği glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır (104,128,114,150).

2.4.9.4. Vitamin D, inflamasyon ve Tip 2 DM

Tip 2 DM'nin sistemik inflamasyona eşlik ettiği ve inflamasyonun insülin direncine eşlik ettiği günümüzde artık iyi bilinmektedir. İnflamasyonda artan pro-enflamatuar sitokinler beta hücrede apoptozu hızlandırıp beta hücre yıkımına yol açarlar. Vitamin D bu sistemik inflamasyonu bastırıp sitokin üretimini baskılar ve insülin duyarlılığını artırır. Günlük 400-1000 IU aralığında D vitamini ve 600-1200 mg düzeyinde kalsiyum desteğinin Tip 2 DM ve glukoz intoleransı olanlarda tedaviye yardımcı olduğu gözlenmiştir (106,140-148).

2.4.9.5. D Vitamini ve kardiyovasküler sistem

D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler sistem hastalıkları arasında ilişkiyi gösteren pek çok çalışma mevcuttur (160-164). Özellikle serum 25(OH)D düzeyinin 20-25 ng/mL altına düşmesi durumunda kardiyovasküler hastalık riski belirginleşir. Yine Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olanlarda D vitamini desteği erken yaşta kardiyovasküler ölüm riskini azaltır (163).

D vitamini eksikliğinde artan Th-1 hücre aktivitesine bağlı olarak sitokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin seviyesi artar ve bu da LDL oksidasyonunda artmaya sonuç olarak ateroskleroz plağı ve tromboz riskinde artmaya yol açar (104,160).

Ayrıca nefronlarda bulunan ve renin salgılayan jukstaglomerüler aparat D vitaminine duyarlıdır. VDR mutasyonu olan farelerde kalsiyum seviyeleri normal hale getirilenler dahil renin seviyesinde artma gözlenmiştir. Buda serum anjiyotensin seviyesini arttırarak sistemik hipertansiyona(HT) yol açar (104).

2.4.9.6. Vitamin D ve doğal immünite

Doğal bağışıklık invaziv enfeksiyöz ajanlara karşı verilen ilk immün yanıttır. Doğal immünite monosit, polimorf nüveli lökosit(PNL), makrofajlar ve epidermisin yanı sıra barsak akciğer ve mesane gibi dokularda da olan Toll-Like reseptörlerin aktive edilmesiyle Toll-Like Reseptör (TLR) aracılığıyla fonksiyon görür. TLR'ler transmembran ajan tanıma özelliği ile doğal immüniteyi uyarır ve buda defensin, katolisidin gibi AMP ile reaktif oksijen ürünlerinin yapımını uyarır. Sonuç olarak enfeksiyöz ajan öldürülür. Bu AMP ler içinde katelisidin önemli görevlerde bulunur. Aktif D vitamini epiteloid ve myeloid seri hücrelerinin yanı sıra doğal killer (NK) hücreleri ve akciğer parankim epitelinde AMP sentezini de uyarır. Böylece D vitamini desteği ile solunum yollarında hastalık yapmaya meyilli organizmalar engellenir (104,124,129,150-154).

Patojen ajanların LPS (lipopolisakkarit) kısmı TLR ile etkileşime girdiğinde VDR ve 1-alfa hidroksilaz enzimi aktiflenir. Kandaki 25(OH)D düzeyi 30ng/mL üzerine çıktığında 1-alfa hidroksilaz enzimi için yeterli substrat sağlanmış olur. Aktiflenen D vitaminide doğal bağışıklığı uyarır. Diğer taraftan makrofajlarda üretilen aktif D vitamini T lenfositlerden ve aktif B lenfositlerden sitokin salınımını uyarıp enfeksiyonu lokal olarak uyarır. Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitaminin TBC'ye karşı duyarlılık gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. Davies ve ark.(151) yaptığı çalışmada kültür pozitif olan TBC olgularında kontrol grubuna göre 25(OH)D düzeyini daha düşük bulmuştur. Yine yapılan çalışmalarda serum D vitamini düzeyinin düşük olması ile ASYE arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Muhe ve ark. (153) pnömoni ile nutrisyonel rikets arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. Wayse ve ark.'nın (154) yaptığı çalışmada subklinik D vitamini

eksikliği olan hastalarda ASYE sıklığı 11 kat artmış olarak gözlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların ortak noktası, D vitamini eksikliği ile artmış enfeksiyon riski arasında güçlü bir ilişki olduğudur. D vitamini eksikliğin nispeten daha az görüldüğü kış aylarında pnömokok, meningokok ve A grubu streptokok enfeksiyon oranları çok daha fazla görülür. Bu bakteriler D vitamini ile uyarılan mikrobiyosid etkili AMP'lere duyarlıdır. Sonuç olarak farmakolojik dozda D vitamini adjuvan olarak pek çok enfeksiyona karşı kullanılabilir. Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 IU D vitamini desteği uygulanan vakalarda influenza ve soğuk algınlığı gözlemlenmediği bildirilmiştir (155-159).

Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma Rehman ve ark. (157) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 3-12 yaş arası, raşitik olmayan (ALP düzeyleri normal) sık aralıklarla akciğer enfeksiyonu geçiren 27 vakaya 60.000 IU D vitamini ve günlük 600 mg kalsiyum desteği sağlanmış ve 20 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. 9 aylık tedavi sonrası gruplar arasında enfeksiyona yakalanma sıklığı anlamlı bir farklılık arzetmemiştir. Yine kistik fibrozis ile takip edilen TP'li çocuklarda atak sıklığı ile düşük serum D vitamini düzeyleri arasında bir korelasyon görülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Etik Kurul

Bu çalışma 1 Mayıs-1 Eylül 2018 tarihleri arasında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde yapılmıştır. Bu çalışma bir vaka kontrol çalışmasıdır ve çalışma etik onayı Dicle Üniversitesi Tıp

Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.11.2017 tarihli toplantısında kabul edilen TIP 18.005 karar numarası ile değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Helsinki deklarasyonu uyarınca tüm katılımcıların ailelerine aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

3.2. Çalışma grubu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvurantekrarlayan pnömoni tanılı 6 ay-6 yaş arası 50 hasta çalışmayavaka grubu olarak alınmıştır. Yine Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Sağlığı Polikliniği'ne farklı şikayetlerle aynı dönemde başvuran vaka grubu ile aynı yaş grubunda 86 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların başvuru anında sosyodemografik özelliklerinin (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, sigara maruziyeti vb) ve çevresel etmenlerinin değerlendirileceği sosyodemografik veri formu düzenlenmiş ve hastaların ebeveynlerine doldurtulmuştur.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 6 ay-6 yaş arası olmak
- Ebeveynin çalışmaya katılmayı yazılı onam imzalayarak kabul etmesi
- Ebeveynin sorulan soruları anlayıp uygun ve tutarlı cevaplar verebilmesidir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Çocukta konjenital kalp hastalığı, kistik fibrozis (KF), astım, konjenital hava yolu hastalığıvb kronik akciğer hastalığı olması
- Çocuğun ailesinin çalışmaya katılmayı reddetmesidir.

3.3. Veri Toplama

Çalışmaya katılan hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara maruziyeti, atopi öyküsü, yaşanılan bina, ailenin yaşadığı yer, ailenin geliri, ailenin sosyal güvencesi, hayvan teması olup olmaması hasta yakınlarıyla yüz yüze görüşülerek öğrenilip kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan 136 hastadan antikoagülansız biyokimya tüplerine alınmak üzere kan alımı için ön kolun iç kısmındaki uygun damarlardan biri seçildi. Kan alınacak bölge %70'lik alkol ile ısıtılmış bir tampon ile içten dışa doğru dairesel hareketlerle temizlendi ve kuruması beklendi. Kan alınacak bölgenin 10-15 cm üzerinden turnike bağlandı. İğne ile damara nazikçe ve dar açı ile girildi. Kan akışı görüldükten sonra turnike çözüldü. İhtiyaç duyulan tüplere kan alındıktan sonra, iğne dikkatli bir şekilde geri çekildi ve kan alma bölgesine kuru bir tampon ya da pamuk ile basınç uygulanarak kanamanın durması beklendi (kan alma bölgesi 15 dakika sonra çıkarılabilen bir bant ile kapatıldı.)

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek -80 derecede Vitamin D, Defensin, Katelisidin parametrelerinin çalışılması için saklandı. Numuneler daha sonra çözündürülerek Biotek marka ELX50 model yıkama cihazı ile yıkandı ve yine Biotek marka ELX800 marka Elisa okuma cihazı ile değerlendirildi.

3.4. Biyokimyasal Ölçümler

3.4.1. Serum D vitamini düzeyi ölçümü

Serum Vitamin D düzeyleri Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa) yöntemi ile SinoGeneClon Biotech Co. Ltd marka kitleri ile çalışılmıştır. Çalışılan kitin ölçüm aralığı 30 nmol/L-1200 nmol/L ve sensitivitesi 5 nmol/L idi.

3.4.2. Serum defensin düzeyi ölçümü:

Serum Human Defensin düzeyleri Elisa yöntemi ile SinoGeneClon Biotech Co. Ltd marka kitleri ile çalışılmıştır. Çalışılan kitin ölçüm aralığı 1 ng/ml- 40 ng/ml ve sensitivitesi 0.2 ng/ml idi.

3.4.3. Serum katelisidin düzeyi ölçümü

Serum Human Katelisidin düzeyleri ELİSA yöntemi ile SinoGeneClon Biotech Co.,Ltd marka kitleriyle çalışılmıştır. Çalışılan kitin ölçüm aralığı 1 ng/ml- 30 ng/ml ve sensitivitesi 0.2 ng/ml idi.

