

Çocuklarda Subklinik D Vitamini Eksikliğinin Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Gelişimine Etkisi

The Effect of Subclinical Vitamin D Deficiency on Acute Lower Respiratory Tract Infection in Children

Esmâ ALTINEL AÇOĞLU, Pelin ZORLU, Melahat Melek OĞUZ, Can Demir KARACAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Dünya genelinde, akut alt solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağının en sık ölüm nedenlerinden biridir. D vitamini immünmodulator bir moleküldür. Düşük serum D vitamini düzeyi, artmış akut alt solunum yolu enfeksiyon riski ile ilişkili olabilir. Çalışmada, hastanede yatan çocuklarda D vitamini eksikliği ile akut alt solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişki değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Ocak 2016-Nisan 2017 tarihlerinde, 1-6 yaş arasındaki, 26 hasta ve 26 kontrol grubu olmak üzere toplam 52 çocuk üzerinde yapıldı. Dışlama kriterleri; tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, akciğer tüberkülozu, aspirasyon pnömonisi, kalp anomalisi, prematürite, nörolojik hastalık veya diğer kronik hastalıklar ve rikets idi. Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama serum 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre ortalama 25(OH)D düzeyleri anlamlı derecede daha düşük idi (Sırasıyla 19.76 ± 10 ng/ml ve 29.42 ± 14 ng/ml; $p=0.009$). 25(OH)D düzeyi, hasta grubunda %65 (n:17), kontrol grubunda ise %15 (n:4) oranında ≤ 20 ng/ml saptandı. İki hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izlendi ve D vitamini düzeyleri ≤ 20 ng/ml idi.

Sonuç: Subklinik D vitamini eksikliği çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimi açısından önemli risk faktörüdür. Alt solunum yolu enfeksiyonu olgularında 25(OH)D vitamini düzeyleri bakılabilir. Serum 25(OH)D düzeyi ≤ 20 ng/ml ise D vitamini desteği düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: 25(OH)D, Çocuk, D vitamini, Solunum yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Globally, acute lower respiratory tract infection is one of the most important causes of childhood death. Vitamin D is an immunomodulatory molecule. Low serum vitamin D levels may be associated with an increased risk of acute lower respiratory tract infection. In the present study, the association between vitamin D deficiency and acute lower respiratory tract infection was evaluated in hospitalized children.

Material and Methods: This study was performed during January 2016-April 2017 with a total of 52 children consisting of 26 cases and 26 controls, aged between 1-6 years. Exclusion criteria were recurrent lower respiratory tract infection, pulmonary tuberculosis, aspiration pneumonia, cardiac anomaly, prematurity, neurological disease, rickets, and other chronic diseases. The control group consisted of healthy children with similar age and gender. The mean serum 25(OH)D concentration in the cases and controls was compared.

Results: The mean 25(OH)D level was significantly lower among acute lower respiratory tract infection cases than controls (19.76 ± 10 ng/ml and 29.42 ± 14 ng/ml, respectively; $p=0.009$). 25(OH)D levels were ≤ 20 ng/ml in 65% (n:17) of the patient group and 15% (n:4) of the controls. Two cases were admitted to the pediatric intensive care unit and their 25(OH)D levels were ≤ 20 ng/ml.

Conclusion: Subclinical vitamin D deficiency is a significant risk factor for acute lower respiratory tract infection in children. 25(OH)D levels may be explored in cases of lower respiratory tract infection. Vitamin D supplementation may be considered if the serum 25(OH)D level is ≤ 20 ng/ml.

Key Words: 25(OH)D, Child, Vitamin D, Respiratory tract infection

GİRİŞ

D vitamini eksikliğinin kemik metabolizması dışında çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler gibi birçok hastalıkla ilişkisi olduğuna dair çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (1-3). D vitamini birçok hücre fonksiyonu, çoğalma, farklılaşma, apoptozis ve anjiogenezis ile ilgili 200'den fazla geni kontrol etmektedir (1,2,4,5). D vitamini reseptörlerinin makrofajlar, dendritik hücreler, aktive T ve B lenfositlerde varlığının saptanmasıyla birlikte D vitamini ve aktif metaboliti olan 1.25(OH)2D vitamininin immün yanıtındaki önemi de daha iyi bilinmektedir. 1.25(OH)2D vitamini, sitokin regülasyonunu doğrudan ve dolaylı olarak etkilemektedir (6). D vitamininin immünglobulin üretimine olan katkısı ise B hücrelerini direkt etkilemekten ziyade indirekt olarak T hücreleri üzerinden olmaktadır (7). D vitamini, monosit ve makrofajları uyarak katelisin ve β -defensin gibi viral ve bakteriyel solunum patojenlerine karşı da savunmada etkili olan antimikrobiyal peptitlerin üretimini artırmaktadır (8, 9).

