

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN ALTI-YİRMİDÖRT
AYLIK ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE DEMİR
EKSİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**



DR. BUŞRA ZEYNEP YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2022



KONYA 2022

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN ALTI-YİRMİDÖRT
AYLIK ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE DEMİR
EKSİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BUŞRA ZEYNEP YILMAZ

ORCID: 0000-0001-6025-9020

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. VESİLE MELTEM ENERĞİN

KONYA 2022

TEŐEKKÜR

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübesiyle desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof.Dr. Vesile Meltem Enerđine'e,

Bilgi ve deneyimlerini aktaran tüm hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarımı hissettiren sevgili annem, babam ve kardeşimlerim Bilge Betül ve Muhammed Yusuf'a,

Sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Mustafa Yılmaz'a,

En çok da sevgisine, desteğine, sabrına hayran kaldığım biricik kızım Amine Pelin'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım...

Dr. Buşra Zeynep Yılmaz

Kasım 2022

ÖZET

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN ALTI-YİRMİDÖRT AYLIK ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE DEMİR EKSİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BUŞRA ZEYNEP YILMAZ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2022

Dünya Sağlık Örgütü tarafından alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE); bronşiyolit ve pnömoniler çocukluk çağında tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışma ASYE geçiren 6 ay-24 ay arasında olan çocuk hastalarda D vitamini düzeyi ve demir eksikliğinin hastalığın klinik seyrindeki öneminin saptanması ve değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya Eylül 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran çocuk servislerinde ASYE nedeniyle yatışı olan yaşı 6 ay ile 24 ay aralığında olan hastaların arasından D vitamini ve tam kan sayımı alınan hastalar seçildi. Kontrol grubuna ise ASYE dışlanan ve herhangi bir sebeple hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran; D vitamini ve tam kan sayımı alınan hastalar seçildi. Retrospektif olarak tarama yapıldığında çalışmamıza 82 ASYE tanılı hasta ve 84 tane çocuk kontrol grubuna dahil edildi. Hasta grubunun klinik bulguları, her iki grubun laboratuvar değerleri ve demografik değerleri retrospektif olarak toplandı. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı, $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Hasta grubu olarak alınan olguların (n=82) 27'si (%32,9) kız, 55'i (%67,1) erkek; kontrol grubu olarak alınan olguların (n=84) 46'sı (%54,8) kız ve 38'i (%45,2) erkekti. Hasta

grubunun yaş ortalaması $13,32 \pm 5,51$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması $14,94 \pm 7,55$ aydı. ASYE tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun ortalama boy ve kilo persentilleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeyi ve hemoglobin (Hb) düzeyi açısından değerlendirildi. Hasta grubunda D vitamini düzeyine ulaşılan hastaların ortalaması $25,30 \pm 15,76$ ng/mg bulunurken, kontrol grubunda D vitamini düzey ortalaması $30,51 \pm 1,30$ ng/mg olarak tespit edildi. Hasta grubunda D vitamini düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,037$). Hastaların D vitamini düzeyine göre, hastane yatış süreleri, yatışları aldığı tedavileri, ASYE klinik ağırlığı, mekanik ventilatör ihtiyaçları D vitamini düzeyleri ile hasta ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Ancak Hb değerleri değerlendirildiğinde iki grup arasında Hb düzeyi, hastane yatışı, yatışları esnasında aldığı tedavileri ve ASYE klinik ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı. D vitamini profilaksisi alan hastaların almayan hastalara göre D vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,043$).

ASYE ile takip edilen hastaların D vitamini değeri açısından da değerlendirilmelerinin uygun olacağı kanaatindeyiz. Bu hastalarda D vitamini desteğinin alt solunum yolu enfeksiyonlarının tekrarlamasını da engelleyeceğini düşünüyoruz. Ayrıca ülkemizde uygulanan D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı gibi programların dünya genelinde uygulanmasının ve dikkatli yürütülmesinin de D vitamini eksikliğini önlemede önemli bir rol aldığını vurgulamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonu, D vitamini, demir eksikliği, çocuk

ABSTRACT

EVALUATION OF VITAMIN D LEVEL AND IRON DEFICIENCY IN SIX-TWENTY FOUR MONTHS CHILDREN WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION

DR. BUŞRA ZEYNEP YILMAZ

SPECIALTY THESIS, KONYA, 2022

Lower respiratory tract infections (bronchiolitis and pneumonia) are defined by the World Health Organization as one of the most important causes of morbidity and mortality in childhood worldwide. This study was conducted to determine and evaluate the importance of vitamin D level and iron deficiency in the clinical course of the disease in patients aged six to twenty-four months with lower respiratory tract infection.

In this study, we included patients who were hospitalized in the pediatric unit due to lower respiratory tract infection at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty from 6-24 months old. Patients with vitamin D and/or hemogram levels were selected between September 2019 and December 2021. In the control group, we choose who applied to our hospital for any reason without lower respiratory tract infection and have vitamin D and or hemogram level in our record. When retrospectively scanned, 82 patients with lower respiratory tract infections and 84 people in the control group were included. Clinical findings, chest X-rays, laboratory values (include vitamin D and hemoglobin level) and demographic values of both groups were collected retrospectively. SPSS 22.0 program was used for statistical analysis. A $p < 0.05$ was considered significant.

Of the cases included as patient group ($n=82$); 27 (32.9%) were female and 55 (67.1%) were male, whereas of the cases included as the control group; 46 (54.8%) were female and 38 (45.2%) were male. The mean age was 13.32 ± 5.51 months in the patient

group, and the mean age was 14.94 ± 7.55 months in the control group. There was no statistically significant difference between the patients with lower respiratory tract infection and the healthy control group in regard of gender and age. And there was no statistically significant difference between the mean height and weight percentiles of the patient and control groups. The patient and control groups were evaluated by vitamin D and Hb levels. Mean Vitamin D level was 25.30 ± 15.76 ng/mg in the patient group, the mean vitamin D level was 30.51 ± 1.30 ng/mg in the control group. Vitamin D level were determined to be significantly lower in the patient group ($p < 0.037$). However, when we evaluated by hemoglobin level, there was no statistically significant result between the two groups in terms of hemoglobin level, hospitalization, treatments and clinical severity of lower respiratory tract infection. We also evaluated hospitalization times, treatments, clinical severity of lower respiratory tract infection, and need for mechanical ventilators were examined by Vitamin D level; and there was no statistically significant difference in the patient and control groups. The patient and control groups compared both hemoglobin and vitamin D levels together (normal and deficient) in terms of the frequency of lower respiratory tract infections; there was no statistically significant difference between the patient and control groups ($p: 0.259$). And Vitamin D levels were found to be statistically significantly higher in patients who received vitamin D prophylaxis compared to those who did not ($p: 0.043$).

In conclusion, we think that it would be appropriate to evaluate the patients for vitamin D value who followed up with lower respiratory tract infection. We are, therefore, think that vitamin D supplementation will also prevent recurrence of lower respiratory tract infections in these patients, should be kept in mind, too. In addition, we emphasize that the worldwide implementation and careful execution of programs such as the Vitamin D Deficiency Prevention and Control Program implemented in our country play an important role in preventing vitamin D deficiency.

Keywords: Lower respiratory tract infection, vitamin D, iron deficiency, child

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	3
2.1.1 Bronşiyolit	3
2.1.1.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji	4
2.1.1.2 Klinik ve Tanı	4
2.1.1.3 Tedavi	6
2.1.2 Pnömoni	9
2.1.2.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji	9
2.1.2.2 Klinik ve Tanı	13
2.1.2.3 Tedavi	17
2.2 D Vitamini	19
2.2.1 D Vitamini Sentezi ve Metabolizması	19

2.2.2 D Vitamini Düzeyinin Tespiti ve Eksikliğinin Değerlendirilmesi.....	20
2.2.3 D Vitamini ve Enfeksiyonlar	22
2.2.4 Çocuklarda D Vitamini Desteği.....	24
2.3 Demir Eksikliği.....	24
2.3.1 Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Tanısı.....	25
2.3.2 Çocuklarda Demir Eksikliği Önlenmesi ve Tedavi.....	26
2.3.3 Demir Eksikliğinde İmmün Sistem ve Enfeksiyonlar.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi	28
3.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	33
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri.....	33
4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları.....	34
5.TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	51

TABLULAR

Sayfa

Tablo 2.1 Akut bronşiyolitte klinik değerlendirme	5
Tablo 2.2 Sağlıklı çocuklarda en sık toplum kaynaklı pnömoni etkenleri	11
Tablo 2.3 Yaşa göre pnömoni etkenleri	12
Tablo 2.4 Pnömoni şiddetinin sınıflandırılması	14
Tablo 2.5 Toplum kaynaklı pnömonilerde tedavi	18
Tablo 2.6 D vitamini değerleri ve yorumlanması	22
Tablo 2.7 Yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları	25
Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	33
Tablo 4.2 Hasta grubunun fizik muayene bulguları	34
Tablo 4.3 Hasta grubunun laboratuvar değerleri	35
Tablo 4.4 Hasta grubunun laboratuvar ortalama değerleri.....	35
Tablo 4.5 Hasta ve kontrol grubunun ortalama D vitamini düzeyleri	35
Tablo 4.6 Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.7 Hasta grubunun özelliklerine göre D vitamini düzeylerini karşılaştırılması	37
Tablo 4.8 Hasta grubunda D vitamini profilaksi alma durumu ve D vitamini değeri karşılaştırma.....	38

Tablo 4.9 Hasta grubunda alt solunum yolu enfeksiyonları klinik ağırlığının D vitamini, hemoglobin, anne sütü ve sigara maruziyeti durumuna göre değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4.10 Hasta ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyi durumları ve ortalaması.....	41
Tablo 4.11 Hasta grubunda anne sütü alan ve almayan hastaların ve D vitamini ve hemoglobin düzeyini karşılaştırma.....	42
Tablo 4.12 Hasta ve kontrol grubunda hemoglobin düzeyi ve D vitamini birlikte değerlendirme	43



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1 D vitamini metabolizması	21
Şekil 2.2 D vitamininin immünmodülasyon mekanizmaları	23
Şekil 3.1 Çalışmanın şeması.....	29
Şekil 4.1 Hasta grubu D vitamini profilaksi alma durumu	38
Şekil 4.2 Hasta grubuna göre D vitamini düzeyi olan hastaların yatış süreleri.....	39
Şekil 4.3 Hastaların nazal solunum yolu aspirat sonucu yüzdeleri.....	42

SİMGELER ve KISALTMALAR

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonları

BK: Beyaz küre

CRP: C reaktif protein

DEA: Demir eksikliği anemisi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Hb: Hemoglobin

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RBC: Kırmızı kan hücresi

RSV: Respirator sinsityal virüs

SpO₂: Transkutan oksijen saturasyonu

TKP: Toplum kaynaklı pnömoniler

TH: Yardımcı T hücresi

UV-B: Ultraviyole B

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroksivitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE); bebeklik ve çocukluk çağında enfeksiyöz hastalıklar arasında en sık mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir (Çil ve ark. 2022). Pnömoni prevalansı her geçen gün dünya çapında artmakta, mortalite ve morbiditesi nedeniyle önemli bir ekonomik ve halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu'nun pnömoni ve ishal için küresel eylem planında; çocuklarda pnömoniyi korumaya, önlemeye ve tedavi etmeye yönelik müdahaleler ile pnömoni kontrolünü hızlandırmayı amaçlamaktadır (Qazi ve ark. 2013). ASYE'leri önlemek amacıyla birçok çalışma yürütülmektedir. ASYE risk faktörleri; prematüre ve düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü, çoklu (ikiz-üçüz) doğum öyküsü, erkek cinsiyet, kardeş olması, ev içi sigara dumanı maruziyeti, annenin hamileliğinde sigara içmesi, anne babanın düşük eğitim düzeyi, ev içi ve dışı hava kirliliği, anne sütü almama, gündüz bakım evine gitme, kalabalık yaşam koşulları ve malnütrisyonudur (Shi ve ark. 2015). Bu risk faktörlerine D vitamini eksikliği ve anemi de eklenmiştir (Jat 2017; Jayaweera ve ark. 2019).

Tüm dünyada D vitamini eksikliği sıklığı giderek artmaktadır. D vitamini eksikliği D vitamini reseptörleri T ve B lenfositler başta olmak üzere neredeyse tüm immün sistem hücrelerinde bulunmaktadır. D vitamini immün yanıtın doğru şekilde verilmesi ve enfeksiyonların önlenmesinde rol oynamaktadır (Ao ve ark. 2021). D vitamini düşüklüğünün özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında kilit rol üstlendiği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Dogan ve ark. 2009).

Anemi, tüm dünyadaki çocukların yaklaşık %30'unu etkimektedir (Jayaweera ve ark. 2019). Demir; vücudumuzdaki en önemli elementlerden biridir. Demir eksikliği en yaygın beslenme bozukluğudur; önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocukluk çağında anemiye en sık demir eksikliği neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisi (DEA) özellikle 6-24 aylık süt çocuklarında ve ergenlik çağında aneminin en önemli nedenidir. Zamanında doğan çocuklarda ilk 6 ayda; annede ağır anemi olmadığı sürece DEA gelişmez. Altıncı aydan

sonra büyümenin hızlanması, beslenmede demirin yetersiz bulunması ve süt ağırlıklı beslenme ile birlikte demir eksikliği görülmeye başlar (Rothman 2020). Anemilerin; çocuklarda özellikle DEA enfeksiyonlara karşı korunma mekanizmalarında bozukluğa yol açtığı bildirilmektedir (Pasricha ve ark. 2021).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerinde Eylül 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında yatışı olan 6-24 aylık çocuklardan ASYE tanılı hastaların kontrol grubuna göre D vitamini ve demir eksikliği ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlamaktayız. Bu hastalarda D vitamini ve demir değerlerine göre fizik muayeneleri, laboratuvar parametreleri, hastanede yatış sürecindeki klinik seyri ve tedavileri inceledik. ASYE'ler dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de yaygındır ve önemli bir halk sağlığı problemidir. Çocukları ASYE'den korumak ve hastalık oluştuktan sonra da hafif klinik tablo ile geçirmesini sağlamak için D vitamini ve demir desteğinin katkısının olup olmadığını göstermek istiyoruz. D vitamini ve demir eksikliğinin ASYE oluşumunda risk faktörü olup olmadığı konusunda literatürdeki çalışmalara katkı sağlamak istiyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

ASYE'ler; pnömoni ve bronşiyolitler, dünya çapında ve özellikle de gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında halen enfeksiyonlara bağlı en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (Moradi-Lakeh ve ark. 2018; Ruan ve ark. 2021).

ASYE'ler yaşamın ilk beş yılında sık görülür. Beş yaş altındaki çocuklarda en sık ölüm nedenleri sırasıyla; doğumsal anomaliler, doğum komplikasyonları (erken doğum, doğum asfiksisi ve travması vb), pnömoniler ve diyaredir (Song ve ark. 2016). Çocukluk çağında pnömonilerin dışında görülen diğer bir alt solunum yolu enfeksiyonu da bronşiolittir. Bronşiyolitler özellikle 1 yaşın altındaki çocukların hastaneye yatırımlarının en sık nedenidir ve kış aylarında epidemilere sebep olabilmektedir (Hervás ve ark. 2012). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılı raporuna göre; 2019 yılında beş yaş altında gerçekleşen çocuk ölümlerinin %14'ünü pnömoniler oluşturmakta iken, 1-5 yaş arasındaki çocuklarda ise tüm ölümlerin %22'sini pnömoniler oluşturmaktadır. Pnömoniler, 2019 yılında beş yaş altındaki toplam 740.180 çocuğun ölümüne sebep olmuştur (WHO, 2021).

Dünya genelinde sağlık alanındaki tüm ilerlemelere rağmen enfeksiyonlara bağlı hastalıklar hala önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Küresel çocuk ölümleri, 2000 yılından bu yana önemli ölçüde azalmıştır. Ancak, özellikle enfeksiyonlardan pnömoni ve ishallerle ilgili ölüm oranı hâlâ yüksek olmaya devam etmektedir (Le Roux ve Zar 2017). Pnömoni ile ölümlerin %81'i yaşamın ilk iki yılında meydana gelmektedir. Çocukların bu enfeksiyonlardan basit önlemler ile korunabilmeleri ve düşük maliyetli tedavi ile tedavi edilebilmeleri nedeniyle de toplum sağlığı açısından çok önemli yere sahiptir (Walker ve ark. 2013).

2.1.1 Bronşiyolit

Bronşiyolit terimi klinik tanı olarak kullanılmaya başlanan patolojik bir tanıdır. Bebekleri ve küçük çocukları etkileyen; üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile

başlayan, birkaç gün içerisinde öksürük, takipne, interkostal ve subkostal retraksiyon, yaygın hışıltıya doğru ilerleyen akut respiratuvar bir hastalıktır. Bronşiyolit bebekler arasında çok yaygın görülmektedir. Bebeklerin bronşiyolite yatkın olmasındaki neden hakkında çok az şey bilinmektedir (Smyth ve Openshaw 2006).

2.1.1.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Bronşiyolitin en sık etkeni respirator sinsityal virüstür (RSV). Bronşiyolitler Ekim-Nisan ayları arasında artış göstermektedir. Bu döneme RSV sezonu da denilmekte; RSV bu dönemde epidemilere neden olmaktadır. RSV dışında parainfluenza, rhinovirüs ve adenovirüs bronşiyolit etkenleri arasındadır. İnsan metapnömovirüs ve insan bocavirüs de RSV ile ko-enfeksiyon veya primer enfeksiyon olarak bronşiyolite neden olabilirler. Yaklaşık her üç bebekten birinde yaşamın ilk yılında bronşiyolit gelişir. Bronşiyolit bu yaş grubunda en sık görülen ASYE dir. Tüm bronşiyolitli bebeklerin %2-3'ü hastaneye yatmakta, bazılarında ise yoğun bakım ihtiyacı gelişebilmektedir (O'Brien ve ark. 2019).

2.1.1.2 Klinik ve Tanı

Bronşiyolit tanımı klinik bir tanıdır ve bu yüzden hastalığın klinik karakterlerini tanımak oldukça önemlidir. Bronşiyolitte ayrıntılı bir öykü alımı ve detaylı fizik muayene çok önemlidir. Bronşiyolitin bulgularının viral kaynaklı hırıltı ve pnömoni gibi diğer ASYE'lerle örtüşme potansiyeli çok yüksektir (Osvold ve Clarke 2016).