3.5. Çalışmanın Maddi Yükümlülüklerinin Karşılanması

Çalışmanın tüm giderleri 19/04/2018 tarihli ve 01 karar sayılı Tıp.18.005 nolu DÜBAP projesi kapsamında karşılanmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 18.0 (IBM Corp. Armonk, USA) programı kullanılmıştır. Vaka ve kontrol verilerinin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiş; normal dağılmadığı tespit edildiğinden vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında niceliksel veri analizleri için bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi yapılmıştır. Vaka grubu da kendi içinde karşılaştırılmış olup ikili karşılaştırmalarda grup sayıları 30'un altına düştüğünden Mann Whitney U testi yapılmıştır. Niteliksel verilerin değerlendirilmesi için de Ki-Kare ya da Fisher's exact (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-Kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda) testleri kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan yararlanılmış, niceliksel veriler ortalama±standart sapma; niteliksel veriler de sayı ve yüzde ile belirtilmiştir. Ortalamalar arasındaki ilişkilerin incelenmesinde gruplar normal dağılım göstermediğinden Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm hastaların 65'i (%47,8) kız, 71'i (%52,2) erkekti. Vaka grubundaki hastaların 29 tanesi (%58), kontrol grubundaki hastaların 36 tanesi

(%41,9) kızdı. Tüm katılımcılar incelendiğinde hastaların %13,2'si ailede atopi öyküsü tariflerken bu oran vaka grubunda %32,0 kontrol grubunda ise %2,3 idi. Vaka grubunda sigara dumanına maruz kalanların oranı %56 kontrol grubunda %48,5'ti. Her iki grupta da yüksek sigara dumanı maruziyeti dikkat çekti. Sigara dumanı maruziyeti oranı tüm hastalar hesaplandığında %51,5 olarak saptandı. Vaka grubundaki hastalarımızın %34'ü ilçe merkezi ve köy gibi daha kırsal yerleşim yerlerinde yaşamakta ve %50'si müstakil evlerde yaşarken %18'inde de evcil hayvan teması öyküsü mevcutken bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla %44,7, %64 ve %19,8 olarak ölçüldü. Vaka grubumuzun %36'sı asgari ücret ve üzeri geliri olan ailelere mensup ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), Bağ-Kur, Özel Sigorta gibi sosyal güvencesi olan ailelerden gelenlerin oranı %40 idi. Bu oranlar kontrol grubunda %12,8 ve %46,5 olarak ölçüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan tüm olguların sosyodemografik özellikleri

	VAKA	KONTROL	TOPLAM
--	------	---------	--------

Cinsiyet	N	%	N	%	N	%
Kadın	29	58,0	36	41,9	65	47,8
Erkek	21	42,0	50	58,1	71	52,2
Sigara Maruziyeti						
Var	28	56	42	48,8	70	51,5
Yok	22	44	44	51,2	66	48,5
Atopi Öyküsü						
Var	16	32,0	2	2,3	18	13,2
Yok	34	68,0	84	9,7	118	86,8
Isınma Biçimi						
Doğalgaz	11	22,0	23	26,7	34	25
Kömür	10	20,0	17	19,8	27	19,9
Odun sobası vd	29	58,0	46	53,5	75	5,1
Gelir Durumu						
Asgari Ücret ve Altı	32	64,0	75	87,2	107	78,7
Asgari Ücret Üstü	18	36,0	11	12,8	29	21,3
Yaşanan Bina Türü						
Apartman Dairesi	25	50,0	39	45,3	64	47,1
Müstakil Ev	25	50,0	47	54,7	72	52,9
Hayvan Teması						
Var	9	18,0	17	19,8	26	19,1
Yok	41	82,0	69	80,2	110	80,9
Yaşanılan Bölge						
İl Merkezi	33	66	39	45,3	72	52,9
İlçe Merkezi	12	24	32	37,2	44	32,4
Köy	5	10	15	17,4	20	14,7
Sosyal Güvence						
SGK	30	60	40	46,5	70	51,5
Yok/GSS	20	40	46	53,5	66	48,5

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda yaş ortalaması $34,36 \pm 1,91$ ay, vaka grubunda $31,14 \pm 21,9$ ay, kontrol grubunda ise $35,88 \pm 22,5$ ay olarak hesaplandı. Vaka ve kontrol gruplarında yaş dağılımları benzerdi. Yine katılımcılarımızın tamamında ölçülen serum vitamin D ortalaması $677,17 \pm 483,84$ nmol/L olarak ölçülürken vaka grubunda $869,82 \pm 575,02$ nmol/L kontrol grubunda ise $565,17 \pm 382,98$ nmol/L idi. Serum defensin düzeylerinin ortalaması vaka grubunda

38,00±62,61 ng/ml, kontrol grubunda 14,64±18,23 ng/ml tüm gruplarda 23,23±41,95 ng/ml olarak hesaplandı. Serum katelisinin düzeyleri ise vaka grubunda 19,33±27,39 ng/ml, kontrol grubunda 15,60±12,40ng/ml, tüm gruplarda 16,98±19,30 ng/ml olarak ölçüldü (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Vaka, kontrol ve Tüm Gruplardaki Yaş, Serum Vitamin D, Serum Defensin, Serum Katelisinin Değerlerinin ortalama, standart sapma ve medyan değerleri.

	Vaka		Kontrol		Tüm Gruplar	
	ort±ss	Medyan	ort±ss	medyan	ort±ss	medyan
Yaş	31,14±21,9	6-72 min-max	35,88±22,5	7-72 min-max	34,36±1,914	6-72 min-max
Vitamin D	869,82±575,02	580,10	565,17±382,98	484,76	677,17±483,84	520,76
Defensin	38,00±62,61	12,02	14,64±18,23	7,79	23,23±41,95	8,95
Katelisinin	19,33±27,39	9,28	15,60±12,40	10,80	16,98±19,30	9,96

Vitamin D: nmol/L

Defensin: ng/ml

Katelisinin: ng/ml

Vaka grubundaki hastaların %56'sı sigara dumanına maruz kalırken, kontrol grubundaki hastaların %48'i maruz kaldıklarını beyan etmişlerdir. Gruplar arasında sigara dumanına maruziyet açısından anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı (p=0,420).

Vaka grubundaki hastaların %32'si atopi öyküsü tariflerken, kontrol grubundakilerin %2,3'ünde atopi anamnezi mevcuttu. Vaka grubunda kontrol grubuna göre atopi öyküsü varlığında istatistiksel fark anlamlıydı; atopi oranı vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,005).

Vaka grubundaki hastaların %36'sının ailelerinin aylık geliri asgari ücretten fazla iken bu oran kontrol grubunda %12,8 olarak görüldü. Vaka grubunun aylık geliri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$).

Vaka grubundaki hastaların %50'si apartmanda yaşarken kontrol grubunda bu oran %45,3 olarak ölçüldü. Yaşanan yer açısından apartman dairesi veya müstakil evde yaşamamanın TP üzerine bir anlamlı istatistiksel etkisi yoktu ($p=0,600$).

Vaka grubundaki hastaların %18'inde evcil hayvan teması öyküsü var iken, kontrol grubunda bu oran %19,8 olarak ölçüldü. Gruplar arasında evcil hayvan teması oranlarında belirgin bir istatistiksel fark yoktu ($p=0,800$).

Vaka grubundaki hastaların %66'sı il merkezinde ikamet ederken, %34'ü ilçe merkezlerinde ve köylerde ikamet ediyordu. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %45,3 ve %44,7 idi. Gruplar arasında yaşanan bölge açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,660$).

Vaka grubundaki hastaların %60'ının bir sosyal güvencesi var iken, kontrol grubundaki hastalarda bu oran %46,5 idi. Belli bir sosyal güvenlik sistemine dahil olmanın gruplar üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,740$) (Tablo4.3).

	Vaka (n=50)	Kontrol (n=86)	Toplam (n=136)	p
--	-------------	----------------	----------------	---

Sigara Maruziyeti				
Var	28	42	70	p=0,420
Yok	22	70	66	
Atopi Öyküsü				
Var	16	2	18	p<0,001
Yok	34	84	118	
Isınma Biçimi				
Doğalgaz	11	23	34	p=0,818
Kömür	10	17	27	
Soba vd	29	46	75	
Ailenin Gelir Durumu				
Asgari Ücret ve Aşağısı	32	75	107	p=0,001
Asgari Ücret yukarısı	18	11	29	
Yaşanan Bina Türü				
Apartman Dairesi	25	39	64	p=0,600
Müstakil ev	25	47	72	
Evcil Hayvan Teması				
Var	9	17	26	p=0,800
Yok	41	69	110	
Yaşanılan Bölge				
İl Merkezi	33	39	72	p=0,66
İlçe Merkezi	12	32	44	
Köy	5	15	20	
Sosyal Güvence Türü				
SGK	30	40	70	p=0,74
GSS	20	46	66	

Tablo 4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının serum vitamin D, serum defensin ve serum katelisin değerleri incelendi. Serum vitamin D değerleri ve serum defensin düzeyleri vaka grubundaki olgularda anlamlı derecede daha yüksek çıktı ($p<0,005$). Serum katelisin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p<0,065$)(Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Vaka ve Kontrol Gruplarının Serum Vitamin D, Serum Defensin ve Serum Katelisidin Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ort±SS	Medyan	p
Vitamin D	Vaka	869,82±575,02	580,10	<0,05
	Kontrol	565,17±382,98	484,38	
Defensin	Vaka	38,00±62,61	12,02	<0,05
	Kontrol	14,64±18,23	7,79	
Katelisidin	Vaka	19,33±27,39	9,28	0,065
	Kontrol	15,60±12,40	10,80	

Vaka grubunda yapılan istatistiksel analiz sonucu kadınlarda serum vitamin D değerinin medyan değeri 744,96 nmol/L, erkeklerde ise 530,11 nmol/L olarak saptandı. Kadınlarda serum Vitamin D oranlarında erkeklere göre anlamlı bir yükseklik vardı (p=0,021).

Vaka grubundaki hastalarda sigara dumanına maruz kalanların serum Vitamin D medyan değeri 763,04 nmol/L iken maruz kalmayanların medyan değeri 860,69 nmol/L olarak saptandı. Sigara dumanına maruz kalmanın serum Vitamin D seviyelerine anlamlı bir etkisi yoktu (p=0,140).

Vaka grubundaki atopi öyküsü olanların serum vitamin D seviyelerinin medyan değeri 572,66 nmol/L olarak belirlenirken, atopi öyküsü olmayanlarda medyan değer 634,35 nmol/L idi. Atopi öyküsünün serum vitamin D değerleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu (p=0,423).

Vaka grubundaki gelir düzeyi düşük olanların serum vitamin D düzeylerinin medyan değeri 565,21 nmol/L olarak belirlenirken yüksek gelir grubundaki hastaların medyan değeri 602,44 nmol/L idi. Gelir düzeyinin serum vitamin D düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,785$).

Vaka grubundaki apartmanda yaşayan hastaların serum Vitamin D düzeylerinin medyan değeri 589,67 nmol/L iken müstakil evde yaşayanların medyan değeri 570,53 ng/ml idi. Yaşanan bina türünün vitamin D seviyeleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,734$).

Vaka grubunda evcil hayvan temasına maruz kalan hastaların serum vitamin D seviyelerinin medyan değeri 698,16 nmol/L iken maruz kalmayanların medyan değeri 559,89 nmol/L idi. Evcil hayvan temasının serum vitamin D seviyelerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,536$).

Vaka grubundaki doğalgaz ile ısınan hastaların serum vitamin D seviyelerinin medyan değeri 615,200 nmol/L iken, kömür vd yakıtlarla ısınan hastaların medyan değeri 570,53 nmol/L idi. Isınmada kullanılan maddenin serum vitamin D seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,963$).

Vaka grubundaki Köy veya İlçe merkezinde yaşayan hastaların serum Vitamin D medyan değeri 744,96 nmol/L iken, il merkezinde yaşayanlarda medyan değer 559,89 nmol/L idi. Yaşanılan bölgenin serum Vitamin D seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,215$).

Vaka grubundaki sosyal güvencesi olmayan hastaların serum Vitamin D seviyelerinin medyan değeri 739,64 nmol/L iken, bir sosyal sigorta sistemine dahil olanlarda medyan değer 554,58 nmol/L idi. Bir sosyal güvenlik sistemine dahil olmanın serum Vitamin D seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,191$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Vaka grubundaki hastaların sosyodemografik özelliklerine göre serumvitamin D değerlerinin karşılaştırılması.