Dünya genelinde 2010 yılında, ağır veya çok ağır akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) nedeniyle 5 yaş altındaki yaklaşık 15 milyon çocuğun hastaneye yattığı ve bir milyon çocuğun bu nedenle hayatını kaybettiği tespit edilmiştir (10,11). Son epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda yetersiz D vitamini düzeyi ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ilişki olduğunu göstermektedir (12-15). Bartley tarafından D vitamini eksikliğinde üst solunum yolu enfeksiyonlarının arttığı bildirilmiştir (16). D vitamini ile ASYE arasındaki ilişki ise ilk kez 1975 yılında Salimpour tarafından 200 riketsli çocukta %43 oranında ASYE görülmesi ile tespit edilmiştir (17). Riketsin eşlik etmediği ancak D vitamini eksikliği durumunda da ASYE'nin arttığını gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (12-15). Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı deri yoluyla D vitamini sentezlenme oranının en düşük olduğu kış aylarında pik yapmaktadır. Bu bilgiler ışığında D vitamini, immün yanıtın düzenlenmesinde ve çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının gelişmesinde önemli bir faktör olarak düşünülebilir (18). 25(OH) D, D vitamininin dolaşımdaki başlıca formu olup vücuttaki D vitamin durumunu belirlemek açısından anlamlı bir belirteç olarak kullanılabilir (1). Bu çalışmada, rikets eşlik etmeyen ve ASYE tanısı ile hastaneye yatan çocuklarda D vitamin düzeyi ile ASYE gelişmesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında, ASYE tanısıyla hastaneye yatırılan, 1-6 yaş arası 26 hasta ve 26 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 52 çocuk alındı. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, tüberküloz, aspirasyon pnömonisi, prematürite, nörolojik hastalık, konjenital kalp hastalığı, bilinen kronik hastalığı olan ve rikets saptanan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Ülkemizde 12 aya kadar olan çocuklarda günlük 400 IU D vitamini profilaksisi uygulanması

nedeniyle bir yaş altı çocuklar çalışmaya alınmadı. Daha önce yapılan benzer çalışmalar baz alınarak yapılan örneklem büyüklüğü hesaplamasıyla %80 güvenilirlik ve %5 hata payı ile 26 hasta ve 26 kontrol grubunun çalışma için yeterli olacağı belirlendi (13, 14, 19).

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri son iki hafta içerisinde gelişen öksürük, ateş, solunum sıkıntısı, hızlı nefes alma olarak kabul edildi. Hızlı nefes alma Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerinde yer alan bir yaş üzeri çocuklarda 40/dk'dan, ≥ 5 yaş üzeri çocuklarda ise 30/dk'dan yüksek olarak tanımlandı (20). Vücut sıcaklığı timpanik termometre ile ölçüldü ve $>37.8^{\circ}\text{C}$ olan çocuklar ateşli kabul edildi (21). C reaktif protein (CRP) 0-4 mg/L normal kabul edildi. Fizik muayenede oksijen saturasyonları, subkostal, interkostal, suprasternal çekilmesi, burun kanadı solunumu, santral siyanozu olan hastalar ve akciğer grafi bulguları kaydedildi. Akciğer dinleme bulguları ral, ronküs, ekspiryum uzaması olarak belirtildi. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan serum 25(OH)D vitamin düzeyleri çalışıldı. 25(OH)D vitamini venöz kan örneklerinden API 3200 (Applied Biosystem-Sciex, Concord, Kanada, L4K4V8) kullanılarak tandem kütle spektrometre (LC-MS/MS) yöntemi ile çalışıldı. 25(OH)D vitamin düzeyleri <12 ng/mL eksiklik, 12-20ng/mL yetersizlik, > 20 ng/mL normal olarak sınıflandı (22).