Bronşiyolitli hastalar ateş, öksürük, hırıltılı solunum, takipne, çekilme, akciğerde dinlemekle ral duyulması ile başvurabilir. Ancak hastalık ilerlediğinde solunum yetmezliği siyanoz gibi genel durumunda kötüleşmeyi gösteren bulgular ile de başvurabilir. Bronşiyolit tablosu geniş bir klinik spektruma sahiptir (Dalziel ve ark. 2022). Tek başına apne iki aylıktan küçük çocuklarda bronşiyolitin ilk belirtisi olabilir. Fizik muayene bulguları da çocuktan çocuga değişebilir; hafif şiddette takipneden şiddetli solunum yetmezliğine kadar giden tablo ile seyredebilir. İncelemede solunum iş yükünün artması ile burun solunumu, subkostal çekilmeler ve dehidratasyona bağlı gecikmiş kapiller dolun zamanı, fontanelde çökme, zayıf turgor tonusu görülebilir. Oskültasyonda hırıltı, ral, uzamış ekspiratuvar faz duyulabilir (Erickson ve ark. 2021). Hastalığın seyri çeşitli ve dinamik olabilir andan ana değişebilir. Tipik hastalık seyrinde klinik yaklaşık üç ile dördüncü gününde pik yapar. Fizik

muayene bulguları anbean değişebileceği için sıklıkla fizik muayene tekrarlanmalı ve hasta gözlemlenmelidir (Silver ve Nazif 2019).

Klinisyenler; bronşiyolitte hastalık şiddetini öykü ve fizik muayene temelinde değerlendirmelidir. Bronşiyolitli çocukların değerlendirilmesi ve yönetimine ilişkin kararlar verirken risk faktörleri (üç aydan küçük bebek, erkek cinsiyet, prematüre doğum öyküsü, çoklu doğum öyküsü, anne sütü almaması veya iki aydan az anne sütü alma, ev içi sigara maruziyeti, altta yatan kardiyopulmoner veya kronik nörolojik hastalık, hastanede yatış öyküsü veya immün yetmezlik durumu) göz önünde bulundurulmalıdır (Meissner 2016). Hastalığın şiddetini göstermede kullanabilecek evrensel bir sınıflama olmamakla birlikte bazı sınıflandırmalar mevcuttur. Akut bronşiyolitte sınıflandırma Tablo 2.1’de özetlenmiştir (O'Brien ve ark. 2019).

Tablo 2.1 Akut bronşiyolitte klinik değerlendirme* (O'Brien ve ark. 2019)

İlk değerlendirme	Hafif	Orta	Ağır
Davranış	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz, yorgun, letarjik
Apne	Yok	Kısa apne atakları	Sık ve uzun apne atakları
Solunum sayısı	Normal	Artmış (50-70/dk)	Belirgin artmış (>70/dk)
Beslenme	Normal	Azalmış	Yok
Retraksiyonlar	Hafif	Orta	Ağır
Transkutan oksijen saturasyonu	>%92	%90-92	<%90

* Bu tablo hastalığın önem derecesini sınıflandırmak için rehberlik sağlamaktadır. Bebeğin orta-ağır kategorideki semptomları ne kadar fazla ise; şiddetli hastalık geliştirme olasılığı o kadar yüksektir

Anamnez ve fizik muayene temelinde bronşiyolit tanısı koyduğunda, rutin olarak radyografik inceleme veya laboratuvar çalışmaları yapılmamalıdır. Bronşiyolitli çocuklarda akciğer grafisi çekilirse havalanma artışı, atelektazi ve infiltrasyonla uyumlu bulgular görülebilir. Bu hastalarda rutin olarak akciğer grafisi çekmek hastada bakteriyel pnömoni olmamasına rağmen antibiyotik kullanımının uygunsuz olarak artmasına neden

olabilmektedir. Bu durum sağlık maliyetlerinin artmasına neden olur (Piedimonte ve Perez 2014). Viral ajanın gösterilmesine yönelik testler de hastanın tedavisini etkilemeyeceği için önerilmemektedir. İstisna olarak influenza virüs enfeksiyonu düşünülen hastalarda, tedaviye antiviral ajanların eklenmesi gerektiği için influenza testi yapılması önerilmektedir (Ralston ve ark. 2014; Women's ve Health 2015; Osvold ve Clarke 2016). Bronşiyolit tanısı olan çocukların yatış kriterleri şunlardır;

- Apnesi olan (tanık olunan veya kaydedilmiş)
- ocuk sağlığı hastalıkları uzmanına göre toksik görünümde olan,
- şiddetli solunum sıkıntısı olan (solunum sayısı 60/dk dan fazla, sessiz akciğer, inleme vs)
- Santral siyanozu olan,
- Klinik olarak dehidratasyonu olan (oral alımı azalan, anne sütü almakta zorluk çeken)
- Sosyal endikasyon (hasta ile primer ilgilenen kişiye güven duyulmaması, hastaneye ulaşımda zorluk)
- Transkutan oksijen satürasyonu (SpO₂) %92 nin altında olanlar hastaneye yatırılarak izlenmelidir (Osvold ve Clarke 2016).

Hastaneye yatırılan bronşiyolit tanılı; kronik akciğer hastalığı, hemodinamik önemli konjenital kalp hastalığı, yaşı üç aydan küçük olanlar, prematür doğum öyküsü (zellikle 32 haftadan küçük doğum öyküsü), nöromüsküler hastalık öyküsü, bağışıklık sistemi zayıf olan hastaların hastalığı daha şiddetli geçirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Ralston ve ark. 2014).

2.1.1.3 Tedavi

Bronşiyolit tedavisi büyük ölçüde destekleyici tedavilerdir. Tüm dünyada birçok merkezden bronşiyolitinin akut tedavisinde klinik uygulama araştırmaları yapılmaktadır. Aynı lke içinde bile bronşiyolit tedavisinde çok büyük farklılıklar olduğu görülmektedir. Tedavinin temelini hastanın oksijenlenme durumu ve dehidratasyonun derecesi belirlemektedir (Smyth ve Openshaw 2006).

Bronşiyolit tedavisinde hasta ile ilgilenen herkesin hasta ile temastan önce ve sonra el hijyenine dikkat etmesi gerekmektedir. Hastaları değerlendirirken pasif tütün maruziyeti de değerlendirilmeli, eğer maruziyet varsa bakıcılara tavsiyelerde bulunulmalıdır. Çocuğun ailesine ve-veya bakıcısına eğitim verilmelidir (Varkal ve ark. 2016).

Bronşiyolit tanısı olan hastalarda oksijen saturasyonu %90 nın altına inmediği sürece oksijen desteği önerilmemektedir. Hastanın oksijen saturasyonu %90 nın altındaysa hasta hipoksemik kabul edilir; nemlendirilmiş soğuk oksijen tedavisi verilmelidir. Gereken hastalarda yüksek akışlı nazal kanül oksijen tedavisi verilmesi hastaların entübasyondan korumak açısından çok önemli bir yere sahiptir. Bronşiyolit tanısı olan ve hipoksemik olmayan hastaların sürekli nabız oksimetre ile takibi önerilmemektedir. Nabız oksimetresi çocuğun hareketi gibi dış etkenlerden çok etkilenir ve sık sık sesli alarm verir. Bu durum ailelerin fazla endişesine ve çocuğun uykusunu negatif yönde etkilemesine neden olmaktadır. Gerektiğinde nazal ve oral sekresyonların sık sık aspirasyonu bronşiyolit tedavisinde çok önemlidir. Yatış pozisyonu olarak hastanın baş ve boynunun 30 derece açı ile yükseltilmesi boynunun ekstansiyona getirilmesi bebeğin daha rahat hissetmesini sağlar. Sedatize edici ajanlar hastanın solunum kaslarını da deprese edeceği için önerilmemektedir. Dehidratasyonun tedavisinde öncelikli olarak oral beslenmeye devam ettirmek hedeflenmelidir. Özellikle anne sütü alan bebeklerin devam etmesi çok önemlidir. Eğer küçük bir aspirasyon riski bile varsa (özellikle de orta ve ağır bronşiyolitli bebeklerde) nazogastirik veya intravenöz sıvı desteği sağlanmalıdır. Göğüs fizyoterapisi önerilmemektedir (Abbott ve Vlasses 2011; Ralston ve ark. 2014; Kliegman ve ark. 2020).

Bronşiyolit tedavisinde yukarıda bahsettiğimiz oksijen desteği, gerekli olgularda yüksek akışlı nazal kanül oksijen tedavisi, devamlı pozitif havayolu basıncı ve invaziv mekanik ventilasyon, göğüs fizyoterapisi uygulamalarının yanında birçok yardımcı ajan da (bronkodilatörler, nebülize hipertonik salin, kortikosteroidler, ipratropium bromid, montelukast, ribavirin, helioks, n-asetil sistein, magnezyum sulfat, antibakteriyel ve antiviral ajanlar) kullanılmaktadır (Castro-Rodriguez ve ark. 2015).

Bronkodilatörler ilaçlardan albuterol (veya salbutamol) klinik olarak kısa süreli olarak bir rahatlama sağlar. Fakat hastalığın iyileşmesine, hastaneye yatış ihtiyacında ve

süresinde bir değişikliğe neden olamazlar. Bu nedenle bronşiyolit tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (Gadomski ve Scribani 2014). Bir diğer bronkodilatör ajan olan epinefrin (alfa ve beta adrenerjik etki) ise bronşiyolit tedavisinde inhaler olarak kullanılmaktadır. Epinefrin hem alfa adrenerjik etki ile bronş duvarında vazkonstriksiyona neden olur; bronş duvarında ödem ve mukusu azaltır. Hem de beta adrenerjik etki ile bronkodilatör etki sağlar. Ağır bronşiyolitli vakalarda acil durumlarda ve kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (Castro-Rodriguez ve ark. 2015). Fakat epinefrinin hastaneye yatan bebeklerde ağır bronşiyolit hastalarının dışında tedavide kullanılması önerilmemektedir. Evde tedavi edilen bronşiyolit hastalarında ise inhale epinefrinin yeri tartışmalıdır. Çünkü inhale epinefrin ve kortikosteroid tedavisini birlikte alan hastaların hastaneye yatış oranlarının azaldığı görülmüştür. Ayrıca bu ajanların potansiyel yan etkileri (taşikardi ve tremor) ve maliyeti de akılda tutulmalıdır (Osvold ve Clarke 2016).

Nebülize hipertonic salin; konsantre NaCl çözeltisidir ve %3-7 arasında değişen formları mevcuttur. Hem normal hem de hastalıklı akciğerde mukosilyer klirensi artırdığı gösterilmiştir. Acil serviste bronşiyolit tanısı alan, hastaneye yatış kriterlerini sağlamayan hastalarda nebülize hipertonic salinin kullanılması önerilmemektedir. Fakat klinisyenlerin hastaneye yatırdıkları bronşiyolit tanısı olan hastalara nebülize hipertonic salin uygulayabilirler. Çalışmalarda üç günden fazla hastaneye yatan çocuklarda %3'lük nebülize hipertonic salin kullanımının hastaların kliniğini iyileştirdiği ve yatış sürelerini azalttığı gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2017).

Kortikosteroidlerin bronşiyolit dışındaki solunum yolu hastalıklarında (astım ve krup gibi) çok faydalı olduğu bilinmektedir. Fakat bronşiyolit tedavisinde hastaların kliniğinde düzelme sağlamadığı gibi acil servise başvurularını ve hastanede yatan hastaların yatış sürelerini de azaltmamaktadır. Ayrıca viral saçılmayı arttığı gösterildiği için sistemik veya inhaler kortikosteroidlerin bronşiyolit tedavisinde klinisyenlerce kullanılması önerilmemektedir (Fernandes ve ark. 2013).

Antibakteriyel ilaçlar bronşiyolit tedavisinde kullanılmamalıdır. Ancak bakteriyel bir enfeksiyon açısından yüksek bir şüph varsa (yoğun bakıma yatan, kronik hastalığı olan vs.)

veya bakteriyel bir ajanın hastalığa eşlik ettiği düşünülüyorsa tedaviye antibiyotik eklenmelidir (Ralston ve ark. 2014; Büyükşahin ve Özçelik 2021).

2.1.2 Pnömoni

Pnömoni; enfeksiyöz mikroorganizmalar nedeniyle veya non-enfeksiyöz mekanizmalarla akciğer parankiminin inflamasyon ve konsolidasyonu olarak tanımlanmıştır. Pnömoni ateş ve solunum sistemi bulgularının bir arada olduğu ve fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile akciğer parankim tutulumunun gösterildiği klinik tablonun bütünüdür (Barson 2022).

Toplum kaynaklı pnömoniler (TKP), önceden sağlıklı olan yakınmaların başlangıcından itibaren son 14 gün içinde hastane yatışı olmayan, hastane dışından edinilen bir patojene bağlı gelişen pnömoniler olarak tanımlanmıştır (Kocabaş ve ark. 2009; Leung ve ark. 2018).

2.1.2.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Çocukluk çağı pnömonileri gelişmiş ülkelerde önemli bir morbidite nedeni iken gelişmekte olan ülkelerde önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Yaşamın ilk beş yılında sık görülmektedir. Beş yaşından küçük çocuklarda dünya çapında yıllık pnömoni insidansının yaklaşık 120 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve bunun yaklaşık 1,3 milyonu ölümlle sonuçlanmaktadır (Tramper-Stranders 2018). Beş yaş altı çocuklarda gelişmekte olan ülkelerde pnömoni insidansı 11 atak/100 çocuk/yıl iken; gelişmiş ülkelerde 4 atak/100 çocuk/yıl olarak bildirilmiştir. Beş yaşın altında pnömonilere bağlı ölümler %15 ile küresel beş yaş altı ölümlerin neredeyse üçte birine karşılık gelmektedir; bu ölümler en sıklıkla Batı ve Orta Afrika'da ve Güney Asya'da meydana gelmektedir. Bu ölümlerin neredeyse tamamı önlenebilir niteliktedir. Dünya genelinde beslenme koşullarının iyileşmesi ve *Haemophilus influenzae type b* ve *Streptococcus pneumoniae* aşılamanın yaygınlaşması ile beş yaş altı çocuklarda ASYE bağlı mortalitede 2000'den 2016'ya %54,1 azalma meydana gelmiştir (Troeger ve ark. 2018).

Çocukluk çağı pnömonilere zemin hazırlayan risk faktörlerini şu şekildedir;

- Malnütrisyon (yaşa göre ağırlık Z-score < -2)

- Düşük doğum ağırlığı (<2500 gram)
- Dört aydan az anne sütü alımı
- Yetersiz bağışıklama (yaşamın ilk 12 ayında kızamık aşısı olmamak)
- Ev içi ve dışarıda hava kirliliği
- Kalabalık yaşam koşulları
- Evde tütün maruziyeti
- Çinko eksikliği
- A ve D vitamini eksikliği
- Eşlik eden hastalık varlığı (solunum sistemi hastalıkları, nöromusküler hastalıklar, kalp hastalığı vb.)
- Annenin eğitim durumu ve yaşı
- Kreşe gitmek
- Yağışlar (nem oranı için)
- Yüksek yerde yaşam (soğuk hava)
- Doğum sırası yer almaktadır (Rudan ve ark. 2008).

TKP'lerde en sık etkenler bakteriler, virüsler ve *Mycoplasma pneumoniae*'dir. TKP'lerde ek hastalığı olmayan sağlıklı çocuklardaki en sık etyolojik etken Tablo 2.2 görülmektedir (McIntosh 2002). Çocuk hastalarda erişkinlere göre pnömoni etkenini saptamak zordur. Altın standart tanı yöntemi doğrudan alt solunum yoluna ait balgam örneğinden kültür çalışılması yapmaktır. Çocuklarda alt solunum yolundan balgam ve sekresyon alınmasının zor alınması nedeniyle etkeni saptamak oldukça güçtür. Mikrobiyoloji temelli kültür tetkikleri, moleküler ve hızlı tanısal testler (indirekt immüno Floresan, enzime bağlı immünosorbent testi, polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılarak çocuklardaki TKP'lerin sadece %40-80'inde bakteriyel veya viral bir sebep bulunmaktadır (Kliegman ve ark. 2020).

Tablo 2.2 Sağlıklı çocuklarda en sık toplum kaynaklı pnömoni etkenleri (McIntosh 2002)

Virüsler

- Respirator sinsityal virüs
- Influenza A veya B
- Parainfluenza virüsleri 1, 2, ve 3
- Adenovirüs
- Rhinovirüs
- Kızamık virüsü

Bakteriler

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae tip b*
- Tiplendirilemeyen *Haemophilus Influenzae*

Mycoplasma

- *Mycoplasma pneumoniae*

Chlamydia

- *Chlamydia trachomatis*
 - *Chlamydia pneumonia*
-

Pnömoni etkenleri yaşa, bölgeye ve mevsime göre farklılık gösterir. Yaşa göre pnömoni etkenleri Tablo 2.3 de özetlenmiştir (Sinaniotis ve Sinaniotis 2005; Kliegman ve ark. 2020) Beş yaşından küçük çocuklarda TKP'lere en sık virüsler neden olur, yaş arttıkça virüslere bağlı pnömoni görülme oranı azalır. Küçük çocuklarda vaka sayısının %50'ye kadarından tek başına virüsler sorumludur. Viral enfeksiyonlar solunum yollarına mukozal zarar verebileceğinden ikincil bakteriyel enfeksiyonlar, vakaların %33'üne kadar bakterilerle koenfeksiyon bildirilmiştir (Leung ve ark. 2018).

Tablo 2.3 Yaşa göre pnömoni etkenleri (Sinaniotis ve ark. 2005)

Yaş	Etken
0-3 hafta	Grup B streptokoklar <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (Tip b, tiplendirilmeyen)
3 hafta-3ay	Respiratuvar sinsityal virüs Diğer respiratuvar virüsler (rhinovirus, parainfluenza, influenza, insan metapneumovirüs, adenovirus) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (Tip b, tiplendirilmeyen) <i>Chlamydia trachomatis</i>
4 ay-4 yaş	Respiratuvar sinsityal virüs Diğer respiratuvar virüsler (rhinovirus, parainfluenza, influenza, insan metapneumovirüs, adenovirus) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (Tip b, tiplendirilmeyen) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Grup A streptokoklar

Pnömoni etkenleri arasında en önde gelen viral neden RSV'dir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda hastaneye başvuran pnömoni veya bronşiyolit vakalarının %15-40'ında saptanmaktadır. RSV'yi influenza A ve B, parainfluenza, human metapneumovirus ve adenovirus, rhinovirüs izlemektedir. Ayrıca insan bağışıklık yetmezliği virüsü, kızamık, suçiçeği, histoplazmoz ve toksoplazmoz gibi diğer organizmalar da pnömoniyeye neden olur. Bunların çoğu önlenemez değildir, ancak yukarıda bahsettiğimiz aşılara ek olarak kızamık, grip ve muhtemelen basil calmette-guérin aşılılarıyla bağışıklama, muhtemelen pnömoni yükünün azaltılmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Mulholland ve ark. 1999; Rudan ve ark. 2008).