D vitamini		Medyan	min – max	p değeri
Cinsiyet	Kadın	744,96	436,51- 3195,50	P<0,005
	Erkek	530,21	4,49-300,69	
Sigara Maruziyeti	Var	877,00	6,50-300,69	0,140
	Yok	542,88	4,50-246,91	
Atopi-Alerji	Var	572,66	476,93-1272,50	0,423
	Yok	634,34	432,26-3195,50	
Gelir Durumu-	Asgari Ücret Ve Altı	565,21	432,26-3195,50	0,785
	Asgari Ücret Üstü	602,43	436,51-1906,41	
Yaşanan Bina	Apartman	589,68	451,40-2097,87	0,734
	Müstaki Ev	570,53	432,26-3195,50	
Hayvan Teması	Var	698,16	445,02-2176,57	0,536
	Yok	559,90	432,27-3195,50	
Isınma Grubu	Doğalgaz	615,20	451,40-1906,41	0,963
	Kömür vd	570,53	432,26-3195,50	
Yaşanılan Bölge Grup	Köy ve İlçe Merkezi	744,97	436,51-3195,50	0,215
	İl Merkezi	559,90	432,26-2097,87	
Sosyal Güvence	YK/GSS	739,64	436,51-3195,50	0,191
	SGK vd	554,58	432,27-2097,87	

Vaka grubunda yapılan istatistiksel analiz sonucu kadınlarda serum defensin seviyelerinin medyan değeri 24,01 ng/ml iken, erkeklerde medyan değeri 8,28 ng/ml olarak saptandı. Kadınlarda serum defensin oranlarında erkeklere göre anlamlı bir yükseklik vardı(p=0,001).

Vaka grubundaki hastalarda sigara dumanına maruz kalanların serum defensin değerlerinin medyan değeri 16,21 ng/ml iken maruz kalmayanların medyan değeri 9,90 ng/ml olarak saptandı. Sigara dumanına maruz kalmanın serum defensin seviyelerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,237$).

Vaka grubundaki atopi öyküsü olanların serum defensin seviyelerinin medyan değeri 11,30 ng/ml olarak belirlenirken, atopi öyküsü olmayanlarda medyan değer 12,73 ng/ml idi. Atopi öyküsünün serum defensin değerleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,925$).

Vaka grubundaki gelir düzeyi düşük olanların serum defensin düzeylerinin medyan değeri 12,02 ng/ml olarak belirlenirken yüksek gelir grubundaki hastaların medyan değeri 12,13 ng/ml idi. Gelir düzeyinin serum defensin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,518$).

Vaka grubundaki apartmanda yaşayan hastaların serum defensin düzeylerinin medyan değeri 13,08 ng/ml iken müstakil evde yaşayanların medyan değeri 11,63 ng/ml idi. Yaşanan bina türünün defensin seviyeleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,961$).

Vaka grubunda evcil hayvan temasına maruz kalan hastaların serum defensin seviyelerinin medyan değeri 12,41 ng/ml iken maruz kalmayanların medyan değeri 11,63 ng/ml idi. Evcil hayvan temasının serum defensin seviyelerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,850$).

Vaka grubundaki doğalgaz ile ısınan hastaların serum defensin seviyelerinin medyan değeri 10,18 ng/ml iken, kömür vd yakıtlarla ısınan hastaların medyan değeri 12,41 ng/ml idi. Isınmada kullanılan maddenin serum defensin seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,287$).

Vaka grubundaki Köy veya İlçe merkezinde yaşayan hastaların serum defensin seviyelerinin medyan değeri 17,21 ng/ml iken, il merkezinde yaşayanlarda medyan değer 11,07 ng/ml idi. Yaşanılan bölgenin serum defensin seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,132$).

Vaka grubundaki sosyal güvencesi olmayan hastaların serum defensin seviyelerinin medyan değeri 15,70 ng/ml iken, bir sosyal sigorta sistemine dahil

olanlarda medyan değer 10,68 ng/ml idi. Bir sosyal güvenlik sistemine dahil olmanın serum defensin seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,389$)(Tablo 4.6).



Tablo 4.6. Vaka grubunun özelliklerine göre serum defensin değerlerinin karşılaştırılması

Defensin		Medyan	min-max	p değeri
Cinsiyet	Kadın	24,01	7,34-246,91	0,001
	Erkek	8,28	4,49-300,68	
Sigara Maruziyeti	Var	16,21	6,50-300,68	0,237
	Yok	9,90	4,49-246,91	
Atopi/ Alerji Öyküsü	Var	11,30	6,94-246,91	0,925
	Yok	12,75	4,49-300,68	
Gelir Durumu	Asgari Ücret vealtı	12,02	6,61-246,91	0,518
	Asgari Ücret Üstü	12,13	4,49-300,68	
Bina Türü	Apartman	13,08	4,49-300,68	0,961
	Müstakil	11,63	6,50-246,91	
Hayvan Teması	Var	12,41	6,61-85,03	0,850
	Yok	11,63	4,49-300,68	
Isınma Grubu	Doğalgaz	10,18	4,49-41,64	0,287
	Kömür vd	12,41	5,27-300,68	
Yaşanılan Bölge Grup	Köy Ve ilçe Merkezi	17,21	6,50-246,91	0,132
	İl Merkezi	11,07	4,49-300,68	
Sosyal Güvence Grup	YK	15,70	6,61-147,61	0,389
	SGK vd	10,68	4,49-300,68	

Vaka grubunda yapılan istatistiksel analiz sonucu kadınlarda serum katelisinin seviyelerinin medyan değeri 9,70 ng/ml iken, erkeklerde medyan değeri 7,70 ng/ml olarak saptandı. Kadınlarda serum katelisinin oranlarında erkeklere göre anlamlı bir yükseklik vardı (p=0,004).

Vaka grubundaki hastalarda sigara dumanına maruz kalanların serum katelisinidin değerlerinin medyan değeri 9,62 ng/ml iken maruz kalmayanların medyan değeri 7,70 ng/ml olarak saptandı. Sigara dumanına maruz kalmanın serum katelisinidin seviyelerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,229$).

Vaka grubundaki atopi öyküsü olanların serum katelisinidin seviyelerinin medyan değeri 8,20 ng/ml olarak belirlenirken, atopi öyküsü olmayanlarda medyan değer 9,53 ng/ml idi. Atopi öyküsünün serum katelisinidin değerleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,355$).

Vaka grubundaki gelir düzeyi düşük olanların serum katelisinidin düzeylerinin medyan değeri 9,08 ng/ml olarak belirlenirken yüksek gelir grubundaki hastaların medyan değeri 9,45 ng/ml idi. Gelir düzeyinin serum katelisinidin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,903$).

Vaka grubundaki apartmanda yaşayan hastaların serum katelisinidin düzeylerinin medyan değeri 9,36 ng/ml iken müstakil evde yaşayanların medyan değeri 9,20 ng/ml idi. Yaşanan bina türünün katelisinidin seviyeleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,662$).

Vaka grubunda evcil hayvan temasına maruz kalan hastaların serum katelisinidin seviyelerinin medyan değeri 9,36 ng/ml iken maruz kalmayanların medyan değeri 9,20 ng/ml idi. Evcil hayvan temasının serum katelisinidin seviyelerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0,771$).

Vaka grubundaki doğalgaz ile ısınan hastaların serum katelisinidin seviyelerinin medyan değeri 9,36 ng/ml iken, kömür vd yakıtlarla ısınan hastaların medyan değeri 9,20 ng/ml idi. Isınmada kullanılan maddenin serum katelisinidin seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,963$).

Vaka grubundaki köy veya ilçe merkezinde yaşayan hastaların serum katelisinidin medyan değeri 9,36 ng/ml iken, il merkezinde yaşayanlarda medyan değer 9,20 ng/ml idi. Yaşanılan bölgenin serum katelisinidin seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,461$).

Vaka grubundaki sosyal güvencesi olmayan hastaların serum katelisinidin seviyelerinin medyan değeri 12,03 ng/ml iken, bir sosyal sigorta sistemine dahil

olanlarda medyan değer 8,24 ng/ml idi. Bir sosyal güvenlik sistemine dahil olmanın serum Katelisinidin seviyelerine bir etkisi yoktu ($p=0,102$)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Vaka grubunun özelliklerine göre serum katelisinidin değerlerinin karşılaştırılması

Katelisinidin		Medyan	min – max	p değeri
Cinsiyet	Kadın	9,70	5,61-171,00	0,004
	Erkek	7,70	5,20-66,38	
Sigara	Var	9,62	5,53-171,00	0,229
	Yok	7,70	5,20-66,38	
Atopi-Alerji	Var	8,20	5,61-171,00	0,355
	Yok	9,53	5,20-74,22	
Gelir Durumu-	Asgari cret Ve Altı	9,08	5,20-171,00	0,903
	Asgari cret st	9,45	5,61-41,54	
Yaşanan Bina	Apartman	9,36	5,61-66,38	0,662
	Müstakil Ev	9,20	5,20-171,00	
Hayvan Teması	Var	9,36	5,70-74,22	0,771
	Yok	9,20	5,20-171,00	
Isınma Grubu	Doğalgaz	9,36	5,86-41,45	0,963
	Kömür vd	9,20	5,20-171,00	
Yaşanılan Bölge Grup	Köy ve İlçe Merkezi	9,36	5,70-74,22	0,461
	İl Merkezi	9,20	5,20-171,00	
Sosyal Güvence	YK/GSS	12,03	5,70-171,00	0,102
	SGK vd	8,24	5,20-66,38	

Vaka grubunda serum vitamin D değerleri ile serum katelisinidin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,927, p<0,001$). Serum vitamin D ve serum defensin değerleri arasında da pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,749, p<0,001$). Yine serum defensin ve serum katelisinidin değerleri arasında da pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,790, p<0,001$).

Vaka grubundaki hastaların yaşı ile serum defensin vitamin D ve katelisinin değerleri arasında ise negatif bir korelasyon vardı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Vaka grubunda yaş, vitamin D, defensin ve katelisinin değerlerinin korelasyon analizi tablosu

	Vitamin D	Defensin	Katelisinin
Defensin	r=0,749 p<0,001	–	r=0,790 p=<0,001
Katelisinin	r=0,927 p<0,001	r=0,790 p=<0,001	–
Yaş	r= -0,491 p<0,001	r= -0,374 p=0,007	r = -0,502 p<0,001

Kontrol grubunda serum Vitamin D değerleri ile serum defensin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı (r=0,325 p<0,001).

Kontrol grubunda serum Vitamin D değerleri ile serum katelisinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı (r=0,839 p<0,001) (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. Konrol grubunda yaş, vitamin D, defensin ve katelisinin değerlerinin korelasyon analizi tablosu

	Vitamin D	Defensin	Katelisinin
Defensin	r=0,664 p<0,001		r=0,639 p<0,001
Katelisinin	r=0,455 p<0,001	r=0,639 p<0,001	
Yaş	r= -0,535 p<0,001	r=-0,528 p<0,001	r=-0,403 p<0,001

Tüm hastalar incelendiğinde serum Vitamin D değerleri ile serum defensin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,727$, $p<0,001$).

