



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ GEÇİREN 5 YAŞ ALTI
ÇOCUKLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE HASTALIK
SEYRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Vafa GULİYEVA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Temmuz, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ GEÇİREN 5 YAŞ
ALTI ÇOCUKLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE
HASTALIK SEYRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Vafa GULİYEVA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Gülser Esen BESLİ

İSTANBUL
Temmuz, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Vafa GULİYEVA'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ GEÇİREN 5 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE HASTALIK SEYRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Gülsen Esen BESLİ

.....

İkinci Danışman:

Uzm. Dr. Emine Olcay YASA

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2019

Yazar Bildirimi

ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ GEÇİREN 5 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA
VİTAMİN D DÜZEYİ İLE HASTALIK SEYRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ isimli uzmanlık tezinde Dr. Vafa GULİYEVA

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içersinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2019

İmza:



- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Uzm. Dr. Gülser Esen BESLİ katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Vafa GÜLİYEV



Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Avrupa Anne Suütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her daim yol gösterici bir hoca olmasının yanısıra, her sıkıntıda destek olan ve her sevincimi paylaşan, benim için bir hocadan daha ötesini hissettiren değerli danışman hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Gülser Esen BESLİ'ye,

Çocuk İntaniye servisinde yatırılan hastaları takip etmemizi ve yardımını esirgemeyen Sn. Uzm. Dr. Emine Olcay YASA'ya,

Benim her daim yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Ekip şefleri ve Eğitim Sorumlularına, Baş Asistan ve Uzmanlarına,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize, Teşekkür ederim.

Dr. Vafa GÜLİYEVA
doktor_guliyeva@hotmail.com

Özet

ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ GEÇİREN 5 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA VİTAMİN D DÜZEYİ İLE HASTALIK SEYRİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ ve AMAÇ: D vitamini eksikliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde dünya çapında prevalansı yüksek olduğu bildirilen önemli bir halk sağlığı problemidir. Son yıllarda D vitamini eksikliği ile birçok enfeksiyon hastalıklarının, özellikle viral enfeksiyonların hastalık seyri ile ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, 5 yaş altı Rotavirüs gastroenteriti tanılı hastalarda D vitamini yetersizliğinin hastalık seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne 1 Eylül 2018 - 1 Mart 2019 tarihleri arasında 5 yaş altı rotavirüs gastroenteriti tanısı almış olan 28'i (%40) erkek ve 42'si (%60) kız olmak üzere toplam 70 hasta üzerinde ileriye dönük olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların 38'i (%55,1) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne yatış yapılarak izlenmiş, 32'i (%44,9) acil servisten taburcu edilmiştir. Çalışma grubu; D vitamini yetersizliği olan (serum 25-OH D Vitamin < 30 ng/mL, n=55) ve D vitamini düzeyi yeterli olan (serum 25-OH D Vitamin ≥ 30 ng/mL, n=15) hastalar demografik özellikleri, D vitamini profilaksisi, güncel D vitamini kullanımı, ilk 6 ayda beslenme öyküleri açısından karşılaştırılmıştır. Gastroenterit ağırlık derecesi Vesikari skorumla sistemi ile değerlendirilmiştir. Hastalık ağırlık derecesi ve seyri (Vesikari skoru, dehidratasyon derecesi, intravenöz sıvı (iv) tedavisi ihtiyacı, toplam diyare süresi, hastaneye yatış sıklığı ve süresi) ile D vitamini yetersizliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalığın ağırlık derecesini ve hastanede yatış süresini etkileyebilecek diğer olası etkenler (yaş, cinsiyet, ilk 6 ayda anne sütü ile beslenme durumu, rotavirus aşılama durumu, son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı) açısından da hastalar değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 70 hastanın son 1 ay içinde bakılmış olan ortalama serum 25-(OH) D vitamin düzeyi $24,7 \pm 14,1$ ng/ mL (6,5 - 94,5 ng/mL arasında) olarak saptanmıştır. Hastaların 55'inde (%78,6) serum 25-(OH) D vitamin düzeyi, yetersizlik sınırı olarak kabul edilen 30 ng /mL'nin altında saptanmıştır. Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile; cinsiyet, yaş, ilk 6 ayda D vitamini profilaksisi kullanımı ve ilk 6 ay sadece anne sütüyle beslenme arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak güncel D vitamini kullanan hastaların D vitamini düzeyi, kullanmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,04$, $p< 0,05$). D vitamini düzeyi ile hastalık ağırlık derecesi ve seyri arasındaki ilişki karşılaştırdığında; Vesikari skoru, dehidratasyon derecesi, iv sıvı tedavisi ihtiyacı, diyare süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak D vitamini düzeyi <30 ng/mL olan hastaların yatış oranının ve hastanede yatış süresinin, D vitamini düzeyi ≥ 30 ng/mL olan hastalardan anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,015$; $p=0,004$, $p<0,05$). D vitamini yetersizliğinin hastaneye yatış riskini yaklaşık 5 kat arttıran bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur (OR 5,18; %95 CI 1,33-10,54). Yine, D vitamini yetersizliği olan hastaların ortalama hastanede yatış süresi, D vitamini düzeyi normal olan hastalardan yaklaşık 1,7 kat uzun saptanmıştır ($p=0,004$, $p<0,05$). D Vitamin yetersizliğinin rotavirüs diyareli hastalarda hastanede yatış süresini uzatan bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur. İlk 6 ayda sadece anne sütü ile beslenmenin ise, diyare ve hastanede yatış süresini kısaltan bağımsız bir değişken olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ: Elde edilen sonuçlar ışığında bu çalışma; D vitamini yetersizliğinin rotavirüs kaynaklı diyaresi olan 5 yaş altı çocuklarda hastalık seyrini ağırlaştıran önlenabilir bir risk faktörü olabileceğini gösteren ilk çalışmadır. D Vitamini düzeyinin optimize edilmesi, çocuklarda rotavirüs gastroenteritine bağlı morbiditenin azaltılmasında etkili görünmektedir. Bu sonucun daha geniş serili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs gastroenteriti, D vitamini, hastalık seyri, ağırlık derecesi, Vesikari skoru

Abstract

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND DISEASE COURSE IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE WITH ROTAVIRUS GASTROENTERITIS

INTRODUCTION: Vitamin D deficiency is an important public health problem that is reported to have a high prevalence worldwide in both developed and developing countries. In recent years, vitamin D deficiency is associated with many infectious diseases, especially viral infections. The aim of this study was to investigate the effect of vitamin D deficiency on the disease course in patients with Rotavirus gastroenteritis.

MATERIAL and METHODS: The study included 28 male (40%) and 42 (60%) female patients under 5 years of age who were diagnosed with rotavirus gastroenteritis between September 1, 2018 and March 1, 2019. It was performed prospectively on 70 patients. Out of 70 children; 38 (55.1%) of the patients were admitted to hospital and followed up by the Pediatric Infectious Diseases service and 32 (44.9%) were discharged from the emergency department. Gastroenteritis severity was evaluated by Vesikari scoring system. Study group was subclassified into; Patients with vitamin D deficiency (serum 25-OH Vitamin D <30 ng / mL, $n = 55$) and patients with adequate vitamin D levels (serum 25-OH Vitamin D ≥ 30 ng / mL, $n = 15$). Demographic characteristics of patients including; age, sex, vitamin D prophylaxis, current vitamin D use, feeding history in first 6 months were compared between two groups. The relationship between disease severity and course (Vesikari score, degree of dehydration, need for intravenous fluid treatment, frequency and duration of hospitalization and diarrhea duration) was investigated. Patients were also evaluated in terms of other correlated factors (age, sex, breastfeeding status, rotavirus vaccination status, antibiotic use in the last 1 month) that could affect the severity of the disease and the duration of hospitalization.

RESULTS: The mean serum 25- (OH) D vitamin level of the 70 patients included in the study was 24.7 ± 14.1 ng / mL (between 6.5 and 94.5 ng / mL). 78, 6% of patients were found to have serum 25- (OH) vitamin D level below 30 ng / mL which is accepted as the limit of insufficiency. In our study, there was no relationship between vitamin D levels and sex, age, vitamin D prophylaxis and breastfeeding for the first 6 months of age, but a significant relationship was found between the current vitamin D use and the measured vitamin D level ($p > 0.05$, $p = 0.04$, respectively). When the relationship between vitamin D level and disease severity and course is compared; there was no significant difference in the degree of dehydration, Vesikari score, the need for IV fluid replacement, duration of vomiting and diarrhea ($p = 0,015$; $p = 0,004$, $p < 0,05$ respectively). In our study, it was found that vitamin D insufficiency increased the frequency of hospitalization 5 times and the result was found to be statistically significant ($p < 0,05$). The duration of hospitalization was affected positively by vitamin D deficiency and the use of antibiotics in the last 1 month period and negatively affected by breastfeeding status only in the first 6 months and this result was also statistically significant ($p < 0,05$). Although there was no significant relationship between vitamin D deficiency and breastmilk and nutrition, we found that breastmilk was an independent variable that shortened the duration of diarrhea.

CONCLUSION: In the light of the results obtained in this study; It is the first study to show that vitamin D deficiency may be a preventable risk factor that aggravates the disease course in children under 5 years of age with rotavirus-induced diarrhea. Optimizing vitamin D levels seems to be effective in reducing morbidity associated with rotavirus gastroenteritis in children. This result needs to be supported by larger series of studies.

Keywords: Rotavirus gastroenteritis, Vitamin D status, Disease course, Severity, Vesikari score

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKUT GASTROENTERİT	3
2.1.1 Patogenez	6
2.1.2 İshal Mekanizmaları	7
2.2 ROTAVİRÜS	9
2.2.1 Virüs Yapısı ve Özellikleri	9
2.2.2 Virüs Replikasyonu	11
2.2.3 Patogenez	11
2.2.4 Epidemiyoloji	13
2.2.4.1 Dünyadaki Epidemiyoloji	15
2.2.4.2 Türkiye'deki Epidemiyoloji	15
2.2.5 Klinik	16
2.2.6 Komplikasyonlar	16
2.2.7 Tanı ve Laboratuar Bulguları	17
2.2.7.1 Özgül Tanı Teknikleri	17
2.2.7.2 Elektron Mikroskopla (EM) Görüntüleme	18
2.2.8 Tedavi	19
2.2.8.1 Oral Rehidratasyon Tedavisi	19
2.2.9 Bağışıklık ve Korunma	22
2.3 D VİTAMİNİ	23
2.3.1 D vitamini Tarihçesi	23
2.3.2 D Vitamini Yapısı, Kaynağı ve Sentezi	24
2.3.3 D Vitamini Etki Mekanizması	26
2.3.4 D vitamini Metabolizması	28
2.4 D VİTAMİNİ ETKİLERİ	30
2.4.1 Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması	30
2.4.2 D vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri	31
2.4.2.1 D vitamininin Kazanılmış İmmuniteye Olan Etkileri	31
2.4.2.2 D vitamini'nin Doğal İmmunite Üzerindeki Etkileri:	33
2.4.2.3 D vitamini Düzeyi ve Gastrointestinal Sistem Arasındaki İlişki	33
2.5 D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ ve YETERSİZLİĞİ TANIMI	37
2.5.1 D Vitamini Tedavisi	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
4. BULGULAR	47

5. TARTIŞMA ve SONUÇ	55
5.1 TARTIŞMA	55
5.3 SONUÇ	61
Kaynaklar	63
EK A. Yatan Hasta Takip Formu	84
Ek B. Ayaktan Hasta Takip Formu	85
Ek C. Hasta Anamnez Formu	86
Ek D. Etik Kurul Onay Formu	87



Şekil Listesi

2.1:	Elektron mikroskopisinde rotavirusün tipik tekerlek şeklindeki görünümü	9
2.2:	Rotavirüs yapısı	10
2.3:	Dünyada rotavirus hastalık yükü	13
2.4:	Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastaneye yatış gerektiren ağır ishallerden sorumlu patojenlerin dağılımı	14
2.5:	Vitamin D2 ve D3'ün moleküler yapısı	25
2.6:	D vitamini Etki Mekanizması	28
2.7:	D Vitamini metabolizması	30
2.8:	İki grup arasında karşılaştırma	35
3.1:	Çalışmanın dizaynı	41
3.2:	Bristol dışkı skalası	42
4.1:	Hastaların D vitamini değerleri	49
4.2:	D vitamini düzeyine göre yatış süresi.....	51

Tablo Listesi

2.1:	Akut ishal yapan nedenler	4
2.2:	Akut ishalin persistan olabileceğinin göstergeleri.....	5
2.3:	Kronik ishal nedenleri	5
2.4:	Osmotik ishal ile sekretuar ishal arasındaki tanısal farklar	8
2.5:	Raşıtizm ve D Vitamin'nin tarihçesi	24
3.1:	Vesikari skorlama sistemi.....	43
3.2:	Bulgular ve dehidratasyon derecesi	43
3.3:	D vitamini düzeyine göre çalışma alt grupları	44
4.1:	Araştırmaya katılan hastaların demografik özellikleri	47
4.2:	Çalışma grubundaki hastaların öykü ve klinik özellikleri	48
4.3:	D vitamini düzeyinin etkileyebileceği faktörlerin değerlendirilmesi	49
4.4:	D vitamini düzeyi ile hastalık ağırlık derecesi ve seyrinin karşılaştırılması.....	50
4.5:	D vitamini düzeyinin hastaneye yatış ve diyare süresi üzerine etkisi	50
4.6:	Diyare süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili tekli lineer regresyon analiz sonuçları	51
4.7:	Diyare süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili çoklu lineer regresyon analizi.....	52
4.8:	Yatış süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili tekli lineer regresyon analizi.....	52
4.9:	Yatış süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili çoklu lineer regresyon analizi.....	53
4.10:	Hastaneye yatış durumuna etkileyebilecek faktörlerle ilgili tekli lojistik regresyon analiz sonuçları.....	53
4.11:	Hastaneye yatış durumuna etki eden faktörlerle ilgili çoklu analiz sonuçları	54

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGE	Akut gastroenterit
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
CRP	C reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
EIA	Enzim immunassay
ELISA	Enzim linked immunosorbent assay
FDA	Food and Drug Administration
IFA.....	Immun floresan antikor
IG	İmmunglobülin
IL.....	İnterlökin
İPEC-J2	intestinal epiteliyal hücre dizisi
ORS	Oral rehidratasyon sıvısı
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RİG-I.....	retinoik asit indükleyici gen
RNA	Ribonükleik asit
RV	Rotavirüs
RXR	retinoik asit X reseptörü
TLR.....	toll like reseptörü
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Found
UVB.....	ultraviole B
VDR.....	vitamin D reseptörü
VDRE.....	vitamin D cevap elemanı
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ ve AMAÇ

Akut gastroenteritler çocuklarda mortalite ve morbiditenin sık görülen nedenlerinden biri olup, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada çocuk ölümlerinin %18'ini oluşturur ve pnömonilerden sonra ikinci sıradadır (1,2). Etiolojide bakteri, virüs, parazit, amip gibi etkenler rol oynamaktadır. Çocukluk çağında akut gastroenteritlerin başlıca nedeni rotavirüs enfeksiyonlarıdır (3,4,5).

Rotavirüs, 5 yaş altı çocuklarda her yıl, 25 milyon hastane ziyareti, 2 milyon hastane yatışı, 352.000-592.000 ölüm (ortanca, 440.000 ölüm) ve evde bakım gerektiren yaklaşık 111 milyon gastroenterit ataklarına neden olmaktadır (6).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Ocak 2012 verilerine göre 2008 yılında dünya genelinde 453000 çocuk rotavirus enfeksiyonları nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin büyük çoğunluğu gelişmemiş ülkelerde olmaktadır (4,7). Çeşitli ülkelerde hastaneye yatış sıklığı %7'den %81'e kadar değişmektedir, dünya genelinde hastaneye yatışların %40'ı rotavirus ishalleridir (8,9).

Türkiye'de yapılan son çalışmalarda 18 yaş altı çocuklarda akut gastroenteritin rotavirüs prevalansı %16,6 ile %53 arasında rapor edilmiştir (3,4,5).

Rotavirüs her yaş grubunda görülebilmesine rağmen en sık iki yaş altı çocuklarda semptomatik enfeksiyona neden olmaktadır (4). Rotavirüsün görüldüğü aylar coğrafik özelliklere ve ülkenin gelişmişlik durumuna

göre değişmektedir, hatta aynı ülkede farklı bölgelerde farklı mevsimlerde görülebilmektedir (8,10). Tropikal ve gelişmemiş ülkelere yılın her mevsimi görülürken ülkemiz ve Orta Avrupa’da kış aylarda sık görülmektedir (8,11).

Son yıllarda D vitamini eksikliğinin özellikle viral enfeksiyonlar başta olmak üzere, birçok enfeksiyon hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (12). D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta bir çok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu etkilerini D vitamini’nin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D₃’ün vitamin D reseptörüne bağlanarak, ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gösterir (13). Osteoartrit, diyabet, kanser, enfeksiyon, kardiovasküler, ve nörodejeneratif hastalıkları da içeren bir çok hastalıkta D vitamini’nin rol oynadığı gösterilmiştir (14). D Vitamini’nin immun sistem üzerine olan etkisi son yıllarda oldukça dikkat çeken bir noktadır. İmmun sistemin tüm hücrelerinde (dendritik hücreler, B lenfositler, T lenfositler, NK hücreler...) D vitamini birçok etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalar da D vitamin’inin immun sistem üzerinde bazen inhibisyon, bazen stimülasyon gibi düzenleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (15-31).

Çocuklarda rotavirüs gastroenteriti ile D vitamini arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, çocukluk çağında en sık görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan rotavirus gastroenteriti tanılı 5 yaş altı hastalarda replasmanla önlenabilir bir risk faktörü olan D vitamini yetersizliğinin, hastalık seyri ve yatış süresi ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT GASTROENTERİT

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından yapılan ishal tanımı; günde üç veya daha fazla sulu dışkılama veya sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde her zamankinden daha sık ve sulu dışkılama şeklindedir (32). Diğer basit bir tanımıyla ishal, sindirim kanalında sıvı ve elektrolit transportunun bozulmasına bağlı dışkı sayısının artması ve kıvamının sulu olmasıyla karakterize bir semptomdur.

İshal sindirim, emilim ve salgılama fonksiyonlarında bir bozukluk sonucu oluşabilir. 0-5 yaş grubu çocuklarda ishal daha sık görülmektedir. İshalle seyreden hastalıklar, başlıca az gelişmekte ve gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklar için önemli bir sorun teşkil etmekle birlikte aynı zamanda önde gelen ölüm nedenlerindendir (33,34).

İshalin süreye göre sınıflaması akut, persistan ve kronik şeklindedir.

Akut ishal: Basit tanımıyla 7-10 gün süren ishallerdir. GİS enfeksiyonları en sık nedeni oluşturmaktadır. Akut ishale ek olarak bulantı, karın ağrısı ve veya ateş gibi bulgu ve semptomların eşlik etmesi ortaya çıkan tabloya akut gastroenterit denmektedir (35,36).

En sık etken mikroorganizmalar; rotavirüs, enterotoksijenik E.coli, shigella, campylobacter jejuni ve criptosporidium'dur. Avrupa da son yıllarda rotavirüse karşı uygulanan etkin aşılamaya sonucunda norovirüs ön plana geçmiştir (8). Vibrio cholera, salmonella ve enteropatojenik E.coli de bazı bölgelerde sık rastlanan etkenler arasındadır (9,37). Akut ishal yapan nedenler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Akut ishal yapan nedenler

İnfeksiyonlar - Gastrointestinal infeksiyonlar (besin zehirlenmesi dahil) - Barsak dışı infeksiyonlar	Sindirim-emilim işlevlerinin hastalıkları - Sükroz-izomaltaz eksikliği - Laktoz intoleransı ile sonuçlanan geç başlangıçlı hipolaktazya
İlacın tetiklediği - Antibiyotik ilişkili - Laksatifler - Magnezyum içeren antiasidler - Opiat geri çekilmesi - Diğer ilaçlar	Cerrahi durumlar - Akut apandisit - İnvajinasyon
Besin allerjileri veya intolerans - İnek sütü protein allerjisi - Soya protein allerjisi - Çoklu besin allerjisi - Olestra - Metilksantinler	Vitamin eksiklikleri - Niasin eksikliği - Folat eksikliği
Vitamin toksisitesi - Vitamin C - Niasin - B3	Ağır metaller veya toksinlerin sindirimi - Bakır, kalay, çinko - Bitkiler (sümbül, nergis, açelya vb)
Kemoterapi veya radyasyonun tetiklediği enterit	

Persistan ishaller: WHO'nun tanımına göre, akut olarak başlayan ve 14 günden uzun süren ishallerdir (38,39). Akut ishal sırasında; barsak epitelinin hasarlanması ve hasarın iyileşmesinin gecikmesi, farklı bir patojenik mikroorganizmanın eklenmesi, sekonder laktoz intoleransının oluşması, barsak lümeninde bulunan safra tuzlarının metabolize edilememesi ve folik asit, B12 vitamini, A vitamini, demir ve çinko emiliminin bozulması gibi faktörler ishalin persiste etmesinin nedenleridir (40). Akut ishalin persistan olabileceğinin göstergeleri Tablo 2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2: Akut ishalin persistan olabileceğinin göstergeleri (38,40).