Pnömonilerde en sık bakteriyel etken *S. pneumoniae*'dir ve pnömoni vakalarının %30-50'sinde tanımlanmıştır. İzole edilebilen en yaygın ikinci organizma *H. influenzae tip b*'dir (%10-30), bunu *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* takip eder. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis* de pnömoniyeye sebep

olmaktadır (Rudan ve ark. 2008). *Chlamydia trachomatis* genellikle bebeklik çağında ateşli pnömoniye neden olur ancak *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* da suçlanmıştır. Paroksizmal öksürük, inspiratuar boğmaca ve posttussif kusması olan genç, aşılanmamış çocukta *Bordetella pertussis* düşünülmelidir. Beş yaş ve üzeri çocuklarda *S. pneumoniae*'ye ek olarak diğer önemli bakteriyel nedenler arasında *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* bulunur (Leung ve ark. 2018).

Aspirasyon öyküsü olan hastada pnömoni etkeni anaerobik streptokoklar, *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri ve *Prevotella melaninogenica* gibi anaerobik oral flora neden olur. Kistik fibrozda *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, tiplendirilemeyen *H. influenzae*, *Burkholderia cepacia* ve diğer artan sıklıkta gram negatif basiller düşünülmelidir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda ise *Mycobacterium tuberculosis*, atipik mikobakteriler, *Pneumocystis jiroveci*, *E. coli*, *Salmonella* türleri, *Aspergillus* türleri ve *Fusarium* türleri akla gelmelidir. Hasta yakın zamanda endemik bir bölgeye seyahat ettiyse ve/veya aktif tüberkülozlu bir bireyle temas kurduysa da tüberküloz mutlaka akılda tutulmalıdır (Barson 2022).

2.1.2.2 Klinik ve Tanı

Pnömonide klinik belirtiler çocuğun yaşına, sorumlu patojene, hastanın sağlık durumuna ve hastalığın ağırlığına bağlı olarak değişir. Yaygın semptomlar ateş, öksürük ve solunum güçlüğüdür. Küçük çocuklar beslenmede bozulma, uyuşukluk, sinirlilik, huzursuzluk, ağlama gibi semptomlarla başvurabileceği gibi; büyük çocuklar plöritik göğüs ağrısı, karın ağrısı (alt lobdan yansıyan ağrı), boyun ağrısı veya boyun tutulması (üst lobdan yansıyan ağrı) ile spesifik olmayan semptomlarla başvurabilir (Qin ve Shen 2015). Ateş, takipne, hırıltı, siyanoz, burun kanadı solunumu, interkostal/subkostal/suprasternal çekilmeler, ronküsler, raller, azalmış solunum sesleri, önemli fiziksel bulgulardır. Pnömoniler bakteriyel, viral ve atipik etkenlere bağlı olabilmektedir. Her üç grubun klinikteki semptomları birbiriyle çok benzer özelliktedir (Paisley ve ark. 1984; Turner ve ark. 1987; Forgie ve ark. 1991).

Bakteriyel pnömoniler çoğunlukla solunum yolundaki organizmaların trakeaya kolonize olması ve bunun sonucunda akciğere ulaşması ile; bazen de bakteriyemi sonrası

akciğere mikroorganizmanın direk ulaşması ile meydana gelmektedir. Bakteriye pnömoniler klinik olarak daha çok yüksek ateş (> 38.5 °C), titreme, toksik görünüm, belirgin takipne ve lokalize oskültatuar bulgular ile başvurur. Öte yandan viral pnömoniler havayollarından enfeksiyonun yayılması ile solunum yolu epitelinde direk hasar ile oluşur. Viral pnömoniler klinikte daha düşük dereceli ateş, genel iyilik hali, burun akıntısı, kas ağrısı, hırıltı, yaygın ve iki taraflı oskültatuar bulguların olması viral pnömoni tanısını destekler (Boyd 2017; Kliegman ve ark. 2020).

Pnömoni çocukların yönetimi, hastanın klinik özellikleri, risk faktörlerine göre belirlenmektedir. DSÖ tanımlarına göre ağır ve hafif pnömoni sınıflandırması Tablo 2.4'te gösterilmektedir (Dean ve Florin 2018). Ağır pnömoni sınıflandırmasına; ateş 38.5 °C'den yüksek olan, artmış solunum sayısı olan (2 ay-12 aylık bebekte <50/dk, 12 ay-5 yaş arasında <40/dk, 5 yaş sonrasında <20/dk), burun kanadı solunumu ve siyanozu olan, inleyerek soluyan, apnesi, beslenememesi, taşikardisi, dehidratasyonu, kapiller dolum zamanı 2 saniyeden uzun olan hastalar girmektedir (Harris ve ark. 2011).

Tablo 2.4 Pnömoni şiddetinin sınıflandırılması (Dean ve Florin 2018)

	Klinik Bulgu
Hafif Pnömoni	Transkutan oksijen saturasyonu >%92 Hafif solunum sıkıntısı Dehidratasyon yok, oral beslenebilir
Ağır Pnömoni	Transkutan oksijen saturasyon <%90 veya santral siyanoz Ağır solunum sıkıntısı (solunum sayısı >70/dk, inleme, ağır subkostal çekilme) Pnömoni ile genel durum bozukluğu (oral beslenememe, letarji, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon)

Pnömoni tanısı koyulan hastaların hastaneye yatırılma ve yoğun bakım yatışı endikasyonları şöyledir; (Iroh Tam 2013).

Hastaneye yatış kriterleri;

- Hipoksemi, deniz seviyesinde SpO₂ %90'dan az olan,
- Altı aydan küçük yaşta kişiler,

- İmmün yetmezlik varlığı,
- Toksik görünüm,
- Ağır virülansı olan patojenle enfekte olduğu dökümente edilmiş veya şüphelenen durumlar; mesela toplum kaynaklı metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*,
- Ağır solunum sıkıntısı,
- Dehidratasyon,
- Komplike pnömoniler (plevral efüzyon, ampiyem, apse, bronkoplevral fistül, nekrotizan pnömoni, akut akciğer hasarı, hemolitik üremik sendrom, sepsis, ekstrapulmoner enfeksiyonlar; menenjit, osteomyelit vb),
- Sosyal endikasyon; evde bakımından ve tedavi alacağından şüphe duyulan hastalar,

Yoğun bakım yatış kriterleri;

- Soluk havasında %50'den fazla oksijen verilmesine rağmen SpO2 %92'den az olan,
- Şiddetli solunum sıkıntısı,
- Taşikardi ve dirençli hipotansiyon,
- Apne,
- Bilinç bulanıklığı olmasıdır.

Pnömoni tanısı birinci basamakta öykü ve fizik muayene ile koyulabilmektedir. Akciğer grafisi çekmek (posteroanterior ve lateral görünüm) pnömoni tanısı koymak için altın standarttır. Akciğer grafisi çekmek altın standart olmasına rağmen tanıda radyolojik değerlendirme genel durumu iyi olan, hafif-komplike olmayan hastalarda ilk aşamada önerilmemektedir (Cardinale ve ark. 2013). Ayrıca akciğer radyografileri kör okumalara tabi tutulduğunda, viral ve bakteriyel pnömoni tanısında ayırım yapmak için kullanılacak hiçbir radyolojik özellik olmadığı görülmüştür (Courtoy ve ark. 1989). Klinik bulgular yetersiz olduğunda; üç yaşından küçük hastalarda ateşi (> 39 °C) ve lökositozu (beyaz küre sayısı >20.000/L) olan, üç yaşından büyü hastalarda ise ateşi (> 38 °C) ve lökositozu (beyaz küre sayısı >15.000/L) olan hastalarda pnömoni tanısını dışlamak için akciğer grafisi çekilmelidir. Ayrıca tekrarlayan pnömonilerde, uzamış pnömonilerde, ağır pnömonilerde

komplifikasyon olup olmadığını anlamak için akciğer grafisi çekilmelidir (Posten ve Reed 2017). Akciğer grafisindeki bazı görünümeler hastalığın etyolojisine yönelik fikir verebilmektedir (Iroh Tam 2013);

- Segmental/lober konsolidasyon → bakteriyel pnömoni
- İnterstisyel infiltrasyon → viral pnömoni, atipik pnömoniler (*M. pneumonia*)
- Yuvarlak konsolidasyon → *S. Pneumonia*
- Kazeifiye granülom ve hila lenfadenopati → tüberküloz
- Plevral efüzyon, apse, pnömosel, nekrotizan pnömoni → *S.aureus*, bakteriyel pnömoniler.

Son yıllarda akciğer ultrasonu toplum kökenli pnömoni tanısında değerli bir araç haline gelmiştir. Akciğer ultrasonu kolayca erişilebilir, ucuz, hassas olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle pozitif ultrason bulguları akciğer grafi çekme ihtiyacını azaltabilir (Boursiani ve ark. 2017).

Tanıda laboratuvar değerlendirmesinde beyaz küre (BK) sayısı, mutlak nötrofil sayısı, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamatuvar belirteçler, bakteriyel pnömoniyi viral pnömoniden ayırmak için istenmektedir. Bu inflamatuvar belirteçlerin bakteriyel pnömoni için düşük duyarlılığı ve özgüllüğü vardır. Ayaktan tedavi gören TKP'li ve tam bağışıklı çocuklarda rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. Hastaneye yatması gereken ciddi pnömonisi olan çocuklar için bu inflamatuvar belirteçlerin ölçümleri düşünülmelidir. Bu inflamatuvar belirteçler, hastanın takiplerinde antibiyotik tedavisine yanıtı değerlendirmek için klinik bulgularla birlikte kullanılabilir (Bradley ve ark. 2011). BK > 15.000/mm³ ile yüksek CRP, prokalsitonin ve ESH, bakteriyel pnömoniyi düşündürür. Yüksek prokalsitonin değeri bakteriyel pnömon düşünülmesi açısından önemlidir. Periferik kanda eozinofili ile beraber afebril bir infantta pnömoni etkeni olarak *C. trachomatis* düşünülmelidir (Özdoğan 2015).

Pnömoni tanısında küçük çocuklarda direk akciğerden gelen balgam kültürü almak oldukça güçtür. Nazofarenks mukozası oldukça dinamik ve kompleks bir ortama sahiptir, birçok organizma kolonize olur. Balgamın nazofarenkste kolonize olan bakterilerle

kontaminasyon ihtimalinden dolayı küçük çocuklarda balgam kültürü güvenilir değildir (Baggett ve ark. 2017; Park ve ark. 2017). Asemptomatik nazofarenks taşıyıcılığı da bulaşmadan sorumlu olabilir ve sıklıkla ASYE neden olabilir (Adegbola ve ark. 2014). Daha büyük çocuklar ve ergenler, Gram boyama ve kültür için balgam örneği verebilirler. Ağır pnömonisi veya tedaviye yanıt vermeyen pnömonisi olan daha büyük çocuklardan ve ergenlerden balgam örnekleri alınmalıdır. Bu hastalarda alt solunum yolundan alınan örnekler etyolojik etkenin saptanması ve etkene yönelik tedavi için yol gösterir (Fukuyama ve ark. 2014). Test için iyi kalitede bir balgam örneği, hücre başına 10'dan az epitel hücresi ve 25'ten fazla polimorfonükleer lökosit içermelidir. Diğer yöntemler olan akciğerden biyopsi ve plevral sıvı kültürü invazif tetkikler olduğu için rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (Mardian ve ark. 2021).

Nazofaringeal ve veya orafarengal aspiratlardan alınan örneklerden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gönderilmesi moleküler yöntemlerin tamamlayıcı rolünü ortaya koymaktadır ve kültür negatif vakalarda özellikle yararlıdır (Leo ve ark. 2014). PCR bakteriyel patojenler (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) ve viral ajanlar (RSV, influenza virüsleri, parainfluenza virüsleri, adenovirüs, koronavirüs, picornavirüs ve insan metapnömovirüsü) için hızlı bir teşhis aracı olarak kullanılabilir (Boyd 2017). Hızlı influenza antijen testi grip mevsiminde tedavisi olduğu için kullanılmalıdır. Ancak PCR pahalıdır ve sevk merkezlerinin dışında kolayca bulunamaz (Posten ve Reed 2017).

Kan kültürü ise ayakta tedavi gören, toksik görünümlü olmayan çocuklar için gerekli değildir. Ancak özellikle komplike pnömonisi olanlarda hastaneye yatırılması gerekenlerde düşünülmelidir. Gelecekteki çalışmaların, kan kültürü almanın klinik yönetimde değişikliklere, gereksiz damar yolu, testlerde azalmaya ve maliyet tasarrufuna yol açacağı toplum kökenli pnömonisi olan hastaneye yatırılan çocukların klinik özelliklerini belirlemeye yardımcı olacağı umulmaktadır (Iroh Tam ve ark. 2015).

2.1.2.3 Tedavi

Pnömoni tedavisi çocuğun yaşına, klinik durumuna ve etkene yönelik olarak verilmektedir. Virüsler çocukluk çağı pnömonisinin başlıca nedeni olmasına rağmen, pnömonili çocukların çoğu antibiyotik kullanmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde

pnömonili hastalara diğer tüm durumlardan daha fazla antibiyotik reçete edilmektedir (Gerber ve ark. 2013). Bakteriyel pnömoniden şüphelenilen, sağlıklı ve hafif pnömonisi olan, hastane yatışı gerekmeyen hastalarda amoksisilin veya ampisilin birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Bradley ve ark. 2011). Çocuklarda TKP lerde yaşa ve klinik durumuna göre tedaviler Tablo 2.5’de özetlendi.

Tedavi süresi ayaktan tedavi alan hastalarda önceden 5-7 gün iken, 3-5 güne düşürülmüştür. Amoksisilin tedavisinin üç günlük; gelişmekte olan ülkelerde ise 5 günlük oral dozunun pnömoni tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (Awasthi ve ark. 2008). Hastaneye yatarak tedavi alan hastalarda iste tedavi süresi hala tartışma konusudur. DSÖ hastane yatışı gereken ağır pnömonili hastalarda yatış süresinin en az beş gün olduğu söylemektedir (Gupta ve ark. 2018). Bu süre gelişmekte olan ülkelerde ise 10 güne kadar uzayabilir (Bradley ve ark. 2011).

Tablo 2.5 Toplum kaynaklı pnömonilerde tedavi (Ostapchuk ve ark. 2004)

Yaş	Ayaktan Hasta	Yatan Hasta, Komplike Olmamış	Yatan Hasta, Komplike Olmuş
0-3 hafta	Hastaneye yatır	İntravenöz ampisilin+ gentamisin ± cefotaksim	İntravenöz ampisilin+ gentamisin ± sefotaksim **
3 hafta- 3ay	Oral makrolid (azitromisin,eritromisin, klaritromisin) *	İntravenöz makrolid ± sefuroksim/sefotaksim	İntravenöz sefotaksim ± makrolid**
4 ay- 4 yıl	Oral amoksisilin/ Penisilin veya Amoksisilin-klavunat	İntravenöz ampisilin-sulbaktam, Amoksisilin-klavunat veya İntravenöz sefotaksim/ sefuroksim	İntravenöz sefotaksim/ sefuroksim ± makrolid**

* Chlamydia trachomatis için,

**Staphilococcus aureus için oksasilin, Metisilin dirençli Staphilococcus aureus için vankomisin eklenebilir

2.2 D Vitamini

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve bir steroid hormonu olarak işlev görür. D vitamini, kalsiyum ve fosfatı dar bir normal aralıkta tutmaktadır ve kalsiyum ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Vücudun birçok yerinde sağlıklı bir iskeleti, kas kasılmasını sağlar. D vitamininin bağışıklık sistemindeki rolüne dair artan kanıtlar oldukça artmaktadır. Bağışıklık fonksiyonunu ve optimal hücrel fonksiyonları desteklemek için ihtiyaç duyulan bir steroid yapıdır (Jones 2022). D vitamini eksikliği; çeşitli kanser, otoimmün hastalıklar, hiperproliferatif deri hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve enfeksiyöz hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Bu nedenlerle kemik sağlığı ve diğer kronik hastalıklardan korunmak için D vitamini çok önemli bir role sahiptir (Zittermann ve Gummert 2010).

D vitamininin iki formu vardır. Bir formu olan ergokalsiferol; D2 vitamini besinlerde az miktarda bulunarak ağızdan alınabilir. Diğer bir D vitamini formu olan kolekalsiferol; D3 vitamini ise ultraviyole B (UV-B) ışığına maruz kaldıktan sonra cilt tarafından endojen olarak oluşturulabilir. Deride, sadece 30 dakikalık UV-B maruziyeti sonrası günlük D vitamini ihtiyacı karşılanabilir. Artan melanin pigmentasyonu, UV-B' nin etkinliğini azaltır (Bikle 2014).

2.2.1 D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Deri vücudumuzda D vitamini sentezinin esas kaynağıdır. Cilt tarafından endojen olarak alınan 7-dehidrokolekalsiferol UV-B etkisi ile önce preD3, sonra D3'e dönüşerek karaciğere taşınır; hepatik 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) dönüştürülür. Sonrasında renal 1 α -hidroksilaz tarafından 25(OH)D vitamini biyolojik aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂D; kalsitriol) metabolize olur. Kalsitriol ise etkisini hedef organlarda D vitamini reseptörü'ne bağlanarak gerçekleştirir (Zittermann 2003). Bu mekanizma Şekil 2.1'de özetlenmiştir (Holick 2007). D vitamini reseptörü bağırsak, kemik, böbrek ve paratiroid gibi otuzdan fazla farklı dokuda mevcuttur (Nemere ve Farach-Carson 1998). Kalsitriolün renal sentezi, parathormon tarafından homeostatik olarak kontrol edilir. Parathormon sentezi, serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları tarafından düzenlenir. 25(OH)D ayrıca bir renal 24-hidroksilaz tarafından 24,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür ve idrarla atılır (Bikle 2000).

2.2.2 D Vitamini Düzeyinin Tespiti ve Eksikliğinin Değerlendirilmesi

Vücudumuzda en aktif D vitamini formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'dir. Fakat $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin yarı ömrü çok kısadır. Hem yarılanma ömrü daha uzun olması hem de yağlı dokuda esas birikebilen form olması nedeniyle $25(\text{OH})\text{D}$ vitamini seviyesini ölçümü kandaki D vitamini düzeyini değerlendirmede daha etkili bir yöntemdir. D vitamini eksikliği, yetersizliği, yeterliliği ve toksisitesini değerlendirmek için en iyi gösterge $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin serum seviyesidir (Holick 2007).