Tüm hastalar incelendiğinde serum Vitamin D değerleri ile serum katelisinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,508$, $p<0,001$).

Hem vaka hem kontrol grubunda hem de tüm hastalarda yaşla birlikte serum vitamin D, defensin ve katelisinin değerlerinde azalma olduğu gözlemlendi. Bu durum ülkemizde iki yaşa kadar olan çocuklarda birinci basamakta vitamin D replasmanı yapılmasına bağlandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tüm gruplarda yaş, vitamin D, defensin ve katelisinin değerlerinin korelasyon analizi tablosu

	Vitamin D	Defensin	Katelisinin
Defensin	$r=0,727$ $p<0,001$		$r=0,597$ $P<0,001$
Katelisinin	$r=0,0508$ $p<0,001$	$r=0,597$ $P<0,001$	
Yaş	$r=-0,515$ $p<0,001$	$r=-0,471$ $p<0,001$	$r=-0,413$ $p<0,001$

5.TARTIŞMA

Dünyada yaygın görülen pnömoni ile ilgili pekçok çalışma yapılmakta ve altta yatan sebepler açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu doğrultuda bizde tekrarlayan pnömoni tanılı 6 ay-72 aylığındaki çocukların sosyodemografik özellikleri ve bu çocukların serum vitamin D, katelisin, defensin düzeylerini ve bunların rekürrent pnömonili hastalardaki düzeylerini inceledik.

Isınmak için yakılan yakıtlardan çıkan dumanların akciğer dokusunda epitel yapısındaki lipid ve proteinlerde harabiyet yaparak direk zarar verebildiği gibi aynı şekilde solunum yolu epitelinde bir stres faktörü gibi davranıp inflamasyon kaskadını aktifleyerek indirekt yolla da zarar verebilir(165,166). Alveolar makrofajlarınhalasyonyoluyla alınan partikülleri fagosit ederek interlökin-1 (IL-1), IL-6 tümör nekrozis faktör (TNF) alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve anti enflamatuvar etkili sitokinlerin uyarımını inhibe eder (167-169). Isınma kaynaklarından kaynaklanan dumana maruziyetin Sahra Altı Afrikasında pnömoni insidansında belirgin düzeyde artışa yol açtığına dair pek çok çalışma vardır(171-173). 16 Afrika ülkesinden derlenen bilgilerin toplanmasıyla yapılan bir çalışmada katı yakıt kullanımının çocuklarda ASYE nedenli ölümlerde iki kat artış yaptığı belirlenmiştir(171). Yine benzer şekilde Gambiya'daki çocuklarda katı yakıt kullanımının kontrol grubuna göre pnömonili çocuklarda mortalite oranlarında artışa yol açtığı belirlenmiştir. Aynı şekilde Tanzania'da katı yakıt kullanılan bir sobada yatan çocuklarda ASYE nedenli ölümlerde artış gözlenmiştir. Taksande ve Yeole (174)'nin yaptığı bir ortak çalışmada kömür, odun vb ısınma gereçlerinin ASYE oranlarında artışa yol açtığı saptanmıştır.

Sigara dumanı maruziyetinin başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere çocukluk çağı pnömonilerinde artışa yol açtığına dair pek çok çalışma yapılmıştır. (170,176-178). Yaptığımız çalışmada katılımcı çocuklarda sigara dumanına maruziyet oranları vaka grubunda %56,0 kontrol grubunda %48,8 idi. Sigara içmenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktu. Bu durumun bölgemizdeki yüksek sigara içme oranlarına bağlı olduğu düşünüldü. Hem vaka hem kontrol grubunda sigara dumanına yüksek oranda maruziyet olduğu gözlemlendi.

Literatürde yapılan pek çok çalışma atopi allerji öyküsü olan ailelerden gelen hastalarda ilerde astım gelişebileceğini göstermiştir. London ve ark.'nın (179) yaptığı çalışma ve Tariq ve ark.'nın (180) yaptığı çalışma buna örnek verilebilir. Bizim çalışmamızda atopi öyküsü olanların oranı vaka grubunda %32,0 kontrol grubunda ise %2,3 idi. Ailede atopi öyküsü TP gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili bulunmuştur.

Katılımcılarımızın tamamında düşük gelir grubu diye nitelendirebileceğimiz asgari ücret ve altında geliri olan ailelere mensup olanların oranı %78,7 iken bu oran vaka grubunda %64,0 kontrol grubunda ise %87,2 olarak ölçüldü. Yüksek gelir grubunda olanların TP riski düşük gelir grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı. Bu oran atopi oranlarını doğrular nitelikte idi. Çalışmamızın aksine Rahman ve ark.'nın (181) ve Biswas ve ark.'nın (182) yaptıkları çalışmalarda düşük gelir düzeyi yüksek ASYE insidansı ile ilişkili bulunmuştur.

Yaşanan bina türünde apartman dairesinde yaşayanların vaka grubunda ki oranı %50,0 kontrol grubundaki oranı %45,3'tü. Yine vaka grubundaki hastaların %34'ü, kontrol grubundaki hastaların ise %54,7'si ilçe merkezi ve köy gibi daha kırsal yerlerde yaşamaktaydı. Çalışmamızda yaşanan bina türü ve yaşanan bölgenin gruplar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Thamer ve ark. (183) ve Mirji ve ark. (184) ile Taksande ve Yeole'nin (174) yaptığı çalışmada da çalışmamıza paralel sonuçlar bildirilmiştir. Ancak Sikolia ve ark.(185), Savitha ve ark.(186), Bruce ve ark.(187), Broor ve ark.(188), Smith ve ark.(189) yaptığı çalışmalarda bina özelliklerinin artmış ASYE insidansı üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen vaka grubundaki hastaların %66'sı, kontrol grubundakilerin ise %45,3'ü il merkezinde yaşamakta idi. Yaşanan bölgenin gruplar üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu.

Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız bir veride serum vitamin D değerleriydi. Son yıllarda vitamin D'nin immünmodulator rolüyle ilgili pek çok çalışma yapılmakta ve D vitamininin kemik doku dışı etkileri her yönüyle incelenmektedir. Çocuklarda D vitamini eksikliği önemli bir sağlık sorunu olup farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda vitamin D düzeylerinde yetersizlik olduğu tahmin edilmektedir.

Vitamin D ile solunum yolları enfeksiyonları (SYE) arasındaki ilişki nutrisyonel riketsli çocuklarda SYE oranlarının yüksek görülmesi ile dikkat çekmiştir(190). Bu ilişki muhtemelen hem riketsli çocuklardaki göğüs duvarı deformitelerinden ve/veya nutrisyonel durumdan kaynaklanmaktadır. Viral enfeksiyonların güneş ışığının nispeten yetersiz olduğu dönemlerdeki artışı bu ilişkiye kanıt olarak gösterilebilir(123). Kord kanında düşük vitamin D oranlarının yaşamın ilk iki yılında artmış ASYE riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir(191). Bu ve benzeri sonuçlar D vitamininin solunum sistemi hastalıkları gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Sigara içen bireylerde yapılan bir çalışmada serum vitamin D düzeyleri düşük olan hastalarda yine sigara içen ama serum vitamin D seviyeleri normal olan hastalara göre daha düşük forced expiratory volüm (FEV1) değerleri görülmüştür(192). Bundan hareketle vitamin D'nin akciğeri sigaranın yarattığı tahribatlara karşı koruduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda sigara dumanına maruz kalan ya da kalmayan bireylerde serum vitamin D seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TP gelişimi üzerine serum vitamin D değerlerinin etkisini incelediğimizde serum vitamin D değerinin ortalaması vaka grubunda $869,82 \pm 575,02$ nmol/L, kontrol grubunda $565,17 \pm 382,98$ nmol/L olarak ölçüldü. Vaka grubundaki hastaların vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Farklı bir şekilde Hashemian ve Heidarzadeh(193) tarafından yapılan bir çalışma ile Mansy ve ark.'nın (194) yaptığı çalışmada serum vitamin D düzeyleri ile pnömoni insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak Oduwole ve ark.'nın (195) yaptığı bir çalışmada düşük serum D vitamini değerlerinin artmış ASYE oranları ile birlikte oldukları açıklanmıştır. Albanna ve ark.'nın (196) Mısır'lı çocuklarda yaptığı bir çalışmada da pnömonili çocuklarda kontrol grubuna göre düşük serum vitamin D seviyeleri rapor edilmiştir.

Çalışmamızda ortalama serum vitamin D seviyesinin medyan değeri kızlarda $744,96$ nmol/L, erkeklerde ise $530,11$ nmol/L idi. Kızlarda erkeklere göre serum vitamin D değeri anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p < 0,005$). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan 14,091 kişilik NHANES III çalışması verileri incelendiğinde serum vitamin D değerleri kızlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur (197).

Çalışmamızda kırsal alanda yaşayanlar ile şehir merkezlerinde yaşayanlar arasında vitamin D seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Apartmanda yaşayanlar ile müstakil evlerde yaşayanlar arasında da serum D vitamini seviyeleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Yaşanılan bölge ile yaşanılan bina tipinin serum vitamin D seviyelerine bir etkisi olmadığı sonucuna varılsa da çalışmanın yapıldığı dönemin (Mayıs- Eylül) yaz aylarına denk gelmesi ve bölgenin çok iyi güneş alan bir bölge olması bu yorumu yapmada biz araştırmacıları biraz temkinli olmaya itti. Bu konuda yılın belli dönemlerini değil tüm yılı kapsayan geniş çaplı araştırmaların daha anlamlı sonuçlar vereceği sonucuna vardık.

Çalışmaya katılanlardan düşük gelir grubunda olanlar ile nispeten daha yüksek gelir grubunda olanlar arasında serum vitamin D seviyeleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuca paralel bir sonuç yine sosyal güvencesi olanlar ve belli bir sosyal güvencesi olmayan hastalar arasında da vardı. Ailenin sosyal statüsü ile serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine de bu durum daha ileri ve geniş çaplı araştırmalarla incelenmelidir.

Değerlendirmeye aldığımız bir diğer parametre serum katelisidin değerleri idi. D vitamini enfeksiyonları önlemedeki etkilerini başta katelisidin ve defensin olmak üzere dolaşımdaki AMP'ler üzerinden gösterir. Katelisidinler bakterilerin hücre duvarını yıkararak etkili olmalarının yanısıra kemotaksi, anjiogenezis, sitokin salınımı, yara iyileşmesi gibi pek çok immünolojik hadisede de yer alırlar (198). Katelisidinin antimikrobiyal rolü bugün için açıklanmıştır. Katelisidinler çok geniş ve gram pozitif vegramnegatif etkili antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkilidir. En yüksek etkinlik Micobacterium tüberkülozis ve Psödomonas'a karşı geliştirir. Çünkü bu iki ajan kronik akciğer enfeksiyonları yapan etkenlerin başında gelmektedirler (199-201). Lambertve ark. (202) yaptıkları çalışmada artmış bakteriyel pnömoni insidansının düşük serum katelisidin düzeyleri ile ilişkisi olduğunu saptamıştır.