- İlk 24 saatte altıdan fazla ishal olması
- Dışkıda kan ve lökosit görülmesi
- Başlangıçta halsizlik, ateş, kusma, dehidratasyon
- Steatore
- Redüktan madde pozitifliği
- Bir yaştan altıya kadar olmak
- Malnütrisyon
- İmmün yetmezlik
- Daha önceden geçirilmiş enfeksiyonlar
- İnek sütü ile beslenme
- Laktoz intoleransı
- Monosakkarit intoleransı

Kronik ishal: 1 aydan uzun süreli ishallerdir. Bu durum sıklıkla kilo alamama ya da kilo kaybı ile sonuçlanmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Eşlik eden malnutrisyon varsa morbidite ve mortalite artmaktadır (41,42,43). Kronik ishal nedenleri Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Kronik ishal nedenleri (41,43)

Enfeksiyöz	Hormon ve intestinal peptidler
• Bakteriyel (salmonella, shigella, campylobacter, yersinia) • Parazitik (giardia, amip, cryptosporidium) • Viral (rotavirüs, adenovirüs, Norwalk ajanı) • Ekstraintestinal enfeksiyonlar (idrar yolu enfeksiyonu, sepsis)	• Nöroblastoma, ganglionöroma • Zollinger-Ellison sendromu • VIP sekrete eden tümör • MEN sendromu • Mastositozis • Lenfoma
Anatomik sebepler	İmmün yetmezlik sendromları
• Hirschsprung hastalığı • Kısa barsak sendromu • Konjenital veya akkiz stenoz • Malrotasyon • İntestinal lenfanjiektazi • Hipoperistaltizm sendromu	• Kronik granülomatöz hastalık • AIDS • Kronik mukokütanöz kandidiyazis • IgA eksikliği • Değişken immün yetmezlik • Otoimmün enterokolitler
Kazanılmış karbonhidrat intoleransı	Kazanılmış protein intoleransı
• Laktoz intoleransı • Monosakkarit intoleransı	• İnek sütü intoleransı • Soya proteini intoleransı

Tablo 2.3'ün devamı

Pankeatik yetmezlik • Kistik fibrosis • Schwachman hastalığı • Kronik pankreatit	Endokrin nedenler • Hipertiroidi • Diyabetes mellitus • Adrenal yetmezlik • Adrenogenital sendrom
Selektif emilim kusurları • Sükroz-isomaltaz eksikliği • Glukoz-galaktoz eksikliği • Konjenital klor ishali • Konjenital Na ishali • Primer safra asidi malabsorbsiyonu • Konjenital laktaz eksikliği	İnflamatuvar barsak hastalıkları • Nekrotizan enterokolit • Ülseratif kolit • Crohn hastalığı • Psödomembranöz enterokolit
Metabolik nedenler • Abetalipoproteinemi • Wollman hastalığı • Akrodermatitis enteropatika • Çölyak hastalığı • Konjenital microvillus atrofisi • Enterokinaz eksikliği • İntestinal psödoobstrüksiyon	Diyete bağlı • Aşırı beslenme, sorbitol Hemolitik üremik sendrom Familial polipozis Postinfeksiyöz ishal Bakteriyel aşırı çoğalma Munchausen sendromu (laksatif kullanımı) Eozinofilik gastroenterit İrritabl kolon sendromu

2.1.1 Patogenez

İshal, başlıca gelişmekte olan ülkelerde çocuk hastalıklarının ve çocuk ölümlerinin önde gelen sebeplerinden biridir. Dünya genelinde her yıl beş milyondan fazla kişi akut gastroenterit nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Vakaların %80'ini süt çocuğu grubu oluşturmaktadır. Nedenlerinin ve patofizyolojisinin iyi bilinmesi sosyal ve ekonomik kayıplara neden olan ishalin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (9,37). Sindirim sistemindeki su ve tuz dengesinin bozulmasıyla gelişen ishal; gaita sayısının, sıklığının veya kıvam özelliğinin kaybolarak gaitanın sıvı içeriğinin artması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım ile ishalin, gastrointestinal sistemin sindirim, emilim ve sekretuar özelliklerinin ortak etkisiyle ortaya çıktığı ifade edilmektedir (33,44)

Gastrointestinal sistemin farklı bölümlerinin sıvı emilim miktarları farklıdır. İnce barsaklar yaklaşık 8-9 litre sıvının absorpsiyonunu gerçekleştirirken, kalın barsak ince barsaktan kalan 1-2 litre sıvının emilimini yapar. İnce barsağın sıvı kontrolünde daha büyük rol oynaması nedeni ile özellikle süt

çocuklarında, ince barsağın etkilendiği hastalıklarda, daha hızlı ve sık dehidratasyon gelişmektedir. Süt çocuklarının günlük sıvı dönüşümünün ekstrasellüler sıvı komponentine oranı yetişkinlerin yaklaşık iki katı olduğundan, gaitada sıvı kaybetmeleri halinde, dehidratasyon riski daha fazladır. Bunun yanı sıra süt çocuklarının gastrointestinal sistem epitel hücreleri su ve elektrolitlere daha geçirgindir (33,44, 45)

2.1.2 İshal Mekanizmaları

İshal 5 farklı mekanizma ile oluşabilir (44,46)

- a) Ozmotik ishaller
- b) Sekretuar ishaller
- c) İnflamatuvar ishaller
- d) Motilite bozukluğuna bağlı ishaller
- e) Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller

a) **Ozmotik ishaller:** Barsak lümeninde emilmemiş maddelerin oluştuğu hipertonic ortam sonucu özellikle duodenum ve jejunumdan lümene su çekilmesi ve bununla beraber kolonun normal ve kompanse edememesi kapasitesinin lümendeki artmış suyu emmek için yetersiz kalmasıyla ortaya çıkan ishaldir. Osmotik ishalin tipik örneği, laktaz enzim eksikliğine bağlı ve ince barsaklardan emilemeyen laktozun kalın barsağa intakt olarak ulaştığı laktoz intoleransıdır (47,48)

Enfeksiyöz etkenler arasında Giardia, Cryptosporidium gibi protozoonlar barsak epitel hücrelerinin fırçası kenarlarına zarar vererek malabsorbsiyon tablosuna ve sonuçta ozmotik ishale sebep olabilirler (49)

b) **Sekretuar ishaller:** Barsak sıvı sekresyonu, klor ve bikarbonatın aktif sekresyonu ile düzenlenir. Klor sekresyonu, enterositlerin vasküler yüzeyinde bulunan Na-K ATP'az aracılığıyla Na'u hücre dışına atarak, K'u hücre içine alması, bu şekilde oluşan Na farkı nedeniyle lümen ve vasküler yüzeyden Na ve Cl'un hücre içine girmesi ve hücre içi artmış Cl'un Ca bağımlı kanal aracılığıyla lümen içine salınımı ile olur. Bikarbonat sekresyonu, jejunumda benzer şekilde sağlanan Na farkı ile Na hücre içine girerken, hidrojen salınımı sağlanır. İleum ve kolonda ise klor bikarbonat

değişimi ile alkalizasyon gerçekleşir. Bu basamaklardaki bozulmalar ishale neden olabilir. Enfeksiyöz etkenler arasında E. coli, S. aureus, B. Cereus, V. cholera, C. perfringens gibi bakterilerin toksinleri sayılabilir (44,46).

Tablo 2.4: Osmotik ishal ile sekretuar ishal arasındaki tanısal farklar (48)

	Osmotik İshal	Sekretuar İshal
Dışkı Hacmi	<200 mL/24 saat	>200 mL/24 saat
Açlığa Yanıt	İshal durur	İshal devam eder
Dışkı Sodyumu	< 70 mEq/L	>70 mEq/L
İndirgeyici Maddeler	Pozitif	Negatif
Dışkı pH'ı	<5	>5

c) **İnflamatuvar ishaller:** İnflamasyona bağlı barsak mukoza hasarı ve mukozal hücre kaybı nedeniyle ortaya çıkar. Mikroorganizmaların kolonizasyonu, hücreye tutunma veya epitelyal invazyonundan sonra epitelyumdan ve subepitelyal miyofibroblastlardan interlökin 8 (IL-8) gibi sitokinler salgılanmaya başlar. IL-8 fagositleri aktive ederek fagositlerin bir araya gelmesine sebep olur. IL-8 veya lümendeki mikroorganizmalardan salgılanan kemotaktik peptidler barsak lümeninde yeterli konsantrasyona ulaştıklarında, nötrofiller epitelyumu geçerek kript apseleri oluştururlar. Fagositlerden prostoglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktörler ve hidrojen peroksit gibi mediatörler salgılanır. Bu mediatörler enterositler üzerine etki ederek ve enterik sinirleri uyararak intestinal sekresyona neden olurlar. İnfeksiyöz ajanın uyarısıyla immünglobulin E ve immünglobulin G antikorları ortaya çıkar. Antikorların reseptörleri ile etkileşimleri sonucunda histamin, adenozin, prostaglandinler ve lökotrienler gibi mast hücre inflamatuvar mediatörlerinin patlayıcı tarzda salınımı gerçekleşir. Kriptalarda hiperplazi gelişir, villüs hücrelerinin yerini tam olgunlaşmamış hücreler alır ve sonuç olarak emilim bozukluğu ortaya çıkar. Malabsorbsiyonun da ortaya çıkması ile ozmotik ishal ve sekretuar ishal oluşur. Bunun sonucunda eksüdasyonun da derinleştirdiği bir protein kaybı tablosu ortaya çıkar (44,46,49).

d) **Barsak motilitesindeki bozukluklara bağlı ishaller:** Barsak motilitesinin artması besin maddelerinin barsak lümeninde kalış süresini, dolayısıyla emilim süresini kısalttığı için malabsorbsiyon ve ishale neden

olur. Bu mekanizmanın kolesistektomi, gastrektomi, vagotomi, hipertiroidi ve diyabetik nöropatiler gibi durumlarda etkili olduğu bilinmekte (49).

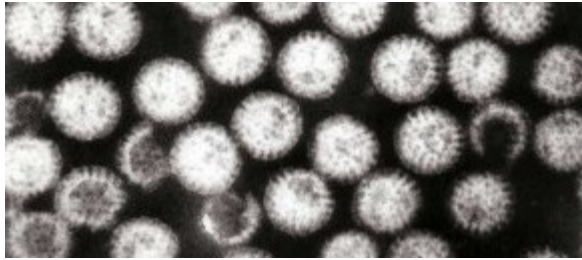
e) **Anatomik ve fonksiyonel yüzey alanının azalmasına bağlı ishaller:**

Barsak rezeksiyonları, nekrotizan enterokolit, fistüller ve mukozal hasara yol açan hastalıklar emilim yüzeyinin azalmasına ve barsaktan geçiş süresinin kısılmasına bağlı olarak malabsorbsiyon ve ishale neden olur (49). Örneğin Çölyak hastalığı ince barsaklarda villüslerin düzleşmeyle beraber epitelin sindirici ve emici işlevlerinde belirgin bozulma ile sonuçlanır ve sıvıların, elektrolit, makro ve mikrobeyicilerin kaybı ile karakterizedir (48).

2.2 ROTAVİRÜS

2.2.1 Virüs Yapısı ve Özellikleri

İlk kez 1973 yılında, Avustralya Melbourne Royal Children's Hospital'da Ruth Bishop adlı mikrobiyolog tarafından gastroenteritli bir çocuğun duodenal aspiratında elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir (50). 1974 yılında Flewett ve arkadaşları elektron mikroskopisindeki görünümü at arabası tekerleğine benzetildiğinden dolayı Latince at arabası tekerleği anlamına gelen "rota" adı verilmiştir (51).

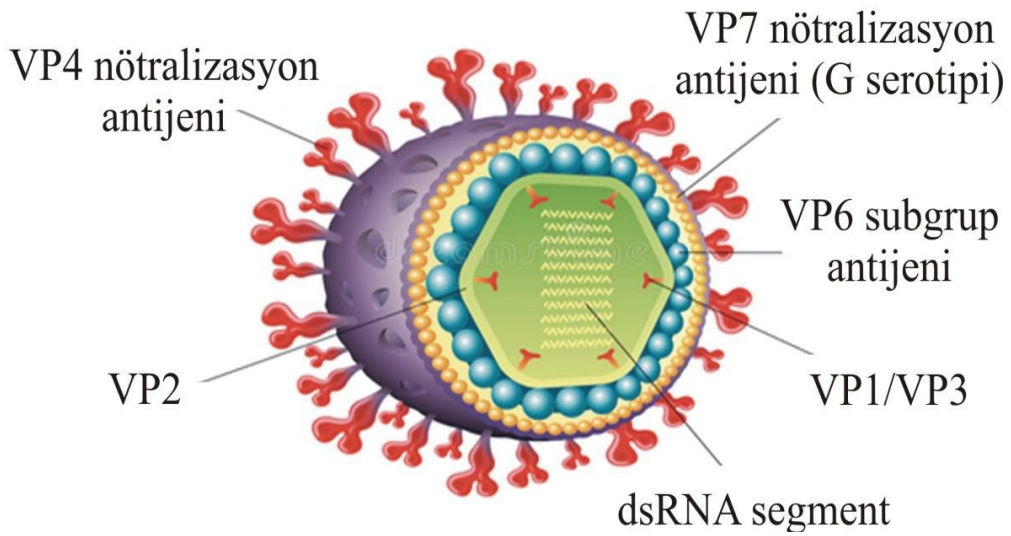


Şekil 2.1: Elektron mikroskopisinde rotavirüsün tipik tekerlek şeklindeki görünümü (52)

Rotavirüs, oldukça geniş bir aile olan Reoviridae ailesinin bir üyesidir. Reoviridae ailesinin genelinde olduğu gibi çıplak (zarfsız), ikozahedral şekilli ve protein yapıda kapsite sahiptirler. Yarıçapı 65-75 nm'dir olan Rotavirüs 11 segmentli, çift sarmallı RNA virüsüdür. Dış kapsit, iç kapsit ve çekirdek şeklinde 3 yapısal katmandan oluşur. Merkezde protein bulunurken, genetik materyali çevreleyen iki kılıf katman mevcuttur.

Çekirdekte bulunan RNA genomu;altı adet yapısal proteini viral proteini: VP (1-4), VP6, VP7 ve altı adet yapısal olmayan proteini (nonstrüktüel proteini (NSP1-6) kodlar. Rotavirüsün dış kapsidi VP4-VP7 proteinlerini içerir, nötralizan antikor cevabını uyarır, serotip belirlemede kullanılır. Çekirdekte; VP1, VP2 ve VP3 yer almaktadır. İç kapsidde VP6 proteini bulunmaktadır, virionun en çok bulunan ve en immunojenik olan proteini. Yüzeyde olmamasına rağmen rotavirüs enfeksiyonlarında en belirgin antikorlar VP6'ya karşı oluşur (53,54,55). Grup tayini de bu proteine göre yapılmaktadır. Buna göre A'dan G'ye kadar 7 serogruba ayrılmıştır. Sadece A, B, C serogrupları insanları enfekte eder. İnsanları en sık enfekte eden ve klinik olarak asıl önem taşıyan Grup A'nın serotiplemesi, dış yapıyı oluşturan VP4 ve VP7'nin antijenik özelliklerine göre yapılır. VP7'ye göre G serotipleri (G1, G2, G3 gibi), VP4'e göre de P serotipleri (P1 gibi) belirlenir. P serotipleri ayrıca P1A, P1B gibi alttiplere de ayrılmaktadır (53,55,56).

Rotavirüs Yapısı



Şekil 2.2: Rotavirüs yapısı

Dış kapsid proteinlerinden VP7 glikoprotein G proteini yapısında iken VP4 proteazlar (P proteini) tarafından parçalanır. En az 14 G serotipi ve 20 P serotipi mevcuttur. Rotavirüsün reassortmant (iki virüsün bir hücreyi aynı anda enfekte etmesi sırasında bir gen segmentinin diğerine transferi) özelliğinden dolayı 110'dan fazla farklı P ve G kombinasyonu olabilmesine rağmen klinik olarak yaygın görülen sadece birkaç PG serotipi vardır

(53,55,57). Serotip dağılımı bölgesel değişim göstermektedir. Bununla birlikte dünyadaki rotavirüs ishallerinin %96'sından P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3, P[8]G4 ve P[8]G9 serotipleri sorumludur. Ülkemizde yapılan bir serotip tayini çalışmasında rotavirüs ishallerinin %91,1'inde G1-4 serotipi saptanmış ve G1 serotipi %75,1 ile en sık izole edilen serotip olmuştur (58).

2.2.2 Virüs Replikasyonu

Rotavirüs intestinal tripsin tarafından parçalanır; spike proteini VP4, aminoterminal kısmı olan VP8 ve karboksiterminal parçası olan VP5 ortaya çıkmaktadır. Hemagglütinasyon özelliği olan baş kısmını VP8 parçası, membran etkileşimini sağlayan gövde kısmını ise VP5 parçası oluşturmaktadır (59). Rotavirüsün içeriye girmesi birçok yüzey molekülüyle etkileşimini gerektirmektedir. Hücreye giriş aşamasında VP5'in VP4 parçası kendi üstüne katlanarak apekteki hidrofobik kısım ile sondaki molekül arasında translokasyon olur. Virüsün enfekte edebilmesi açısından bu olay oldukça önemlidir. Aksi taktirde çıplak çift sarmalı RNA genom segmentleri enfeksiyöz özelliğe sahip değildir. Enfekte edebilme özelliği kazanabilmesi için sitoplazmada translokasyona uğraması gerekmektedir (60).

2.2.3 Patogenez

Rotavirüs insandan insana fekal-oral yolla bulaşır. Çok az miktarda virüs (< 100 virüs partikülü) bile enfeksiyona neden olabilmektedir. ishalden günlerce önce virüs dışkı ile atılmaya başlar ve ishalden sonra 10 gün daha atılımı devam eder. Virüs partikül sayısı hastalığın ilk günlerinde en yüksektir. Virüs vücut dışında da uzun süre yaşayabilir ve bulaşıcılığı yüksektir. Dış ortamda günlerce, oda ısısında gaitada aylarca yaşayabilir. Hijyen kurallarına dikkat edilen gelişmiş ülkelerde bile hastaneye yatış gerektiren akut gastroenteritlerin çoğunluğunu rotavirüs enfeksiyonu oluşturmaktadır (53,55).

Rotavirüs ağızdan alındıktan sonra mide asidi ile nötralize edilemez ve ince bağırsak mukozasına tutunur. Virüs 18-36 saatlik kuluçka dönemi sonrası epitel hücrelerine girer. Rotavirüs farklı mekanizmalar ile ishal yapabilir. Muhtemel mekanizmalar; enterosit yıkımı sonucu malabsorpsiyon, viral

enterotoksin salgılanması (NSP4), bağırsak sinir sisteminin uyarılması ve villus iskemisidir (61).