Dünya genelinde bir milyar insanda D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir. Çocuklar ve genç yetişkinler de potansiyel olarak D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altındadır (Holick 2007). Türkiye'de yapılan yüksek katılımlı bir çalışmada D vitamini eksikliği %9 ve yetersizliği %22,9 olduğu saptanmıştır (Yakarış ve ark. 2022). Ülkemizde yapılan diğer bazı çalışmalarda ise D vitamini eksikliği olan çocuk oranı %12,8- %26,7 arasında, D vitamini yetersizliği olan çocuk oranı ise %26,7- %68,7 arasında bildirilmektedir (Celep ve Durmaz 2021; Doğan ve Sevinç 2021).

D vitamini düzeyini etkileyen faktörler olarak; mevsim ve coğrafi konum, bulutluluk ve atmosfer kirliliği, dışarıda geçirilen zaman, kapalı giyinme ve güneş kremi kullanmamak, cilt pigmentasyonu, sosyoekonomik düzey, besinlerle yetersiz D vitamini alımı (anne sütü alan bebeklerde annede D vitamini eksikliği vb.), obezite, yaş, etnik ve genetik durumları sayabiliriz (Şişmanlar ve ark. 2016).

D vitamini eksikliği/yetersizliği en sık kas-iskelet fonksiyonlarını etkiler. Ayrıca beyin, prostat, meme ve kolon dokuları ile bağışıklık hücreleri de VDR'ne sahiptir; D vitamininin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'e yanıt verir (Bouillon 2001). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini hücrel proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve anjiyogenezin düzenlenmesinden sorumlu genler dahil olmak üzere 200'den fazla geni kontrol eder (Nagpal ve ark. 2005). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aynı zamanda potent bir immünmodülatördür (Penna ve ark. 2005). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve miyokardiyal kontraktileti artırır (Li 2003; Chiu ve ark. 2004; Zittermann 2006).

25(OH)D düzeyi <20 ng/ml D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml D vitamini yetersizliği, >30 ng/ml normal, >150 ng/ml intoksikasyon olarak kabul edilmektedir; Tablo 2.6'da özetlenmiştir (Holick ve ark. 2012). D3 vitaminin fazlası güneş ışığı tarafından yok edildiğinden güneş ışığına aşırı maruz kalmak D3 vitamini intoksikasyonuna neden olmaz (Holick 2007).

Tablo 2.6 D vitamin değerleri ve yorumlanması (Holick ve ark. 2012)

25(OH)D (ng/ml)	Tanım
<20 ng/ml	Eksiklik
20-30 ng/ml	Yetersizlik
30-100 ng/ml	Yeterli
> 150 ng/ml	İntoksikasyon

D vitamini eksikliği/yetersizliği bağışıklık sistemde bozukluğa sebep olabilir. Ayrıca enfeksiyöz hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, kanserler, otoimmün hastalıklar gibi bir çok hastalıkta da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (Holick 2007).

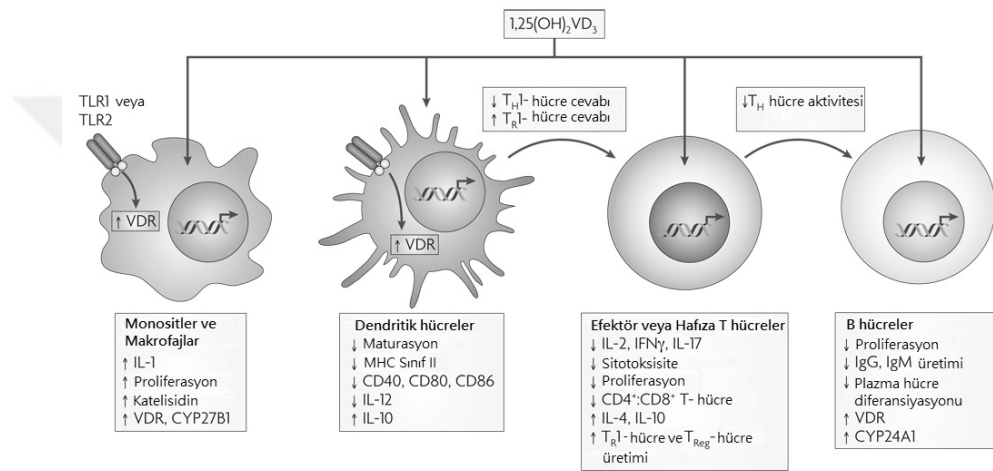
2.2.3 D Vitamini ve Enfeksiyonlar

D vitamininin doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminde ve inflamatuvar yolağı etkileyen gen ekspresyonu üzerinde geniş ve önemli bir rolü olduğuna dair çok fazla çalışma mevcuttur (Dal ve ark. 2019).

Doğal immün yanıtta makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler dahil olmak üzere doğal bağışıklık sisteminin hücreleri, mikroorganizmaları Toll Like reseptörlerin ile tanır. Toll Like reseptörlerin uyarılması konaktaki doğal immün yanıtın başlamasını sağlar. Toll Like reseptörlerin uyarılmasının ardından antimikrobiyal peptidler (defensin, katelisin vb) aktive olur. Bu hücreler hem 25OHD'yi aktif 1,25OHD'ye dönüştürmek için gerekli enzime hem de VDR'ye sahiptir. 1,25OHD vitamini ise başta monositler ve makrofajlar olmak üzere natürel killer hücreleri, solunum yolu epitel hücrelerinden antimikrobiyal peptitlerin üretimini indükleyerek mikroorganizmaların yok edilmesini sağlamaktadır. Bu cevaplar Şekil 2.2'de gösterilmektedir (Mora ve ark. 2008; Gunville ve ark. 2013). Sonuç olarak bu

mekanizma ile solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların öldürüldüğü ve D vitamininin bu yolakta önemli olduğu düşünülmektedir (Holick 2007).

En iyi bilinen immünmodülör yol ise D vitamininin tüberküloz enfeksiyonuna karşı konak yanıtına aracılık edebileceği ve yanıtı arttırabileceği hipotezidir (Liu ve ark. 2006). Katelisidin aynı zamanda virüslere ve diğer bakterilere karşı aktivitesi de vardır. Viral enfeksiyon varlığında, solunum epitel hücreleri, 25OHD'yi aktif 1,25OHD'ye dönüştürebilir ve bu da artan miktarda katelisidin üretir (Hansdottir ve ark. 2008). Yani 1,25OH D vitamini makrofajların aktivitesini arttırır ve sitotoksik aktivitesini kolaylaştırır (Zittermann 2003).



Şekil 2.2 D vitamininin immünmodülasyon mekanizmaları (Mora ve ark. 2008)

Kazanılmış immün yanıtta ise D vitamini, özellikle T hücrelerini düzenler. T hücrelerine sunulan antijenler tarafından subgruplara (yardımcı T hücreleri (TH); TH1 hücreleri, TH2 hücreleri, TH17 hücreleri ve T düzenleyici hücreler) ayrılırlar. TH1 hücrelerinin sitokinleri daha çok pro-inflamatuar yapıda iken (interleukin (IL)-2, IFN γ , and tumor necrosis factor (TNF)- α), TH2 hücreleri sitokinleri ise daha çok anti-inflamatuar ve alerjik (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) yapıdadır. D vitamini, birden fazla mekanizma yoluyla enfeksiyona duyarlılığı ve enfeksiyon şiddetini etkiliyor gibi görünmektedir. T hücresi VDR'yi aktive ederek, TH1 proliferasyonunu ve sitokin üretimini baskımlarken; TH2 hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini ve T düzenleyici hücre üretimini arttırmaktadır (Adams ve Hewison 2008). Bu hipotezlere dayanarak D vitamini eksikliğinin immün yanıtta

disregülasyona yol açabildiği, pro-inflamatuar bir sürece neden olduğu ve virüs ve bakterilere karşı daha duyarlı olunabileceği düşünülmektedir (Edfeldt ve ark. 2010).

2.2.4 Çocuklarda D Vitamini Desteği

Tüm dünyada çocuklarda yeterli günlük D vitamini alımı için tavsiye 200 IU/gün'dür. Fakat günlük yeterli güneş maruziyeti olmayan çocuklarda günlük ihtiyaç 800-1000 IU a kadar yükselmektedir (Holick ve ark. 2011). Dünyada D vitamini eksikliğini önlemek için gerekli olan D vitamini dozu 400 IU/gün olarak belirlenmiştir. Vitamin D eksikliği saptanan çocuklara riketsi önlemek için hemen tedavi başlanmalıdır (Calvo ve ark. 2004).

Zenith açısı güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısıdır. Zenith açısı genişledikçe UV-B ışınlarının alması gereken mesafe artar ve ozon tabakası UV-B ışınlarının yeryüzüne varmadan yok edilmesine neden olabilir (Avşar ve Şahiner 2020). Zenith açısı sabah-akşam ve kış aylarında genişlemektedir. Bu yüzden D vitamini sentezi için saat 10:00 ile 15:00 arası bacak ve kolların 5-15 dakika arasında deride minimal eritem oluşturacak kadar güneş maruziyeti yeterlidir (Börekçi 2019). Türkiye'de güneş ışınlarının yeterli olarak alınamaması nedeniyle D vitamini eksikliği halen önemli bir sağlık problemidir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının Mayıs 2005'ten beri yürüttüğü 'D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi' ile ülke genelinde bebeklerin kemik gelişimini desteklemek amacıyla bir yaş altı çocuklara 400 IU/gün olacak şekilde ücretsiz D vitamini desteğine başlanmakta ve destek 1 yaşa dek devam ettirilmektedir (D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı, 2005). Ayrıca Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Mayıs 2011 yılından itibaren gebelere de kan düzeyi bakılmaksızın gebeliğin 12. haftasından itibaren ve altı ay boyunca 1200 IU/gün D vitamini desteği başlanmaktadır (Gebelere D Vitamini Desteği Program, Mayıs 2011).

2.3 Demir Eksikliği

Demir eksikliği tüm dünyada en sık görülen beslenme yetersizliği ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Anemi, hemoglobin (Hb) düzeyinin vücudun fizyolojik ihtiyacını karşılamaya yetmeyen düzeyin altına düşmesiyle ortaya çıkan klinik bir durumdur. Aneminin en önemli nedeni demir eksikliği olduğu için

“demir eksikliği” ve “demir eksikliği anemisi (DEA)” terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Demir eksikliği; vücut demirinin Hb yapımını engellemeyecek miktarda eksik olması iken DEA tanımı bir sonuç olarak Hb’nin düşmesidir. Anemi yokluğunda demir eksikliği gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir (Özdemir 2015).

DEA dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir. Ülkemizde çocuklarla yapılan farklı çalışmalarda DEA sıklığının %15.2 ile %62.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (Evlıyaoğlu ve ark. 1996; Gökçay 2000; Gür ve ark. 2005). Anemi tüm yaş gruplarında önemli bir sorundur ancak prevalansı çocuklarda daha yüksektir. Çocuklarda aneminin küresel prevalansı %47 civarındadır (Shakya ve ark. 2018).

2.3.1 Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Tanısı

DEA tıpta her alanda olduğu gibi burada da anemnez ve fizik muayene bulguları ile temellendirilmelidir. Özellikle doğum öncesi dönem, beslenme, anne sütü alım öyküsü ve katı gıdalara başlama zamanları detaylı olarak sorgulanmalıdır (Cappellini ve ark. 2020).

DEA düşünülen hastalarda laboratuvarında istenebilecek tetkikler; tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit, üre, kreatinin, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin değerleri anemi etyolojisini aydınlatmak için istenmelidir. Sağlıklı bireylerde eritrosit sayısının azalması veya Hb değerinin o yaş için belirlenen normal hemoglobin değerinin beş persentil altında olması DEA olarak tanımlanır. Anemi tanımlanırken farklı yaş grupları ve cinsiyetler için normal değer alt sınırı belirlenmelidir. Yaşa ve cinsiyete göre Hb ve hematokrit değerlerinin alt sınırları Tablo 2.7’de gösterilmektedir (Özdemir 2015).

Tablo 2.7 Yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları (Özdemir 2015)

Yaş ve cinsiyete göre grup	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
6-59 ay	11	33
5-11 yaş	11.5	34
12-14 yaş	12	36

DEA 'sinde Hb ve hematokritte düşüşün yanında diğer labarotuvuar bulguları; azalmış ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit Hb, ferritin, demir, transferrin satürasyonu ve artmış eritrosit dağılım genişliği, demir bağlama kapasitesi olmaktadır (Cappellini ve ark. 2020). Kırmızı kan hücreleri (RBC) DEA 'sinde azalırken, talasemi de artmış olarak izlenmektedir. MCV değeri ise hem DEA 'sinde hem de talasemi de düşük olabileceği için, ayırıcı tanıda RBC 'nin kullanıldığı bir indeks kullanılmaktadır. Bu indeks MCV/RBC formülü ile hesaplanmaktadır ve Mentzer indeksi denir. Mentzer indeksi DEA 'sinde 13 'den büyüktür (Nanta ve ark. 2021). Periferik yaymada ise eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, anizokromi, kalem hücreler, hedef hücreler, bazofilik noktalanma ve hipersegmente nötrofiller görülebilmektedir (Özdemir 2015).

2.3.2 Çocuklarda Demir Eksikliği Önlenmesi ve Tedavi

Amerikan Pediatri Akademisi, DSÖ ve diğer tanınmış kuruluşlar, tüm dünyada en sık görülen beslenme eksikliği olan demir eksikliğinin önlenmesi için birçok öneride bulunmuştur. Bu öneriler; besinlerin demirle zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı durumlarda demirden zengin formüllerin verilmesi, yaşamın ilk yılında inek sütünden kaçınılması, 9-12. aylardaki bebeklerin demir eksikliği açısından taranması ve bebeklere demir profilaksisi verilmesidir (Baker ve Greer 2010).

Ülkemizde de 'Demir gibi Türkiye Programı' projesi kapsamında dört ay ile bir yaş arasındaki tüm bebeklere ücretsiz demir profilaksisi başlanmaktadır. Bu proje kapsamında demir eksikliği konusunda toplumun bilinçlenmesi, bebeklerin ilk altı ay sadece anne sütü veya formül mama almasının ve altıncı ayın sonunda uygun ve yeterli miktarda ek besin geçilmesi, emzirmenin iki yaş ve ötesine kadar sürdürülmesi, 13-24 ay anemisi olan bebeklere demir tedavisi önerilmesini hedeflenmektedir. 2004 yılının Nisan ayında bu program başlatılmıştır (Demir gibi Türkiye Programı 2004).

Litaratürde DEA tedavisine dair sayısız yayın bulunmaktadır. Farklı yayınlarda demir tedavisinin dozu, içeriği, süresi ve takibi ile ilgili birçok farklı öneri bulunmaktadır. En sık kullanılan tedavi dozu 3-6 mg/kg/gün'dür (Türk Hematoloji Derneği; Ulusal Tedavi Kılavuzu, 2011).

2.3.3 Demir Eksikliğinde İmmün Sistem ve Enfeksiyonlar

Demir eksikliği dünya genelinde en yaygın beslenme eksikliği olarak kabul edilir. Demir ve bağışıklık sistemi birbirlerine yakından bağlıdırlar. Demir alımı bağışıklık sistemi ve yürütülmesi için vücudumuzda yeterli miktarda bulundurmamız gereken en temel elementlerden biridir. Demir alımındaki eksiklik ve sonrasındaki patolojiler, hücrenin bakteriyel saldırıya yanıt verme yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir (Ward ve ark. 2011).

Yetersiz demir alımı, doğal immün yanıtı, kazanılmış (T hücre aracılı) immün yanıtı ve adaptif antikor yanıtlarını etkileyerek birey immün yetmezliğe yatkın hale getirerek enfeksiyonlara yol açabilir. Demir eksikliği; nötrofil fonksiyonlarında azalmaya (örnek olarak azalmış miyeloperoksidaz aktivitesi ve bozulmuş hücre içi bakteriyosidal aktivite), T-lenfosit sayılarında baskılanmaya, kusurlu T-lenfosit kaynaklı proliferatif yanıtta, doğal öldürücü hücre aktivitesinde bozulmaya, lenfositler tarafından bozulmuş IL-2 üretimine ve makrofaj inhibisyon faktörünün üretimindeki azalmaya yol açabilmektedir. Bu mekanizmaların bozulmasıyla metabolizmamız enfeksiyonlara açık hale gelmektedir. Bu kusurların hepsi demir takviyesi ile geri döndürülebilmektedir (Oppenheimer 2001).