Walker ve ark. (203) kord kanının vitamin D düzeyinin doğal immünite üzerine olan etkisine bakmıştır. Çalışmaya alınan 23 yenidoğanın kord kanındaki vitamin D düzeyi ölçülmüş, insan monositleri kord kanı plazması ile kültüre konulmuşve TLR2-TLR4 ile uyarılıp PCR ile katelisidin espresyonunu incelemiştir.

D vitamini yetersiz olan kord kanı plazmasındaki katelisidin ekspresyonu D vitamini normal olan gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. D vitamini yetersiz olan gruba in-vitro D vitamini desteği yapılması, katelisidin düzeylerini arttırmıştır.

Zhang ve ark.'nın (204) yaptığı çalışmada Spontan bakteriyel peritonit (SBP) tanılı hastalar ile basit asidi olan hastalar karşılaştırılmış ve SBP tanılı grupta serum vitamin D seviyeleri basit asidi olan hastalara göre daha düşük bulunmuş ama serum Katelisidin değerleri daha yüksek saptanmıştır.

Chalmers ve ark.'nın (205) yaptığı bir çalışmada 402 tane bronşektazisi olan çocuk incelenmiş sadece %7 hastada serum D vitamin değerleri normal ölçülmüş ve serum vitamin D değeri düşük olan gruptaki hastaların serum katelisidin değerleri serum vitsmin D değeri normal/yüksek olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Dixon ve ark. (206) erişkin bireylerde serum vitamin D değeri <32 ng/mL olanlarda serum vitamin D ve serum katelisidin değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır. Serum vitamin D değeri >32 ng/ml olanlarda bu korelasyona rastlanmamıştır.

Mansy ve ark. (194) yaptıkları bir çalışmada ASYE li çocuklarda serum katelisidin değerlerinin normal çocuklardan anlamlı derecede bir farklılık göstermediğini saptamışlardır.

Albanni ve ark. (196) pnömonili çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük serum katelisidin değerleri ölçmüştür. Araştırmacılar bu durumu vaka grubundaki hastalarda serum vitamin D seviyelerinin düşük olmasına bağlamıştır. Ayrıca serum katelisidin değeri ile serum vitamin D değeri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine Albanna ve ark.'nın (207)yaptığı bir başka çalışma astım hastalarında serum katelisidin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada serum katelisidin düzeyleri ile serum vitamin D düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubundaki serum katelisidin değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel fark gözlemlenmedi. Lambert ve ark.'nın (202) yaptığı çalışmada serum vitamin D seviyeleri düşük olan hastalarda serum katelisidin

değerleri de düşük ölçülmüştür. Aynı çalışmada düşük serum katelisinin değerlerinin artmış bakteriyel pnömoni insidansı ve düşük FEV1 değerleri ile birliktelik gösterdiği görülmüştür. Bu sonuçlardan hareketle düşük serum vitamin D düzeylerinin düşük serum katelisinin düzeylerine yol açtığı ve bu durumun akciğer dokusunda harabiyete yol açarak TP gelişimine neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda serum katelisinin değerleri kız çocuklarında erkek çocuklara göre yüksek seyretmesine karşın istatistiksel olarak bir farklılık arz etmiyordu. Yaşanılan bölge, yaşanılan bina türü, ailenin geliri, hayvan teması, sosyal güvence gibi çevresel ve sosyodemografik faktörlerin serum katelisinin değerleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu.

Yaptığımız çalışmada vaka grubundaki hastaların serum vitamin D değeri ile serum katelisinin değeri arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Tüm hastalar incelendiğinde yine serum vitamin D, serum katelisinin ve serum defensin değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Yine yapılan başka çalışmalarda bizimkine paralel sonuçlar bulunmuş ve vitamin D replasmanının in-vitro şartlarda hem insan trakeobronşial epitelinde hem de atopik dermatitli hastaların cildinde katelisinin seviyelerini arttırdığı görülmüştür (208,209). Bu sonuçlar katelisinin vitamin D nin immünolojik etkilerinde önemli görevler aldığı hipotezini doğrular nitelikte idi.

Çalışmamızda kız ve erkek cinsiyet arasındaki serum katelisinin değerleri incelendiğinde kız çocuklarında serum katelisinin değeri erkek çocuklara göre yüksek çıktı. Ama bu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç değildi. Yine hem vaka ve kontrol gruplarında hem de tüm hastalar bir bütün olarak ele alındığında serum vitamin D, serum katelisinin ve serum defensin arasında pozitif bir korelasyon söz konusudur. Bu durum vitamin D'nin immün sistem üzerinde ki rollerini katelisinin ve defensin gibi AMP'ler üzerinden yürüttüğü hipotezi düşünüldüğünde anlamlı bir sonuç olarak göze çarpmaktadır. Jong ve ark.'nın (210) yaptığı çalışmada da elde ettiğimiz sonuçlara paralel bir şekilde yoğun bakımdaki hastalarda serum katelisinin değerleri ve serum vitamin D değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda katelisinin ile birlikte incelediğimiz bir diğer parametre defensin idi. Defensin antimikrobiyal bir peptid grubu olup antiviral, antibakteriyel, antifungal etkinliği vardır. Zhu ve ark. (211) çoklu ilaç direnci (MDR) olan

tüberküloz (TBC) hastalarında direnç oluşumu ile human nötrofil peptid (HNP 1-3) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sonuç olarak düşük serum HNP 1-3 seviyelerinin MDR-TB ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca HNP 1-3 seviyeleri ile balgam ARB pozitifliği arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Yine Bastian ve ark. (212) yaptıkları bir çalışmada Adenovirüs 5 ile enfekte hücrelere 50 µg/ml HNP-1 verildiğinde Adenovirüs enfeksiyonunun azaldığını saptamışlardır. Salvatore ve ark.(213) α -Def 1 (HNP 1)'in İnfluenza virüsüne karşı olan antiviral etkisini incelemişler ve hücre kültürlerinde HNP-1'in viral replikasyonu ve protein sentezini önemli derecede azalttığını saptamışlardır. Bu etkinin doğrudan virüs üzerine olan bir etkiden ziyade enfekte hücrelerde protein kinaz C sentezinin inhibisyonu şeklinde olduğunu bulmuşlardır.

Yapılan bir çalışmada alerjik rinit hastalarının nazal sıvı defensin düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür(214). Aynı çalışmada nazal sıvı defensin seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bogefors ve ark. (215) yine allerjik rinitli çocukların tonsil dokularında defensin seviyelerinin sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Harder ve ark. (216), solunum sistemi epitel hücrelerinin *P. aeruginosa* ile karşılaştırdıklarında defensin sentezlediklerini göstermişlerdir. Ayrıca pnömoni kistik fibrozis, broşiyolitis obliterans ve tüberküloz gibi pekçok enflamatuvar akciğer hastalıklarında, hastaların bronkoalveolar lavaj(BAL) sıvılarında defensin seviyelerinde artış bildirilmektedir (215-219). Diğer taraftan, solunum sistemi epitelinin interlökin 4 ve 13 gibi Th 2 sitokinlerine maruz kalması defensin sentezini anlamlı olarak azaltmaktadır (220). Ayrıca Th 2 tipi inflamasyon deride defensin sentezini inhibe etmektedir (221,222). Günümüzde bu durumun moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da Th 2 sitokinlerinin STAT-6 etkinleşmesi yoluyla TNF- α /NF- κ B sisteminde inhibisyona yol açarak defensin ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir (220, 223).

TKP tanıli hastaneye yatırılan yetişkinlerde Leow ve ark.(224) bir çalışma yapmış ve serum D vitamini ile serum katelisin ve serum defensin düzeyleri arasında bir korelasyon saptamamıştır.

Yaptığımız çalışmada serum defensin düzeyi vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Tıpkı serum vitamin D düzeylerinde olduğu gibi kız çocuklarında erkek çocuklara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Hem kontrol, hem vaka grubu ayrı ayrı incelendiğinde hem de tüm hastalar bir bütün olarak incelendiğinde serum defensin değerlerinin serum vitamin D değerleri ve serum katelisidin değerleri ile anlamlı derecede bir pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Ayrıca serum D vitamin ve serum katelisidin düzeyleri ile benzer bir şekilde hastaların yaşı ile negatif bir korelasyon ilişkisinde olduğu saptandı. Bu durum defensin ve katelisidin başta olmak üzere AMP'lerin yapımının D vitamini bağımlı olduğuna bir kanıt sayılabilir. Literatürde sigaranın AMP yapımını uyardığı ve epitel hücrelerinden katelisidin ve defensin salınımını arttırdığı gösterilmiştir(225). Epitel hücrelerinin bir inflamatuvar uyarana veya bir enfeksiyon ajanına maruz kaldığında AMP salınımını arttırdığı gözlenmiştir. Sigarada bulunan nikotin epitel hücresi üzerinde inflamatuvar bir etki oluşturur (226-228). Nikotin ayrıca daha spesifik bir yolla da AMP salınımını uyarır: Epitel hücrelerinin yüzeylerinde nikotinik asetilkolin reseptörleri (nACHRs) bulunur. Bu reseptörlerin en önemlisi $\alpha 7$ nAChR dir (229). Nicotin bu reseptörü etkileyerek AMP salınımını artırır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada da nikotinin $\alpha 7$ nAChR reseptörünü uyararak AMP salınımını arttırdığı gözlenmiştir (230).

Ertuğrul ve ark. (231) Van'da yaptığı araştırmada sigara içmenin defensin ve katelisidin seviyelerini arttırdığını saptamıştır. Yapığımız çalışmada ise sigara dumanına maruz kalmanın serum katelisidin düzeyleri ve serum defensin düzeylerine anlamlı bir etkisi yoktu. Bu durum bizde sistemik dolaşıma AMP salınımının pek çok faktörden etkilendiğini ve daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği fikrini doğurdu.

Yine baktığımız sosyodemografik özelliklerden ailenin ekonomik durumunun, yaşadığı yer ve bina türünün ve bir sosyal güvenlik sistemine dahil olup olmamasının serum defensin ve katelisidin değerleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Ayrıca ailede atopi öyküsünün olup olmamasının ve hastanın herhangi bir evcil hayvana temasının olup olmamasının da serum defensin ve katelisidin düzeylerine anlamlı bir etkisi yoktu. Google Scholar, Up to Date, Pubmed

gibi veri tabanları tarandı bu konuda yeterli verinin olmadığı gözlemlendi. Daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna vardık.

Sonuç olarak bu çalışmada TP üzerine etkili olabilecek çevresel faktörler ve serum vitamin D human katelisin ve human defensin seviyelerinin TP insidansı üzerine olan etkileri incelendi. Bu çevresel etmenlerin tanınması ile alınabilecek önlemlerin alınması ve TP vakalarında ciddi azalmalar sağlanabilecek, gereksiz pek çok tetkik ve tedavi yükünden bizi kurtaracaktır. Böylece hem iş yükü hem de maddi anlamda ciddi tasarruflar sağlanabilecektir. Bunun için daha geniş kapsamlı ve ileri çalışmalar yapılması gerektiği açıktır.