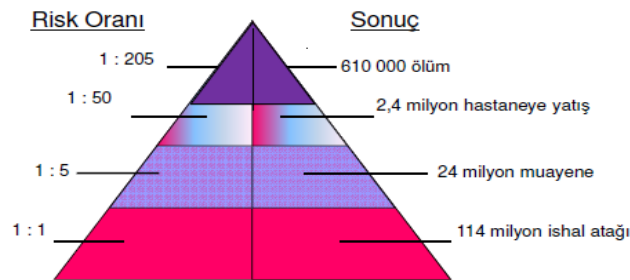
Rotavirüs enfeksiyonun 24 saatin içerisinde değişiklikler belirgin olarak ince barsağın proksimal kısmında başlar ve buradan distale doğru yayılır. Rotavirüs olgun enterositlerin villus uçlarında çoğalır. Enfeksiyon sonucu hücre ölümü gerçekleşerek villus epitelinin dökülmesine ve buna yanıt olarak sekretuar kript hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. Lümen içine sıvı ve elektrolit kaybı artarken barsağın emilim kapasitesi azalır. Enterosit kaybıyla sindirim enzimlerinin salınımı azalır; sonuçta karbonhidrat malabsorpsiyonu ve ozmotik ishal meydana gelir. Bunlara ilaveten yapısal olmayan viral protein 4 (NSP4), hücresel iletişim ve kalsiyum mobilizasyonunu etkileyerek sekretuar ishale neden olur. Ayrıca NSP4, prostaglandinler ve bazı sitokinlerin etkisi ile bağırsak sinir sisteminin uyarıldığı ve sıvı sekresyonunun arttığı da gösterilmiştir (53,61). Rotavirüs ishallerinden sonra biyopsi ile gösterilen kesin düzelme 4 haftayı bulmaktadır (62). İlk olarak ishalleri çocuklarda saptanmasından dolayı başlarda rotavirüsün virüs tropizminin ince bağırsak ile sınırlı olduğu düşünülürken daha sonra rotavirüs enfeksiyonunun solunum yolu hastalıkları ve nörolojik sendromlar gibi birçok sistemik hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rotavirüs enfeksiyonu sırasında çocuklarda ekzantem, pnömoni, hemofagositik sendrom, dissemine damar içi koagülopatisi, konvülsiyon, ensefalit/ensefalopati, serebellit gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Rotavirüs RNA'sı ve proteinleri enfekte çocukların kanlarında ve karaciğer, kalp, akciğer ve santral sinir sistemi gibi bağırsak dışı dokularda da saptanmıştır. Bunun üzerine vireminin rotavirüs enfeksiyonu seyrinin bir parçası olduğu, rotavirüsün bağırsak dokusu ile sınırlı kalmadığı, bağırsaklardan sistemik dolaşıma oradan da dokulara yayıldığı düşünülmektedir (53).

Rotavirüs enfeksiyonu nedeniyle oluşan bağışıklık yanıtı tam olarak anlaşılamamakla birlikte hem serum hem de mukozadaki antikörlerin önemli rol oynadıkları kesindir. Dış kapsid antijenleri VP7 ve VP4'e karşı gelişen nötralizan antikörler ile NSP4 ve iç kapsid antijeni VP6'ya karşı gelişen IgG veya IgA antikörlerinin koruyucu immünite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (53). İlk rotavirüs enfeksiyonu, virüs serotipine karşı serum

antikor cevabına sebep olur. Daha sonraki enfeksiyonlar ise daha geniş, çapraz reaktif cevap oluşturur. İlk enfeksiyon sırasında kazanılan immunité farklı serotip temasında şiddetli hastalığa karşı korunma sağlayabilir (61). Rotavirüs enfeksiyonları daha çok çocuklarda gelişmekle birlikte erişkinlerde de görülebilmektedir. Gelişmiş ülkelerdekilere kıyasla gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklar ağır rotavirüs ishallerine daha fazla duyarlıdır. Bunun sebepleri yetersiz sağlık hizmetleri, kötü beslenme ve diğer virüs ve bakterilerle eşzamanlı enfeksiyonlar olabilir. Malnütrisyonlu çocuklarda rotavirüs ishali daha şiddetli seyretmekte, ince bağırsak mukozasının iyileşmesi gecikmekte ve ince bağırsak inflamatuvar yanıtı etkilenmektedir (62). Rotavirüs ishallerinin aile içi yayılımı sıktır. Enfekte çocuklarla temas eden erişkinlerin %30-50'si enfekte olur; ancak bu olguların büyük kısmı asemptomatiktir.

2.2.4 Epidemiyoloji

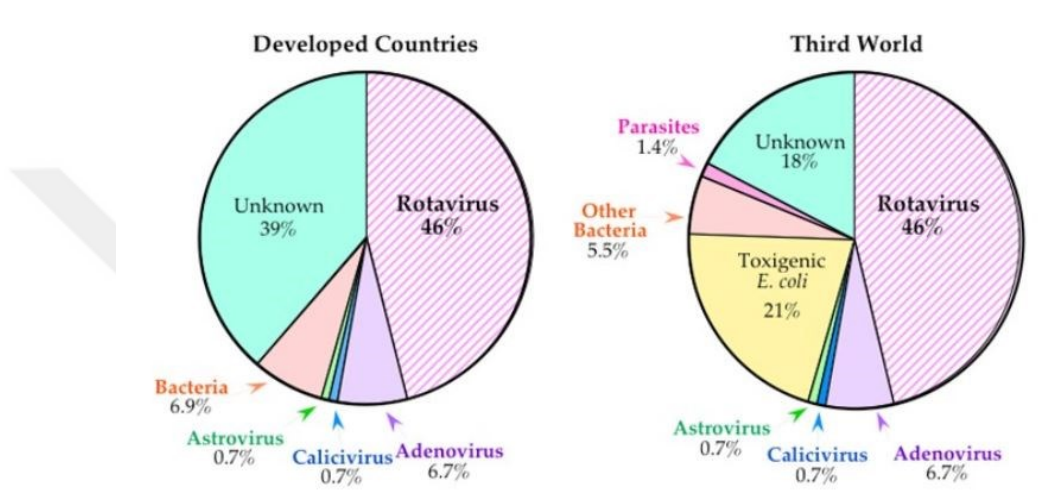
Rotavirus (RV) gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen ağır akut ishallerin en sık nedenidir (63,64). RV, yılda yaklaşık 114 milyon ishal vakasına, 24 milyon hastaneye başvuruya, 2,4 milyon hastaneye yatışa ve 610 bin çocuğun ölümüne sebep olmaktadır (Şekil 3) (64).



Şekil 2.3: Dünyada rotavirus hastalık yükü (65)

RV, sosyoekonomik düzeyinden bağımsız olarak tüm ülkeleri etkilemekte ve asemptomatik durumdan ağır ishale kadar geniş bir enfeksiyon yelpazesine sebep olmaktadır. RV, tüm dünyada ishalle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir ve çocukların büyük çoğunluğu hayatlarının ilk 2-3 yılında bu virusa karşı antikor oluşturur (66). RV enfeksiyonlarının seyri ve şiddeti yaşa göre değişir. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilir,

ancak başlıca 6 ay-2 yaş arası olmak üzere sütçocuğu ve küçük çocuklarda daha sıktır (67). Yenidoğanlarda daha az şiddette görölmektedir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte anneden geçen antikorlarla ilişkili olabileceğı düşünölmektedir (66,67). Doğal olarak geçirilmiş enfeksiyon bir sonraki atak insidansını ve atağın şiddetini azaltır. RV gelişmiş ve gelişmekte olan ölkelerin süt çocukları ve daha büyük çocuklarda, ishale bağı ağır dehidratasyonla hastaneye yatışın en sık sebebidir (şekil 3) (68,69,70).



Şekil 2.4: Gelişmiş ve gelişmekte olan ölkelerde hastaneye yatış gerektiren ağır ishallerden sorumlu patojenlerin dağılımı (69)

RV'un geçişi primer olarak kişiden kişiye doğrudan temas ve kontamine çevreden fekal-oral yolla, ek olarak damlacık yoluyla bulaşabilir (63,71).

RV salgınları mevsimsel özellik gösterir (71,72). Ilıman iklimlerde RV kış aylarında pik yaparken, ekvator bölgesinde daha az mevsimsel özellik taşır, ancak daha kuru ve soğuk aylarda daha fazla görülür.

Mevsimsel özelliğın sebebi bilinmemektedir (53,70).

Bir çalışmada rotavirüs sebebiyle hastaneye yatırılan hastaların oranı mevsim dışı %25 iken mevsiminde %70 olarak bulunmuştur (73).

Virusun reassortment özelliğinden dolayı sıklıkla yeni serotipler gözlenmektedir. Yeni serotipler dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde kısıtlı zaman dönemlerinde artış ve azalışlar gösterebilir. Sıra dışı serotipler izolatların yaklaşık %4,9'unu oluşturmaktadır (53). G9 suşu genellikle P[8] ve P[6] ile birlikte bulunur ve son yıllarda epidemiyolojik önem kazanan tek

serotiptir. %4,1'lik bir oranla günümüzde dünya genelinde en sık görülen dördüncü suştur. En yüksek oranda Güney Amerika ve Avustralyada görülmektedir. Giderek artan diğer suşlar arasında G5, G8 ve G12 bilinmektedir (74).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde RV ishalleri farklı klinik seyre sahiptir. Benzer oranda görülmesine rağmen gelişmemiş ülkelerde mortalite daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde vakaların %65'i 9-15 ay arası iken, gelişmekte olan ülkelerde vakaların %80'i 6-9 aylık çocuklar oluşturmaktadır. Serotip açısından bakıldığında, gelişmekte olan ülkelerde patojenitesi daha yüksek serotiplerin hakim olduğu göze çarpmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde koenfeksiyon ve komorbidite daha sıktır. Bu durumun sebepleri malnütrisyon, tedavi açısından hastaların yetersiz değerlendirilmesi, lokal faktörler olarak diğer barsak patojenleri veya barsak florasıyla olan sinerji ve oral rehidratasyon tedavisinin yeterince uygulanamamasıdır (69).

2.2.4.1 Dünyadaki Epidemiyoloji

Avrupa Pediatrik Rotavirüs Komitesi (Pediatric Rotavirus European Committee, PROTECT) verilerine göre; Avrupa'da tahmin edilen toplum kökenli rotavirüs gastroenteriti yatış sayısı yıllık 72.000-77.000 ve yıllık yatış insidans hızı 0,3-11,9/1000 (ortanca 3/1000) çocuk olarak hesaplanmıştır (75). 1993-1995 yılları arası ulusal hospitalizasyon verileri analiz edildiğinde, 5 yaş altı çocukların rotavirüs nedeni ile yatış oranı %16,5 olarak saptanmıştır. Bu da yılda yaklaşık 26.798 rotavirüs ilişkili hastaneye yatışa denk gelmektedir (1,37 hospitalizasyon/1000 çocuk/yıl). 1979-1992 yılları arası ulusal hastaneye yatış verileri ve 1968-1991 arası ölüm ve laboratuvar verileri kullanılarak yapılan sürveyansta rotavirüs hastaneye yatış hızı tahminen 55.000/yıl olarak hesaplanmıştır (76).

2015 yılında küresel hastalık yükleri incelemesinde, 5 yaş altı akut gastroenterit etkenleri arasında rotavirüs birinci sırada bulunmaktadır (77).

2.2.4.2 Türkiye'deki Epidemiyoloji

1986 yılından itibaren ülke genelinde yürütülen "ishalli Hastalıkların Kontrolü Programı" uygulaması ile Türkiye'de ishal ölümleri önemli ölçüde

azalmıştır. Ancak günümüzde hala ishale bağlı bebek ölümleri ile mümkündür. Ülkemizde ishal mortalitesinde önemli derecede azalma olurken ishal insidansında gerileme görülmemiştir. Türkiye’de rotavirüs gastroenteriti epidemiyolojisini araştıran çalışmalara incelendiğinde 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin %20-50’sinden rotavirüslerin sorumlu olduğu saptanmıştır (78).

2.2.5 Klinik

Hastalık belirtileri virüs alındıktan sonra 1-4 gün içinde ortaya çıkar ve yaklaşık 3-8 gün sürer. Çoğunlukla 1-3 günlük enkübasyon süresi sonunda kusma ile başlar, vakaların büyük kısmında yüksek ateş buna eşlik eder. Hafif, orta ve ağır tabloyla seyredebilir. Karakteristik özellikleri olarak inatçı kusma atakları ve sık dışkılama görülmektedir. Buna bağlı olarak dehidratasyon diğer gastroenteritlere göre daha sıktır. 6ay-2yaş arası hastalık seyrinin en ağır olduğu çocukluk çağıdır. Sağlıklı yenidoğanlarda da RV enfeksiyonu görülebilir ancak bunlarda hastalık asemptomatik veya daha hafif seyreder (79). Büyük çocuklar ve erişkinlerde RV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir, hafif seyirli ishaller görülebilir (80). Yetersiz beslenen çocuklarda komplikasyonlar ve ölüm normal çocuklardan daha sıktır (80,81). Hastaneye yatırılan RV enfeksiyonlu vakaların %10’unda ishal olmadığı halde ateş, kusma veya her ikisi de görülebilmektedir (82).

2.2.6 Komplikasyonlar

Rotavirüsa bağlı ölümlerin en önemli nedenleri arasında sıvı kaybı ve neticesinde gelişen dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu yer almaktadır (53). Malnütrisyon ciddi klinik bulguların gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu tip hastalarda protein ve karbonhidrat intoleransı daha sık görülmekte ve önemli morbiditeye yol açmaktadır (83).

Rotavirüs gastroenteriti nedeniyle yatırılan hastaların yaklaşık 2/3 ünde karaciğer enzimlerinde, özellikle ALT seviyesinde 2 kata kadar artış görülmektedir (84). Bu enzim artışının, klinik olarak önemi olmamakla birlikte hastalığın düzelmesiyle de kendiliğinden normale dönmektedir. Rotavirüse bağlı hepatit ve hepatik abse de bildirilmiştir (85). Komplikasyon

ve ölümler çoğunlukla elektrolit bozuklukları, dehidratasyon ve asidoz sebebi ile görülmektedir.

Rotavirüs enfeksiyonu bazı durumlarda diğer organ sistemlerini de etkileyecek kadar ağır bir klinik tablo oluşturmaktadır. Özellikle bağışıklık sisteminin zayıf olduğu durumlarda (AIDS-edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu, ağır kombine immun yetersizlik, Di George sendromu) rotavirüsün karaciğer ve böbreklerden izole edildiği gösterilmiştir (86). Bu tip olgularda rotavirüs enfeksiyonu gastroenteritin yanı sıra solunum sistemi, santral sinir sistemini ve diğer sistemleri de etkileyerek, daha ağır bir klinik tabloya yol açabilmektedir (87,88). Santosham M. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bronkopnomoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocukların solunum yolu sekresyonlarında rotavirüs izole edilmiştir (89). Nadir olmakla birlikte kaynaklarda mortalite ve morbiditesi yüksek olan Reye sendromu, sepsis, miyokardit, hemofagositik lenfositik intoksikasyon, akut miyozit, pnömotozis intestinalis ve otoimmün hastalıklar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (85,90,91,92).

2.2.7 Tanı ve Laboratuvar Bulguları

RV ishallerinin tipik özelliği olarak sulu ve yumuşak dışkılama görülür. Dışkıda eritrosit ve lökosit nadir vakalar dışında görülmemektedir. Kanda lökositoz görülmez. Ağır ishallerde elektrolit dengesizliklerine rastlanır (80,81,93). Bazı vakalarda dışkıda gizli kan testi pozitif bulunabilmektedir. Dışkıda RV saptamak için kullanılan tüm kitler, spesifik grup A antijenlerinin (VP6) tesbitine dayanmaktadır (46, 94,95).

2.2.7.1 Özgül Tanı Teknikleri

RV enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında; elektron mikroskopla görüntüleme, kültürde üretim, immünolojik metotlarla saptama ve nükleik asit amplifikasyon teknikleri kullanılır (55,57,58,93,82,96). Gaita örneği, hastalığın akut devresinde, tercihen semptomların başlamasından itibaren 1-5 gün içinde alınmalıdır.

RV ishallerinin erken döneminde dışkıda yüksek sayıda (10^{10-11} /ml) virüs olması tanıya ulaşılmasını kolaylaştırır. Alınan dışkı örneği temiz ve kapalı bir plastik kap veya cam tüpler içinde laboratuara gönderilir. Örneğin

koyulduğu kaplarda deterjan, koruyucu madde, metal iyonlar, virüs transport besiyeri veya doku kültür besiyeri olmamalıdır.

Bu maddeler örneği seyreltip, virion saptayacak düzeyin altına inmesine yol açabilir (55,56,96,97). Çocuk bezinden RV için örnek alınırken çocuk bezinin dışkıyı emmesi önlenmelidir; bunun için çocuk bezi içine temiz bir plastik örtü konabilir veya steril çocuk idrar toplama kabı anal bölgeye yapıştırılarak dışkının bunun içinde toplanması sağlanabilir.

Rektal sürüntü örnekleri yeterli virion temin edilemediğinden inceleme için tercih edilmez. Örnekler kısa sürede incelenecekse + 4 °C'de saklanır, uzun süre sonra incelenecekse - 20 veya - 70°C'de saklanır. Dondurulan örnekler çözündürüldükten sonra tekrar dondurularak kullanılamaz.

Serolojik testler özellikle ELISA ve LAT antikor titre artışının tespiti için kullanılabilir.

Dışkı örneklerinde RV antijenlerinin tespiti için ELISA ve LAT kitleri kullanılmaktadır. Maliyeti düşük olan, yüksek sensitivite ve spesifite ile %70 - 100 hızlı tanı koydurur.

Yenidoğan döneminde anne sütü ile beslenen çocuklarda yalancı pozitif sonuçlar alınabilmektedir. B ve C grubu RV'ler VP6 antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorların kullanıldığı IFA veya ELISA yöntemi ile birbirinden ayırt edile bilmektedir. Özellikle G1-G4 monoklonal antikorlarının kullanıldığı ELISA ile serotipleme yapılabilir.

Testin performansını optimize etmek için örnekler semptomatik dönemde alınmalıdır (55,56,70,96,97).

Ek yöntemler olarak RNA elektroforezi (97,98), Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu (PZR) (96,98,99,100) ve hücre kültür testleri daha detaylı ve kesin tanı için yapılabılır.

2.2.7.2 Elektron Mikroskopla (EM) Görüntüleme

RV, EM ile 70 nm boyutunda, araba tekerleği şeklinde bir yapı olarak görülerek teşhis edilir. Örnekte az sayıda virionun bulunduğu durumlarda tanıda önemli bir avantaj sağlar. A grubu dışındaki rotavirüsleri ve diğer

enterik virüsleri görüntüleme imkanı nedeniyle EM önemli bir tanım aracıdır (55,56,96).

2.2.8 Tedavi

Akut ishalin tedavisindeki asıl amaç uygun sıvılar verilerek dehidratasyonun ve malnütrisyonun önlenmesi için beslenmenin devam edilmesidir. Dehidratasyon tedavisinin amacı ishal düzelinceye kadar, oral veya gereğinde parenteral yolla, kaybedilen sıvı ve elektrolit eksikliğini hızla düzeltmek ve kayıpları karşılayacak şekilde replase etmek (rehidratasyon tedavisi) (101,102,103).

2.2.8.1 Oral Rehidratasyon Tedavisi

Oral rehidratasyon tedavisi altında ince barsaklarda glukoz ve L-aminoasitler gibi moleküllerin aktif absorpsiyonu sırasında sodyum absorpsiyonu ve diğer elektrolitler ile suyun absorpsiyonu da artar. ORS; dehidratasyonun, elektrolit ve baz açığının tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanan, potasyum ve sitrat (veya bikarbonat) içeren dengeli bir glukoz ve elektrolit karışımının suda çözünmüş formudur (101). İshalli hastaya glukoz ve tuz oranı dengeli bir izotonik sıvı şeklinde verilirse glukozla birlikte sodyum absorpsiyonu artar ve buna bağlı olarak su ve elektrolitlerin absorpsiyonunda sağlanarak, su ve elektrolit açığı düzeltilebilir, kayıplar karşılanabilir (101). Dehidratasyon tedavisinin doğru, etkin ve güvenli olarak uygulanabilmesi için çocuğun dehidratasyon derecesinin iyi belirlenmesi gerekir (104).

Hafif ve orta dehidratasyon derecesi saptanan çocuklarda oral rehidratasyon sıvıları (ORS) ile rehidratasyon tedavisi gerçekleştirilmesi önerilirken, ağır dehidratasyon dereceli vakalarda intravenöz sıvı tedavisi ile rehidratasyonun sağlanması gerekir. Hafif, orta dehidratasyonu olan çocuğun rehidratasyonunda 4 saat içinde 50-100 ml/kg ORS oral yolla veya nazogastrik sonda ile verilir. Ağır dehidrate hastalar yeterli periferik perfüzyon sağlanana kadar intravenöz sıvı 20 ml/kg/doz olacak şekilde birkaç kez verilerek rehidrate edilir. İdame ve süregiden kayıpların karşılanması için oral tolerans sağlandıktan sonra çocuklara, her sulu dışkılama sonrası 10 ml/kg, her kusma sonrası 2 ml/kg ORS içirilmelidir.

Diğer bir yöntem, her sulu dışkılama ya da kusma sonrası 10 kg altındaki çocuklara 60-120 ml, 10 kg üstündeki çocuklara ise 120-240 ml ORS verilmesi önerilmektedir (105). Mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmasıyla yüzyılın en önemli buluşlarından biri olarak kabul edilen akut gastroenteritli çocukların tedavisinde ORS'nin kullanılmadığı durumlar çok sınırlıdır (104,105).