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Science, Inc.; Chicago, IL, ABD) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Sayısal verilerde ikili bağımsız grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 26 hasta (16 kız, 10 erkek), 26 kontrol (15 kız, 11 erkek) olmak üzere toplam 52 çocuk alındı. Ortalama yaş hasta grubunda 32.07 ± 16.2 ay (14-77 ay), kontrol grubunda 29.73 ± 18.1 ay (12-57 ay)'dı. Her iki grupta yaş ve cinsiyet açısından farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Hasta grubunun tamamında başvuru sırasında öksürük şikayeti varken, %73'ünde ateş, %23'ünde nefes almada güçlük, %19'unda hızlı nefes alma, %23'ünde hışıltı, %4'ünde dudaklarda morarma şikayeti vardı. Fizik muayenede %96'sında takipne, %76'sında retraksiyon (subkostal, interkostal, suprasternal), %76'sında ekspiryum uzunluğu, %73'ünde ronküs, %65'inde krepitan ral saptandı. Hastaların %23'ünde lökositoz, %84'ünde CRP pozitif bulundu. Hasta grubunun şikayet, fizik muayene, laboratuvar ve akciğer grafi bulguları Tablo I'de gösterilmiştir.

Ortalama 25(OH)D vitamin düzeyleri hasta grubunda 19.76 ± 10 ng/ml (Median:20, IQR:12,7-28.2) iken kontrol grubunda 29.42 ± 14 ng/ml (Median:27, IQR:19.5-32.2) olup iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,009). Tüm hastaların serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri normal idi. Hasta grubunda D vitamini eksikliği %19 (n:5), D vitamini yetersizliği %46 (n:12), normal D vitamini düzeyi %35 (n:9) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise D vitamini eksikliği saptanmazken D vitamini yetersizliği %15 (n:4), normal D vitamini düzeyi %85 (n:22) oranında saptandı. Çalışmaya alınan tüm çocukların %36'sında D vitamini normalin altında idi. Tablo II'de hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tüm hastalar yatırılarak tedavi edildi. İki hastada yoğun bakım gereksinimi oldu ve yüksek basınçlı nazal kanul ile solunum desteği yapıldı. Yoğum bakıma yatırılan hastaların biri 33 aylık kız hasta ve D vitamini düzeyi 5 ng/ml, diğeri ise 15 aylık kız hasta olup D vitamini düzeyi 20 ng/ml'di. Tüm hastalar şifa ile taburcu edildi. D vitamini düzeyi \leq 20 ng/ml saptanan çocuklara taburcu edilirken D vitamini tedavisi planlandı.

TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları dünya genelinde 5 yaş altı çocuklarda en sık ölüm nedenlerinden biri olmaya devam

Tablo I: Hasta grubunun şikayet, fizik muayene ve laboratuvar bulguları.

n=26	Var n(%)	Yok n(%)
Şikayet		
Öksürük	26 (100)	-
Ateş	19 (73)	7 (27)
Nefes almada güçlük	6 (23)	20 (77)
Hızlı nefes alma	5 (19)	21 (81)
Hışiltı	6 (23)	20 (77)
Dudaklarda morarma	1 (4)	25 (96)
Fizik muayene		
Takipne	25 (96)	1 (4)
SpO ₂ >92	20 (77)	6 (23)
Ral	17 (65)	9 (35)
Ronküs	19 (73)	7 (27)
Ekspiryum uzunluğu	20 (77)	6 (23)
Retraksiyon	20 (77)	6 (23)
Laboratuvar		
Lökositoz	6 (23)	20 (76)
CRP >4 mg/L	19 (73)	7 (27)
Akciğer grafi bulguları		
Havalanma artışı	12 (46)	14 (54)
Konsolidasyon	22 (85)	4 (15)
Atelektazi	1 (4)	25 (96)
Plevral efüzyon	1 (4)	25 (96)

Tablo II: Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeylerine göre sınıflaması.