Vitamin D sadece bir vitamin değil aynı zamanda vücutta başta kemik metabolizması olmak üzere pek çok doku üzerinde düzenleyici bir role sahiptir. Son zamanlarda hem doğal hem de kazanılmış immünite üzerine olan etkileri ile dikkat çekmiş ve serum seviyelerini arttırdığı AMP'ler aracılığıyla ciddi antimikrobiyal etkinlik gösterdiği de gözlemlenmiştir.

Koruyucu hekimliğin en önemli uygulamalarından biri olan ve alınan tüm tedbirlere rağmen yeterli seviyede sürdürülemeyen vit D replasmanı çocuklarda kemik yapının düzgün gelişimini sağlayacağı gibi aynı zamanda çocuklarda başta SYE olmak üzere pek çok enfeksiyonun önlenmesinde de etkili bir yol olacaktır. Aile hekimleri olarak bu konuda en başta kendi sorumluluğumuzun farkına varmalı ve gerekli önlemlerin titizlikle alınarak koruyucu hekimliğin gereğini yerine getirmeliyiz.

Günümüzde modern tıbbın önünde önemli bir problem olarak duran antibiyotik direnci meselesi gündemdeki yerini korumaktadır. Başta defensin ve katelisin olmak üzere antimikrobiyal peptitlerin tedavide kullanılmaları geleceğe yönelik bir perspektif sunabilir. Bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması ve geleceğe yönelik bir tedavi alternatifi olarak görülmesi ve dikkatleri çekmeye devam etmesi gerekmektedir.

Gerek çalışmanın yapıldığı dönemin yaz aylarında yapılması gerek çalışmaya kabul edilen vaka sayısındaki kısıtlılık ve incelenen parametrelerin sınırlı olması çalışmamızın kısıtlılıklar olarak sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serum vitamin D serum katelisidin ve serum defensin arasında pozitif bir korelasyon vardı.
2. Serum vitamin D, serum defensin ve katelisidin değerleri hastaların yaşları ile negatif bir korelasyon ilişkisi içinde idi.
3. Serum vitamin D ve defensin oranları hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti katelisidin değerleri de hasta grubunda yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. Serum vitamin D katelisidin ve defensin seviyeleri kız çocuklarında erkeklere göre daha yüksek seyrediyordu.
5. Vitamin D replasmanı çocuklarda hem kemik dokunun hem de sağlıklı bir immünite gelişimi için gereklidir. Katelisidin ve defensin seviyeleri serum vitamin D ile korele olduğu için vitamin D replasmanının iki yaşından sonra da devam etmesi önemlidir.
6. Vitamin D replasmanı koruyucu hekimliğin önemli bir uygulaması olup doğru uygulamalarla çocuklarda hem sağlıklı bir iskelet dokusu hem de sağlıklı bir immün sistem gelişimi sağlanabilir.
7. Vitamin D önemli bir prognosik faktör olup D vitamini replasmanının, beslenmede yapılacak vitamin desteğinin pnömoni ataklarını önlemedeki yararı araştırılmalıdır.
8. Ayrıca klasik antibiyotiklere karşı gelişen bakteriyel direncin yüksek olduğu günümüzde geniş aktivite spektrumları olan antimikrobiyal peptitlerin pnömoni ve diğer ASYE patogenezinde yer alan patojenler üzerine etkileri önemlidir.
9. Katelisidin ve defensin gibi antimikrobiyal özellikte olduğu düşünülen peptidlerin başta pnömoni olmak üzere hem kişinin immün sistem durumunun

izlenmesi hem de tanı ve tedavide kullanımı için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Wojsyk-Banaszak I, Breborowicz, A. Pneumonia in children. inrespiratory disease and infection-a new insight (2013). <https://www.intechopen.com/books/respiratory-disease-and-infection-a-new-insight/pneumonia-in-children>.(erişim tarihi:27/9/2018)
2. Senstad AC, Suren P. Community acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo. Norway. Acta Paediatr 2009;98(2):332-336.
3. Clark JE, Hammal D, Hampton F. Epidemiology of community acquired pneumonia in children seen in hospital. Epidemiol Infect 2007;135(2):262-269.
4. Harris M, Clark J, Coote N et all. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011;66:1-23.
5. Suzuki M, Thiem VD, Yanai H. Association of environment tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam. Thorax 2009;64:48-489.
6. Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment and prevention of pneumococcal pneumonia. Lancet 2009(9700);274:1543-1456.
7. Talbot TR, Hartet TV, Mitchel E. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. N Engl J Med. 2005;352:2082-2090.
- 8.Belessis Y, Doyle K, Jaffe A. Investigation of a child with recurrent pneumonia. Medicine Today 2008;9:16-26.
- 9.Campbell DM, Wang EE. Underlying Causes of Recurrent Pneumonia in Children. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154(2):190-194.
10. Holick M, McLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator Science.1981;211:590-593. <http://science.sciencemag.org/content/211/4482/590/tab-pdf>.(erişim tarihi:27/9/2018)
11. Bikle D. Vitamin D: an ancient hormone. Experimental Dermatology. 2010;20:2.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0625.2010.01202.x>(erişim tarihi:27/9/2018).

12. Aksoy B. Derinin doğal bağışıklık sistemi. *Türkderm*, 2013;47(1):2-11.

13. Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG et all. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res*. 2005;30(5):385–94.

14. Nakatsuji T, Gallo RL: Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol* 2012;132:887-95.

15. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F. ve ark. Çocuklarda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009;10(3)3-17. <http://www.toraks.org.tr/book.aspx?list=62&menu=136>(erişim tarihi:27/9/2018).

16. Singh V, Aneja. S. Pneumonia – management in the developing world. *Pediatr Respir Rev* 2011;12:52-59.

17. Michelow IC, Olsen K, Lozano J. et all. Epidemiology and clinical characteristic of community acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701-707.

18. Virkki R, Juven T. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438-441.

19. Don M, Canciani M, Korppi M. Community – acquired pneumonia in children: what’s old? What’s new? *Acta paediatrica* 2010;99(11):1602-1608.

20. Principi N, Esposito S, Blasi F. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community - acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1281-1289.

21. Baer G, Engelcke G, Able-Horn M. Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as causative agents of community – acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(12):742-745.

22. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A. Etiology of community acquired pneumonia in hospitalized school-age children: Evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis* 2004;39(5):681-686.

23. Bradley JS, Byington CL, Shah SS. 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. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.

DOI: 10.1093/cid/cir531 <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-80052481839&origin=inward&txGid=7814a7b4edf90e07f1c93ee48c4838c4>(erişim tarihi: 27/9/2018).

24. Thomson AH. Treatment of community-acquired pneumonia in children. Clin Pulm Med 2008;15:283-292.

25. Light M.J. Pneumonia. In: Light MJ. et all. Pediatric Pulmonology. Policy of the American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2011. p 392-421. <http://reader.aappublications.org/pediatric-pulmonology/1> (erişim tarihi: 27/9/2018)

26. Sandora TJ, Harper MB. Pneumonia in hospitalized children. Pediatr Clin N Am 2005;52:1059-1081.

27. Vilar J, Domingo ML, Doto C, et all. Radiology of bacterial pneumonia. Eur J Radiol 2004;51:102-13.

28. Argawal D, Awasthi S, Kabra SK et all. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomized controlled trial BMJ 2004;328:791.

29. Quazi S. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. Lancet 2002;360:835-841.

30. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomized controlled equivalence trial. Thorax 2007;62:1102-1106.

31. Balfour –Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et all. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Thorax 2005;60:1-21.

32. Puligandla PS, Laberge JM. Respiratory infections: Pneumonia, lung abscess and empyema. Sem. Pediatr Surg 2008;17:42-52.

33. Li S-TT, Tancredi DJ. Empyema hospitalization increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2010;125:26-33.

34. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et all. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clin Infect Dis 2002;34:434-440.

35. Lahti E, Peltola V, Virkki R, et al. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr* 2007;96:1686-1692.
36. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:499-504.
37. Barnes NP, Hull J, Thomson AH et al. Medical management of parapneumonic pleural disease. *Pediatr Pulmon* 2005;39:127-134.
38. Jaffe A, Balfour –Lynn IM. et al. Management of empyema in children. *Pediatr Pulmon* 2005;40:148-156
39. Margenthaler JA, Weber TR, Keller TS et al. Predictors of surgical outcome for complicated pneumonia in children: impact of bacterial virulence. *World J Surg* 2004;28:87-91.
40. Crawford SE, Daum RS et al. Bacterial pneumonia, Lung Abscess and Empyema. In: Taussig LM, Landau LI. *Pediatric respiratory medicine*, Mosby Elsevier. Philadelphia 2008:501-553.
41. Patradoon-Ho P, Fitzgerald DA et al. Lung abscess in children. *Pediatr Resp Rev* 2007;8:77-84.
42. Leonardi S, del Giudice MM, Spicuzza L, et al. Lung abscess in a child with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Pediatr* 2010;169:1413-1415.
43. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, et al. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur Respir J* 2008;31:1285-1291.
44. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, Gurpinar A, Ercan I. Necrotizing pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2004;93:1172-1177.
45. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: Does serotype matter? *Clin Infect Dis* 2008;46:1346-1352.
46. Hsieh Y-C, Hsiao C-H, Tsao P-N, et al. Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: the role of pulmonary gangrene. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:623-629.
47. American Academy of Pediatrics. Policy statement – modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*.2009;124(6):1694-701.
48. American Academy of Pediatrics. Policy statement – Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* Infections in Infants and Children: Use of 13Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *Pediatrics* DOI: 10.1542/peds.2010-1280 .<http://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/186> (erişim tarihi:27/9/2018.)

49. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK. Pulmonary manifestations in children with invasive community acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:583-590.
50. Defres S, Marwick C, Nathwani D. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2009;34:1470-1476.
51. Shilo N, Quach C. Pulmonary infections and community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A dangerous mix? *Pediatr Respir Rev* 2011;12:182-189.
52. Shehab ZM. *Mycoplasma Infections*. Taussig LM, Landau LI. *Pediatric respiratory medicine*, Mosby Elsevier. Philadelphia 2008:615-620.<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032304048850044X?via%3Dihub>(erişim tarihi:27/9/2018)
53. American Thoracic Society Documents. An official statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of Adults with hospital – acquired, ventilator associated and healthcare – associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
54. Rotstein C, Evans G, Born A et all. Clinical practice guidelines for hospital – acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:19-53.
55. Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients. Practical problems and rational solutions. *Pediatr Drugs* 2002;4:73-83.
56. Bigam MT, Amato R, Bondurant P, et all. Ventilator – associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009;154:582-587.
57. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator – associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Cil Microbiol Rev* 2007;20:409-425.
58. Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, et all. A prospective study of ventilator – associated pneumonia. *Pediatrics* 2009;123:1108-1115.
59. Raymond J, Aujard Y. European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:260-263.
60. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*.1999;27(5):887-92.

61. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2002;109(5):758-764.
62. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHS surveillance definition of health care –associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-332.
63. Yousif, T. I, Elnazir, B. Approach to a child with recurrent pneumonia. *Sudanese journal of paediatrics*. 2015;2:1-7.
64. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull* 2002;61(1):115-32.
65. Eigen H, Laughlin JJ, Homrighausen J. Recurrent Pneumonia in Children and Its Relationship to Bronchial Hyperreactivity. *Pediatrics* 1982;70(5):698-704.
66. Li H, Jiang Z, Jiang Q, et al. Underlying illnesses and diagnosis of recurrent pneumonia in children. *Chinese Journal of Practical Pediatrics* 2004;03:13.
67. Lodha R, Puranik M, Natchu UC, Kabra SK. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr*. 2002;91(11):1170-1173.
68. Carnicelli V, Lizzi A.R. Interaction between antimicrobial peptides (AMPs) and their primary target, the biomembranes. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education* (A. Méndez-Vilas, Ed.) FORMATEX 2013, pp. 1123-1134. https://www.researchgate.net/publication/260705294_Interaction_between_antimicrobial_peptides_AMPs_and_their_primary_target_the_biomembranes/download (erişim tarihi:27/9/2018).
69. Brogden NK, Brogden KA. Will new generations of modified antimicrobial peptides improve their potential as pharmaceuticals? *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38(3):217-225.
70. Brogden KA, Ackermann M. et al. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003;22:465-478.
71. Tzeng Y, Ambrose K, Zughaier S. Cationic antimicrobial peptide resistance in *Neisseria meningitidis*. *Journal of Bacteriology*. 2005;187(15):5387-5396.

72. Brogden, KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat. Rev. Microbiol.* 2005;3:238-250.
73. Izadpanah A, Gallo RL. Antimicrobial Peptides. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2005;52:381-390.
74. Hancock RE. The bacterial outer membrane as a drug barrier. *Trends Microbiol.* 1997;5:37.
75. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *The Journal of Clinical Investigation.* 2003;111:1665-1672.
76. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3:710-720.
77. Yamaguchi Y, Ouchi Y. Antimicrobial peptide defensin: identification of novel isoforms and the characterization of their physiological roles and their significance in the pathogenesis of diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2012;88(4):152-66.
78. Frye M, Bargon J, Lembcke B. Differential expression of human alpha- and beta-defensins mRNA in gastrointestinal epithelia. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:695-701.
79. Şabanoğlu E, Türütoğlu H. Hayvanlarda defensinler ve önemleri. *MAE Vet Fak Derg.* 2016;1(1):29-39.
80. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infections. *Respiratory Research.* 2000;1:141-150.
81. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity *J. Leukoc. Biol.* 2004;75:3948. <http://www.biomedsearch.com/nih/Cathelicidins-multifunctional-peptides-innate-immunity/12960280.htm> (erişim tarihi:27/9/2018)
82. Gürpınar S, Kırhan Ş. Antimikrobiyel Peptidler. *İstanbul Üniv. Vet.Fak. Derg.* 2010;36(2):61-66.
83. Yılmaz B, Tosun H. Sütte Bulunan Doğal Antimikrobiyal Sistemler ve Bunların Gıda Sanayinde Kullanımı. *C.B.Ü. Fen Bilimleri Dergisi.* 2012;8(1):11-20.
84. Avcı G. Laktoferrinin Biyolojik Özellikleri ve Hastalıklarla İlişkisi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi.* 2007;7(1): 23-34.

85. Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T. Antiviral properties of lactoferrin--a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011;16(8):6992-7018.
86. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet*. 2003;33:21-22.
87. Rossi E. Hepcidin-the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(3):47-49.
88. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals*. 2007;20:665-74.
89. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18(2):171-82.
90. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:115-124.
91. Hochberg Z. Vitamin D and Rickets-Past and present. *Endocr. Development*. 2003;6:1-13.
92. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003;25(362):1389-1400.
93. Kelley S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) [Emerg Infect Dis](#). 2014 Feb;20(2). doi: 10.3201/eid2002.130687.
94. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062-2672.
95. Chesney WR. Rickets: An old form for a new century. *Pediatrics International*. 2003;45:509-11.
96. Özkan B. Vitamin D metabolizması. Ed: Cinaz P, Akıncı A, Dünder N.B et al.. *Çocuk Endokrinolojisi*. pp. 587-607, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. 2014.
97. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS ve ark. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46:224-41.
98. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*. 2005;135:2739S-48S.

99. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92:62-64.
100. Bikle D. Nonclassic of Actions vitamin D. *JCEM*. 2009;94:26-34.
101. Wasserman RH, Vitamin D and intestinal absorption of calcium: a view and overview: Chapter 24. In: Feldman D, Pire JV, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. Second edn. San Diego: Elsevier Academic Press, 2005;411-428. <https://www.elsevier.com/books/vitamin-d/feldman/978-0-12-252687-9> (erişim tarihi: 27/9/2018)
102. Benn BS, Ajibade D, Porta A et al. Active intestinal calcium transport in the absence of calcium transient receptor potential vanilloid type 6 and Calbindin –D9k. *Endocrinology*. 2008;19:1912-1921.
103. Weisman J, Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatric Endocrine Reviews*: 2010;8:103-107.
104. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*. 2008;11:1-103.
105. Lips P, Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92:4-8.
106. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal Health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;381-400.
107. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infection and Immunity*. 2008;76:9:3837-3843.
108. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting Evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune diseases prevalence. *Exp Biol Med*. 2004 229:1136-1142.
109. Taylor S, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *Journal of American College of Nutrition*. 2008;27:6:690-701.
110. Channel JJ, Hollis BW. Use of Vitamin D in Clinical Practice. *Alternative Medicine Review*. 2008;13(1):6-20.

111. Misra M, Pacaud D, Petryk A et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
112. Ozkan B. Nutritional Rickets. *J Clin Res Ped Endo* 2010;2 (4):137-143.
113. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86;(1)50-60.
114. Glowacki J. Vitamin D inadequacy in 2007: what it is and how to manage it. *Curr opin Orthop*. 2007;18:480-485.
115. Holick MF. Vitamin D: A –D Lightful Solution for Health. *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59(6):1-9.
116. McLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science*. 1982;216:1001-1003.
117. Holick MF. Environmental Factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:638S-645S.
118. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1678S-1688S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1678S.
119. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.
120. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, et al. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr*. 1985;42:644-649.
121. Speeckaert M, Huang J, Delanghe JR, Taes YE, Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006;372:33-42.
122. Adams JS. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18:765-778.
123. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a world wide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(suppl):1080S-6S.
124. Bikle D. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements trends in endocrinol and metabolism. 2010 Jun;21(6):375-384.

125. Bouvard B, Anveiller C, Salle A. et al. Extraskkeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, controversies. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):10-6.
126. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1730-1737.
127. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *JCEM*. 2010;95:471-478.
128. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-1503.
129. Szodoray P, Nakken B, Gaal J et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2008;68:261-269.
130. Liu PT et al. Toll like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;317:1770-1773.
131. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric Research*. 2009;65:106-113.
132. Adorini L. 1,25 dihidroksi vitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Invest Drugs* 2002;(3):1458-1463.
133. Adorini L, Penna G, Girratana N et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90:437-441.
134. Aschenbrenner JK, Sollinger HW, Becker BN, Hullet DA. 1,25OH(2)D3 alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. *J Surg Res*. 2001;100:171-175.
135. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spielberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-OH(2)D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*. 1995;125:1704S-8S.
136. Lemire JM, Archer D. 1,25-OH(2)D3 prevents the in vivo induction of the murine Experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87(3):1103-1107.
137. Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hanninen A. 25OH vitamin D levels in serum at the onset of MS. *Mult Scler* 2005;11:266-271.
138. Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Osman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*. 2003;134:128-132.
139. Barger Lux M, Heney M. Effects of above average summer sun exposure on serum 25OH vitamin D and calcium absorption. *JCEM*. 2002;87:1517-1524.
140. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A systemic review and meta- analysis. *JCEM*. 2007;2017-2029.

141. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-OH(2)D₃ and malign melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell culture. *Endocrinology*.1981;108:1083-1086.
142. Abe E, Miyaura C, Skagami H. et al. Differentiation of Mouse myeloid leukemia cells induced by 1,25-OH(2)D₃. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981;78:4990-4994.
143. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D:emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition Reserach Reviews*.2009;22:82-92.
144. Kulie T. Groff A, Medmer J. et all. Vitamin D: A evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2009;22:698-706.
145. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)₂D: interacting drivers of epidermal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:355-360.
146. Bikle DD Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004;92:436-440.
147. Xie Z, Komuves L, Yu QC et all. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol* 2002;118:11-16.
148. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset Multipl sklerosis. *Ann Neurol*. 2010;67:618-24.
149. Simon KC, Munger KL, Kraft P et all.Genetic predictors of 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.*J Neurol*. 2011 Sep;258(9):1676-82. doi: 10.1007/s00415-011-6001-6005.
150. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D actions. *Endocrinol Metab North Am*. 2010;39:333-346
151. Davies PD, Brown RC, Woodhead JD. Serum concentrations vitamin D metabolits in untreated tuberculosis. *Thorax*.1985;40:187-190.
152. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toosi Z et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorfisms on tuberculosis in Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet*.2000;365:618-621.
153. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pnomonias in Ethiopian children. *Lancet*. 1997;349:1801-1804.
154. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinic vitamin D deficiency with severe acute lower respratuar tract infections in Indian children under 5 year. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:563-567.

155. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balcı H, Nuhoglu A. Association of subclinic vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mother. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Apr;63(4):473-477
156. Rehman PK. Subclinic rickets and recurrent infections. *Journal of Tropical Pediatrics.* 1994;40:58.
157. Channel JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol.* 2006;134:1129-1140.
158. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and Respiratory Health. *Clinical Experimental Immunology.* 2009;158:20-25.
159. Janssens W¹, Mathieu C, Boonen S et al. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle. *Vitam Horm.* 2011;86:379-99.
160. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and Cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1515-1522.
161. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effects of a short term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-1637.
162. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S Reduction of blood pressure during longterm treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium stastatus. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1989;2:20-25.
163. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and Risk of Cardiovascular disease. 2008;117:513-511.
164. Olgun H, Ceviz N, Ozkan B. Acase of Dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Tr J Pediatr.* 2003;45:152-4.
165. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet.* 2002;360(9341):1233-42.
166. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM et al. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2001;107(2):287-94.
167. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM(10)). *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164(5):826-830.