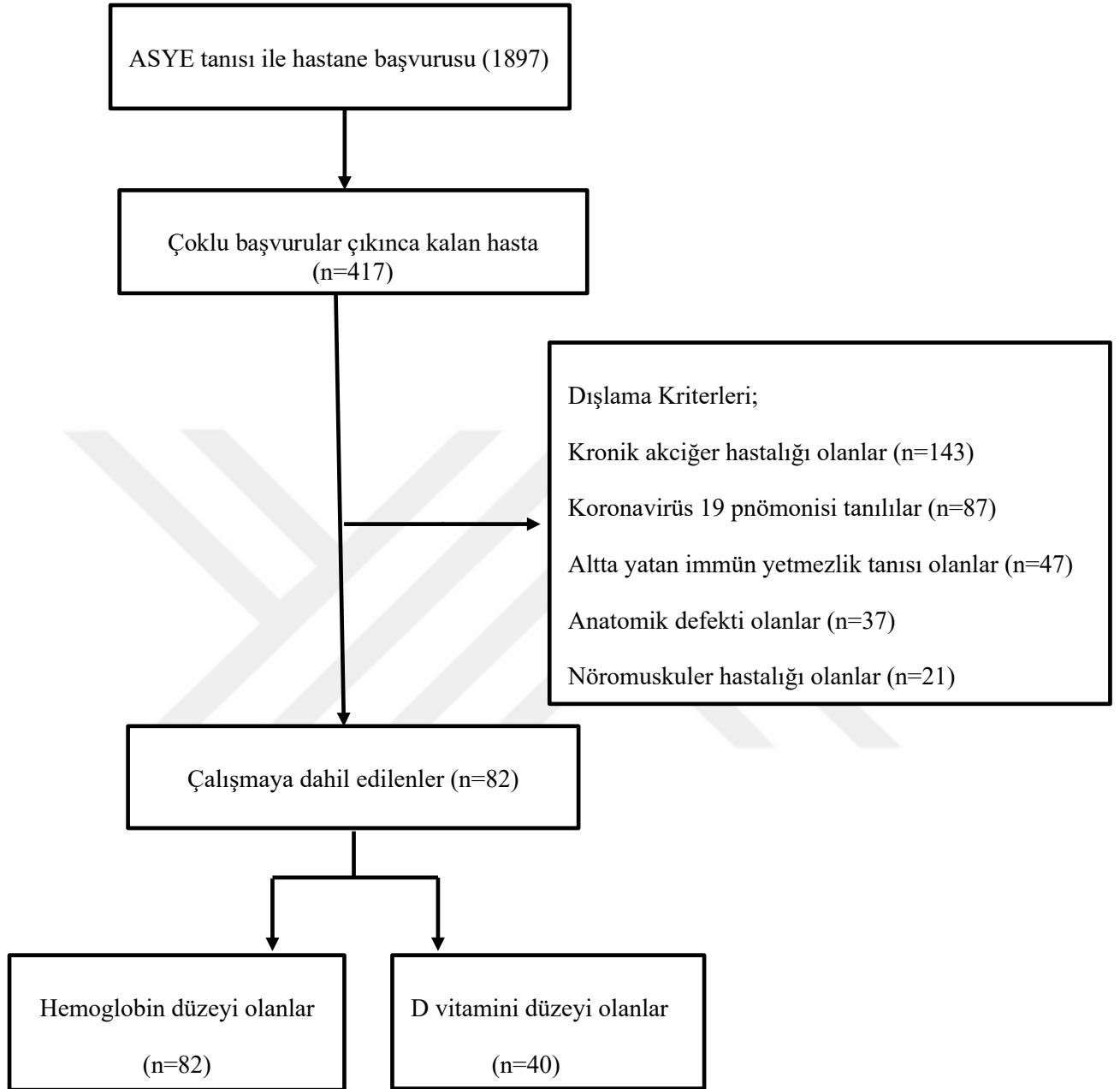
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçimi

Çalışmamız Eylül 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerinde gerçekleştirildi. Çalışmamızda retrospektif olarak dosya taraması yapıldı. Çalışmaya hasta grubu olarak hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerine ASYE tanısı ile yatırılan hastalar alındı. Hasta grubun çalışmaya dahil olma kriterleri; alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk servislerinde yatışı olması, yaşı 6-24 ay aralığında olmasıydı. Bu hastaların arasından D vitamini ve veya tam kan sayımı alınan hastalar seçildi. Hasta grubunda dışlama kriterleri olarak; kronik akciğer hastalığının olması, nöromuskuler hastalığının olması, altta yatan herhangi bir immün yetmezlik tanısı olması, anatomik defektinin olması, koronavirüs 19 pnömonisi olması belirlendi. Toplamda hasta grubuna 82 tane çocuk dahil edildi. Kontrol grubu, herhangi bir sebeple hastanemize başvuran ancak alt solunum yolu enfeksiyonu dışlanan, D vitamini ve; veya tam kan sayımı parametrelerine bakılmış hastalardan seçildi. Kontrol grubu olarak 84 çocuk çalışmaya dahil edildi.

Hasta verileri, hastane bilgi sistemi hasta dosyalarından, poliklinik hasta dosyaları ve e-nabız sağlık sistemi üzerinden geriye dönük taranarak elde edildi. Çalışma grubunun tespiti için hastanemize başvuran uluslararası hastalık sınıflaması (ICD; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Proble) kodlarından R05(öksürük), J10 (influenza ve alt grupları), J10.0, J10.1, J10.8, J11, J11.0, J11.1, J11.8, J12 (viral pnömoni ve alt grupları), J12.0, J12.1, J12.2, J12.8, J12.9, J13 (pnömoni, strep. pneumoniae'ye bağlı), J14 (pnömoni, h. influenza'ya bağlı), J15 (pnömoni ve alt grupları), J15.0, J15.1, J15.2, J15.3, J15.4, J15.5, J15.6, J15.7, J15.8, J15.9, J16, J16.0, J16.8, J17, J17.0, J17.1, J17.2, J17.3, J17.8, J18, J18.0, J18.1, J18.2, J18.8, J18.9, J20 (akut bronşit ve alt grupları), J20 .0, J20.1, J20.2, J20.3, J20.4, J20.5, J20.6, J20.7, J20.8, J20.9, J21 (akut bronşiyolit ve alt grupları), J21.0, J21.8, J21.8, J21.9 ve J22 (akut alt solunum yolu enfeksiyonu) olmak üzere toplam 60 tane tanı hastanemizdeki bilgi sistemi üzerinden geriye yönelik tarandı. Tarama sonucunda 60 tanı koduyla girilen toplam 1897 tane hastane

başvurusuna ulaşıldı. Bu başvurulardan yukarıda anlatılan dışlama kriteri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi, Şekil 3.1’de gösterilmektedir.



Şekil 3.1 Çalışmanın şeması

ASYE tanılı hasta grubunun; cinsiyeti, başvuru anındaki yaşı, şikayetleri, antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve vücut kitle indeksi standart deviasyon sapma), anne-baba yaşı, anne-baba eğitim durumları, doğum mevsimi, yatış mevsimi ve fizik muayene değerlendirmeleri hasta dosyaları taranarak kaydedildi.

Hasta gruplarında fizik muayenede solunum dakika sayısı, burun kanadı solunumu ve veya subkostal-interkostal çekilme bulgusu, dinleme bulgusu (ral, ronküs) olup olmadığı, transkutan oksijen saturasyonu değeri dosya taramaları incelenerek kaydedildi. ASYE klinik ağırlığı solunum sayısı, başvuru SpO2 ve subkostal-interkostal çekilme bulgusu olup olmadığına göre karar verildi. Solunum sayısı 50/dk ve altında olanlar normal, 50-70/dk olanlar orta ve 70/dk'dan fazla olanlar ağır solunum sıkıntısı olarak değerlendirildi. Başvuru SpO2 değeri 92'den yüksek olanlar normal-hafif, 90-92 arasında olanlar orta ve 90'nın altında olanlar ağır solunum sıkıntısı olarak değerlendirildi. Bu bulguların hepsi toplanarak; hastanın orta-ağır kategorideki semptomları ne kadar fazla ise; şiddetli hastalık geliştirme olasılığı o kadar yüksek olarak değerlendirildi (Demir ve ark. 2009).

Tüm çocukların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu Türk Endokrinoloji Derneği referans değerleri kullanılarak hastaların boy ve vücut ağırlıkları kaydedildi ve persentilleri hesaplandı (Neyzi ve ark. 2015).

Hasta grubundan başvurularında alınan laboratuvar bulgularından lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, Hb, ortalama eritrosit hacmi (MCV), kırmızı kan hücresi (RBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), biyokimya, D vitamini değerleri kaydedildi. Tam kan sayımında Hb değerinin 11mg/dl'den küçük olması anemi lehine değerlendirildi. Lökosit sayısının $<4.000/mm^3$ lökopeni, $>10.000/mm^3$ lökositoz; bir yaşın altında lenfosit $<3.000/mm^3$ ve bir yaşın üstünde lenfosit $<3.000/mm^3$ lenfopeni, lenfosit $>5.500/mm^3$ lenfositoz; bir yaşın altında nötrofil $<1.000/mm^3$ ve bir yaşın üstünde nötrofil $<1.500/mm^3$ olması nötropeni, nötrofil $>7.000/mm^3$ olması nötrofil; trombosit $<150.000/mm^3$ trombositopeni, $>400.000/mm^3$ trombositoz olarak kabul edildi. CRP >5 mg/dl, ESH >20 mm/saat olması yüksek olarak kabul edildi. 25-OH D vitamini düzeyleri yüksek performanslı likit kromatografi yöntemi ile çalışıldı, UV detektörlerle D vitamini düzeyi tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak tespit edildi. D vitamini düzeyleri 25-OH-vitamin D değeri <20 ng/ml olanlar eksik, 20-30 ng/ml arasında olanlar yetersiz, >30 ng/ml olanlar ise yeterli olarak değerlendirilerek veriler kaydedildi. Hb <11 mg/dl olan hastaların MCV/RBC değerleri hesaplanarak Mentzer indeksi hesaplandı. Mentzer indeksi >13 olan hastalar DEA lehine değerlendirildi.

Hasta gruplarının yatışları esnasında alınan nazal solunum yolu aspiratının sonuçları değerlendirildi. Nazal solunum yolu aspiratından gönderilen örnekler mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından bio-rad cihazı ile multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle ölçüldü. Bu çalışılan virüsler; influenza A iki tipi; H₃N₂ ve H₁N₁, influenza B, RSV-A, RSV-B, adenovirüs, coronavirüs'ün dört tipi; 229E, NL63, OC43, HK41, enterovirüs, rhinovirüs, bochavirüs, metapneumovirüs ve parainfluenza virüsün dört tipi; 1-2-3-4 olmak üzere toplamda 18 tane virüs ve *s. pneumoniae* ile *m. pneumoniae* olmak üzere 2 adet bakteri taranmaktadır. Hastaların yatışları boyunca aldığı tedaviler, yatış süreleri, yattıkları klinikler değerlendirildi. Hastaların anne sütü alım durumu; kaç ay anne sütü aldığı, D vitamini ve demir profilaksilerini kullanıp kullanmadıkları ayrıca ev içi tütün maruziyeti olup olmadığı dosya taramalarından elde edilerek kayıt edildi.

Hasta gruplarının doğum mevsimleri ve yatış mevsimleri incelendi. Devlet Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğü'nün Konya ili için güneşlenme süresi hava sıcaklığı verilerine göre Kasım-Nisan aylarında doğanlar kış mevsiminde, Mayıs-Ekim aylarında doğanlar ise yaz mevsiminde doğmuş kabul edildi (Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğü, İllere ait Mevsim Normalleri, Konya, 2021).

Kontrol grubunun da yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve vücut kitle indeksi standart deviasyon sapma), lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, Hb, MCV, RBC, ESH, CRP, biyokimya, D vitamini düzeyleri kayıt altına alındı.

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ***Etik Kurul Komisyonundan 07.01.2022 tarih ve 2022/3594 sayılı karar ile etik onay*** alındı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler toplandıktan sonra SPSS for Windows® 22.0 programına girilmiştir ve verilerin analizinde yine bu program kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde; sürekli değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma ile verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ve kategorik değişkenlerin

karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Çalışmamıza alınan hastaların %67,1'i erkek (n=55) ve %32,9'u kız (n=27) idi. Kontrol grubunda ise erkeklerin oranı %54,8 (n=46) ve kızların oranı %45,2 (n=38) olarak saptandı. Çalışmamıza alınan hasta grubundaki çocukların yaş ortalaması yaş ortalaması $13,32 \pm 5,51$ ay (6-23 ay), kontrol grubundaki çocukların yaş ortalaması $14,94 \pm 7,55$ ay (6-52 ay) arasında bulundu. Hasta ve sağlam çocukların aralarında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun boy ve kilo persentil verileri olanları değerlendirildi. Hasta grubunda boy persentil verisi kayıtlı olan hasta sayısı 75 iken, ağırlık persentili kayıtlı olan 73 hasta vardı. Kontrol grubu ağırlık ve boy persentil değeri kayıtlı hastalardan seçildiği için tüm çocukların verileri mevcuttu(n=84). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı sonuç görülmedi. Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Demografik veriler (N= değerlendirilen hasta sayısı)	Çalışma Grubu N=82	Kontrol Grubu N=84
Cinsiyet n (%)		
Erkek	27 (32,9)	38 (45,2)
Kız	55 (67,1)	46 (54,8)
Yaş (ortalama ay)	$13,32 \pm 5,51$	$14,94 \pm 7,55$
Ortanca (ay)	13	13
Minimum (ay)	6	5
Maksimum (ay)	23	52
Antropometrik Ölçüm (ortalama persentil)		
Ağırlık	25-50	25-50
Boy	25-50	50-75

Hasta grubunda anne-baba eğitim düzeyi kayıtlı olan 23 hasta olduğunu gördük. Bu hastaların annelerinin sadece iki tanesinin (%8,7) üniversite mezunu olduğunu gördük. Annesi lise mezunu olanlar sekiz kişi (%34,8), ortaokul mezunu olanlar sekiz kişi (%34,8), ilkokul mezunu olan ise beş kişi (%21,7) vardı. Hastaların babalarının öğrenim durumlarında ise dördünün (%18,2) babası üniversite mezun iken geri kalan 19 (%81,8) hastanın babası ortaokul ve lise mezunu idi.

Yapılan fizik muayenede çalışma grubundaki olgularda hastaların tamamında ateş olduğu saptandı. Çalışma grubundaki hastalar en sık hafif (%45,1) solunum sıkıntısı ile başvurdu. Hastaların daha az bir kısmı orta (%30,5) ve ağır (%24,4) solunum sıkıntısı ile başvurdu. Hastaların %82,9'unda oskültasyonda ral, ronküs duyulurken %17,1'inde solunum sesleri normaldi. Çalışma grubundaki hastaların %48,8'inde retraksiyon mevcuttu. SpO₂'nin %45,1 hastada 92'nin üzerinde tespit edilirken, %29,3 hastada 90-92 arası, %25,6'sında ise 90 altında olduğu görüldü. Hasta grubunda yoğunbakıma yatışı olan sadece 2 (%2,5) hastamız oldu. Çalışma grubundaki olguların fizik muayene bulguları Tablo 4.2'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Hasta grubunun fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	n (%)
N=değerlendirilen hasta sayısı	82 (100)
Ateş	82 (100)
Dakika solunum sayısı	
<50/dk	37 (45,1)
50-70/dk	25 (30,5)
>70/dk	20 (24,4)
Ral, ronküs	
Var	68 (82,9)
Yok	14 (17,1)
Retraksiyon	
Var	40 (48,8)
Yok	42 (51,2)
Transkutan oksijen saturasyonu	
90-92	61 (74,4)
<90	21 (25,6)

4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulguları

Hasta grubunda (n=82) ve kontrol grubunda (n=84) laboratuvar olarak; tam kan sayımları (lökosit, nötrofil, lenfosit, Hb, MCV, RBC), CRP, ESH incelendi. Hastaların ve kontrol grubunun mentzer indeksi: MCV/RBC formülü ile hesaplandı. Lökosit yüksekliği 49 (%59,8) hastada görülürken, 31 hastada (%37,8) lökosit seviyeleri normal ve 2 hastada (%2,4) lökosit seviyesi düşük bulundu. Nötrofil düzeyi 33 (%40,2) hastada yüksek, 45 (54,9) hastada normal, 4 (%4,9) hastada nötrofil düşüklüğü gözlemlendi. Lenfosit düzeyi 26 (%31,7) hastada yüksek, 37 (%45,1) hastada normal ve 19 (%23,2) hastada düşük saptandı. CRP

yüksekliği çalışma grubundaki hastalardan 46'sında (%56,8) saptandı. ESH hastaların 30'unda (%36,5) 20 mm/sa üzerinde tespit edilirken, 33'ünde (%40,2) hastada 20 mm/sa den düşük olduğu görüldü. Hastalarımızın 19'unda (%23,3) ESH verisine ulaşamadı. Hasta grubunun lenfosit, nötrofil, lökosit ve akut faz yanıtlarının laboratuvar değerleri Tablo 4.3'de verilmiştir. Hasta grubunda lenfosit, nötrofil, lökosit ve akut faz yanıtlarının ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri Tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3 Hasta grubunun laboratuvar değerleri

Laboratuvar bulguları (N=değerlendirilen hasta sayısı)	Yüksek n (%)	Normal n (%)	Düşük n(%)
Lökosit (n=82)	49 (59,8)	31 (37,8)	2 (2,4)
Nötrofil (n=82)	33 (40,2)	45 (54,9)	4 (4,9)
Lenfosit (n=82)	26 (31,7)	37 (45,1)	19 (23,2)
C reaktif protein (n=81)	46 (56,8)	35 (43,2)	-
Eritrosit sedimentasyon hızı (n=63)	30 (36,5)	33 (40,2)	-

Tablo 4.4 Hasta grubunun laboratuvar ortalama değerleri

Bulgu (birim)	Lökosit (/mm ³)	Nötrofil (/mm ³)	Lenfosit (/mm ³)	C reaktif protein (mg/L)	Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa)
Ortalama	12,236	4,956	5,393	15,5	25,4
Ortanca	10,265	3,255	5,110	7,6	20,0
Standart sapma	11,061	5,068	2,688	22,0	20,3

Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri karşılaştırılarak incelendi. Hasta grubunda D vitamini düzeyine ulaşılan hastaların (n=40) ortalaması 25,30±15,76 ng/mg bulunurken, kontrol grubunda D vitamini düzey ortalaması 30,51±1,30 ng/mg olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun çeyrekler arası farkı hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun ortalama D vitamini düzeyleri arasındaki fark çalışma grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,037), Tablo 4.5' de özetlenmektedir.