Intravenöz rehidratasyon endikasyonu olan durumlar;

- Hemodinamik şok
- Göreceli endikasyon dışkılama hızı ≥ 10 ml/kg/saat
- Uygun hızda ORS başlandıktan sonra şiddetli kusma (3 saatte 3 kezden fazla)
- Glükoz malabsorpsiyonu bulunan olgular
- Abdominal ileus

AGE'li çocukların %95'inde yalnızca ORS tedavisi ve çoğu kez ayaktan tedavi yeterli olmaktadır. Ancak bazı olguların hastaneye yatırılması gerekebilir

Hastaneye yatış endikasyonları;

- 2 aylıktan küçük bebekler
- Ağır dehidratasyon
- Ailesinin evde ORS tedavisini doğru olarak uygulayamayacağı düşünülen çocuklar (sosyal endikasyon)
- ORS tedavisini tolere edemeyenler
- ORS tedavisi altında bulguları ağırlaşanlar
- Kanlı yada persistan ishali olan ağır malnütrisyonlu çocuklar
- Diğer şüpheli durumlar: tanıda kuşku, cerrahi olasılığı, riskli çocuk, irritabl çocuk

RV ishallerinde hastalık genellikle kendi kendini sınırlar. Hastaya antibiyotik, antisekretuar (bizmut subsalisilat) ve antimotiliter (difenoksilat, atropin, loperamid) maddeler ve fenotiazin grubu antiemetik

ilaçlar kesinlikle verilmemeli (107). Tedavide etkili antiviral bir ajan yoktur. İmmunoglobulin preparatları bağışıklık yetmezliği olan ağır seyirli RV ishallerinde yarar sağlayacağı düşünülmektedir (80). ORS tedavisini daha etkili hale getirmek amacıyla sodyum transportunu sağlamak için solüsyona glukoz dışı aminoasit, pirinç gibi tahıllar ve amilaza dirençli nişasta gibi taşıyıcı organik bileşenlerin eklenmesinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmış, ancak bunların WHO'nun önerdiği ORS solüsyonlarına üstünlüğü gösterilememiştir (106). Aynı şekilde çinko eklenmesinin de yararı saptanmamış, ancak ORS ile rehidrate edilen akut ishalleri çocuklara oral çinko suspansiyonunun verilmesi ishal süresini ve miktarını azalttığı ortaya konmuştur (106,107). 2004'te WHO'nun UNICEF'le birlikte yayınladığı ortak bildiride, akut ishalde 6 aydan küçük bebeklere günde 10 mg, daha büyüklere ise günde 20 mg olacak şekilde 10-14 gün süreyle ağızdan çinko desteği uygulanması önerilmektedir (108). Etki olarak epitelyal bariyer bütünlüğü korumakta, doku onarımı ve immün işlevlerin güçlendirilmesi sağlamaktadır ve beraberinde bu şekilde akut ishalde artmış olan fekal çinko kayıpları karşılanır.

Akut ishal sırasında enterositlerden sızan, artmış miktardaki NO'yu etkisiz hale getirmesi ve cAMP'e bağlı klorür sekresyonunu sağlayan bazolateral K⁺ kanalını bloke etmesi çinkonun diğer olası etki mekanizmaları arasında sayılabilir. Ülkemizde akut ishalleri Türk çocuklarında yürütülen iki çalışmada ise oral yolla verilen çinkonun özellikle bazalde çinko eksikliği olan çocuklarda ishal süresini kısalttığı, bunun yanında kusmayı artırabildiği saptanmıştır (109,110).

Akut gastroenteritli çocuklarda ORS ile 3-4 saatlik rehidratasyon tedavisinden sonra geciktirilmeden yaşa uygun normal diyet başlanmalıdır. Basit şekerlerden ozmotik yük oluşturacağından kaçınılmalı, yağlar diyetten çıkarılmamalıdır; çünkü yağlar kalori sağlarken intestinal motiliteyi de azaltır.

Akut gastroenteritli çocuklarda yeniden beslenmeye erken dönemde başlanması, infeksiyon nedeniyle artmış olan intestinal permeabilityi azaltmakta, protein ve enerji açığını hafifleterek kapatmaktadır. Bazı çalışmalarda probiyotiklerin, uzun süren ishal riskini ve parenteral sıvı tedavisinin süresini azalttığı görülmüştür. Değişik probiyotik suşlarının,

akut ishalli çocuklarda etkinliği değerlendirildiğinde özellikle *Lactobacillus GG*'nin tutarlı bir şekilde yarar sağladığı görülmüştür (111).

2.2.9 Bağışıklık ve Korunma

Rotavirüs aşı çalışmalarının amacı, doğal enfeksiyonla oluşturulan koruyuculuğun artırılmasıdır. infantlarda ilk kez geçirilen enfeksiyon, bir sonraki enfeksiyona karşı daha koruyucudur. Her yeni enfeksiyonla korumanın düzeyi artar ve bu da ishal şiddetini azaltarak hastalık seyrini hafifletir (66,112).

RotaTeq® ve Rotarix® Türkiye'de ve birçok ülkede lisans almış aşılardır. 2006 yılında FDA tarafından onaylanmış olan RotaTeq®, 5 insan/sığır reassortant virüs içeren canlı aşıdır, virüslerin bağırsakta çoğalması zayıftır. Üç doz olarak uygulanan RotaTeq® ile rotavirüs ishallerinde %74 azalma sağlanırken, ağır ishallerin önlenmesinde %98 oranında etkili olmuştur (113).

Buna ek olarak muayenelerde %86, acil servise başvuruda %94 ve hastaneye yatış oranlarında %96 azalma sağlamıştır (113). Benzer şekilde monovalan attenüe aşı olan Rotarix®, Rotavirüs ishallerinde %79 azalma sağlanmış, ağır ishaller %96 oranında önlenmiştir. Rotarix®, hastane başvurularını ilk rotavirüs mevsiminde %92 oranında, iki Rotavirüs mevsimi boyunca %96 oranında azaltmıştır (114).

Küresel hastalık yükünü değerlendiren bir çalışmada, rotavirüs aşısı rutin uygulanan bölgelerde rotavirüs gastroenteritine bağlı mortalite oranlarının azaldığı görülmüştür (111).

Rotavirüs enfeksiyonlarında korunmada el yıkama, bebek bezi değişiminde temizlik ve genel hijyen önlemleri bulaşmayı azaltır, aynı zamanda anne sütünün de büyük rolü vardır (115,116). Hastalık sırasında standart korunma önlemlerinin yanı sıra, temas önlemleri de alınmalı ve iyileşme döneminde bile virüsün dışkı ile atılabileceği unutulmamalıdır (116).

2.3 D VİTAMİNİ

2.3.1 D vitamini Tarihçesi

Çocuklarda görünen kemik hastalıklarından tıp tarihinde ilk söz edenler Bergamalı Galen ve Efesli Soranus'tur. Ayrıca antik Roma döneminde kemik hastalıklarından korunmak için güneş banyosu da önerilmiştir (117).

İngiltere'de XVII. yüzyılda rikets, evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin çocuklarda sık görünen bu hastalığa "İngiliz hastalığı" deniyordu. Rikets hakkında kapsamlı bilgi içeren "de Rachitides" Glisson tarafından kaleme alınan ilk kitaptır. Francis Glisson 1650 yılında Londra'da latince olarak basılan bu kitabında, o zamana kadar bilinenlerden farklı olarak, raşitizmin ayrı bir hastalık olduğunu hemen hemen günümüzdekine yakın klinik bulgular ile tarif etmiş ve raşitizm adının Yunanca'da ekstremitelerde bükülme, eğilme anlamına gelen "Rhachitis'den geldiğini yazmıştır (118).

Öncesinde Snadecki, riketsin engellenmesi ve tedavisinde güneş ışığının faydasını vurgulamıştır, sonrasında Palm 1890'da bu gözlemleri desteklemiş olup riketsin önlenmesinde tüm vücut güneş banyosu uygulamalarını hayata geçirmiştir. 1919 yılında Huldschinsky her biri 1 saat olacak şekilde haftada 3 seans, bir kuvars lamba kullanıp ultraviyole (UV) ışın uygulaması yaparak, UV ışının rikets tedavisindeki yerini ve önemini kanıta dayalı olarak ispatlamıştır (Chesney 2003) (119). Endüstri devrimi sırasında şehirlerde hava kirliliğinin artması ile birlikte güneş görmeyen evlerde yaşayan sosyo-ekonomik düzeyi düşük aile çocuklarında riketsin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (117).

Buna ek olarak, 1918'de Mellanby riketsin balık yağı kullanımı ile engellenebileceğini göstermiştir. McCollum tarafından balık yağında riketsi önleyen ve tedavi eden bu maddenin vitamin D olduğunu kanıtlanmıştır . 1920'li yıllarda Steenbock ve Black çeşitli bitkilerin (mayanın) UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden (provitamin D₂), ergokalsiferole (vitamin D₂=25(OH)VitD₂) dönüşümünü yaparak besinlerin antiraşitik özellik kazandığını bildirmiştir (119).

Raşitizm ve D Vitamini tarihçesi Tablo 2.5'de özetlenmektedir (120).

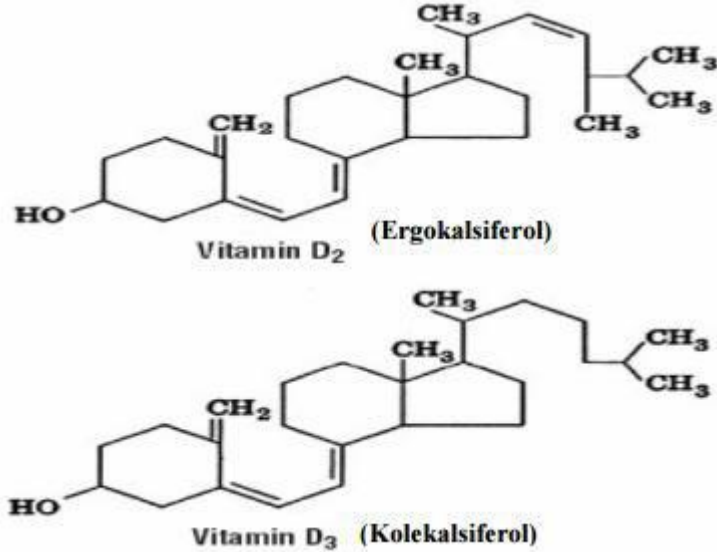
Tablo 2.5: Raşitizm ve D Vitamin'nin tarihçesi (120)

- 300-500 milyon yıl önce: Kalsifiye olmuş iskeletler bulundu.
- 2. Yüzyıl: Efesli Soranus Romalı çocuklarda raşitizmi tarif etti.
- 1645: Glisson, İngiltere'de şehirli çocuklarda raşitizmi "İngiliz hastalığı" olarak tarifledi.
- 1822: Snadecki, güneş ışığının tedavi edici etkisini belirtti.
- 1912: Hopkins, vitaminleri gösterdi.
- 1921: Mellanby, yağda eriyen Vitamin Dni tanımladı.
- 1923: Goldblatt ve Soames, deride ultraviyole etkisi ile Vitamin D prekürsörlerinden Vitamin D oluşturulduğunu gösterdi.
- 1930: Windaus, Vitamin Dnin kimyasal yapısını gösterdi.
- 1937: Albright, Vitamin Dne dirençli raşitizmi tanımladı.
- 1950'ler: Carlsson ve Nikolaysen, Vitamin D ile yiyeceklerle kalsiyumun emilimi arasındaki bağıntıyı gösterdi.
- 1968: De Luca 25(OH) Vitamin D'yi gösterdi.
- 1970: Kodicek ve Fraser, renal kalsitriolü tanımladı.
- 1975: Haussler, Vitamin Dnin bağlandığı nükleer reseptörü tanımladı.
- 1988: Baker, vitamin D reseptörünü (VDR) klonladı.
- 1997: Fu ve ark. 25OH-1 alfa hidroksilazı klonladı.

2.3.2 D Vitamini Yapısı, Kaynağı ve Sentezi

Vitamin D hormon özellikli yağda eriyen dört halkadan oluşan bir sterol türevidir olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan bir vitamindir. İnsan organizmasında bir çok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (13).

Vitamin D'nin kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini) olmak üzere iki ana kaynağı vardır (Şekil 2.6).



Şekil 2.5: Vitamin D₂ ve D₃'ün moleküler yapısı (122)

Vitamin D, yağda çözünen, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilen, secosteroid yapıda bir prohormondur. Son zamanlarda, Böbrek dokusu dışında Vitamin Dne ait reseptörler; T lenfosit, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda yer aldığı bilinmektedir. Etkinliğini sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, Vitamin D aynı zamanda pro-apoptotik, anti-inflamatuar ve immün-modülatuar özelliklere de sahiptir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük Vitamin D düzeyinin kardiyovasküler mortaliteyi ve kanser insidansını arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir (123).

D vitamini %90-95 kadar güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenir ve D vitamini'nin en önemli kaynağıdır (124).

Morina balığının karaciğer yağı, diğer yağlı balık türleri (somon, uskumru, sardalya vb.), süt, yumurta sarısı, tereyağı, tatlı patates, yulaf, brokoli, maydanoz, yosun ve mantar gibi besinler de yüksek miktarda Vitamin D içermesine rağmen hiçbir gıda maddesi günlük Vitamin D ihtiyacını karşılayacak düzeyde değildir (125,126).

Diyetle alınan D₂ (bitkisel) ve D₃ (hayvansal) vitamini, proksimal ince barsaklardan emilerek kandaki Vitamin D bağlayıcı protein (DBP) vasıtasıyla karaciğere taşınır (121).

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol (provitamin D₃) kan dolaşımıyla deriye ulaştırılarak, güneş ışığında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) ile kolekalsiferole dönüştürülür (127,128). Ayrıca bu dalga boyundaki güneş ışınları, güneşe bağlı D vitamini toksisitesini önlemek amacıyla lumisterol ve takisterol adı verilen D Vitamini inaktif formlarına dönüşmesini sağlar (129,130). D Vitamini deriden sentezlenebilmesi için 18-20 mJ/cm² ultraviyole B (UVB) olması esastır.

Specker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yenidoğanlarda 11 ng/ml üzerinde D Vitamini düzeyinin sağlanması için bebeklerin alması gereken güneş ışını süresinin belirlenmesinde annenin D Vitamini düzeyinin belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Saat 11:00 ile 15:00 arasında güneşte kalmak D vitamini sentezi için en ideal zaman dilimidir (131,132,133). 320 nm'den daha düşük dalga boyu olan ışınlar camdan geçememektedir ve bu nedenle D vitamini sentezlenememektedir (132,134).

2.3.3 D Vitamini Etki Mekanizması

D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir (135,136).

Etki mekanizması genomik ve genomik olmayan yollardan oluşmaktadır.

D vitamini reseptör düzeyinde olan etkisi D Vitamini aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) sayesinde, direkt olarak nükleer DVR (Vitamin D reseptörü) üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) veya hücre membranı üzerindeki DVR üzerinden gerçekleşmektedir (genomik olmayan etki) (127,137).

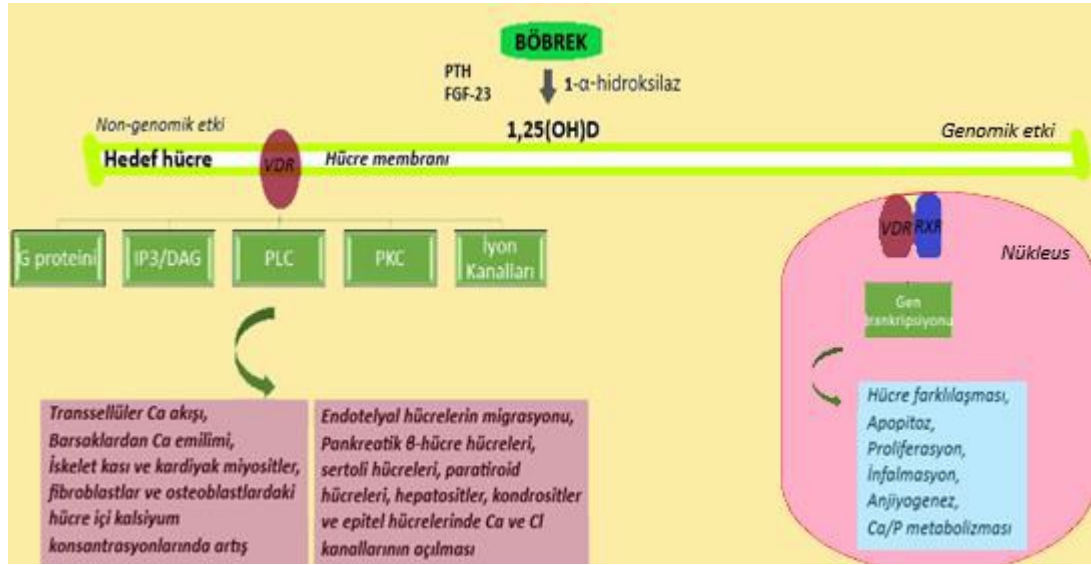
Genomik olmayan etki hücre içi sinyal yolları üzerinden gerçekleşir ve hücre membranındaki VDR, kalsiyum ve klor iyonlarının transmembran geçişini değiştirerek, G proteini, İnositol trifosfat/ Diaçil gliserol (IP₃/DAG), Fosfolipaz C (PLC), Fosfokinaz C (PKC) gibi hücre içi sinyal iletiminde görevli enzimler aktive olmaktadır (142).

D vitamin plazma membranındaki D vitamini reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde protein kinaz C, mitojenle aktive olmuş protein kinaz, fosfolipaz A₂ ve fosfolipaz C gibi sekonder mesaj yollarını aktive etmekle gerçekleşiyor (138,139). Bu yolak sonucunda hücre membranındaki

kalsiyum kanalları aktifleşir. Bu yolağın en aktif olduğu bölgeler pankreas beta hücrelerinde, düz kaslarda, kalp kası hücrelerinde, barsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın tip 1 diyabet, psöriazis, romatoid artrit, Crohn hastalığı, hipertansiyon, multipl skleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (140,141). Monositler, vasküler düz kaslar, barsaklar, ve pankreastaki beta hücrelerinde de bu mekanizma ile etki oluşturmaktadır (143).

Genomik yolakta dolaşımda aktif D vitamini; hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçip nükleusa ulaşarak DVR'ye bağlanmaktadır. Oluşan bu bileşik ilk olarak retinoik asit X reseptörü (RXR)'ne, sonrasında da DNA'daki D vitamini cevap elemanı (VDRE) olarak tanımlanan bölgeye bağlanarak 1,25(OH)₂D-VDR-RXR-VDRE etkileşimini oluşturur ve hedef gende DNA transkripsiyonuna sebep olur (Şekil 2.6) (143,144).

Genomik yolakta DBP'lerle dokulara taşınan 1,25(OH)₂D₃ hücre içine girip D vitamin reseptörü (VDR) ile kompleks meydana getirir. D vitamin reseptörü (VDR), steroid, tiroid hormonu ve retinoik asit reseptörleri gibi DNA'dan RNA transkripsiyonunu regüle eder (28,29). Bu kompleks, retinoik asit-X reseptörünü de bağlayarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgeleri üzerine etki gösterir. Bu üçlü kompleks, D vitamin'ine cevap veren elementler (VDRE) ile osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24 hidroksilaz gibi bazı genlerin transkripsiyonunu arttırırken, IL-2 ve IL-12 gibi bazı genlerin ise transkripsiyonunu azaltır.