168. Hiraiwa K, van Eeden SF. Contribution of lung macrophages to the inflammatory responses induced by exposure to air pollutants. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:619523.
169. Yin XJ, Ma JY, Antonini JM et al. Roles of reactive oxygen species and heme oxygenase-1 in modulation of alveolar macrophage-mediated pulmonary immune responses to *Listeria monocytogenes* by diesel exhaust particles. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. 2004;82(1):143-53.
170. de Francisco A, Morris J, Hall AJ, Armstrong Schellenberg JR, Greenwood BM. Risk factors for mortality from acute lower respiratory tract infections in young Gambian children. *International journal of epidemiology*. 1993;22(6):1174-82.
171. Rehfuess EA, Tzala L, Best N, Briggs DJ, Joffe M. Solid fuel use and cooking practices as a major risk factor for ALRI mortality among African children. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63(11):887-92.
172. Mtango FD, Neuvians D, Broome CV, Hightower AW, Pio A. Risk factors for deaths in children under 5 years old in Bagamoyo district, Tanzania. *Tropical medicine and parasitology*. Official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) 1992;43(4):229-233.
173. Johnson AW, Aderele WI. The association of household pollutants and socio-economic risk factors with the short-term outcome of acute lower respiratory infections in hospitalized pre-school Nigerian children. *Annals of tropical paediatrics*. 1992;12(4):421-432.
174. Taksande AM, Yeole M. Risk factors of acute respiratory infection (ARI) in under-fives in a rural hospital of Central India. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2015;5(1):e050105.
175. Mtango FD, Neuvians D, Korte R. Magnitude, presentation, management and outcome of acute respiratory infections in children under the age of five in hospitals and rural health centres in Tanzania. *Trop Med Parasitol*. 1989;40:97-102.
176. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Morris J, et al. A study of risk factors for pneumococcal disease among children in a rural area of West Africa. *Int J Epidemiol* 1996;25:885-893.
177. Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, et al. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998;

101:E8.<http://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=65973>
(erişim tarihi:27/9/2018)

178. Jedrychowski W, Flak E. Maternal smoking during pregnancy and postnatal exposure to environmental tobacco smoke as predisposition factors to acute respiratory infections. *Environ Health Perspect* 1997;105:302-306.
http://www.who.int/tobacco/framework/public_hearings/F5880581.pdf (erişim tarihi:27/9/2018)

179. London SJ, James Gaunderman W, Avol E, Rappaport EB et al. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient and late-onset asthma. *Epidemiology* 2001 Sep;12(5):577-583.

180. Tariq SM, Hakim EA et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 May;101(5):587-593.

181. Rahman MM, Rahman AM. Prevalence of acute respiratory tract infection and its risk factors in under five children. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1997 Aug;23(2):47-50.

182. Biswas A, Biswas R et al. Risk factors of acute respiratory infections in under-fives of urban slum community. *Indian J Public Health* 1999;43(2):73-75.

183. Thamer KY, Ban AK. Epidemiology of acute respiratory tract infections among children under five years old attending Tikrit general teaching hospital. *Middle East J Fam Med*. 2006;4(3):4-23.

184. Mirji G, Shashank K.J, Shrikant S et al. Socio-demographic profile of under five children admitted for acute lower respiratory tract infections in a tertiary care hospital. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017;1(2):106-109.

185. Sikolia DN, Mwololo K, Cherop H et al. The Prevalence of acute respiratory infections and the associated risk factors: a study of children under five years of age in Kibera Lindi Village, Nairobi, Kenya. *Bull National Inst Public Health*. 2002;51(1):67-72.

186. Savitha MR, Nandeeshwara SB, Pradeep MJ, Farhan-ul-haq, Raju CK. Modifiable risk factors for acute lower respiratory tract infections. *Indian J Pediatrics*. 2007;74:477-82.

187. Bruce N, Perez PR, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. Bull WHO. 2000;78:107892. <http://www.who.int/bulletin/archives/78%289%291078.pdf>(erişim tarihi:27/9/2018)
188. Broor S, Pandey RM et al. Risk factors for severe acute lower respiratory tract infection in under five children. Indian Pediatrics. 2001;38:1361-1369.
189. Smith KR, Sarnet TM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infection in children. Thorax. 2000;55:518-32.
190. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. J Trop Pediatr. 2004;50:364-8.
191. Mohamed WA, Al-Shehri MA. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood.J Trop Pediatr. 2013;59:29-35.
192. Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;186: 616–621.
193. Hashemian H. Hidarzadeh A. Role of Vitamin D [25 (OH) D] Deficiency in Development of Pneumonia in Children. Archives of Pediatric Infectious Diseases. 2012;5(3):572-576.
194. Mansy W, Zakaria EA, Somaya E et al. Evaluation of serum vitamin d, IL37 and interferon gamma levels in Saudi children with acute lower respiratory tract infection. International journal of pharmaceutical research, allied sciences. 2016;5(1):180-190. <http://ijpras.com/vol5-iss1/volume-5-issue-1/IJPRAS-2016-5-180-190.pdf> . (erişim tarihi:27/9/2018).
195. Oduwole AO, Renner JK, Disu E, Ibitoye E, Emokpae E. Relationship between vitamin D levels and outcome of pneumonia in children. West Afr J Med. 2010;29(6):373-378.
196. Albanna EAM, Ali YF, Elkashnia RAM. Vitamin D and LL-37 in children with pneumonia. Egypt J Pediatr Allergy Immunol. 2010;8:81-86.

197. Kumar J, Muntner P, Kashel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):362-370.
198. Steinstraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F, Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology* 2011;216(3):322-333.
199. Ramanathan B, Davis EG, Ross CR, Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes and infection/Institut Pasteur* 2002;4:36-372.
200. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95: 9541–9546.
201. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PloS one* 2011;6(10):e25333doi: 10.1371/journal.pone.0025333. Epub 2011 Oct 21 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031815>. (erişim tarihi:27/9/2018).
202. Lambert AA, Kirk GD, Astemborski J, et al. A cross sectional analysis of the role of the antimicrobial peptide cathelicidin in lung function impairment within the ALIVE cohort. *PloS one*, 2014;9(4):e95099. <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/a-cross-sectional-analysis-of-the-role-of-the-antimicrobial-pepti-3>.(erişim tarihi:27/9/2018).
203. Walker VP, Zhang X, Rostegar I, Liu P, Hollis B. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:835-843.
204. Zhang C, Zhao L, Ma L, et al. Vitamin D status and expression of vitamin D receptor and LL-37 in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Sci* 2012;57(1):182-188.
205. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, et al. Vitamin D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013;68(1):39-47.

206. Dixon BM, Barker T, McKinnon T, et al. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res Notes* 2012;5:575.
207. Albanna EA, Salah KM, Ahmed HS, et al. Effects of vitamin D and the antimicrobial peptide in asthma. *Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology*.2012;10(2):101-107.
208. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *Journal of immunology*. 2008;181:7090-7099.
209. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;122:829-831.
210. Jeng L, Yamshchikov A, Judd V et al. Alterations in vitamin D status and antimicrobial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of translational Medicine*. 2009;7(1):28.<https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-28>(erişim tarihi:27/9/2018.)
211. Zhu LM, Liu C, Chen H. et al. Multidrug-resistant tuberculosis is associated with low plasma concentrations of human neutrophil peptides 1-3. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(3):369-374.
212. Bastian A. Human alpha defensin 1 inhibits adenoviral infection in vitro, *Regul Pept*. 2001;101(1-3):157-61.
213. Salvatore M. Alpha defensin inhibits influenza virus replication by cell-mediated mechanism, *J Infect Dis*, 2007;196(6):35-43.
214. Dilek F, Emin Ö, Gültepe B. et al. Evaluation of nasal fluid β -defensin 2 levels in children with allergic rhinitis. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 2017;52(2),79-82
215. Bogefors J, Kvarnhammar AM, Höckerfelt U, Cardell LO. Reduced tonsillar expression of human β -defensin 1, 2 and 3 in allergic rhinitis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;65:431-438.

216. Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM, et al. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa*, TNF- α , and IL-1 β , but not IL-6, induce human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22:714-721.
217. Hiratsuka T, Nakazato M, Date Y, et al. Identification of human beta-defensin-2 in respiratory tract and plasma and its increase in bacterial pneumonia. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:943-7.
218. Cakir E, Torun E, Ged.ik AH, et al. Cathelicidin and human β -defensin 2 in bronchoalveolar lavage fluid of children with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18 671-5.
219. Kennedy VE, Todd JL, Palmer SM. Bronchoalveolar lavage as a tool to predict, diagnose and understand bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2013;13:552-61.
220. Beisswenger C, Kandler K, Hess C, et al. Allergic airway inflammation inhibits pulmonary antibacterial host defense. *J Immunol* 2006;177:1833-1837.
221. Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171:3262-3269.
222. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-1160.
223. Ohmori Y, Hamilton TA. Interleukin-4/STAT6 represses STAT1 and NF- κ B-dependent transcription through distinct mechanisms. *J Biol Chem* 2000;275:3809-5103.
224. Leow L, Simpson T, Cursons R, et al. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. *Respirology* 2011;16(4):611-616.
225. Nakamura S, Saitoh M, Yamazaki Met al. Nicotine induces upregulated expression of beta defensin-2 via the p38MAPK pathway in the HaCaT human keratinocyte cell line. *Med Mol Morphol* 2010;43:204-210.
226. Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol* 1996;107:412-428.

227. Theilig C, Bernd A, Ramirez-Bosca A, Gormar FF€ et al. Reactions of human keratinocytes in vitro after application of nicotine. *Skin Pharmacol* 1994;17:307-315.
228. Kwon OS, Chung JH, Cho KH et al. Nicotine-enhanced epithelial differentiation in reconstructed human oral mucosa in vitro. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999;12:227-234.
229. Arredondo J, Nguyen VT, ChernyavskyAI et al. Central role of alpha7 nicotinic receptor in differentiation of the stratified squamous epithelium. *J Cell Biol.* 2002;159:325-336.
230. Radek KA, Elias PM, Taupenot L. Neuroendocrine nicotinic receptor activation increases susceptibility to bacterial infections by suppressing antimicrobial peptide production. *Cell Host Microbe* .2010;7:277-289.
231. Ertugrul A, Sahin S, Dikilitas H.et all. Gingival crevicular fluid levels of human beta defensin and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. *Journal of periodontal research*, 2013;49(3),282-289.

EK-1

Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu Olan Çocuklarda D vitamini Ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi Çalışması :

SOSYODEMOGRAFİK ANKET FORMU

Anket No:

1) Çocuğun Yaşı (ay):

2) Çocuğun Cinsiyeti:

1. Kadın 2. Erkek

3) sigara maruziyeti

1. var 2. yok

4) Atopi-allergi öyküsü:

1. var 2. yok

5) Ailenin Isınma Biçimi:

1. Doğalgaz 2. Kömür 3. Odun sobası ve diğer

6) Ailenin Aylık Geliri

1. asgari ücret ve aşağısı 2. asgari ücretten fazla

7) Ailenin Yaşadığı yer:

1. apartman dairesi 2. müstakil ev

8) evcil hayvan teması

1. var 2. yok

9)yaşadığı yer

1. köy 2. ilçe merkezi 3. il merkezi

10)Ailenin sosyal güvencesi

1. yeşil kart (GSS) 2. SGK 3. diğer (özel sigorta, yurt dışı)

Vit d: Defensin:..... Katelisinidin:.....