Çalışma grubu	D vitamini eksikliği <12 ng/mL n (%)	D vitamini yetersizliği 12-20 ng/mL n (%)	Normal D vitamini >20 ng/mL n (%)	p
Hasta grubu (n=26)	5 (19)	12 (46)	9 (35)	0.009
Kontrol grubu (n=26)	-	4 (15)	22 (85)	

etmektedir (11). Konjenital kalp hastalığı, nörolojik hastalıklar, astım, kistik fibrozis gibi birçok hastalık ASYE gelişmesinde önemli risk faktörüdür (23,24). Kronik hastalığı bulunmayan çocuklarda D vitamini eksikliğinin ASYE gelişmesi ya da hastalığın daha ağır geçirilmesi ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (12,14,25).

Bangladeş'te yapılan, 1-18 aylık ASYE tanısıyla hastaneye yatırılan 25 hastanın 25(OH)D vitamini düzeyleri ile Hindistan'da 5 yaş altı ağır akut ASYE tanısıyla izlenen 80 hastanın 25(OH)D vitamini düzeyleri kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (12,14). Ülkemizden Dinlen ve ark. (26) çalışmasında 30 yenidoğanda ASYE gelişmesi ile 25(OH)D vitamini düşüklüğü arasında ilişki olduğu görülmüştür. Kanada'da Roth ve ark. (27) yaptığı çalışmada ise 1-25 ay arası %81'inde Respiratuar sinsiyal virüsün etken olduğu 64 akut ASYE olgusunun hastaneye yatış oranları ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Kontrol ve ASYE grubunun ortalama D vitamini düzeyleri 30 ng/ml ile aynı oranda ve yeterli düzeyde bulunmuştur. Bunun sebebi Kanada'da yapılan bu çalışmada, günlük 400 IU D vitamini desteği verilen süt çocuklarının da çalışma grubuna alınmış olması olabilir.

Şişmanlar ve ark. (19) çalışmasında 6 ay-5 yaş arası 63 ASYE hastasının %51'i ayaktan, %49'u hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş ve 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ASYE gelişmesi arasında ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte kontrol grubunu da içeren toplam 122 çocuğun %47'sinde 25(OH)D vitamini normalin altında saptanmış olması D vitamini eksikliğinin ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, kronik hastalığı ve rikets bulgusu olmayan, öncesinde sağlıklı olan 1-6 yaş arası yatırılarak izlenen çocuklarda ilk kez gelişen ASYE durumunun D vitamini eksikliği ile ilişkisi değerlendirilmiş ve ASYE grubunda kontrol grubuna göre 25(OH)D vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu bulgular, yatan hastalarda ASYE kliniğinin ayaktan takip edilen hastalara göre daha ağır olması nedeniyle D vitamini eksikliğinin daha ağır klinik bulgularla ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamız aynı zamanda ülkemizde D vitamini profilaksisi uygulanan ilk bir yaş sonrası ASYE ve D vitamini ilişkisini inceleyen ve anlamlı farkın bulunduğu ilk çalışma özelliğindedir.

McNally ve ark. (25) çocuklarda ASYE gelişmesi ile 25(OH)D vitamini düzeyi arasında ilişki bulmazken aynı çalışmada hastaların yoğun bakım ihtiyacı ile 25(OH)D vitamini düşüklüğü arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda literatürdeki bu bilgiyi destekleyecek şekilde, yoğun bakım ihtiyacı olan iki hastadan birinde D vitamini eksikliği, diğerinde ise D vitamini

yetersizliği mevcut idi. Bununla birlikte, D vitamini yetersizliğinin akciğer enfeksiyonlarında yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olabileceğine dair çok merkezli ve kontrollü daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