Şekil 2.6: D vitamini Etki Mekanizması (142)

2.3.4 D vitamini Metabolizması

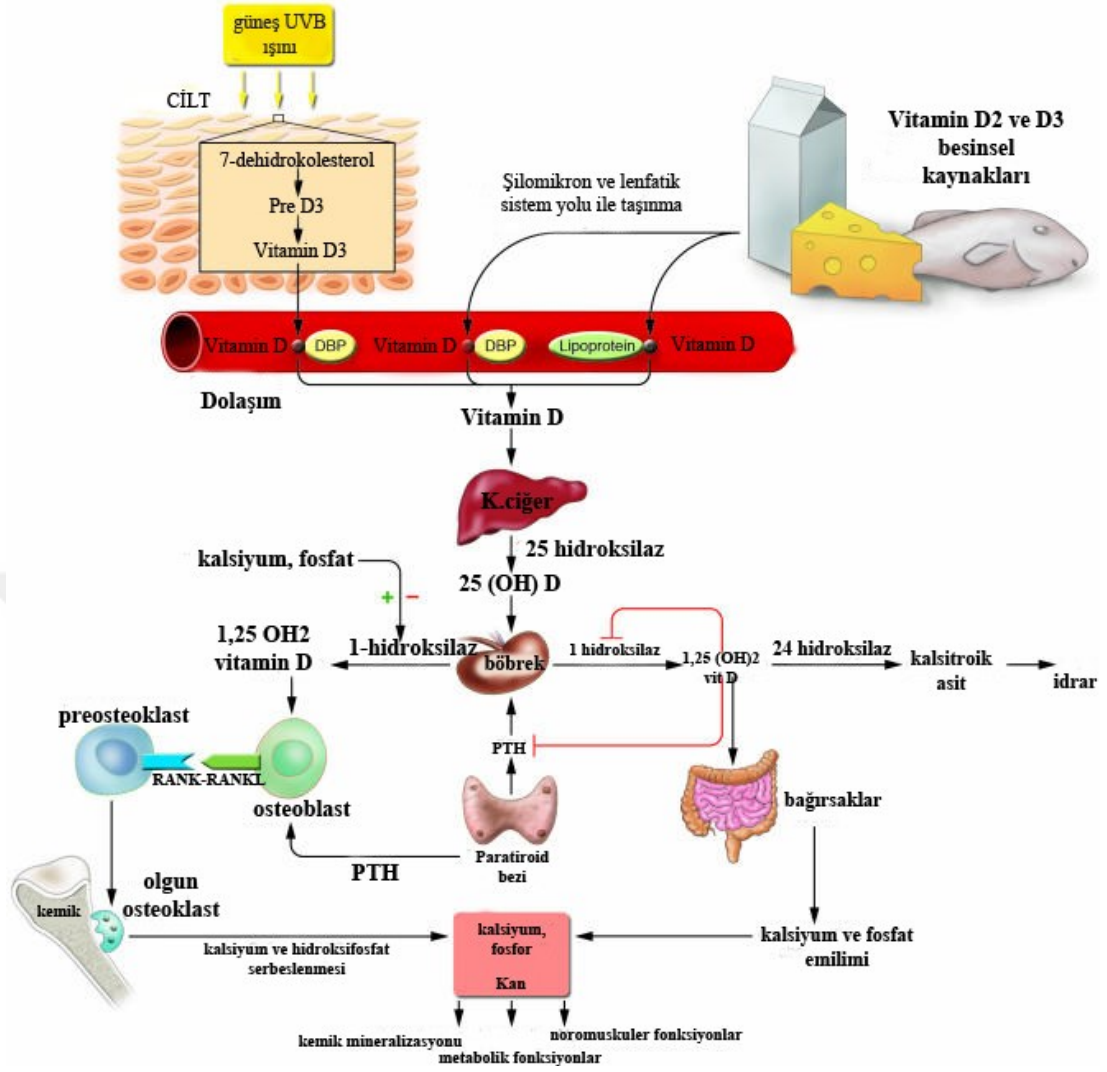
Deride yapılan vitamin D₃ ve diyetle alınan vitamin D₂ ve biyolojik olarak aktif değildir. Vitamin D (D₂ veya D₃) ince barsaklar tarafından pasif emilimle alınarak şilomikronlarla birleştirilir, lenfatik sistem kanalıyla venöz kana yani dolaşıma katılır. Dolaşımdaki D vitamini karaciğere vitamin D bağlayıcı protein ile taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir.

25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, akciğer dokusu, duodenum, adrenal bez ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde, geri kalan %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki Vitamin D'nin en büyük kısmını 25(OH) Vitamin D olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile bir denge halinde bulunmaktadır. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gün olduğundan dolayı, vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimiyle aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüşmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzim olup, böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfa hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca ek olarak meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D'nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir (14,119,130,145). 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin

düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor- 23 (FGF- 23) rol oynamaktadır:

1. PTH D vitamini düzeyini arttırmaktadır.
2. Serum kalsiyum veya fosfor düzeyi düştüğünde Vitamin D sentezi artmaktadır.
3. Kemiklerden salgılanan FGF- 23; 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürerek, D vitamini sentezini azaltmaktadır. Böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum - fosfat (Na-PO₄) kotransportuna neden olmaktadır (13,146).

D Vitamini katabolize olma yolu karaciğer ve böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25(OH)₂ D vitamini daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılırken, 1,25(OH)₂D 24-hidroksilasyonla “calcitriol aside” dönüşümüne safla yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂Vitamin D 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta, böylece 1,25(OH)₂Vitamin D inaktif formuna çevrilmekte ve saflaya atılmasını sağlamaktadır (147).



Şekil 2.7: D Vitamini metabolizması (147)

2.4 D VİTAMİNİ ETKİLERİ

2.4.1 Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması

D vitamini olmaksızın besinlerle alınan kalsiyumun yalnız %15'i, fosforun ise %60'ı emilebilir (87-89). VDR ile 1,25-dihydroxyvitamin D'nin etkileşimiyle intestinal kalsiyum absorpsiyonu %30-40 arasında iken, fosfor absorpsiyonu ise %80'lere varır (148-151).

Yurtdışında yapılan bir çalışmada kemik mineral dansitesi ile D vitamini düzeyleri arasında direkt ilişki olduğu bildirilmiştir. D vitamini düzeyi 40 ng/ml veya daha üzerine çıktığında kemik dansitesinin maksimum düzeye eriştiği tespit edilmiştir (152). Bu düzey 30 ng/ml veya daha altına düştüğünde ise intestinal kalsiyum emiliminde ciddi oranda düşüş görülür,

sonucunda paratiroid bezleri maksimum düzeyde uyarılarak PTH düzeylerinde ciddi oranda artış görülür ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur (151,153-155). PTH, kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu artırır ve böbrekleri 25-hydroxyvitamin D'nin 1,25-dihydroxyvitamin D'ye dönüşümünü arttırması için aktive eder ve böylece kalsiyumun instestinal absorpsiyonu artarken, D vitamini eksikliği derinleşir. Aynı zamanda PTH fosfatüriye neden olarak kan fosfor düzeyini düşürür. PTH aynı zamanda osteoblastları aktive eder, preosteoklastların matür osteoklastlara dönüşümünü uyarır (130,148,149). Osteoklastlar kemğin kolajen matriksinde mineralize olarak osteopeni ve osteoporoza yol açar sonucunda ise kırık riski artar (152, 154, 156-158). Yetersiz kalsiyum-fosfor üretimine bağlı olarak kollajen matriks yapımı azalır, buna bağlı olarak çocukluk çağındaki rikets ve erişkin dönemindeki osteomalazinin klasik bulguları ile ilişkilidir (95-98). İskelet kaslarında da D vitamini reseptörü bulunmaktadır ve maksimum fonksiyon gösterebilmek için D vitamin'ne ihtiyaç duyar, bu yüzden D vitamini eksikliği kas güçsüzlüğüne de neden olmaktadır (130,152,156,159).

2.4.2 D vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

2.4.2.1 D vitamininin Kazanılmış İmmuniteye Olan Etkileri

Kazanılmış immün yanıt; makrofaj ve dendritik hücreler gibi hücreler tarafından salınan antijenlere karşı T lenfositlerinin sitokin, B lenfositlerinin immunglobulinler üreterek ekzojen ajanlara karşı spesifik olarak savaşmasıyla oluşur. Kazanılmış immünite üzerinde D vitamini'nin inhibitör etkisi vardır. Aktif D vitamini immunglobülin üretimini, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılar. Yalnız B hücrelerindeki DVR ihmal edilebilecek az düzeydedir. DVR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması, D vitamini T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine daha çok etkili olduğunu göstermektedir. Antijenle uyarılan T hücreleri ürettikleri sitokin çeşidine göre Th1 (enflamatuar T-hücreler) ve Th2'ye (anti-enflamatuar T-hücreler) bölünür (129,131,160,161).

Th 1 hücreleri; proenflamatuar sitokinler, IL-2 ve TNF alfa, IFN-gamma üretirler ve bu şekilde güçlü hücresel immün cevaptan sorumludurlar. Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuar sitokinler, IL4 ve IL5 üretir ve antikor

merkezli immün yanıtta sorumludurlar. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması, immün cevabın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamini Th2 hücreleri uyararak, anti-enflamatuar sitokinleri (IL-1, IL-4, 5, TGF-beta- 1) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-enflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca D vitamini pro-enflamatuar Th1 hücre üzerinden IL-2, IL-3, IFN-gamma ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek anti-enflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuar sitokinler arasında tip-1 DM, RA (Romatoid Artrit), MS ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün nedeni kronik sistemik hastalıkların etiyopatogenezinde de rol aldığı bilinmektedir.

Diğer bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda DVR içerirler. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek, IL-12 salınımını inhibe ederken, anti-enflamatuar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve böylece dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar.

Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. T regülatuar (Treg) hücreler self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin (Treg) asıl görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini , CD4/CD25, regülatuar T hücrelerini (Treg) pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerindeki baskılayıcı etki kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır.

Th17 bilinen birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev almaktadır. Aktif D Vitamini; Th17 üzerine inhibitor etkisiyle otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır.

Sonuç olarak; aktif D vitamini'nin kazanılmış immüniteyi baskılaması; (a) dendritik hücrelerin olgunlaşmasının baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, (b) CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu ve Th2 ve Treg hücrelerinin üretiminin artmasıyla olmaktadır (162).

2.4.2.2 D vitamini'nin Doğal İmmünite Üzerindeki Etkileri:

İnvazif patojenlere karşılık veren, doğal immünite ilk immün yanıttır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar ile, epidermis, akciğer, mesane ve barsak gibi organlarda bulunan TLR'lerin aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür. TLR'nin transmembran reseptörler aracılığıyla patojen mikroorganizmaları tanıma özelliği mevcut, patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır. Böylece anti-mikrobiyal peptitler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ve böylece bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Katelisidin bu antimikrobiyal peptitler içerisinde büyük öneme sahiptir. Aktif D vitamini, “naturel killer” hücreleri ve solunum yolunun epitelial hücrelerinden antimikrobiyal peptit-katelisidin sentezini de uyarır. Böylece özellikle solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların D vitamini sayesinde engellenmiş olabileceği anlaşılmaktadır. Aynı zamanda doğal immün sistemin önemli düzenleyicilerinden olan kalprotektin ve S-100 proteinlerinin düzeyi de aktif D Vitamini etkisiyle artmaktadır (161).

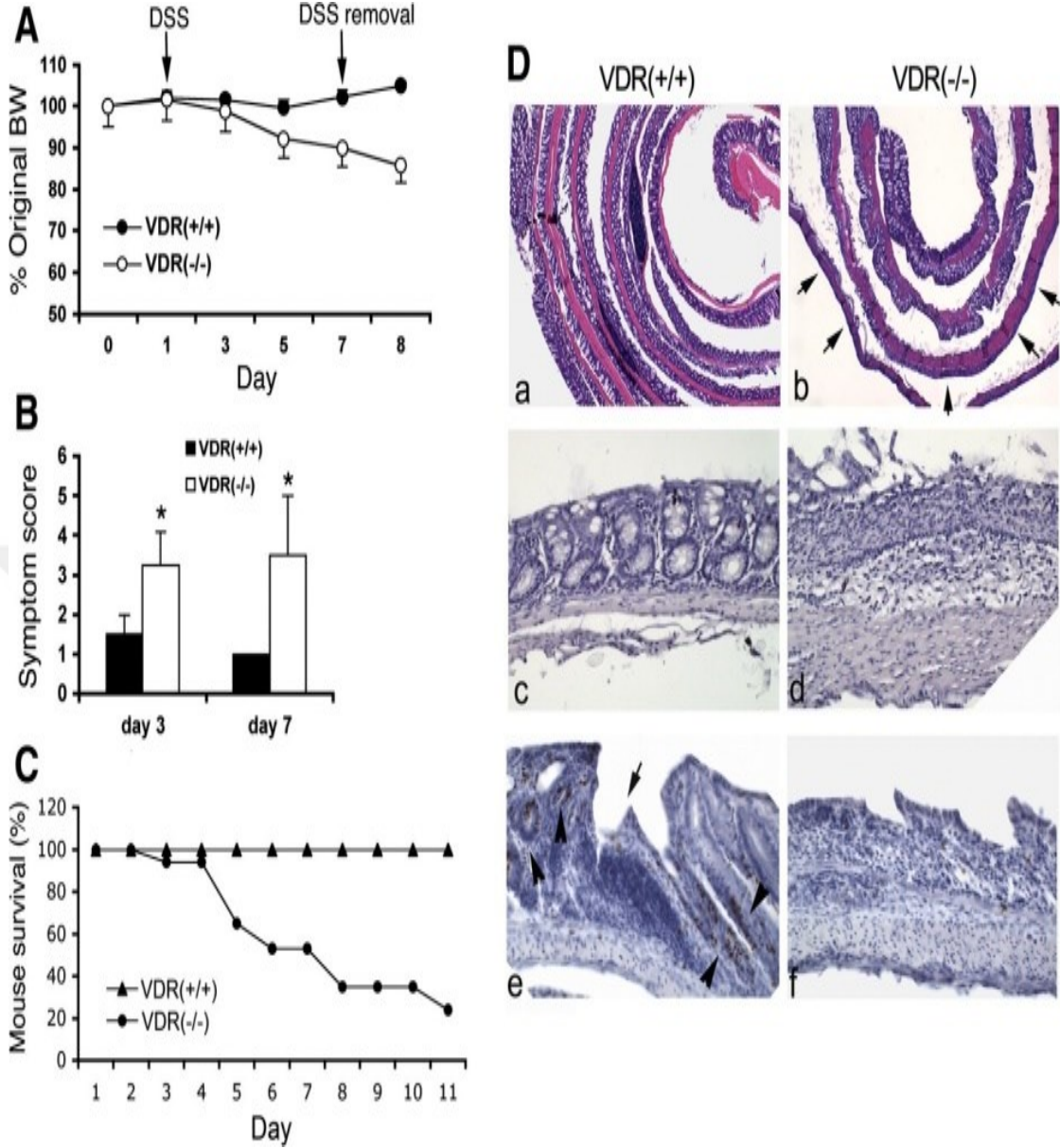
2.4.2.3 D vitamini Düzeyi ve Gastrointestinal Sistem Arasındaki İlişki

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta bir çok dokuda D vitamini reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu etkilerini D vitamini aktif formu olan $1,25 (OH)_2 D_3$ 'ün vitamin D reseptörüne bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gösterir (13). Osteoartrit, diabet, kanser ve enfeksiyon, kardiovasküler, nörodejeneratif hastalıkları da içeren sık görülen bir çok hastalıkta D vitamini'nin rol oynadığı gösterilmiştir (14). D vitamini İmmün sistem üzerine olan etkisi son yıllarda oldukça dikkat çeken bir noktadır. İmmün sistemin tüm hücrelerinde (dendritik hücreler, B lenfositler, T lenfositler, NK hücreler...) D vitamini birçok etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalar da D vitamini immün sistem üzerinde bazen inhibisyon, bazen stimilasyon gibi düzenleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (15-31).

İnsanlarda D vitamini ile rotavirüs gastroenteriti arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışma bulunmamakta olup, literatürde hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur.

Amerikan Fizioloji Dergisinde yayınlan bir çalışmada farelere VDR'nin mukozal bariyer homeostazındaki rolünü araştırmak için Dextran Sulfat Sodyum(DSS) verilerek, kolit tablosu geliştirilerek, barsak mukozasında hasar oluşturulmuştur. 7 gün boyunca DSSli su, sonrasında musluk suyu almış olan VDR + / + ve VDR - / - fareler arasında kolit gelişimi tablosu karşılaştırılmıştır.





Şekil 2.8: İki grup arasında karşılaştırma (164)

VDR - / - farelerin 8 gün içinde vücut ağırlığının %15'ine kadar kaybettikleri (A) ve 3. ve 7. Günlerde daha çok şiddetli klinik semptom skorları, saptandı (B) ve %70'e kadar, DSS tedavisi kesildikten sonra bile, 2 hafta içinde öldü (C). Klinik semptomlar arasında diyare, kanama ve rektal prolapsus vardı. Buna karşılık, VDR + / + fareleri %2.5 DSS'de nispeten dirençliydi, vücut ağırlığı kaybı çok azdı ve 2 haftalık dönemi içinde ölüm görülmedi (A-C). Barsak mukozasının her iki grupta patolojik incelemesi (D; a-e)

Bu veriler, VDR'nin yokluğunda farelerin DSS maruziyetinden kaynaklanan mukozal hasara karşı çok daha duyarlı olduklarını göstermektedir.

1.25 (OH)₂D₃'ün barsak mukozasında E-cadherini indüklediğini gösterilmişti İlginç bir şekilde, 24 saat boyunca 1,25 (OH)₂D₃ tedavisi

sonrası, tight junction proteinleri ZO-1, claudin-1, claudin-2 seviyelerinin yanı sıra E-cadherin seviyelerini arttırdığını saptanmıştır. Bu nedenle, D vitamini bazı kilit bağlantı proteinlerinin seviyesini artırarak bağlantıların korunmasında önemli olduğu düşünülmektedir (164).

Bu çalışmada VDR'nin bağırsak mukozal bariyerinin bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynadığını gösteren kanıtlar sunulmuştur. VDR hücreler arası bağlantılarını geliştirebilir; mukozal yara iyileşmesi için de gereklidir. VDR'si bulunmayan fareler, DSS'nin neden olduğu mukozal hasara karşı çok daha hassastır, bu da geniş ülserasyona ve erken ölüme yol açar. İn vitro deneyler, VDR'nin, junction proteini ekspresyonunu indükleyen ve tight junction kompleksini kuvvetlendiren $1,25 (OH)_2D_3$ aktivitesine aracılık ettiğini göstermektedir (163,165).

Literatürde Rotavirüs gastroenteriti ve D vitamini eksikliği ile ilişkili Ye Zhao ve ark. tarafından hayvanlar üzerinde yapılan iki çalışma bulunmaktadır. İlk çalışma in vivo olarak yapılmış. Domuzlara 7 gün boyunca günlük oral D vitamini takviyesi verildikten sonra, 8. günde ağız yoluyla domuz rotavirüs suşu (4 ml of Dulbecco's modified Eagle's medium/Ham's F-12) verilmiş ve müdahaleden 6 gün sonra sakrifiye edilmişlerdir. D Vitamini desteği alan hayvanlar, D vitamini desteği almayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında mortalitenin daha düşük olduğunun, hastalık seyrinin daha hafif olduğu, serum $1,25 (OH)_2 D_3$ değerinin daha yüksek olduğu, daha iyi besin alımı, optimal vücut ağırlığına ulaştıkları görülmüştür (166).

Aynı grup tarafından yapılan akut rotavirus gastroenteriti modeli hayvan grubu üzerinde ikinci çalışma in vitro olarak intestinal epitel hücre dizisi (IPEC-J2) kullanılarak yapılmıştır.

D Vitamini desteği alan hayvanlarda patolojik incelemede intestinal villüs yüksekliğinin daha fazla olduğu ve pro-inflamatuar belirteçler olan interleukin (IL) -2, IL-6'nin azaldığı, interferon B'nin ise tam aksine arttığı ve böylece hastalık şiddetinin daha hafif seyrettiği tespit edilmiştir (167).

İntestinal epitel hücre dizisi (IPEC-J2) viral RNA ya duyarlı olan, virüsün konak hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahip olan retinoik asit indükleyici gen I (RIG-I) ve toll-like receptörlerini (TLR) eksprese

etmektedir (Schierack et al.2006). RIG-I, tip I interferonların (IFN- β) ekspresyonuna neden olan interferon- β promotör uyarıcısı 1 (IPS-1) gibi bir dizi sinyal molekülü ve diğer antimikrobial peptidleri tetiklemekle virüsün replikasyonunu inhibe eder. Bu sonuçları 2011 de Broque ve ark. Sen ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda desteklemektedir (168,169). Aynı zamanda İPEC-J2'nin CYP27B1 enzimi aracılığıyla yapısal olarak inaktif 25 OH D₃'ü aktif olan 1,25 OH₂ D₃'e dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir (167,170,171).Fakat rotavirüs enfeksiyonu İPEC-J2'nin bu fonksiyonunu inhibe ettiği ve D vitamini desteğinin bu hücrelerin virüse karşı dayanıklılığını arttırdığı bilinmektedir.

Dahası D vitamini takviyesi alan domuzlarda serum mRNA ekspresyonuna göre RIG-1 yolu aktive edildiği görülmüştü (166,167).

25 (OH) D vitamini desteğinin sağladığı retinoik asit indükleyici gen I (RIG-I) sinyal yolu aktivasyonu doğrudan rotavirüs replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (167-169,172).