Tablo 4.5 Hasta ve kontrol grubunun ortalama D vitamini düzeyleri

Laboratuvar bulgusu	Çalışma Grubu N=82	Kontrol Grubu N=84	p
25(OH)D vitamini (ng/ml)	25,30±15,76	30,51± 1,30	0,037
Ortanca	20,1	30	
1.çeyrek- 3.çeyrek	14,25-35,75	20,3-38,2	

Hasta ve kontrol grubu D vitamini durumları incelendi. Hastalarımızın hiçbirinde rikets kliniği yoktu. Hasta grubunda D vitamini düzeyi ölçülen hastaların %50'sinde (n=20)

D vitamini eksiliği tespit edilirken, %15'inde (n=6) D vitamini yetersiz seviyede bulundu. Hasta grubundaki D vitamini ölçülen %35'inde (n=14) ise D vitamini düzeyi normal seviyelerdeydi. Kontrol grubunda ise D vitamini ölçülen hastalardan %23,2'sinde (n=19) D vitamini eksikliği tespit edilirken, %29'inde (n=23) D vitamini yetersiz seviyelerdeydi. Kontrol grubunda D vitamini ölçülen hastalardan %48,8'inde (n=40) D vitamini düzeyi normal değerlerde bulundu. Hasta grubunun D vitamini düzeyi kontrole grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p:0,01). Hasta ve kontrol gruplarının D vitamini durumları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

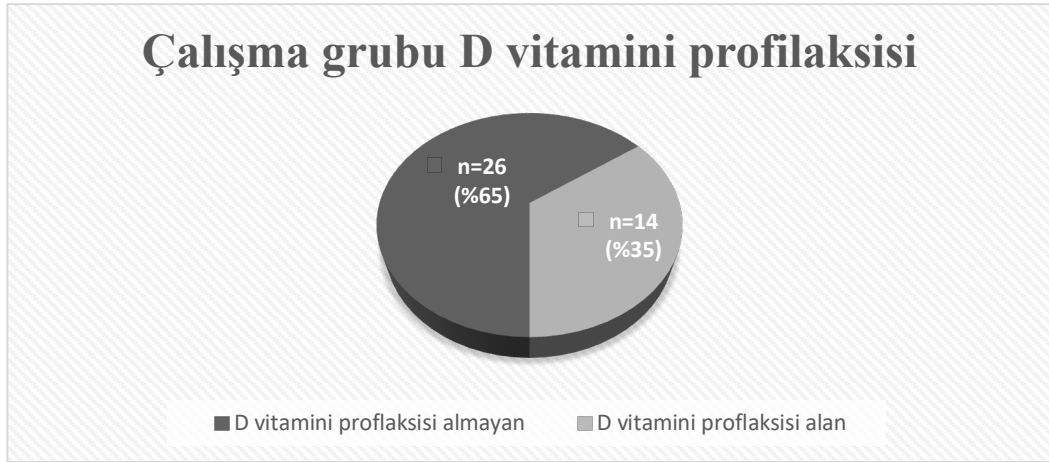
	Vitamin D eksikliği <20ng/ml	Vitamin D yetersizliği 20-30ng/ml	Normal >30ng/ml	p
Çalışma (n=40)	20 (%50)	6 (%15)	14 (%35)	0,010
Kontrol (n=82)	19 (%23,2)	23 (%28)	40 (%48,8)	

Hastaların D vitamini düzeyleri doğum ve başvuru mevsimine göre değerlendirildi. Hastaların D vitamini düzeyleri ile doğum ve yatış mevsimleri arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Doğum ve yatış mevsimleri ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişkide p değerleri sırayla; p: 0,628 ve p: 0,991 olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Hastaların D vitamini düzeylerine göre başvuru anında ki lökositoz varlığı, CRP değerleri ve SpO₂ değeri değerlendirildi. Hastaların D vitamini düzeyleri ile lökositoz, CRP yüksekliği ve SpO₂ açısından istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Lökositoz, CRP yüksekliği ve SpO₂ ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkide p değerleri sırayla; p:0,241, p:0,379 ve p:0,419 olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Hastaların D vitamini düzeylerine göre hastane yatışlarında aldıkları tedaviler açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. D vitamini eksikliği ve yetersizliği durumunda; steroid alma, bronkodilatör kullanımı, antibiyotik başlanması ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastaların D vitamini düzeylerine göre hangi tedavileri aldığı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Hasta grubunun özelliklerine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

	Vitamin D eksikliği <20ng/ml n (%)	Vitamin D yetersizliği 20-30ng/ml n (%)	Normal >30ng/ml n (%)	p
Doğum Mevsimi				
Kış	10 (43,5)	4 (17,4)	9 (39,1)	0,628
Yaz	10 (58,8)	2 (11,8)	5 (29,4)	
Yatış Mevsimi				
Kış	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	0,991
Yaz	17 (50,0)	5 (14,7)	12 (35,3)	
Lökositöz				
Yok	7 (36,8)	3 (15,8)	9 (47,4)	0,241
Var	13 (61,9)	3 (14,3)	5 (23,8)	
C Reaktif Protein				
Normal	8 (40,0)	3 (15)	9 (45)	0,379
Yüksek	12 (60)	3 (15)	5 (25)	
Transkutan oksijen satürasyonu				
90-92	17(50)	6 (17,6)	11 (32,4)	0,469
<90	3(50)	-	3 (50)	
Steroid				
Alan	10 (52,6)	2 (10,6)	7 (36,8)	0,753
Almayan	10 (47,6)	4 (19,0)	7 (33,4)	
Bronkodilatör				
Alan	20 (54,1)	4 (10,8)	13 (35,1)	0,345
Almayan	-	2 (66,7)	1 (33,3)	
Antibiyotik				
Alan	19 (51,4)	6 (16,2)	12 (32,4)	0,450
Almayan	1 (33,3)	-	2 (66,7)	
Mekanik ventilatör desteği				
Alan	5 (55,6)	-	4 (44,4)	0,334
Almayan	15 (48,4)	6 (19,4)	10 (32,3)	

Hasta grubu D vitamini sonucu verisi olan hastaların profilaksisi alma oranları incelendi. Hasta grubundaki hastalardan D vitamini profilaksisi alanların %35 (n=14), almayanların ise %65 (n=26) olduğu görüldü. Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Hasta grubu D vitamini profilaksi alma durumu

Hasta grubunda D vitamini verisi olan hastaların D vitamini profilaksisi durumu ile D vitamini düzeyleri karşılaştırılarak incelendi. Hasta grubunda D vitamini profilaksisi alanların %57,2'sinde (n=8) D vitamini düzeyi normal, %42,8'sinde (n=6) eksik bulundu. Aynı grupta D vitamini profilaksisi almayanların %23,1'inde (n=6) D vitamini düzeyi normal düzeylerde saptanırken, %76,9'unda (n=20) D vitamin düzeyinin normal sınırının altında olduğu bulundu. D vitamini profilaksisi alan hastalarda almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak D vitamini yüksek ölçüldü (p:0,043); Tablo 4.8'de gösterilmektedir. Kontrol grubunda D vitamini profilaksi alma durumu bilinmediği için değerlendirme yapılamadı.

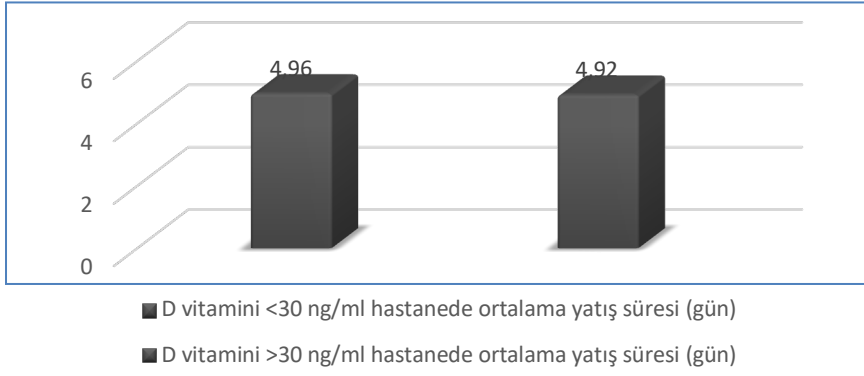
Tablo 4.8 Hasta grubunda D vitamini profilaksi alma durumu ve D vitamini değeri karşılaştırma

D vitamini profilaksisi	D vitamini <30ng/ml n (%)	D vitamini >30ng/ml n (%)	p
Alan	6 (42,8)	8 (57,2)	0,043
Almayan	20 (76,9)	6 (23,1)	

Hasta grubunda D vitamini verisi olan hastaların ASYE ağırlığı açısından D vitamini düzeyine göre değerlendirme yapıldı. ASYE ağırlığı için hastanın başvuru anında ki dakika solunum sayısı, başvuru SpO2 değeri ve subkostal, interkostal retraksiyon bulgusu olup olmadığının tümü beraber dikkate alınarak değerlendirildi. D vitamini düşük ve normal olanlar arasında ASYE klinik ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubundaki hastaların ASYE ağırlığı açısından Hb değeri, anne sütü alımı ve sigara

maruziyetine göre de değerlendirme yapıldı. Hb değeri düşük ve normal olanlar arasında ASYE klinik ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu veriler Tablo 4.9’da gösterilmektedir.

Hasta grubunda D vitamini verisi olan hastaların, vitamin düzeyi eksik ve yetersiz olanların ortalama yatış süresi 4,96 gün iken, D vitamini normal olanların ortalama yatış süresi 4,92 olarak tespit edildi. Ortalama yatış süreleri arasında istatistiksel anlamlı durum yoktu (p: 0,967), Şekil 4.2’de gösterilmektedir.



Şekil 4.2 Hasta grubuna göre D vitamini düzeyi olan hastaların yatış süreleri

Hasta grubundaki hastaların ASYE ağırlığı açısından Hb ve D vitamini değerlerine göre değerlendirildi. ASYE ağırlığı için hastanın başvuru anında ki dakika solunum sayısı, başvuru SpO2 değeri ve subkostal, interkostal retraksiyon bulgusu olup olmadığının tümü beraber dikkate alınarak değerlendirildi. D vitamini ve Hb değeri düşük ve normal olanlar arasında ASYE klinik ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu veriler Tablo 4.9’da gösterilmektedir.

Tablo 4.9 Hasta grubunda alt solunum yolu enfeksiyonunun klinik ağırlığının D vitamini, hemoglobin, anne sütü ve sigara maruziyeti durumuna göre değerlendirilmesi

Parametreler	Vitamin D <30ng/ml n (%)	Vitamin D >30ng/ml n (%)	Hemoglobin <11g/dl n (%)	Hemoglobin ≥ 11g/dl n (%)	Anne sütü alan n (%)	Anne sütü almayan n (%)	Sigara maruziyeti var n (%)	Sigara maruziyeti yok n (%)
Solunum sayısı								
<50/dk	14 (63,6)	8 (36,4)	24 (64,9)	13 (35,1)	15 (45,5)	18 (54,5)	14 (40)	21 (60)
50-70/dk	9 (69,2)	4 (30,8)	15 (60)	10 (40)	11(57,9)	8 (42,1)	15 (62,5)	9 (37,5)
>70/dk	3 (60)	2 (40)	11 (55)	9 (45)	4 (25)	12 (75)	8 (47,1)	9 (52,9)
Retraksiyon								
Var	8 (57,1)	6 (42,9)	18 (45)	22 (55)	15 (46,9)	17 (53,1)	16 (45,7)	19 (54,3)
Yok	18 (69,2)	8 (30,8)	32 (76,2)	10 (23,8)	15 (41,7)	21(58,3)	21 (51,2)	20 (48,8)
Spo2								
90-92	23 (67,6)	11 (32,4)	38 (62,3)	23 (37,7)	26 (51)	25 (49)	28 (48,3)	30 (51,7)
<90	3 (50)	3 (50)	12 (57,1)	9 (42,9)	4 (23,5)	13 (76,5)	9 (50)	9 (50)
p değeri								
Solunum sayısı		0,916		0,716		0,145		0,234
Retraksiyon		0,445		0,004		0,666		0,632
Spo2		0,556		0,804		0,080		0,296

Hasta ve kontrol grubunun Hb düzeyleri ortalamaları karşılaştırılarak incelendi. Hasta grubunun hemoglobin düzeyi ortalaması $11,15 \pm 1,23$ g/dl bulunurken, kontrol grubunda hemoglobin düzeyi ortalama $11,38 \pm 0,95$ g/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu toplamda birlikte olarak değerlendirildiğinde $11,26 \pm 1,10$ g/dl bulundu. Hasta ve kontrol grubunun arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,302). Hasta ve kontrol grubu hemoglobin düzeyleri incelendiğinde çalışma grubunda hastaların %61'inde (n=50) hemoglobin düzeyi 6-24 ay arası için alt sınır kabul edilen 11g/dl'nin altında tespit edilirken, %39'unda (n=32) hemoglobin düzeyi normal seviyelerde tespit edildi. Kontrol grubu ise hastaların %56'sında (n=47) hemoglobin düzeyi düşük bulunurken, %44'ünde (n=37) hemoglobin düzeyi normal seviyelerdeydi. Çalışma ve kontrol grubunun arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,623). Çalışma ve kontrol gruplarının hemoglobin düzeyi durumları Tablo 4.10'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10 Hasta ve kontrol gruplarının ortalama hemoglobin düzeyi durumları ve ortalaması

	Çalışma (N=82)	Kontrol (N=84)	p
Hemoglobin <11g/dl n (%)	50 (61)	32 (39)	0,623
Hemoglobin \geq 11g/dl n (%)	47 (56)	37 (44)	
Ortalama (g/dl)	11,15 \pm 1,23	11,38 \pm 0,95	0,302

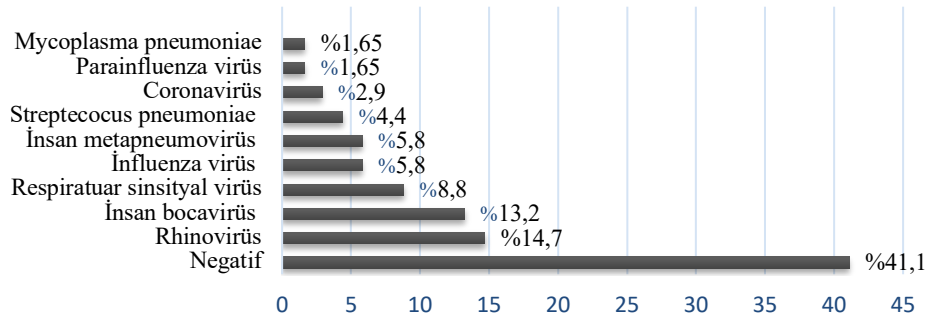
Hasta grubunda D vitamini verisi olan hastaların anne sütü alma alıp almadığı bilinen toplam 36 hastanın; D vitamini düzeyleri karşılaştırılarak incelendi. Hasta grubunda doğumdan sonraki altı ay boyunca anne sütü alanlar, anne sütü almış olarak kabul edildi. Hasta grubunda anne sütü alanların %40'ında (n=6) D vitamini düzeyi normal, %60'ında (n=9) eksik bulundu. Aynı grupta anne sütü almayanların %23,8'inde (n=5) D vitamini düzeyi normal düzeylerde saptanırken, %76,2'sinde (n=16) D vitamin düzeyinin normal sınırının altında olduğu bulundu. Hasta grubunda anne sütü alma durumu bilinen hastalar arasında; Hb düzeyleri karşılaştırılarak incelendi. Hasta grubunda anne sütü alanların %56,7'sinde (n=17) Hb düzeyi düşük, %43,3'ünde (n=13) Hb düzeyi normal bulundu. Aynı grupta anne sütü almayanların %39,5'unda (n=15) Hb düzeyi normal düzeylerde

saptanırken, %60,5’inde (n=23) Hb düzeyinin düşük olduğu bulundu. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p: 0,748). Tablo 4.11’de gösterilmektedir.

Tablo 4.11 Hasta grubunda anne sütü alan ve almayan hastaların D vitamini ve hemoglobin düzeyini karşılaştırma

Parametreler	Anne sütü		p
	Alan	Almayan	
Vitamin D düşük <30ng/ml n (%)	9 (60)	16 (76,2)	0,419
Vitamin D normal >30ng/ml n (%)	6 (40)	5 (23,8)	
Hemoglobin düşük <11g/dl n (%)	17 (56,7)	23 (60,5)	0,748
Hemoglobin normal ≥11g/dl n (%)	13 (43,3)	15 (39,5)	

Hastalardan nazofarengal örnekten viral etkenin gönderildiği 69 hastamız vardı. Nazofarengal aspirattan örnek gönderilen hastaların 41 tanesinde (%58,9) etken tespit edilirken 28 tanesinde (%41,1) herhangi bir mikroorganizma üremesi olmadı. Bu hastaların 10’unda (%14,7) rhinovirüs, dokuzunda (%13,2) insan bocavirüs, altısında (%8,8) RSV, dörder hastada (%5,8) influenza virüs ve insan metapneumovirüs, üçünde *S. pneumonia*, ikisinde (%2,9) coronavirüs, birer tanesinde (%1,65) *M. pneumonia* ve parainfluenza virüs tespit edildi. Şekil 4.3’de gösterilmektedir.



Şekil 4.3 Hastaların nazal solunum yolu aspirat sonucu yüzdeleri

Hasta ve kontrol grubu, ASYE geçirme sıklığı açısından hem hemoglobin hem D vitamini düzeyi düşüklüğü olanlar ile hemoglobin ve veya D vitamini değerinden herhangi

biri normal olanlar olarak gruplandırıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ASYE geçirme sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmedi (p:0,259), Tablo 4.12’de gösterilmektedir.

Tablo 4.12 Hasta ve kontrol grubunda hemogloblin düzeyi ve D vitamini birlikte değerlendirme

	Hemogloblin <11g/dl D vitamini <30 ng/ml n(%)	Hemogloblin/D vitamini düzeyi normal n(%)	p
Hasta grubu	19 (23,2)	63 (76,8)	0,259
Kontrol grubu	26 (31,0)	58 (69,0)	

Hasta ve kontrol gruplarında hem hemogloblin hem D vitamini düzeyi düşüklüğü olanlar ile hemogloblin ve veya D vitamini değerinden herhangi biri normal olan hastalar arasında ASYE ağırlığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmadı (p >0,05).

Tüm hastalar yatırılarak tedavi edilenlerden seçildi. İki hastada yoğun bakım gereksinimi oldu. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların D vitamini düzeylerine ulaşamadı, her iki hastanın da Hb düzeyleri normal sınırlarda idi. Tüm hastalar şifa ile taburcu edildi. D vitamini düzeyi ≤ 20 ng/ml saptanan çocuklara taburcu edilirken D vitamini tedavisi planlandı.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Eylül 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında ASYE tanısı ile takip edilmiş 82 hasta ve 84 kontrol hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmadaki amacımız 6-24 ay arasındaki çocuklarda dünyada en sık mortalite ve morbidite sebebi olan ASYE'lerin başvuru anındaki klinik tablosu, sıklığı, hastane yatış süresi ve klinik seyrinin D vitamini ve demir eksikliği düzeyi ile ilişkisini saptamaktır.

Pnömoniler başta olmak üzere ASYE'ler ülkemizde ve tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ASYE'leri önlemek tüm dünyada halk sağlığını korumak ve geliştirmek açısından da önemli yer teşkil etmektedir. ASYE' lere zemin hazırlayan birçok risk faktörü bulunmaktadır (Durmuş ve ark. 2008). D vitamini eksikliği ve demir eksikliğinin de ASYE etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinin tüm dünyada endemik bir sorun olduğu bilinmektedir (Holick 2007). DEA en sık olmak üzere anemiler ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık problemidir (Celep ve Durmaz 2021). Ülkemizde çeşitli çalışmalarda DEA'si sıklığının %15 ile %30 arasında değişen prevalansının olduğu bildirilmiştir (Koçak ve ark. 1995; Gür ve ark. 2005). ASYE'yi önlemek ve kliniğinin hafif geçirilmesini sağlamak için koruyucu önlemler almak halk sağlığı açısından önemlidir.

ASYE'ler ile D vitamini ve demir eksikliği ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda D vitamini düzeyi yetersiz olan çocuklarda ASYE sıklığının daha yüksek olduğunu bulduk. Öte yandan demir eksikliği olan hastalarda ASYE geçirilme sıklığı ve ağırlığı açısından anlamlı bir fark saptamadık. Hem serum D vitamini düzeyi düşük hem de Hb düşüklüğü olan hastalarla kontrolleri karşılaştırıldığında her ikisi de eksik olan hasta ve kontrolleri arasında istatistiksel anlamlı fark görmedik.