D vitamini ile ASYE ilişkisine yönelik çalışmalar arttıkça ASYE tedavisine ilaveten D vitamini desteği gündeme gelmiştir. Manaseki-Holland ve ark. (28) pnömoni tanısıyla izlenen hastalara tek doz oral 100.000 IU D₃ (kolekalsiferol) desteği verdiklerinde iyileşme sürecinin değişmediğini ancak sonraki 90 gün içerisinde pnömoni tekrarlama sıklığının azaldığını saptamışlardır. Coudhary ve Gupta (29) çalışmasında ise 2 ay-5 yaş arası ağır pnömoni tanısıyla izlenen hastalara 5 gün süre ile oral D vitamini desteği yapılmış (≤ 1 yaş için 1000 IU, >1 yaş için 2000 IU) ve iyileşme sürecinin değişmediği görülmüştür. Moğolistan'da 744 okul çocuğu üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada ise günlük 300 IU D vitamini eklenmiş süt içen çocuklarda, D vitamini eklenmemiş süt içen çocuklara göre kış döneminde daha az ASYE geçirdikleri saptanmıştır (30). Çalışmamızda sadece ASYE ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış olup hastalara tedavi sürecinde D vitamini desteği yapılmamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalar arttıkça ASYE gelişmesini azaltmak amacıyla çocuklara hangi dozda ve ne kadar süre ile D vitamini desteği yapılması gerektiği daha iyi anlaşılacaktır.

SONUÇ

Çalışmamız, ülkemizde D vitamini profilaksisi uygulanan ilk bir yaş sonrası ASYE ve D vitamini ilişkisini inceleyen ve D vitamini eksikliği ile ASYE gelişimi arasında anlamlı ilişkinin bulunduğu ilk çalışma özelliğindedir. ASYE tanısıyla izlenen hastalarda D vitamini düzeyi bakılması, eksiklik saptanan hastalara D vitamini desteğinin yapılması ile tekrarlama riski azaltılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitamins & Hormones*. 86: Elsevier, 2011:1-21.
2. Kearns MD, Alvarez JA, Seidel N, Tangpricha V. Impact of vitamin D on infectious disease. *Am J Med Sci* 2015;349:245-62.
3. Balla B, Tóbiás B, Kosa J, Podani J, Horváth P, Nagy Z, et al. Vitamin D-neutralizing CYP24A1 expression, oncogenic mutation states and histological findings of human papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2015;38:313-21.
4. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009;65:106R-13R.
5. Lu M, Taylor BV, Körner H. Genomic effects of the vitamin D receptor: Potentially the link between vitamin D, immune cells, and multiple sclerosis. *Front Immunol* 2018;9:477.
6. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endoc Rev* 2008;29:726-76.
7. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:94-105.
8. Ali SR, McDevitt H. Does vitamin D supplementation prevent acute lower respiratory tract infections in children? *Arch Dis Child* 2015;100:892-5.
9. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis* 2015;15:487.
10. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: A systematic analysis. *Lancet* 2013;381:1380-90.
11. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-61.
12. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-7.
13. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473-7.
14. Roth D, Shah R, Black R, Baqui A. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99:389-93.
15. Larkin A, Lassetter J. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: Identification and treatment. *J Pediatr Health Care* 2014;28:572-82.
16. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010;124:465-9.
17. Salimpour R. Rickets in Tehran. Study of 200 cases. *Arch Dis Child* 1975;50:63-6.
18. Sacco RE, Nonnecke BJ, Palmer MV, Waters WR, Lippolis JD, Reinhardt TA. Differential expression of cytokines in response to respiratory syncytial virus infection of calves with high or low circulating 25-hydroxyvitamin D3. *PloS One* 2012;7:e33074.
19. Şişmanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö, Özkan S. Çocuklarda vitamin D düzeyinin alt solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkisi. *Türk Pediatr Ars* 2016;51:94-9.
20. The management of acute respiratory infections in children: Practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization, 1995.
21. Pursell E, While A, Coomber B. Tympanic thermometry-normal temperature and reliability. *Paediatr Nurs* 2009;21:40-3.
22. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr* 2016;85:83-106.
23. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Send to Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:190-4.
24. Çapanoğlu M, Zorlu P, Sarı E, Şenel S. Başlangıç süt çocukluğu döneminde olan tekrarlayan pnömoni nedenleri ve risk faktörlerinin ilk atak yaşı ve atak sıklığı üzerine etkisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2017;4:243-7.
25. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981-8.

26. Dinlen N, Zenciroğlu A, Beken S, Dursun A, Dilli D, Okumus N. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:928-32.
27. Roth D, Jones A, Prosser C, Robinson J, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:297-9.
28. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: A randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-55.
29. Choudhary N, Gupta P. Vitamin D supplementation for severe pneumonia-a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2012;49:449-54.
30. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:e561-7.