Bu iki in vivo ve in vitro yapılan çalışmalar, 25 (OH) D vitamininin domuzlarda anti-rotavirüs etkilerini açıkça göstermektedir.

2.5 D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ ve YETERSİZLİĞİ TANIMI

The Institute of Medicine ve Endocrine Society Task Force topluluklarının her ikisi de D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi, tedavisi ve profilaksisi için en son rehberleri yayınlamıştır (173,174).

Bu toplulukların verileri göz önüne alınarak, Endocrine Society Task Force D vitamini eksikliğini 25-(OH)D < 20 ng/mL, yetersizliğini 21-29ng/ml ve D Vitamini yeterliliğini 25-(OH)D > 30 ng/mL olarak tanımlamıştır (173). Beraberinde the Institute of Medicine commite optimal kemik sağlığı sağlanması için 25-(OH) D aralığının 16-20 ng/mL olması gerektiği sonucuna varmıştır (174).

D vitamini eksikliği, en güneşli bölgelerde bile, cilt güneşten korunduğu için, yaygındır. Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Hindistan, Avustralya, Türkiye ve Lübnan'da çocukların %30-50'sinde çocuk ve

yetişkinlerde 25- hidroksi D vitamini düzeyleri 20 ng/ml altında olarak ölçülmüştür (175,176).

2.5.1 D Vitamini Tedavisi

Endocrine Society 2011 kılavuzuna göre vitamin D eksikliği riski olan hastalara önlem amacıyla tavsiye edilen Vitamin D günlük alım dozları: (173)

0-1 yaş arasındaki infant ve çocuklar günlük en az 400 IU D vitamini almalıdır. 1-18 yaş arasında kemik sağlığını maksimum seviyede tutabilmek için günlük en az 600 IU alım gerekli iken, çalışmalarda kandaki D vitamini düzeyini 30 ng/ml'nin üzerine çıkarabilmek için günlük en az 1000 IU gereklidir.

19-50 yaş arasındaki erişkinlerde ise günlük en az 600 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir. Yine kandaki D Vitamini düzeyini 30 ng/ml'nin üzerine çıkarabilmek için günlük en az 1500-2000 IU gereklidir.

50-70 yaş için günlük 600-800 IU, gebe ve emziren anneler için ise günlük 600 IU D Vitamini verilmesi önerilmektedir.

Obez çocuklar veya çeşitli ilaç kullanımları olan yetişkinler (antikonvülzanlar, glukokortikoidler, antifungaller veya AIDS tedavisi) için gerekli düzey normalin en az 2-3 katıdır.

D vitamini alımının üst limitleri ise, 6 aya kadar 1000 IU; 6 ay-1 yaş arası 1500 IU; 1-3 yaş arası 2500 IU; 4-8 yaş arası 3000 IU ve 8 yaş üzerinde ise 4000 IU'dir.

Endocrine Society 2011 kılavuzuna göre vitamin D eksikliğinin tedavi önerileri: (173)

Tedavi ve önleme için hem Vitamin D2 hem de Vitamin D3 önerilmektedir.

0-1 yaş arası D vitamini eksikliği olan çocuklarda tedavi dozu, 2000 IU/gün veya 50.000U'den haftada 1 kez 6 hafta boyunca olacak şekilde kullanılmalıdır daha sonra D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin üzerine çıkınca da idame olarak günlük 400-1000 IU kullanılmalıdır.

1-18 yaş arası D vitamini eksikliği olan çocuklarda tedavi dozu, 2000 IU/gün veya 50.000U'den haftada 1 kez 6 hafta boyunca olacak şekilde

kullanılmalıdır. Daha sonra D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin üzerine çıkınca da idame olarak günlük 600-1000 IU kullanılmalıdır.

D vitamini eksikliği olan erişkinler ise günlük 6000 IU veya 50.000 U'den haftada 1 kez 8 hafta boyunca olacak şekilde kullanılmalıdır. Daha sonra D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin üzerine çıkınca da idame olarak günlük 1500-2000IU kullanılmalıdır.

Obez, malabsorbsiyon sendromu olan veya bazı ilaçları kullanan hastalarda ise 2-3 kat daha fazla doz verilmelidir.

Hiperparatiroidili hastalarda ise ihtiyaç oldukça D vitamini verilmelidir.

Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Eylül 2018 - 1 Mart 2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil servisine başvuran ve rotavirüs gastroenteriti tanısı alan hastaların serum D vitamini düzeyi ile hastalık ağırlık derecesi ve seyri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma tek merkezli, ileriye dönük, gözlemsel olarak planlanmış olup çalışma kapsamına alınan hastalara, sorumlu hekimlerinin kararı doğrultusunda istenen tetkik ve tedaviler dışında girişim, tetkik ya da tedavi yapılmamıştır.

Çalışmamız, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (15.08.2018 tarih ve 2018/0302 sayılı karar). Çalışma kapsamına alınmadan önce tüm hastaların ebeveynleri çalışmanın amacı ve yapılacak izlem konusunda detaylı olarak bilgilendirilerek onayları alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

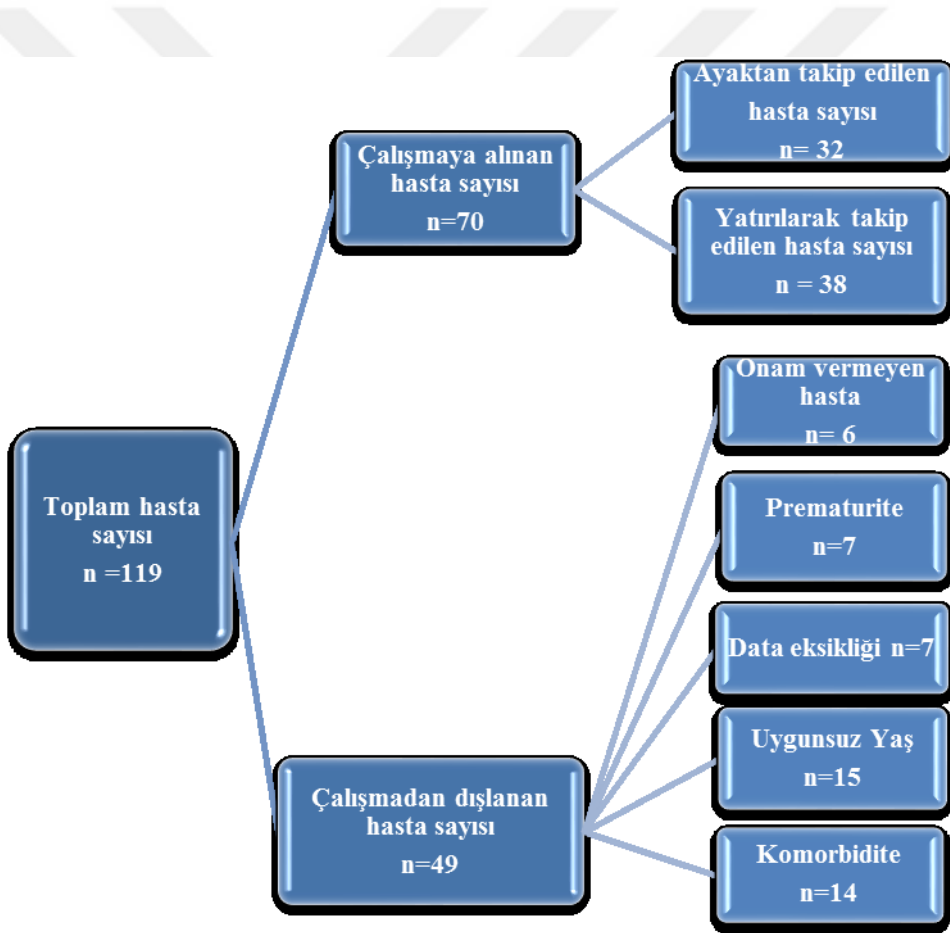
1. 6 ay- 5 yaş arasında (6-60 ay) olan,
2. Akut gastroenterit etkeni olarak dışkıda rotavirüs antijeni saptanan,
3. Son bir ay içinde hastanemizde bir poliklinik başvurusu sırasında D vitamin düzeyi bakılmış olan,
4. Aile onamı alınmış olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri:

1. 6 aydan küçük, 5 yaşından büyük (> 60 ay) olan,
2. Kronik gastrointestinal hastalığı (inflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibroz, Çölyak hastalığı, besin alerjisi, kısa barsak sendromu gibi) olan,

3. Prematürite öyküsü olan,
4. İmmünespesyonu olan,
5. Malnütrisyonu olan,
6. Aile onamı alınmamış olan hastalar olarak belirlenmiştir.

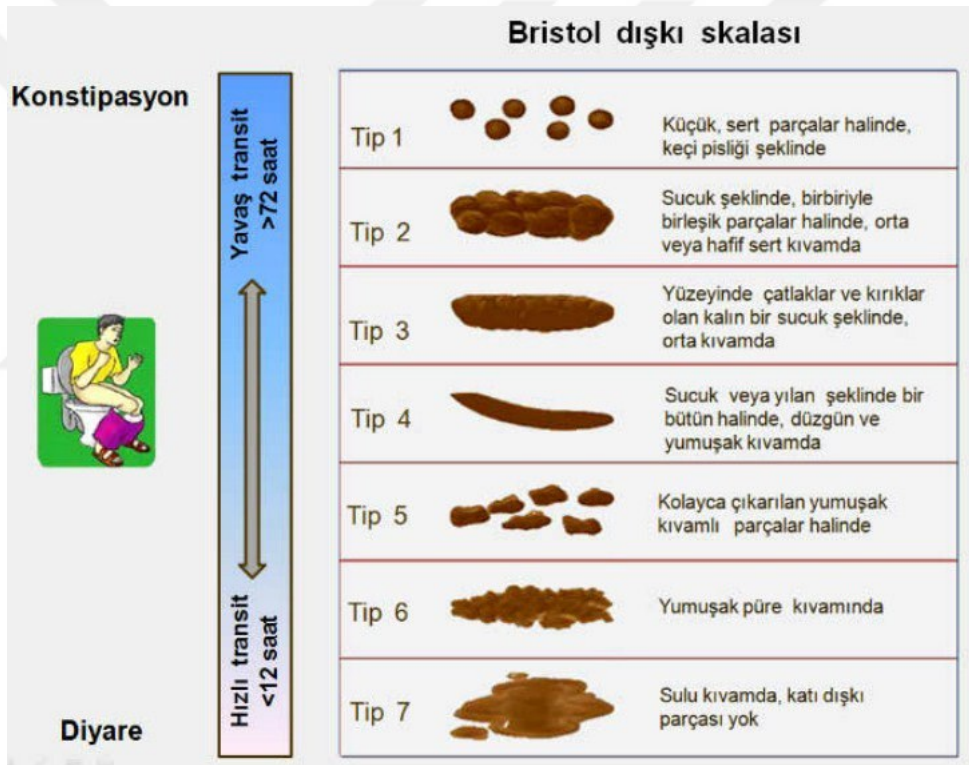
Çalışmaya 119 hasta dahil edilmiş olup, bu hastalardan 49'u çalışma kriterlerini karşılamadığından dışlanmıştır. Sonuç olarak çalışma ölçütlerine uyan ve gerekli tüm verileri eksiksiz olarak tamamlanan 70 hasta çalışmaya alınmıştır (Şekil 3.1). Hastaların hiçbirinde klinik olarak raşitizm belirti ya da bulgusu saptanmamıştır.



Şekil 3.1: Çalışmanın dizaynı

Tanımlar:

Akut Gastroenterit: Çalışmaya alınan hastalara ESPGHAN kriterleri temel alınarak; kusma veya ateş varlığından bağımsız olarak dışkı içeriğinin yumuşaması ve/veya dışkılama sayısının artması (24 saat içinde ≥ 3) olarak tanımlanmıştır (8). Bununla beraber hayatın ilk aylarında olan çocuklarda gaita kıvamının daha önceki kıvama göre yumuşak ve sulu olması dışkılama sayısına göre daha anlamlı kabul edilmiştir (1). Dışkılama kıvamının değerlendirilmesinde “**Bristol dışkı form skalası**” kullanılmıştır. Bu skalaya göre dışkı şekli tip 6 ve 7 saptanan hastalar diyare; tip 3,4 ve 5 olanlar ise normal kıvamlı dışkı olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Bristol dışkı skalası

Gastroenterit ağırlık derecesi: Çalışmamızda hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla “**Vesikari skorlama sistemi**” kullanılmıştır (< 7 puan - hafif, 7-10 puan - orta, ≥ 11 puan ağır) (Tablo 3.1)

Tablo 3.1: Vesikari skrolama sistemi

Parametreler	SKOR		
Parametre puanı	1	2	3
Günlük maksimum dışkılama sayısı	1-3	4-5	≥6
Diyare süresi (gün)	1-4	5	≥ 6
Maksimum kusma sayısı gün)	1	2-4	≥ 5
Kusma süresi (gün)	1	2	≥ 3
Ateş (aksiller) (C°)	37.1- 38. 4	38.5- 38. 9	≥ 39. 0
Dehidratasyon derecesi	N/A	%1-5	≥%6
Tedavi	Rehidrasyon	Hospitalizasyon	N/A

Diyare süresi (gün): Başlangıç döneminden katı ve şekilli kıvama gelene kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir (212).

Akut Gastroenteritin düzelmesi: akut gastroenterit tablosu olan hastanın 4 gün ve daha fazla süreyle semptomsuz olması olarak tanımlanmıştır. Akut gastroenterit semptomlarının düzelmesini takip eden 4 gün içinde tekrar semptomların gelişmesi hastalığın devam etmesi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle tüm hastalar şikayetleri bittikten sonra, 4 gün boyunca telefonla aranarak kusma ve ishal açısından sorgulanmış, akut gastroenterit tablosunun devamlılığı açısından değerlendirilmiştir (212).

Dehidratasyon derecesi: Hastaların başvuru sırasındaki dehidratasyon derecesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş dehidratasyon ölçütlerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 3.2) (Integrated Management of Childhood Illness Guidelines. World Health Organization, 2005).

Tablo 3.2: Bulgular ve dehidratasyon derecesi

Tedavi Planı	Bulgular	Dehidratasyon Derecesi
Plan A	Plan B ve Plan C kriterlerini karşılamayan	Dehidratasyon yok
Plan B	İki Bulgu varlığı - Huzursuz, iritabl olması - Göz küresi çöküklüğü - Susuzluk hissi - Deri kıvrımının yavaş geri dönmesi	Hafif Dehidratasyon (%1-5 oranında tartı kaybı)
Plan C	İki Bulgu varlığı - Letarjik veya bilinç kaybı - Göz küresi çöküklüğü - İçemiyor veya az içebiliyor - Deri kıvrımının çok yavaş geri dönmesi	Şiddetli Dehidratasyon (≥%6 tartı kaybı)

Yatış süresi (gün): Çocuk Acil servisinde intravenöz sıvı tedavisi başlanmasından itibaren Çocuk Enfeksiyon Servisinden taburcu olana kadar geçen süre olarak alınmıştır.

Rehidrasyon: İshal ve/veya kusma ile sıvı kaybı olan hastaların kayıplarının yerine konulması amacıyla oral (ORS) ya da intravenöz sıvı tedavisi yapılması olarak kabul edilmiştir.

D vitamini düzeyi: Serum 25-OH D vitamini düzeyinin 30 ng/ml'nin altında olması "**D vitamini yetersizliği**", Serum 25-OH D VİTAMİNİ düzeyinin 30 ng/mL ve üzerinde olması ise "**D Vitamini yeterliliği**" olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda D vitamini düzeyine göre hastalar 2 alt gruba ayrılmıştır (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: D vitamini düzeyine göre çalışma alt grupları

Grup	D vitamini düzeyi
1.grup (D vitamini yetersizliği)	< 30 ng/ ml
2.grup (D vitamini yeterli)	≥ 30 ng/ ml

HASTA VERİLERİNİN KAYDEDİLMESİ ve DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Tüm hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra; ilk 6 aydaki beslenme öyküleri (sadece anne sütü alanlar ve almayanlar), ilk 12 ayda D vitamini profilaksisi (≥ 6 ay süreyle düzenli olarak ≥ 400 Ü D vitamini kullanımı), güncel D vitamini kullanımı (son 1 ay içinde D vitamini içeren preparat kullanımı), Rotavirus aşılama durumu ve son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı bilgileri kaydedilmiştir.

Tüm hastaların kimlik bilgileri ve acil servise başvuru zamanları ile beraber acil servise başvuru öncesinde ishal ve/veya kusmanın ne kadar süredir devam ettiği ve günlük sayısı, her hangi bir sağlık kuruluşunda bu hastalık nedeniyle İV sıvı alım durumu kaydedilmiştir. Hastaneye yatırılan hastalarda; Vesikari skoru hesaplaması için gerekli parametrelerin (günlük kusma ve ishal sayıları, ishal ve kusma süresi, vücut sıcaklığı) ve hastanede yatış süresinin, kaydedildiği "Yatan Hasta Takip Formu" kullanılmıştır. Acil servisten ya da yataklı servisten taburcu sonrasında gerekli parametrelerin (günlük kusma ve ishal sayıları, ishal ve kusma süresi, vücut sıcaklığı) takibi için aileler her gün telefon ile aranmıştır. Taburcu edilen hastaların

takibi ≥ 4 gün boyunca semptomsuz olana kadar devam etmiştir, elde edilen veriler hastaların takip formlarına kaydedilmiştir (Ek A ve B). Hastaların son 1 ayda gerçekleşen önceki poliklinik başvuruları sırasında rutin kontrol için istenmiş ve hastanemizin biyokimya laboratuvarında bakılmış olan D vitamini düzeyleri de formlara kaydedilmiştir.

Serum 25-OH D vitamini Düzeyi ölçüm Tekniği

Serum separatörlü tüpe alınan 2 cc kan örneğinden Abbott architect i2000 cihazı ile architect 25OH vitamin D5P02 kiti ve kemilüminesans mikropartikül immunoassay metodu kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

Dışkıda Rotavirüs antijeni için örnek alımı ve çalışma tekniği

Çalışma grubundaki hastalardan alınan dışkı örneği hiç bekletilmeden hastanemizin acil bakterioloji laboratuvarına gönderilmiştir. Dışkıda rotavirüs antijeni tayini, hızlı kromatografik immun ölçüm yöntemi ile True Line firmasına ait One Step Rapid Test kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma grubu; D vitamini yetersizliği olan (serum 25-OH D vitamini < 30 ng/mL) ve D vitamini düzeyi yeterli olan (serum 25-OH D vitamini ≥ 30 ng/mL) hastalar şeklinde 2 alt gruba ayrıldı, hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ilk 6 ayda D vitamini profilaksisi kullanımı, güncel D vitamini kullanımı, ilk 6 aydaki beslenme öyküsü iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Hastalık ağırlık derecesi ve seyri ile (Vesikari skoru, dehidratasyon derecesi, intravenöz sıvı tedavisi ihtiyacı, hastaneye yatış sıklığı ve süresi, toplam diyare süresi) D vitamini yetersizliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalığın ağırlık derecesini ve hastanede yatış süresini etkileyebilecek diğer olası etkenler (yaş, cinsiyet, ilk 6 ayda anne sütü ile beslenme durumu, rotavirus aşılama durumu, son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı) açısından da hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalar probiyotik kullandıklarından dolayı çalışmaya hastalık seyrini etkileyen etkenler arasına alınmamıştır.

İstatistik analizlerin tümü SPSS 22.0 for windows (IBM) programı ile yapılmıştır. Araştırmada toplanan veriler sadece 70 veri ile sınırlıdır. İlgili sayısal ölçümlü değişkenlerin normallik araştırması Kolmogorov Smirnov

testi ile yapılmış, değişkenlerin normal dağılıma uymadığı görüldüğünden fark testlerinde Mann whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbiriyle çapraz analizinde ise chi-square testi kullanılmıştır. Sayısal parametrelerin kendi içinde etkileşimi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Hastalık seyrine etki eden faktörlerin belirlenmesi için ise hem univariate hem de multivariate Binary Logistic regresyon analizleri ve lineer regresyon analizleri uygulanmıştır. İstatistiksel testlerde anlamlılık değeri olarak ($\alpha=0,05$) kabul edilmiştir.



BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışmamız; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne 1 Eylül 2018 - 1 Mart 2019 tarihleri arasında rotavirüs gastroenteriti tanısı almış 28 erkek (%40) ve 42 (%60) kız olmak üzere toplam 70 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların 38'si (%55,1) Çocuk Enfeksiyon Servisi'ne yatış yapılarak tedavi edilmiş, 32'si (%44,9) ise acil servisten taburcu edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1 ve 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Araştırmaya katılan hastaların demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kız	28	40,0%
	Erkek	42	60,0%
Yaş(ay)	<24 ay	38	54,3%
	≥24 ay	32	45,7%

Tablo 4.2: Çalışma grubundaki hastaların öykü ve klinik özellikleri

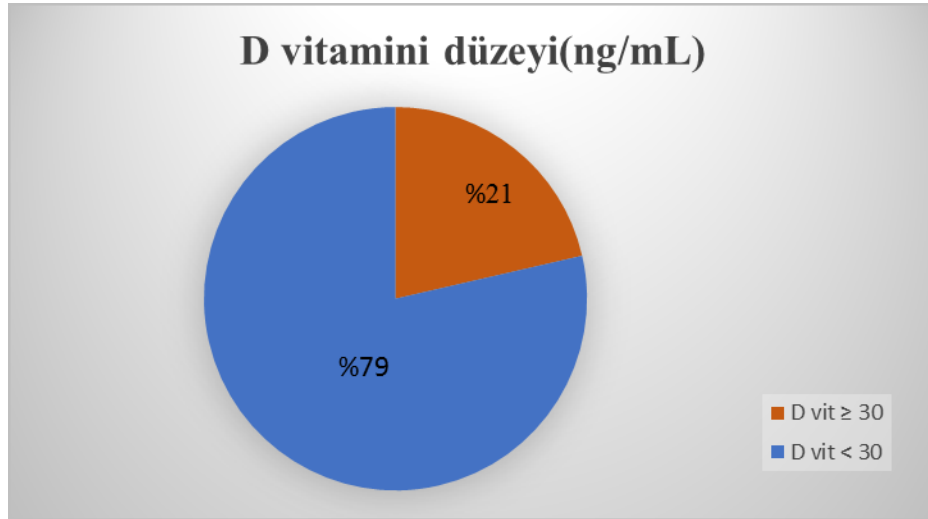
Öykü		n	%
İlk 6 ayda D vitamini profilaksisi	Almış	54	77,1%
	Almamış	16	22,9%
Güncel D vitamini kullanımı	Kullanan	24	34,3%
	Kullanmayan	46	65,7%
İlk 6 ayda beslenme şekli	AS ¹	43	61,4%
	AS+F veya F ²	27	38,6%
Rotavirüs aşılama durumu	Yapılmamış	63	90,0%
	Yapılmış	7	10,0%
Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı	Almış	27	38,6%
	Almamış	43	61,4%
Klinik		n	%
Dehidratasyon derecesi	Hafif	18	25,7%
	Orta	47	67,1%
	Ağır	5	7,1%
Vesikari skoru	< 11	40	14,3%
	≥ 11	60	85,7%
IV ³ sıvı tedavisi	Almış	40	57,1%
	Almamış	30	42,9%
Hospitalizasyon durumu	Yatarak tedavi	38	55,1%
	Ayaktan tedavi	32	44,9%

1-AS: Anne sütü;

2- AS+F veya F :anne sütü+Formula veya sadece Formula mama ile beslenme;

3-İV: intravenöz

Çalışmaya alınan 70 hastanın son 1 ay içinde bakılmış olan ortalama serum 25-(OH) D vitamini düzeyleri $24,7 \pm 14,1$ ng/mL (6,5 - 94,5 ng/mL arasında) olarak saptanmıştır. Hastaların 55'inde (%78,6) serum 25-(OH) D vitamin düzeyi, yetersizlik sınırı olarak kabul edilen 30 ng /mL'nin altında saptanmıştır (Şekil 4.1). Bu hastaların hiçbirinde klinik olarak raşitizm belirti ya da bulgusu saptanmamıştır.



Şekil 4.1: Hastaların D vitamini değerleri

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile cinsiyet, yaş, D vitamini profilaksisi, ilk 6 ay sadece anne sütüyle beslenme arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak D vitamini yetersizliği olan grupta güncel D vitamini kullanımı anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla $p > 0,05$, $p = 0,04$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: D vitamini düzeyinin etkileyebileceği faktörlerin değerlendirilmesi

		D Vitamin düzeyi(ng/mL)		n (%)	P
		< 30	≥ 30		
Cinsiyet	Kız	21 (%75)	7 (%25)	28 (%100)	0,552
	Erkek	34 (%31)	8 (%19)	42 (%100)	
Yaş (ay)	< 24 ay	27 (%71,7)	11 (%28,9)	38 (%100)	0,095
	≥ 24 ay	28 (%87,5)	4 (%12,5)	32 (%100)	
İlk 6 ay beslenme	AS ¹	35 (%81,4)	8 (%18,6)	43 (%100)	0,467
	AS+ F/F ²	20 (%74,1)	7 (%25,9)	27 (%100)	
İlk 6 ayda D vitamini profilaksisi	Almış	43 (%79,6)	11 (%20,4)	54 (%100)	0,465
	Almamış	12 (%75)	4 (%25)	16 (%100)	
Güncel D vitamini kullanımı	Alan	14 (%58,3)	10 (%41,7)	24 (%100)	0,004
	Almayan	41 (%89,1)	5 (%10,9)	46 (%100)	

1-AS: Anne sütü;

2- AS+ F :anne sütü+Formula veya sadece Formula mama ile beslenme;

P:Ki-kare test, * $p < 0,05$

D vitamini düzeyi yetersiz ve normal olan hastalarda hastalık ağırlık derecesi ve seyri karşılaştırdığında; Vesikari skoru, dehidratasyon derecesi ve IV sıvı tedavisi ihtiyacı açısından fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak D vitamini düzeyi yetersiz olan hastaların hastaneye yatış oranı anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,015$, $p < 0,05$), (Tablo 4.4). Hastaneye yatırılarak izlenen hastalar değerlendirildiğinde; D vitamini düzeyi yetersiz olan hastaların yatış süresinin D vitamini düzeyi normal olan hastalardan anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir (4,62 güne karşılık 2,75 gün, $p = 0,004$, $p < 0,05$). D Vitamini düzeyi ile diyare süresi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.5, Şekil 4.2).

Tablo 4.4: D vitamini düzeyi ile hastalık ağırlık derecesi ve seyrinin karşılaştırılması

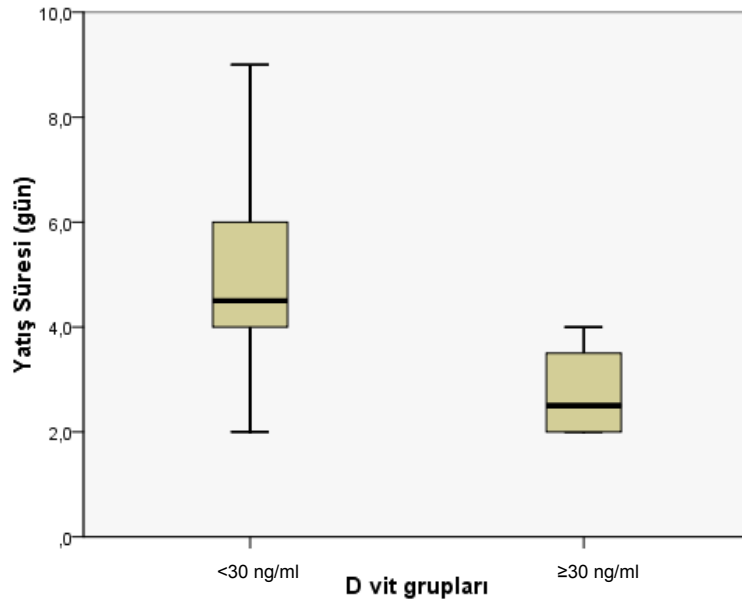
		D Vitamin Düzeyi(ng/mL)		n (%)	P
		< 30	≥ 30		
Vesikari skoru	< 11	8 (%80)	2 (%20)	10 (%100)	0,905
	≥ 11	47 (%78,3)	13 (%21,7)	60 (%100)	
Dehidratasyon derecesi	Hafif	13 (%72,2)	5 (%27,8)	18 (%100)	0,480
	Orta	37 (%78,7)	10 (%21,3)	47 (%100)	
	Ağır	5 (%100)	0 (%0)	5 (%100)	
IV sıvı tedavisi	Almış	32 (%80)	8 (%20)	40 (%100)	0,737
	Almamış	23 (%76,7)	7 (%23,3)	30 (%100)	
Hospitalizasyon	Hastaneye yatmış	34 (%89,5)	4 (%10,5)	38 (%100)	0,015*
	Hastaneye yatmamış	21 (%65,6)	11 (%34,4)	33 (%100)	

P:Ki-kare test, * $p < 0,05$

Tablo 4.5: D vitamini düzeyinin hastaneye yatış ve diyare süresi üzerine etkisi

	D vitamin düzeyi (ng/mL)	n	Ort (Medyan)±SD	P
Yatış süresi (gün)	<30	34	4.62(4.50)±1.67	,004*
	≥30	4	2.75(2.50)±.96	
Diyare süresi (gün)	<30	28	5,32(5,00)±2,80	,578
	≥30	42	5,51(5,00)±2,71	

Mann Whitney Test, * $p < 0,05$, Ort:Ortalama



Şekil 4.2: D vitamini düzeyine göre yatış süresi

Çalışmamızda rotavirüs gastroenteriti geçiren çocuklarda D vitamini düzeyi dışında hastalık seyrini etkileyebilecek yaş, ilk 6 ayda sadece anne sütü ile beslenme durumu, son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı gibi faktörler de değerlendirilmiştir. Diyare süresi ile ilgili yapılan tekli ve çoklu değişkenli lineer regresyon analizlerinde D vitamini yetersizliği ile diyare süresi arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) Ancak yapılan tekli ve çoklu regresyon analizlerinde, ilk 6 ayda sadece anne sütü ile beslenmenin diyare süresini kısaltan bağımsız bir değişken olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6, 4.7).

Tablo 4.6: Diyare süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili tekli lineer regresyon analiz sonuçları

	Standardize edilmemiş katsayı		Standart katsayı	p
	β	S	β	
D vitamini yetersizliği	,176	,811	,026	,829
İlk 6 ayda sadece AS¹ ile beslenme	-1,696	,652	-,301	,011*
Son 1 ayda antibiyotik kullanımı	,370	,682	,066	,590
Yaş (<24 ay)	-,836	,660	-,152	,210

* $p<0,05$ β : Beta katsayısı, S:Standart hata, R^2 : %6,6 ;1-AS: Anne sütü;

Tablo 4.7: Diyare süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili çoklu lineer regresyon analizi

	Standardize edilmemiş katsayı		Standart Katsayı	p
	β	S	β	
D vitamini yetersizliği	-,166	,816	-,025	,840
İlk 6 ayda sadece AS¹ ile beslenme	-1,636	,686	-,290	,020**
Son 1 ayda antibiyotik kullanımı	,095	,693	,017	,892
Yaş(<24 ay)	-,655	,673	-,119	,334

*** $p < 0,01$ ** $p < 0,05$ β : Beta katsayısı, S:Standart hata, R²: %10,4 ; 1-AS: Anne sütü;

Hastaneye yatış süresi açısından yapılan tekli lineer regresyon analizinde; D vitamini yetersizliği ve son 1 ayda antibiyotik kullanımının yatış süresini artıran, ilk 6 ayda sadece anne sütüyle beslenmenin ise yatış süresini kısaltan değişkenler olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Yatış süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili tekli lineer regresyon analizi

Parametreler	Standardize edilmemiş katsayı		Standart Katsayı	P	R ²
	β	S	β		
D vitamini yetersizliği	1,868	,858	,341	,036**	%11,9
İlk 6 ay sadece AS¹ ile beslenme	-1,154	,529	-,342	,036**	%11,4
Son 1 ayda antibiyotik kullanımı	,941	,541	,279	,090*	%7,8
Yaş(<24 ay)	,409	,559	,121	,469	-

*** $p < 0,01$ ** $p < 0,05$ β : Beta katsayısı, S:Standart hata; 1-AS: Anne sütü;

Çoklu değişkenli lineer regresyon analizi yapıldığında ise, D vitamini yetersizliğinin yatış süresini uzatan, ilk 6 ayda sadece anne sütüyle beslenmenin ise yatış süresini kısaltan bağımsız değişkenler olduğu bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Yatış süresini etkileyebilecek faktörlerle ilgili çoklu lineer regresyon analizi

	Standardize edilmemiş katsayı		Standart Katsayı	p	R ²
	β	S	β		
D vitamini yetersizliği	1,644	,833	,300	,056*	%20,5
İlk 6 ay sadece AS¹ ile beslenme	-1,016	,514	-,301	,056*	
Son 1 ayda antibiyotik kullanımı	,150	,920	,364	,862	
Yaş(<24 ay)	,152	1,007	,321	,995	

*** $p<0,01$ ** $p<0,05$, * $p<0,10$ β : Beta katsayısı, S:Standart hata; 1-AS: Anne sütü;

Hastaneye yatış riski açısından yapılan tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizlerinde; D vitamini yetersizliğinin hastaneye yatış riskini yaklaşık 5 kat artıran bağımsız bir değişken olduğu saptanmış, analiz sonuçları Tablo 4.10 ve 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Hastaneye yatış durumuna etkiliyebilecek faktörlerle ilgili tekli lojistik regresyon analiz sonuçları

Faktörler	B	S.E.	P ¹	OR	95%C.I. OR	
					Alt Değer	Üst Değer
D vitamini yetersizliği	1,493	,646	,021*	4,444	1,030	9,560
İlk 6 ay sadece AS ¹ ile beslenme	-,577	,502	,250	1,781	,666	4,763
Son 1 ayda antibiyotik kullanımı	,577	,502	,250	,561	,210	1,502
Yaş(<24 ay)	-,086	,482	,858	,917	,357	2,358

*** $p<0,01$ ** $p<0,05$, * $p<0,10$ OR: Odds Ratio, 1: lojistik regresyon p değeri ; 1-AS: Anne sütü;

Tablo 4.11: Hastaneye yatış durumuna etki eden faktörlerle ilgili çoklu analiz sonuçları

Faktörler	B	S.E.	P ¹	OR	95%C.I.for OR	
					Alt Değer	Üst Değer
D vitamini yetersizliği	1,646	,694	,018**	5,185	1,329	10,543
İlk 6 ay sadece AS ¹ ile beslenme	-,679	,556	,222	1,973	,663	5,869
Son 1 ayda antibiyotik kullanımı	,276	,546	,613	,759	,260	2,214
Yaş(<24 ay)	-,253	,535	,636	,777	,272	2,215

*** $p < 0,01$ ** $p < 0,05$, * $p < 0,10$, OR: Odds Ratio 1: logistic regresyon p değeri

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Rotavirüs, şiddetli gastroenteritin en sık görülen etkenleri arasında olup, klinik olarak diğer viral gastroenteritlerden genellikle daha ağır seyreder (177). Okul öncesi çocukluk döneminde rotavirüs gastroenteritinin dünya genelinde yılda yaklaşık 200.000 ölüme sebep olduğu bilinmektedir (178). Türkiye’de yapılan çalışmalarda 18 yaş altı çocuklarda görülen akut gastroenteritlerde rotavirüs prevalansı %16,6 ile %53 arasında rapor edilmektedir (2-4). Hastalıktan koruyucu önlemler arasında rotavirüs aşısı uygulanması, anne sütüyle beslenme, el yıkama ve hijyen kurallarına dikkat edilmesi önemli yer tutar. Hastalık sırasında probiyotik kullanımı, çinko desteği, oral rehidratasyon solüsyonlarının kullanımı ise morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkisi olduğu bilinen faktörlerdir (179,181).

D vitamini eksikliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde dünya çapında %30-80 prevalansı olduğu bildirilen önemli bir halk sağlığı problemidir (119,182,183). Ülkemizde Ankara ilinde 17 yaş altı 440 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranı %40 olarak bulunmuştur. Bunun %25’i ≤ 15 ng/mL iken, %66’sı 15-20 ng /mL olarak ölçülmüştür(184). Yakın zamanda Uçar ve ark.tarafından yine Ankara’da okul çağı çocukları arasında yapılan bir çalışmada, çocukların %51,8’inde D vitamini eksikliği, %20,7’de ise D vitamini yetersizliği olduğu tespit edilmiştir. Erzurum’da 2-12 yaş arasındaki sağlıklı çocuklar üzerinde 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise çocukların sadece %7,6’sının D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştur (185). Aynı ilde sağlıklı ergenler üzerinde yapılan bir başka çalışmada D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranı %89,7 olarak saptanmıştır (186).

Son yıllarda, diğer ülke verilerine benzer şekilde Türkiye’de de çocuklarda oldukça yüksek oranlarda gördüğümüz serum D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin başta viral enfeksiyonlar olmak üzere birçok enfeksiyon hastalığına yatkınlık, daha ağır hastalık seyri ve mortalite artışı ile ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır (15,31,187). Muhe ve arkadaşlarının (188) 5 yaş altı Etiyopya’lı riketsli çocuklarda yaptığı vaka-kontrol çalışmasında; rikets ile pnömoni gelişimi arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Wayse ve arkadaşları (189) ise Hindistanlı 5 yaş altı çocuklarda subklinik D vitamini yetersizliğinin alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını ve şiddetini arttırdığını; Cannell ve arkadaşları da (190) D vitamini yetersizliğinde influenza ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonu yapan viral enfeksiyonlarda artış olduğunu göstermişlerdir.

Abed ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, tekrarlayan akut diyaresi olan 4-12 yaş arasındaki 60 hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunun serum Vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tekrarlayan akut diyaresi olan hastaların %78’inde D vitamini eksikliği ya da yetersizliği olduğu ve bu oranının sağlıklı çocuklardan anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca D vitamini düşüklüğü olan hastalarda diyare atak sayısının ve Giardia Lamblia parazit enfeksiyonunun daha sık olduğu tespit edilmiştir (191). Diğer taraftan, Thronton ve arkadaşlarının yaptığı ileriye dönük çalışmada, randomize seçilen 475 gastroenterit ve otit tanılı çocuk hastada, D vitamini eksikliğinin kusma ve diyare sıklığını artırdığı gösterilmiştir. D vitamini eksikliği olan hastaların, D vitamini yeterli olanlara göre, yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzeyden bağımsız olarak 1 yıl içinde 2 kat daha fazla ishal ve kusma şikayeti ile hastaneye başvurduğu rapor edilmiştir (192). Bu çalışmayı destekler şekilde Bener A. ve ark. tarafından 16 yaş altı 458 Katarlı çocuk üzerinde yapılan çalışmanın sonucunda da, D vitamini eksikliğinin gastroenterit sıklığını artırdığı tespit edilmiştir (193).

Çocuklarda rotavirüs kaynaklı diyare ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişki konusunda bilginiz ise oldukça sınırlıdır. Bu konuda yapılmış tek bir çalışmada; rotavirüs gastroenteriti geçirmekte olan çocukların D vitamini düzeyinin, benzer yaş ve demografik özellikteki sağlıklı çocuklardan anlamlı düşük olduğu saptanmış, serum D vitamini düşüklüğünün rotavirüs ilişkili diyare için potansiyel bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür Aynı

çalışmada tam kan sayımı (TKS), C-reaktif protein (CRP) (mg/dl), Alkalen Fosfataz (ALP) (U/l), serum kalsiyum (mg/dl) ve fosfor (mg/dl) değerleri karşılaştırılmış ancak hasta ve kontrol grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada D vitamini eksikliğinin hastalık seyri ve yatış süresi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir (194). Akut rotavirüs gastroenteritinde, D vitamini hastalık seyrini etkileyip etkilemediğini inceleyen bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Bizim çalışmamız, akut rotavirüs gastroenteriti geçiren çocuklarda hastalık ağırlık derecesi ve seyri ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. D vitamini yetersizliğinin rotavirüs gastroenteriti geçiren 5 yaş altı çocuklarda hastalık şiddetini ve seyrini ağırlaştırdığı hipotez edilmiştir.

Çalışmamızda klinik olarak raşitizm belirti ve bulguları olmayan ve rotavirüs gastroenteriti tanısı ile izlenen 70 hastanın yaklaşık üçte ikisinde (%78,6) D vitamini yetersizliği olduğu bulunmuştur (serum D vitamini <30 ng/mL). D vitamini düzeyini etkileyebilecek durumlar açısından değerlendirildiğinde; serum D vitamini düzeyi normal ve yetersiz olan hastalar arasında cinsiyet, yaş, ilk 6 ayda D vitamini profilaksisi kullanımı ve anne sütü ile beslenme arasında fark saptanmamıştır. Bucak ve ark.'nın (194) çalışmasında da, rotavirüs gastroenteriti ile sağlıklı çocukların D vitamini düzeyleri arasında bu parametreler açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda Bucak ve ark.'dan farklı olarak; son bir ay içinde düzenli D vitamini kullanmakta olan hastalarda, D vitamini yetersizliği oranının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($P<0,001$). Hastaların sadece üçte birinin güncel D vitamini kullanmakta olduğu çalışmamızda elde edilen bu sonuç, yaygın bir halk sağlığı sorunu olan D vitamini yetersizliğinin önlenmesinde, tüm çocukluk çağı boyunca rehber önerileri doğrultusunda D vitamini desteğine devam edilmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (173,174).