Çalışmamızda ASYE tanılı; tanı anında D vitamini düzeyi ölçülen 40 hasta ve 84 sağlıklı kontrolün D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında ASYE tanılı hastalarda ortalama serum D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak kontrollerine göre anlamlı olarak düşük olduğunu gördük (p: 0,037). Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı serum D vitamini düzeylerine

göre karşılaştırıldığında da hasta grubunda D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu gördük (p:0,01).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, D vitamini düzeyi ASYE'ler arasındaki bağlantı hakkında çelişkili sonuçlar bildirildiği görüldü (Liyanage ve ark. 2021). Zhou ve arkadaşlarının (2019) yaptığı; pnömoni tanısıyla takip edilen 20.966 tane hastayı kapsayan sekiz tane gözlemsel çalışmayı içine alan bir meta-analiz çalışmasında; D vitamini eksikliği (<20 ng/mL) olanlarda pnömoni olma riskinin arttığı görüldü. Pnömonili hastalarda serum D vitamini düzeyinde bariz bir düşüş olduğu gözlemlendi (Zhou ve ark. 2019). Çin'de yaşları bir ay ile 14 yaş arasında değişen toplam 236 viral pnömoni tanılı ve 271 tane cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş sağlam çocuk ile D vitamini durumunu karşılaştırmak için yapılan çalışmada viral pnömoni tanılı grupta ortalama serum D vitamini düzeyi, kontrol grubundan [19.6 (12.3–26.4) ng/mL'ye karşı 26.6 (21.4–32.9) ng/mL] (p < 0.001) anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (Guo ve ark. 2017). Nijerya'da çocuk popülasyonda yapılan 24 tane pnömonili hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubunu içeren vaka-kontrol çalışmasında; (çalışmadaki D vitamini değerlendirme aralıklarına göre) vitamin D yetersizliği (16–28 ng/mL) ve eksikliği (<16 ng/mL) ile pnömoni arasında ilişki bulunmuştur (Oduwole ve ark. 2010). Mısır'da 100 hastanın dahil olduğu bir çalışmada ASYE nedeniyle yatan hastaların %63'ünün D vitamini düzeyinin 12 ng/mL'nin altında olduğunu, hastaların %84'ünde ise D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında olduğu tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği ile pnömoni şiddeti arasında bir ilişki bulunmuştur, D vitamini eksik olan hastalarda pnömoni şiddetinin daha ağır olduğu ve daha çok komplikasyon geliştiği görülmüştür (Sarhan ve Elrifai 2021). Bangladeş'te yaşı bir ay ile 18 ay arasında olan 25 tane ASYE tanılı hasta ve 25 sağlam çocuk ile yapılan vaka-kontrol çalışmasında D vitamini eksikliği/yetersizliği ile ASYE nedeniyle hastaneye yatış arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu gördük (Roth ve ark. 2010).

Çin'de yaşı 3 gün ile 14 yaş arasında olan 1582 çocuk hastanın yer aldığı gözlemsel bir çalışmada hastalar; pnömoni grubu ve pnömoni kaynaklı sepsis grubu olarak iki gruba ayrılmış. Ortalama serum D vitamini seviyesi 25.32 ± 14.07 ng/mL olarak tespit edilmiş ve serum D vitamini değerinin pnömonili hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüş (p < 0,001). Serum D vitamini seviyesi açısından pnömoni grubu ile pnömoninin

neden olduğu sepsis grubu arasında da anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Pnömoniye bağlı sepsis grubunda, mekanik ventilasyon ihtiyacı veya çoklu organ disfonksiyonu görülme sıklığı D vitamini düzeyinin düşük olması ile anlamlı olarak arttığı bu çalışmada görüldü ($p<0,01$). Bu çalışmada ayrıca daha düşük bir serum D vitamini düzeyi, pnömoni olan çocuklarda daha ciddi semptomlarla ilişkilendirildiği görüldü. Serum D vitamini düzeyleri düşük olan çocukların mekanik ventilasyon alma ve çoklu organ disfonksiyonu ile başvurma riski daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgularla, D vitamini takviyelerinin pnömoni tedavisinde ve pnömoninin önlenmesinde faydalı olduğu bu çalışmada düşünülmekteydi (Li ve ark. 2018). Endonezya'nın Yogyakarta eyaletindeki iki ilçe hastanesinde Şubat 2016 ile Temmuz 2017 arasında yapılan bir kesitsel çalışmada; 2-59 aylık arasında 127 tane pnömoni tanılı yatan hasta takip edilmiş. Bu çalışmada hastaneye yatırılan beş çocuktan birinde D vitamini düzeyinin yetersiz-eksik olduğu görülmüştü. Ancak bu çalışmada D vitamini eksik olan hastaların, pnömoninin ciddiyeti, hipoksemi veya uzun süreli hastanede yatış ile ilişkisi yoktu (Oktaria ve ark. 2021). Ülkemizde Ünal ve arkadaşlarının (2012) yaptığı 1ay-15 yaş arasında 80 pnömoni tanılı hasta 40 kontrol ile yapılan çalışmada hastaların D vitamini düzeyi kontrollere göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,005$). Ve bu çalışmada serum D vitamin düzeyi normal olan pnömonili vakaların daha kısa sürede iyileştiği görülmüştür, pnömoni tanılı hastalara tedavinin bir parçası olarak D vitamini desteği vermeyi önermektedir (Ünal ve ark. 2012). Yine ülkemizde Açoğlu ve arkadaşları (2019) Ocak 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında, ASYE tanısıyla hastaneye yatırılan, 1-6 yaş arası 26 hasta ve 26 sağlıklı çocuk ile ASYE ve serum D vitamini düzeyini incelemiştir. Bu çalışmada ASYE olan hastalarda kontrol grubuna göre ortalama serum D vitamini düzeyleri anlamlı derecede daha düşük saptandığı görüldü ($p:0,009$) (Açoğlu ve ark. 2019).

Sri Lanka'da 2-60 ay arasındaki 37 tane ciddi TKP tanılı hasta ve 37 tane sağlıklı kontrol ile yapılan vaka-kontrol çalışmasında hastaların çocukların üçte ikisinde D vitamini eksikliği/yetersizliği olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada D vitamini düzeyi açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p:0,694$) saptanmadığı görüldü (Liyanage ve ark. 2021). Nijerya'da 135 tane pnömoni tanılı ve 135 tane sağlıklı kontrol ile yapılan kesitsel bir çalışmada pnömoni tanılı çocukların sağlıklı kontrollerine göre D vitamini düzeylerinin istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüş

($p:0,01$) ayrıca D vitamini düzeyinin normal olması da (>30 ng/ml) pnömoni geçirmek için düşük riskle ilişkilendirilmiş (Akeredolu ve ark. 2021).

Ülkemizde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 63 tane ASYE tanılı hasta ve 59 tane sağlam kontrol ile yapılan çalışmada D vitamini düzeyi ve ASYE ilişkisini inceleyen çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında D vitamini eksikliği ve yetersizliği açısından anlamlı fark saptanmamış olduğu görüldü ($p>0,05$) (Şişmanlar ve ark. 2016). Kanada’da ASYE tanılı 64 hasta ve 65 sağlıklı 1-25 ay arasındaki çocuk ile D vitamini düzeyi durumu ve ASYE geçirme arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı çalışma yapılmıştır. ASYE tanılı hastalar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında serum D vitamini düzeyi benzer olarak bulunmuş; anlamlı fark bulunmamıştır (Roth ve ark. 2009). Hindistan’da yapılan hastane bazlı gözlemsel çalışmada 6 ay ile 15 yaş arası çocuklar alınmış. Bu hastalar 108 tane tekrarlayan ASYE geçiren olgu ve 55 tane de sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. ASYE geçirme sıklığı ile serum D vitamini düzeyi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta grubunun serum D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunduğu görüldü ($p<0,001$) (Jaybhave ve ark. 2022). Çin’de 103 tane TKP’li çocuk hasta (15 tanesi ağır TKP ve 88 tanesi orta-hafif TKP) ve 90 tane kontrol grup arasında yapılan bir çalışmada; ağır TKP grubundaki ortalama D vitamini düzeyi, hafif TKP ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştu ($p< 0,01$). Fakat hafif TKP ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($P = 0,674$) (Ren ve ark. 2013).

Çalışmamızda hastaların D vitamini düzeyi ile hastane yatış süresi ve hastalığın ağırlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$). Hindistan’da yaşları iki ay ile 5 yaş arasında değişen 101 tane pnömoni tanılı hasta ile yapılan çalışmada; D vitamini eksikliği olan hastaların hastanede kalış süreleri D vitamini normal olan gruba göre anlamlı olarak daha uzun olarak saptanmış ($p<0,001$) (Garg ve ark. 2021). Nepal’de yapılan TKP tanılı 430 hastayı içeren bir çalışmada (43 tane ağır hasta, 387 tane ağır-olmayan hasta); hastalığı ağır geçirenler ile geçirmeyenler arasında serum D vitamini düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış, hastalığı ağır geçirenler istatistiksel anlamlı olarak daha uzun süreli hastane yatışına sahip olarak görülmüştür (Haugen ve ark. 2015).

Çalışmamızda D vitamini takviyesi alanların D vitamini düzeyi almayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun D vitamini takviyesi alıp almama durumunu bilmediğimiz için ASYE sıklığı açısından bir karşılaştırma yapılamadı. Literatürde 532 tane çalışmayı ve 11.321 hastayı kapsayan bir meta-analiz ve derleme çalışmasında, D vitamini takviyesinin akut solunum yolu enfeksiyonu yaşama riskini azalttığını göstermektedir (Martineau ve ark. 2017). Afganistan'da bir ay ile 11 ay arasındaki 3046 çocuğun katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, pnömoni insidansı üzerinde D vitamini takviyesinin herhangi bir faydasının olmadığı tespit edildiği görüldü (Manaseki-Holland ve ark. 2012). Hindistan' da 100 çocukla 8 ay boyunca yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; çocuklar 2 gruba ayrılmış ve D vitamini tedavileri düzenlenmiş. Oral D vitamininin (üç ayda bir 300.000 IU bolus doz), önemli ölçüde olmasa da beş yaşından küçük çocuklarda tekrarlayan pnömoninin önlenmesinde bazı yararlı etkileri olduğunu vurgulamıştır (Singh ve ark. 2019). D vitamini takviyesinin D vitamini düzeyine bakılmaksızın verilir verilmeyeceğine dair literatürde net bir tavsiye bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ASYE tanılı hastaların D vitamini düzeyi ile doğum mevsimi ve yatış mevsimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadık ($p>0,05$). Serum D vitamini seviyesi mevsimsel değişiklik gösterebilir; Avrupa ülkelerinde serum D vitamini seviyesi yaz aylarında en yüksek, kış aylarında ise en düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (Ovesen ve ark. 2003). Amerika'da yapılan bir çalışmada TKP' ler arasında en sık olan *S. pneumonia*'ya bağlı pnömoninin insidansının en yüksek kış mevsiminde olduğu saptanmış. Bunun sebebi olarak da bu çalışmada UV-B maruziyetinin kış mevsiminde azalmasını ve sonucunda D vitamini düzeyinin azalmasına bağlandığını gördük. Sonuç olarak bu çalışmada pnömonilerin kış mevsiminde D vitamini düzeyinin düşük olmasına bağlı olarak arttığı yorumunun yapıldığını gördük (White ve ark. 2009). Binbeşyüzsekseniki çocukla serum D vitamini konsantrasyonu ile pulmoner enfeksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada serum D vitamini düzeyinin kış mevsiminde başvuran hasta ve kontrollerde en düşük, yaz mevsiminde ise en yüksek düzeye ulaştığı görülmüştür. İlginç bir şekilde, bu mevsimsel değişikliğin ASYE'ler dahil enfeksiyonların mevsimsel olarak değişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Fakat bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi ASYE

geçiren hastalar ile kontrolleri arasında D vitamini düzeyi açısından mevsimlere göre anlamlı fark tespit edilmemiştir (Li ve ark. 2018).

Çalışmamızda ASYE nedeniyle yatan hasta ve kontrolleri arasında Hb düzeyi açısından da değerlendirme yaptık. Çalışmamızda ASYE sıklığı ve klinik ağırlığı açısından hasta ve kontrolleri arasında Hb düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulamadık ($p>0,05$). Literatürde ASYE ve Hb düzeyi ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Lübnan'da 100 ASYE tanılı yatarak tedavi alan hasta ve 100 ASYE tanısı olmayan ayaktan başvuru yapan hastalar arasında yapılan bir çalışmada; vakaların %32'sinde ve kontrollerin %16'sında anemi bulundu. Ortalama hemoglobin düzeyi, hasta ve kontrol grubu arasında sırasıyla 9.99 ± 0.62 gr/dl ve 11.99 ± 0.92 gr/dl idi ($p:0,01$) (Mourad ve ark. 2010). Bir çalışmada da 100 tane ASYE tanılı hasta ve 100 sağlıklı altı ay ile 5 yaş arasındaki çocuğun katıldığı bir çalışmada; vakaların %72'sinin ve kontrollerin %34'ünün anemik olduğu bulunmuş. Bu çalışmada ortalama Hb düzeyi vakalarda ve kontrollerde sırasıyla 9.2 ve 11.4 gr/dl bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma grubundaki toplam anemik çocukların %86'sında ve kontrol grubundaki çocukların %63'ünde demir eksikliği saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada anemi ve özellikle DEA ile ASYE sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Km ve ark. 2015). Nepal'de yapılan 100 ASYE tanılı hasta ve 100 ASYE olmayan kontrol grubu arasında retrospektif olarak yapılan bir çalışmada anemi ASYE için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (Shakya ve ark. 2018). Hindistan'da 5 yaş altı 220 çocukla yapılan prospektif bir çalışmada anemi; ağırlıklı olarak da DEAi, ASYE hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ve anemik hastaların ASYE'ye 4.6 kat daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Hussain ve ark. 2014).

Çalışmamızda sigara dumanına pasif maruziyet ile ASYE klinik ağırlığı açısından anlamlı fark bulamadık. Kontrol grubumuzdaki hastaların sigara maruziyeti ile ilgili kayıtları mevcut olmadığı için iki grup arasında karşılaştırma yapamadık. Sigaraya pasif maruziyet (pasif içicilik) hem çocuklarda hem de yetişkinlerde solunum yolu hastalıkları için yaygın, önemli ve önlenbilir bir risk faktörüdür. Toplumda pasif içiciliğin azaltılmasının solunum sağlığı üzerinde büyük bir olumlu etkisi olacağı da birçok çalışmada ortaya koyulmuştur (Vanker ve ark. 2017).

Çalışmamızda ASYE nedeniyle yatan hastaların ailelerin %82'sinin eğitim durumu lise ve ortaokul düzeyindeydi. Hastalarımızın sosyoekonomik düzey verisine ulaşabildiğimiz büyük çoğunluğunun ebeveynlerinden sadece bir tanesi çalışıyordu ve sosyoekonomik düzeyi düşüktü. Literatürde de çalışmalarda D vitamini seviyesi sosyoekonomik durumu yüksek olan ailelerin çocuklarında daha yüksek saptanmaktadır (Roth ve ark. 2010; Grant ve ark. 2011; Akeredolu ve ark. 2021).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; ASYE tanılı hastaları retrospektif olarak tespit etmemiz nedeniyle D vitamini düzeyi ölçülen hasta sayısı azdı. Daha geniş çaplı hasta popülasyonu ile daha doğru verilere ulaşabileceğimizi düşünüyoruz. Verilerimizin retrospektif hasta dosya kayıtlarından elde edilmesi nedeniyle verilerde eksiklikler (hastaların güneşe maruziyeti, evin ısınma durumu, evde kalabalık yaşam olup olmadığı vb.) mevcuttu. Kayıtlı olan verilerde de eksikler mevcuttu. Ayrıca kontrol grubundan kan alınmadığı için hasta ve kontrol grubu arasında daha geniş çaplı laboratuvar değerleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız ASYE tanılı çocuklar ile yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızın asıl amacı ASYE geçiren hastaların D vitamini düzeyi ve Hb düzeyini değerlendirmek idi. Hasta grupta sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı D vitamini düşüklüğü olduğu gösterilmiştir. Ancak Hb düşüklüğü ile ASYE geçirilmesi açısından anlamlı istatistiksel veri gösteremedik. Bu nedenle tüm çocukların sağlıklı çocuk izlem sırasında D vitamini profilaksisi açısından dikkatli takip ve tedavisinin verilmesi gerekmektedir. ASYE'yi önlemek ve ASYE olduktan sonra da olumsuz klinik durumlarla karşılaşmamak için hastaların D vitamini eksikliğinin tedavisinin yararlı olacağı kanaatindeyiz. Sonuçlarımızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Ancak bu konuda uzun süreli ve daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Hasta grubu olarak alınan ASYE tanılı 82 çocuk 55'İ (%67,1) erkek, 27'si (%32,9) kız ve yaş ortalamaları $13,32 \pm 5,51$ aydı. Kontrol grubu olarak alınan 84 sağlıklı çocuğun 38'i (%45,2) erkek ve 46'sı (%54,8) kız ve yaş ortalamaları $14,94 \pm 7,55$ aydı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

2. Hasta ve kontrol grubunun boy ve kilo persentil değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

3. Hasta grubundaki hastaların tamamında başvurularında ateş vardı. Hastalarda en sık hafif (%45,1) solunum sıkıntısı, daha az bir kısmında orta (%30,5) ve ağır (%24,4) solunum sıkıntısı vardı. Hastaların %82,9'unda oskültasyonda dinleme bulgusu, %48,8'inde retraksiyon mevcuttu.

4. Hastaların 49'unda (%59,8) lökosit yüksekliği varken geri kalanların lökosit seviyeleri normaldi. Hastaların 80 tanesinde (%97,6) nötrofil yüksek ve 2 hastada (%2,4) düşüktü. Hastaların 72'sinde (%87,8) lenfosit sayısı normal iken 10'unda (%12,2) hastada düşüktü. CRP yüksekliği çalışma grubundaki hastalardan 46'sında (%56,8) saptandı. ESH hastaların 30'unda (%36,5) 20 mm/sa üzerinde tespit edilirken, 33'ünde (%40,2) hastada 20 mm/sa den düşük olduğu görüldü. Hastalarımızın 19'unda (%23,3) ESH verisine ulaşılamadı. Kontrol grubunda kan tetkikleri alınmadığı için hasta ve kontrol grubu arasında bir kıyaslama yapılamamıştır.

5. Hasta grubunda D vitamini düzeylerine göre hastane yatışlarında aldıkları tedaviler; steroid alma, bronkodilatör kullanımı, antibiyotik başlanması ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

6. Hasta grubu ile kontrole grubunun D vitamini düzeylerinin ortalaması ve ayrı ayrı düzeylerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı hastalarda D vitamini düşük bulundu ($p < 0,05$).

7. Hasta grubunda D vitamini verisi olan çocuklarda; D vitamini profilaksisi alan hastalarda almayanlara göre D vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek

ölçüldü ($p < 0,05$). Bu sonuçlar D vitamini profilaksi başlanması ve kullanımının önemini gösterdi. Bu nedenle ASYE tanılı hastaların klinik takipleri sırasında D vitamini düzeyi açısından tetkik ve tedavi edilmesi açısından dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz.

8. Hasta grubunda ASYE ağır geçiren hastaların D vitamini düzeyine göre değerlendirme yapıldı. D vitamini düşük ve normal olanlar arasında ASYE klinik ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

9. Hasta grubunda hastane yatış süreleri arasında D vitamini düzeyi düşük olanlarla normal olanlar arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$).

10. Hasta ve kontrol grubunun Hb düzeyleri ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

11. Hasta grubunda ASYE kliniğini ağır geçiren hastaların Hb değerlerine göre değerlendirilme yapıldı, ASYE klinik ağırlığı ile Hb değeri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

12. Hasta grubundaki hastaların anne sütü alımına göre ASYE klinik ağırlığı değerlendirildi, istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

13. Hasta grubunda D vitamini verisi olanların anne sütü alma durumları karşılaştırıldı. Hasta grubunda D vitamini düzeyi ile anne sütü alımı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

14. Hasta grubundaki hastaların evlerinde sigara maruziyetinin olup olmamasına göre ASYE klinik ağırlığı değerlendirildi; sigara maruziyeti olan ile olmayanlar arasında klinik anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$).

15. Hastaların anne-baba eğitim düzeyinin (sırayla; %91,3-81,8) ortaokul ve lise mezunu olduğunu tespit ettik.

16. Hasta ve kontrol grubu, ASYE geçirme sıklığı açısından hem hemoglobin hem D vitamini düzeyi karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ASYE geçirme sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$).

17. Çalışmamızda olduğu gibi ASYE ile hem Hb hem de D vitamini beraber değerlendiren benzer, çocuklarda kısıtlı sayıda çalışmaya rastladığımızdan verilerimizin literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

- Açoğlu EA, Zorlu P, Oğuz MM, Karacan CD. Çocuklarda subklinik D vitamini eksikliğinin akut alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimine etkisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2019; 13(6): 442-6.
- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4(2): 80-90.
- Adegbola RA, DeAntonio R, Hill PC, Roca A, Usuf E, Hoet B et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(8): e103293.
- Akeredolu FD, Akuse RM, Mado SM, Yusuf R. Relationship between serum vitamin D levels and acute pneumonia in children aged 1-59 months in Nigeria. *J Trop Pediatr.* 2021; 67(1): fmaa101.
- Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules.* 2021; 11(11): 1624.
- Avşar E, şahiner DL. D vitaminine genel bir bakış. *Akdeniz Tıp Dergisi.* 2020; 6(2): 168-74.
- Awasthi S, Agarwal G, Singh J, Kabra KS, Pillai RM, Singhi S et al. Effectiveness of 3-day amoxicillin vs. 5-day co-trimoxazole in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months of age: a multi-centric open labeled trial. *J Trop Pediatr.* 2008; 54(6): 382-9.
- Baggett HC, Watson NL, Deloria Knoll M, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL et al. Density of upper respiratory colonization with *streptococcus pneumoniae* and its role in the diagnosis of pneumococcal pneumonia among children aged <5 years in the PERCH study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(suppl_3): S317-s27.

- Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010; 126(5): 1040-50.
- Barson WJ. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology [Internet]. Kaplan SL section editor. Philadelphia: Walters Kluwer; [updated 2022 March 14; cited 2022 Semp 24]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology?search=pneumonia-in-children-epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Bikle DD. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Herder WW, Dhatariya K et al, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com: 2000.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014; 21(3): 319-29.
- Bouillon R. Vitamin D: Photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: Degroot, L., Jameson, J.L. and Burger, H.G. *Endocrinology*, 3rd ed. WB Saunders: Philadelphia; 2001: p.1009-1028.
- Boursiani C, Tsoia M, Koumanidou C, Malagari A, Vakaki M, Karapostolakis G et al. Lung ultrasound as first-line examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Emerg Care*. 2017; 33(1): 62-6.
- Boyd K. Back to the Basics: Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatr Ann*. 2017; 46(7): e257-e61.
- Börekçi NÖ. D Vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2019; 10(1): 35-42.

- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(7): 617-30.
- Büyükşahin HN, Özçelik U. Akut bronşiyolit. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2021; 54(3): 479-86.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6 Suppl): 1710s-6s.
- Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020; 287(2): 153-70.
- Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev*. 2013; 89 Suppl 3: S49-52.
- Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16(4): 267-75.
- Celep G, Durmaz Z. Bir halk sağlığı sorunu: çocuk sağlığı izleminde D vitamini. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2021; 14(1): 63-70.
- Celep G, Durmaz Z. çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi: tek merkez deneyimi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021; 13: 16-29.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(5): 820-5.
- Courtoy I, Lande AE, Turner RB. Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia. *Clin Pediatr (Phila)*. 1989; 28(6): 261-4.

- Çil MK, Gündeşlioğlu ÖÖ, Çay Ü, Sönmez G, Ok ZO, Kocatepe DG et al. pnömoni tanısı ile hastanede izlenen çocuk hastaların demografik, klinik, radyolojik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2022; 16(2): 95-104.
- Dal NE, İşlekel H. İmmünomodülatör ve antioksidan bir molekül olarak D vitamini: D vitamini eksikliği ve sistemik skleroz ilişkisi. *Turkish Journal of Immunology*. 2019; 7(1), 57-68.
- Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE et al. Bronchiolitis. *Lancet*. 2022; 400(10349): 392-406.
- Dean P, Florin TA. Factors associated with pneumonia severity in children: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(4): 323-34.
- Demir E, Kara A, İnce E, Kiper N, Kuyucu N, Karaböcüoğlu M. et al. Türk toraks derneği çocuklarda hastanede gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009: 3-12.
- Dogan M, Erol M, Cesur Y, Yuca SA, Doğan Z. The effect of 25-hydroxyvitamin D3 on the immune system. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(10): 929-35.
- Doğan E, Sevinç N. Türkiye’de Batı Karadeniz bölgesindeki çocukların D vitamini düzeyleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2021; 14(1): 1-10.
- Durmuş U, Adak FA, Öncel S. Çocuklarda pnömoni. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2008; 2(4): 167-74.
- Edfeldt K, Liu PT, Chun R, Fabri M, Schenk M, Wheelwright M. et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(52): 22593-8.
- Erickson EN, Bhakta RT, Mendez MD Pediatric Bronchiolitis. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ; 2022.

- Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 1996; 5: 249-59.
- Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AM, Patel H et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(6): Cd004878: 1-175.
- Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, Leinonen M, Campbell H, Whittle HC et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children= I. Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(1): 33-41.
- Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, Tamaki H, Kishaba T. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2014; 14(534):1-25.
- Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane database of systematic reviews.* 2014; (6): CD001266.
- Garg D, Bhalla K, Nanda S, Gupta A, Mehra S. Vitamin D status in children with community acquired pneumonia and its association with severity: a hospital-based study. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021 Apr 12.
- Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hers AL, Newland JG, Metjian TA et al. Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34(12): 1252-8.
- Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2000; 43: 3-13.
- Grant CC, Wall CR, Gibbons MJ, Morton SM, Santosham M, Black RE. Child nutrition and lower respiratory tract disease burden in New Zealand: a global context for a national perspective. *J Paediatr Child Health.* 2011; 47(8): 497-504.

- Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflammation and Allergy Drug Targets*. 2013; 12(4): 239-45.
- Guo LY, Li W, Cheng XF, Li HR, Sun CR, Guo J et al. Relationship between vitamin D status and viral pneumonia in children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2017; 30(2): 86-91.
- Gupta S, Lodha R, Kabra S. Antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia in children. *Current Infectious Disease Reports*. 2018; 20(11): 47.
- Gür E, Yildiz I, Celkan T, Can G, Akkuş S, Arvas A et al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. *J Trop Pediatr*. 2005; 51(6): 346-50.
- Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol*. 2008; 181(10): 7090-9.
- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children= update 2011. *Thorax*. 2011; 66 Suppl 2: ii1-23.
- Haugen J, Chandyo RK, Brokstad KA, Mathisen M, Ulak M, Basnet S et al. Cytokine concentrations in plasma from children with severe and non-severe community acquired pneumonia. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138978.
- Hervás D, Reina J, Yañez A, Del Valle J, Figuerola J, Hervás J. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children= differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012; 31(8): 1975-81.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266-81.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911-30.

- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1153-8.
- Hussain SQ, Ashraf M, Wani JG, Ahmed J. Low hemoglobin level a risk factor for acute lower respiratory tract infections (ALRTI) in children. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(4): Pc01-3.
- Iroh Tam PY. Approach to common bacterial infections: community-acquired pneumonia. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(2): 437-53.
- Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood culture in evaluation of pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Hosp Pediatr.* 2015; 5(6): 324-36.
- Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children= a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct.* 2017; 47(1): 77-84.
- Jayaweera J, Reyes M, Joseph A. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 12637.
- Jaybhaye AP, Sangle AL, Ugra D, Chittal RY. A Hospital-based study of vitamin d levels in children with recurrent respiratory infections. *Cureus.* 2022; 14(8): e27864.
- Jones G. 100 years of vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections.* 2022; 11(4): 1-21.
- Kelly MS, Sandora TJ. Community Acquired Pneumonia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics.* 21th ed. Phiedelphia: Elsevier; 2020. p. 2088-94.
- Km R, Gupta V, Ahmad S, Ranhotra S, Issrani R, Prabhu N. Assessment of anemia as a risk factor for acute lower respiratory tract infections in children= a case-control study. *International Journal of Clinical Pediatrics.* 2015; 4(2-3): 149-53.

- Kocabaş E, Ersöz D, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D et al. Türk Toraks Derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk Toraks Dergisi. 2009; 10(3): 1-26.
- Koçak R, Alparslan ZN, Ağridağ G, Başlamisli F, Aksungur PD, Koltaş S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. Eur J Epidemiol. 1995; 11(2): 181-4.
- Le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children—a changing spectrum of disease. Pediatric radiology. 2017; 47(11): 1392-8.
- Leung AK, Wong AH, Hon KL. Community-acquired pneumonia in children. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. 2018; 12(2): 136-44.
- Li W, Cheng X, Guo L, Li H, Sun C, Cui X et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and pulmonary infection in children. Medicine (Baltimore). 2018; 97(1): e9060.
- Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. J Cell Biochem. 2003; 88(2): 327-31.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006; 311(5768): 1770-3.
- Liyanage G, Kaneshapillai A, Kanthasamy S. Serum vitamin D level and risk of community-acquired pneumonia: a case-control study. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2021; 2021(2157337):1-6.
- Lleo MM, Ghidini V, Tafi MC, Castellani F, Trento I, Boaretti M. Detecting the presence of bacterial DNA by PCR can be useful in diagnosing culture-negative cases of infection, especially in patients with suspected infection and antibiotic therapy. FEMS Microbiol Lett. 2014; 354(2): 153-60.

- Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9824): 1419-27.
- Mardian Y, Menur Naysilla A, Lokida D, Farida H, Aman AT, Karyana M et al. Approach to identifying causative pathogens of community-acquired pneumonia in children using culture, molecular, and serology tests. *Front Pediatr*. 2021; 9(629318):1-6.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia CF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356(i6583): 1-14.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 429-37.
- Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016; 374(1): 62-72.
- Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(9): 685-98.
- Moradi-Lakeh M, El Bcheraoui C, Charara R, Khalil I, Afshin A, Kassebaum NJ. Burden of lower respiratory infections in the Eastern Mediterranean Region between 1990 and 2015: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. *Int J Public Health*. 2018; 63 (Suppl 1): 97-108.
- Mourad S, Rajab M, Alameddine A, Fares M, Ziade F, Merhi BA. Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children. *N Am J Med Sci*. 2010; 2(10): 461-6.
- Mulholland K, Margolis P, Mason K, Gove S., McCaul F., Parker S. et al. Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study. The WHO Young Infants Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(10 Suppl): S17-22.

- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005; 26(5): 662-87.
- Nanta N, Natesirinilkul R, Kittisakmontri K, Chimnuan K, Manowong S, Suanta S et al. Screening for iron deficiency anemia in infants in a thalassemia-endemic region. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021; 43(1): e11-e4.
- Nemere I, Farach-Carson MC. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 248(3): 443-9.
- Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 7(4): 280-93.
- O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health.* 2019; 55(1): 42-53.
- 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): 373-8.
- Oktaria V, Triasih R, Graham SM, Bines JE, Soenarto Y, Clarke MW et al. Vitamin D deficiency and severity of pneumonia in Indonesian children. *PLoS One.* 2021; 16(7): e0254488.
- Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr.* 2001; 131(2s-2): 616-35.
- Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician.* 2004; 70(5): 899-908.
- Osvold EC, Clarke JR. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Archives of disease in childhood-education and practice.* 2016; 101(1): 46-8.

- Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62(4): 813-21.
- Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars.* 2015; 50(1): 11-9.
- Özdoğan S. Çocuklarda toplum kökenli pnömoniye yaklaşımlar: amerikan çocuk enfeksiyon derneği rehberi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.* 2015; 49(3): 163.
- Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, Glode MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis.* 1984; 3(1): 14-9.
- Park DE, Baggett HC, Howie SRC et al. Colonization density of the upper respiratory tract as a predictor of pneumonia-haemophilus influenzae, moraxella catarrhalis, staphylococcus aureus, and pneumocystis jirovecii. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(suppl_3): S328-s36.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021; 397(10270): 233-48.
- Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Blood.* 2005; 106(10): 3490-7.
- Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014; 35(12): 519-30.
- Posten S, Reed J. Pediatric community acquired pneumonia. *South Dakota medicine.* 2017; 70(12): 557-61.
- Qazi S, Aboubaker S, MacLean R, Fontaine O, Mantel C, Goodman T. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025: Development the integrated

- global action plan for pneumonia and diarrhoea (GAPPD). *Arch Dis Child*. 2013; 100 (suppl 1), 23–28.
- Qin Q, Shen KL. Community-acquired pneumonia and its complications. *Indian J Pediatr*. 2015; 82(8): 745-51.
- Piedra, PA., Stark, AR. Patient education: Bronchiolitis and RSV in infants and children (Beyond theBasics) [Internet]. Edward MS. section editor. Philadelphia: Walters Kluwer; (updated 2021 Oct 07, cited 2022 Semp 11). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-and-rsv-in-infants-and-children-beyond-the-basics>
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadowski AM et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134(5): e1474-e502.
- Ren J, Sun B, Miao P, Feng X. Correlation between serum vitamin D level and severity of community acquired pneumonia in young children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013; 15(7): 519-21.
- Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(2): 297-9.
- Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010; 99(3): 389-93.
- Rothman JA. Iron deficiency anemia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JSt, Schor N, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21th edition. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2522-5.

- Ruan Z, Qi J, Qian ZM, Zhou M, Yang Y, Zhang S. Disease burden and attributable risk factors of respiratory infections in China from 1990 to 2019. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021; 11: 100153.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5): 408-16.
- Sarhan TS, Elrifai A. Serum level of vitamin D as a predictor for severity and outcome of pneumonia. *Clin Nutr.* 2021; 40(4): 2389-93.
- Shakya H, Singh S, Lakhey A. Anemia as a risk factor for acute lower respiratory tract infection in children below five years of age. *Nep. Med. J.* 2018; 1(1): 5-8.
- Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015; 5(2): 020416.
- Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2019; 40(11): 568-74.
- Sinaniotis CA, Sinaniotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(3): 218-25.
- Singh N, Kamble D, Mahantshetti NS. Effect of Vitamin D supplementation in the prevention of recurrent pneumonia in under-five children. *Indian J Pediatr.* 2019; 86(12): 1105-11.
- Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006; 368(9532): 312-22.
- Song P, Theodoratou E, Li X, Liu L, Chu Y, Black RE et al. Causes of death in children younger than five years in China in 2015: an updated analysis. *J Glob Health.* 2016; 6(2): 1-20.

- Tramper-Stranders GA. Childhood community-acquired pneumonia: a review of etiology- and antimicrobial treatment studies. *Paediatr Respir Rev.* 2018; 26: 41-8.
- Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(11): 1191-1210.
- Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr.* 1987; 111(2): 194-200.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, (2005 Mayıs 20), D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı; <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste>
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, [Internet]. (2011 Mayıs 9), Gebelere D Vitamini Desteği Programı; <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>
- Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ulusal Tedavi Klavuzu, [Internet] (2011); <http://www.thd.org.tr/thddata/books/94/bolum-ii-cocuklarda-demir-eksikligi-anemisi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>
- Ünal T, Çayır A, Kaya A, Özkan B. Serum 25 (OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür? *Dicle Tıp Dergisi.* 2012; 39(4): 531-5.
- Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11(8): 661-73.
- Varkal MA, Yıldız İ, Ünüver E. Up-to date approach to acute bronchiolitis. *İst Tıp Fak Derg.* 2016; 79(2): 85-9.

- Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013; 381(9875): 1405-16.
- Ward RJ, Crichton RR, Taylor DL, Della Corte L, Srai SK, Dexter DT. Iron and the immune system. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011; 118(3): 315-28.
- White AN, Ng V, Spain CV, Johnson CC, Kinlin LM, Fisman DN. Let the sun shine in: effects of ultraviolet radiation on invasive pneumococcal disease risk in Philadelphia, Pennsylvania. *BMC Infect Dis*. 2009; 9(196): 1-16.
- World Health Organization. Pneumonia in children [Internet]. (2022 Nov 11). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- Yakarış AB, Öner C, Şimşek EE, Çetin H. Çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran çocuklarda D vitamini eksikliği sıklığının belirlenmesi: Hastane tabanlı bir çalışma. *Jour Turk Fam Phy*. 2022; 13(1): 12-20.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 12(12): 1-50.
- Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(38): e17252
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003; 89(5): 552-72.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92(1): 39-48.
- Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients*. 2010; 2(4): 408-25.