Tekrarlayan akut diyaresi olan çocuk hastaları değerlendiren bir çalışmada, D vitamini düzeyi ile diyare süresinin ilişkili olmadığı, fakat D vitamini yetersizliği olan hastalarda rekürren ishal atak sıklığının arttığı gösterilmiştir (191). Çalışmamızda yer alan rotavirüs diyareli 70 hastada, D vitamini yetersizliği ile hastalık ağırlık derecesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; D vitamini düzeyi normal ve yetersiz olan hastalar

arasında Vesikari skoru, iv sıvı tedavisi ihtiyacı ve diyare süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer yandan, D vitamini düzeyi normal olan hastaların tümünde hafif-orta derecede dehidratasyon saptanırken; ağır dehidratasyonu olan hastaların hepsinde D vitamini yetersizliği olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, bu durumun hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

McNally ve Madden ve ark. tarafından yapılan ileriye dönük iki ayrı çalışmada, pediatrik yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda, düşük D vitamini düzeyinin yoğun bakım yatış süresinde uzama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (195,196). Bu sonuçların aksine, yapılan başka pediatrik yoğun bakım çalışmalarında ise serum D vitamini durumu ile mortalite skorları arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (197-202). 2017 yılında Erol ve arkadaşları tarafından bronşiyolitli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin (<20 mg/dl) hastalık ağırlık derecesini ve hastaneye yatış riskini anlamlı şekilde arttırdığı, fakat hastanede yatış süresi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (203). Çalışmamızda D vitamini yetersizliği olan hastaların hastaneye yatış oranları D vitamini düzeyi normal olanlardan anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,015$, $p<0,05$). Yapılan tekli ve çoklu değişkenli regresyon analizlerinde ise, rotavirüs diyareli hastalarda D vitamini yetersizliğinin hastaneye yatış riskini yaklaşık 5 kat arttıran bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur (OR 4,4). Diğer yandan, D vitamini yetersizliği olan hastaların ortalama hastanede yatış süresinin, D vitamini düzeyi normal olan hastalardan yaklaşık 1,7 kat uzun olması dikkat çekici bulunmuştur ($p=0,004$; $p<0,05$). Yapılan tekli ve çoklu değişkenli regresyon analizlerinde, rotavirüs diyareli hastalarda D vitamini yetersizliğinin hastanede yatış süresini uzatan bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar; D vitamini yetersizliğinin rotavirüs kaynaklı diyaresi olan 5 yaş altı çocuklarda hastalık seyrini ağırlaştıran önlenabilir bir risk faktörü olabileceğini ilk kez göstermektedir.

Literatürde D vitamini'nin immunomodulator etkisi üzerinde yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar influenza A, respiratuar sinsityal virüs (Hansdottir ve ark.2010), HIV (Teichmann ve ark.2003), Epstein Barr virüsü (Levin ve ark.2003), kronik hepatit C, tüberküloz ve sıtma (Bellamy ve ark.1999) gibi pek çok hastalık ile ilişkisi üzerine

yapılmıştır (167,204,207). D vitamini'nin immunomodulator etkisi ile rotavirüs gastroenteriti arasındaki ilişkisi hakkındaki bilgiler hayvanlar çalışmaları ile sınırlıdır. İn vivo olarak yapılan bir çalışmada, domuzlara 7 gün boyunca günlük oral D vitamini takviyesi verildikten sonra, 8. günde ağız yoluyla domuz rotavirüs suşu (4 ml of Dulbecco's modified Eagle's medium/Ham's F-12) verilmiş ve müdahaleden 6 gün sonra sakrifiye edilmişlerdir. D vitamini desteği alan ve almayan hayvanlar karşılaştırıldığında; D vitamini desteği alanlarda mortalitenin daha düşük olduğu, hastalık seyrinin daha hafif olduğu, serum 1,25-(OH)₂ D vitamini düzeyinin daha yüksek olduğu, daha iyi besin alımı ve optimal vücut ağırlığına ulaştıkları görülmüştür (166). Aynı araştırmacılar tarafından akut rotavirus gastroenteriti modeli oluşturularak yapılan hayvan çalışmasında, in vitro olarak intestinal epitel hücre dizisi (IPEC-J2) kullanılmıştır. D vitamini desteği alan hayvanların patolojik incelemesinde, intestinal villüs yüksekliğinin daha fazla olduğu ve pro-inflamatuvar belirteçler olan interleukin (IL)-2 ve IL-6'nin azaldığı, interferon B'nin ise tam aksine arttığı ve böylece hastalık şiddetinin daha hafif seyrettiği tespit edilmiştir (167).

İntestinal epitel hücre dizisi (IPEC-J2); viral RNA'ya duyarlı olan ve virüsün konak hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahip olan retinoik asit indükleyici gen I (RIG-I) ve toll-like receptorlerini (TLR) eksprese etmektedir (Schierack et al.2006). RIG-I, tip I interferonların (IFN- β) ekspresyonuna neden olan interferon- β promotör uyarıcısı 1 (IPS-1) gibi bir dizi sinyal molekülü ve diğer antimikrobial peptidleri tetikleyerek viral patojenlerin replikasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Bu sonuçları 2011 de Broque ve ark. Sen ve ark. tarafından yapılan çalışmalar da desteklemektedir (168,169). Aynı zamanda İPEC-J2'nin, CYP27B1 enzimi aracılığıyla yapısal olarak inaktif olan 25(OH) D vitamini aktif olan 1,25-(OH)₂ D vitamini dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir (167,170,171). Fakat rotavirüs enfeksiyonunun İPEC-J2'nin bu fonksiyonunu inhibe ettiği ve D vitamini desteğinin bu hücrelerin virüse karşı dayanıklılığını arttırdığı bilinmektedir (167). Dahası D vitamini takviyesi alan domuzlarda serum mRNA ekspresyonuna göre RIG-I yolunun aktive edildiği gösterilmiştir (166,167). Diğer yandan, 25 (OH) D vitamini desteğinin sağladığı RIG-I sinyal yolu aktivasyonunun doğrudan rotavirüs replikasyonunu inhibe

ettiği gösterilmiştir (167,169,172). İn vivo ve in vitro ortamda yapılan bu deneysel çalışmalar, 25(OH) D vitamini'nin anti-rotavirüs etkilerini açıkça göstermektedir.

Bir diğer deneysel çalışmada; farelerde kimyasal kolit oluşturularak, D vitamini Reseptörü (VDR) +/+ ve -/- olan fareler arasında hastalık seyri ve mortalite oranı karşılaştırılmıştır. VDR -/- olan farelerin 8 gün içinde vücut ağırlıklarını %15'e kadar kaybettikleri; hastalık klinik seyrinin daha ağır olduğu ve mortalitenin daha yüksek (%70) olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada VDR'nin bağırsak mukoza bariyerinin bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynadığını gösteren kanıtlar sunulmuştur. D vitamini Reseptörü olmayan farelerin, kolitin neden olduğu mukozal hasara karşı çok daha hassas olduğu ve buna bağlı olarak mortalitelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuca, VDR'nin junction proteini ekspresyonunu indükleyen ve tight junction kompleksini kuvvetlendiren 1,25-(OH)₂ D vitamin aktivitesine aracılık etmesinin; 1,25-(OH)₂ D vitamin in vitro epitel hücre göçünü uyarabilmesi, VDR'nin birleşme komplekslerinin bütünlüğünü ve kolon epitelinin rejenerasyon kapasitesini koruyarak mukozal bariyer homeostazında kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği, intestinal mukozal bütünlüğünü sağlamakta zorluk, buna bağlı mukozal hasara karşı duyarlılığın artmasına neden olabilir (163-165). Çalışmamızda rotavirüs kaynaklı diyaresi olan hastalar arasında; D vitamini yetersizliği olanların hastaneye yatış sıklığının ve yatış sürelerinin daha fazla olmasının, D vitamini deneysel olarak gösterilen bu immunmodulator etkilerinin klinik bir yansıması olabileceği düşünülmüştür.

Anne sütünde bulunan α 1,2 bağlantılı fukozilglikanların; kampilobakter, kolera, E.coli toksinlerinin, kalisivirüs ana suşlarının barsak mukozasına bağlanmasını önlediği ve genellikle tüm enterik enfeksiyonlara karşı koruduğu bilinmektedir (208,210). Glikanların bazıları probiyotik ajanlar olarak işlev görür. Rotavirüs, H. influenza ve diğer patojenler de dahil olmak üzere glikanların sialik asit içeren reseptörlerine bağlanarak hücre invazyonunun önlediği bildirilmiştir. Diğer yandan, anne sütünde bulunan ve laktadherin olarak adlandırılan 46-kDa'lık bir glikoprotein, infantlarda rotavirüse bağlandığı ve semptomatik enfeksiyonu önlediği gösterilmiştir

(210). İki yaşından küçük çocuklarda emzirmenin bulaşıcı hastalıklara bağlı olarak bebek ve çocuk ölümleri üzerine etkisinin araştırıldığı çok merkezli ve büyük bir çalışmada; özellikle ilk 6 ayda anne sütüyle beslenen çocukların ishale karşı korunduğu ve sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (211). Aynı şekilde Wayse ve ark.nın, 5 yaş altı çocuklarda D vitamini yetersizliğinin alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkisini araştıran çalışmasında; ilk 4 ayda sadece anne sütüyle beslenmenin ağır hastalık gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (189). Bu çalışma sonuçları ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da yapılan tekli ve çoklu değişkenli regresyon analizlerinde; ilk 6 ayda sadece anne sütü ile beslenmenin rotavirüs kaynaklı diyare süresini kısaltan bağımsız bir değişken olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, ilk 6 aylık erken süt çocukluğu döneminde sadece anne sütü ile beslenmenin önemini ve desteklenmesi gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

5.3 SONUÇ

5 yaş altı rotavirüs gastroenteriti tanılı hastalarda D vitamin düzeyi ile hastalık seyri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmamızda;

1. Akut rotavirüs gastroenteriti geçiren 70 hastanın ortalama serum D vitamini düzeyi $24,7 \pm 14,1$ ng/mL olarak bulunmuştur.
2. Çalışmaya alınan 70 hastanın yaklaşık üçte ikisinde (%78,6) D vitamini yetersizliği (< 30 ng/mL) olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde klinik olarak raşitizm belirti ya da bulgusu saptanmamıştır.
3. D vitamini düzeyini etkileyebilecek durumlar açısından değerlendirildiğinde; serum D vitamini düzeyi normal ve yetersiz olan hastalar arasında cinsiyet, yaş, ilk 6 ayda D vitamini profilaksisi kullanımı ve anne sütü ile beslenme arasında fark saptanmamıştır. Ancak son bir ay içinde düzenli D vitamini kullanmakta olan hastalarda, beklenen şekilde, D vitamini yetersizliği oranının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç, D vitamini yetersizliğinin önlenmesinde tüm çocukluk çağı boyunca rehber önerileri doğrultusunda D vitamini desteğine devam edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

4. D vitamini yetersizliği ile hastalık ağırlık derecesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; D vitamini düzeyi normal ve yetersiz olan hastalar arasında Vesikari skoru, iv sıvı tedavisi ihtiyacı ve diyare süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
5. D vitamini yetersizliğinin rotavirüs diyareli hastalarda hastaneye yatış riskini yaklaşık 5 kat arttıran bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur.
6. D vitamini yetersizliği olan hastaların ortalama hastanede yatış süresinin, D vitamini düzeyi normal olan hastalardan yaklaşık 1,7 kat uzun olduğu saptanmıştır. D vitamini yetersizliğinin rotavirüs diyareli hastalarda hastanede yatış süresini uzatan bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur.
7. İlk 6 ayda sadece anne sütü ile beslenmenin rotavirüs kaynaklı diyare süresini kısaltan bağımsız bir değişken olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, erken süt çocukluğu döneminde sadece anne sütü ile beslenmenin önemini ve desteklenmesi gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.
8. Elde edilen sonuçlar ışığında bu çalışma; D vitamini yetersizliğinin rotavirüs kaynaklı diyaresi olan 5 yaş altı çocuklarda hastalık seyrini ağırlaştıran önlenabilir bir risk faktörü olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.
9. Bu çalışma sonuçlarının daha geniş örneklem sayılı ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Steiner T, Guerrant R. Principles and syndromes of enteric infections. In: Mandell G, Dolin R, Bennet J. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 2010:1335-1350.
2. World Health Organization. Rotavirus vaccines WHO position paper - January 2013. The Weekly Epidemiological Record, 2013, 88:49-64.
3. Hacımustafaoğlu M, Çelebi S, Ağin M, Özkaya G. Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: A multi-centered hospital-based descriptive study. *Turk. J. Pediatr.* 2011;53:604-13.
4. Oğuz S, Kurt F, Tekin D, Kocabaş BA, İnce E, Suskan E. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric emergency service. *J. Pediatr. Inf.* 2014; 8:99-104.
5. Ceyhan M, Alhan E, Salman N et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: A hospital-based study. *J. Infect. Dis* 2009;200 (1):S234-8.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5): 565-572.
7. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:136-41.
8. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition /European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.

9. Bishop WP, Ulshen M. Bacterial Gastroenteritis. *Pediatric Gastroenterology*. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:69-87.
10. Oğuz S, Kurt F, Tekin D, Kocabaş B.A, İnce E., Suskan E. Burden of Rotavirus Gastroenteritis in the Pediatric Emergency Service *P.Infect.Dis.2014*.
11. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 report the Committe on Infectious Diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Rotavirus Infections*. 27th edition. Elk Grove Village, IL; 2006.p.572-4.
12. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-8.
13. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):8-28.
14. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
15. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age.*Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.
16. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3.
17. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-85.
18. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):93-101.
19. Yang S, Smith C, DeLuca HF. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 19-nor-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D2 suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1993;1158(3):279-86.

20. O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Curr Opin Immunol* 1994;6(3):458-66.
21. Abbas AK., Murphy KM Sher A. Functional diversity of hepler T lymphocytes. *Nature* 1996;383(6603):787-93.
22. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1functions. *J Nutr* 1995;125(6 Suppl):1704-8.
23. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922-32.
24. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.
25. Thien R, Baier K, Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. Interactions of 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D3 with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):683-9.
26. Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002;39(9):531-6.
27. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374(2):334-8.
28. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004;64(1):370-7.
29. Hakim I, Bar-Shavit Z. Modulation of TNF alpha expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element. *J Cell Biochem* 2003;88(5):986-98.

30. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164(5):2405-11.
31. Van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004;23(3):233-9.
32. WHO 2004 report. Diarrhoeal Diseases (Updated February 2009). http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en (15/05/2009)
33. Roy Claude, Silveman A, Alagille D (eds). Diarrheal disorders In: *Pediatric clinical gastroenterology*. 4. Ed. St. louis, Mosby 1995; 216-227.
34. Sıdal M. Çocuklarda ishale klinik yaklaşım. *ANKEM Dergisi* 2006; 20 (Ek2): 135-8.
35. Baldassano RN, Liacouras CA. Chronic Diarrhea. *Ped Clin North Am* 1991; 38: 667-85.
36. Park SI, Gianella RA. Approach to the adult patient with acute diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 483-97.
37. Uysal G, Doğru U, Aysev D, Karabiber N. *Campylobacter jejuni* gastroenteritis in Turkish children. *infection* 1997; 25: 159-62.
38. Yurdakök K. Çocukluk çağı ishallerinde persistan ishalin önemi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1994: 274-82.
39. Annotation Persistent Diarrhea. Update WHO Programme for CDD 1989; 4: 1.
40. Lima AM, Fang G, Schorling JB et al. Persistent diarrhea in Northeast Brazil: etiologies and interactions with malnutrition. *ACTA Ped suppl* 1992; 381: 39-44.

41. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999; 116: 1464-86.
42. Branski D, Lerner A, Labenthal E. Chronic diarrhea and malabsorption. *Ped Clin North Am* 1996; 43: 307-31.
43. Seidman E. Diarrhoeal disorders. In: Roy CC, Silverman A, Allagille D (eds) *Pediatric Clinical Gastroenterology* 4th Ed. Mosby: 1995: 216-99.
44. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD(eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (4. ed) vol 1, W.B. Saunders Co.1998: 567-601.
45. Jamieson FB, Wang EE, Bain C. Human torovirüs: A new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis* 1998; 178: 1263-9.
46. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T. Rota viruses in infants with diarrhoea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987; 29: 145-9.
- 47- Karna G, Kara A. İshal Patogenezi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000: 6-15
48. Ghishan Fayeze K. Chronic Diarrhea, In: Behrman R, Kliegman R.M, Nelson W.E (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, 18th edition. 2007: 1621-1627.
49. Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Dodi I, Viridis R, Abelli LA, Aloisi A, Zerbini L, Valcavi P, Calderaro A, Bernasconi S, Izzi GC, Dettori G, Chezzi C. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2004 Aug; 75(2): 100-6.
50. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. Deduction of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 1974; 1: 149-151.

51. Flewett T, Bryden A, Davies H. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet* 1974; 2: 61-63.
52. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA, et al. The epidemiology of rotavirüs diarrhea in the United states: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 1:S5-11.
53. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:2110-2133.
54. Glass RI. New hope for defeating rotavirus *Scien Am* 2006; 20: 47-55.
55. Matson DO. Rotaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Second Edition, NewYork, Churchill Livingstone, 2003;1105-1109.
56. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001;1787-1833.
57. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Inf Dis*. 1998;4:561-57.
58. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*. 1996;174 (Suppl 1):S30-S36.
59. Dormitzer PR, Nason EB, Prasad BV. Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus. *Nature* 2004;430:1053-1058.
60. Lopez S, Arias CF: Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;309:39-66.
61. Lundgren O, Swenson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect* 2001;3:1145-1156.

62. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004;78:10213-10220.
63. Otkun-Tatman M, Özkan E, Öztürk D, Dündar V, Tuğrul M: 1995-1997 yıllarında dışkıdan izole edilen *Salmonella* serotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 12:181 (1998).
64. Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus. In Plotkin Sa, Orenstein WA Eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia, Elsevier, 2004;1327-1345.
65. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Diarrheal disorders. In Roy CC, Silverman A, Alagille D (eds) *Pediatric Clinical Gastroenterology* 4th ed St Louis Mosby 1995; pp216-227.
66. Velazquez FR, Matson DO, Cavla JJ et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *New Eng J Med* 1996;335:1022-1028.
67. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:2110- 2133.
68. APA Committee on Infectious Diseases Prevention of Rotavirus disease: Guidelines of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2007;119:171-182.
69. Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA*. 1993;269:627- 629 10. Soriano-Gabarro
70. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:198 208.
71. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine- Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2007:295-306.

72. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, et al. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis.* 1998;177:13-17.
73. Staat MA, Azimi PH, Berke T, et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:221-227.
74. Santos N, Hosino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005;15:29-56.
75. The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect.* 2006 Oct; 134: 908-916.
76. Chang HG, Glass RI, Smith PF. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:804-814.
77. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017 Sep;17(9):909-948. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1. Epub 2017 Jun 1.
78. Kurugol Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erersoy S, Vardar F, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *T J Ped* 2003; 45:290-294.
79. Hoshino Y, Wyatt RG, Flores J, Midthun K, Kapikian AZ. Serotypic characterization of rotaviruses derived from asymptomatic human neonatal infections, *J. Clin Microbiol* 1985;21:425.
80. Glass RI, Bresee JS, Parashar UD, Miller MA, Gentsch JR. Rotavirus vaccines at the threshold.

81. Cunliffe NA, Kilgore PE, Bresee JS, et al. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization. *Bull WHO* 1998;76: 525-537.
82. Fukuhara N, Yoshie O, Kitaoka S, Konno T. Role of VP3 in human rotavirus internalization after target cell attachment via VP7. *J Virol* 1988;62:2209-18.
83. Kay MA, O'Brien W, Kessler B, McVie R, Ursin S, Dietrich K, McCabe ER. Transient organic aciduria and methemoglobinemia with acute gastroenteritis. *Pediatrics*. 1990 Apr;85:589-592.
84. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, Overturf G, Portnoy B. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986 Nov-Dec;5:873-4.
85. Staat MA, McNeal MM, Bernstein DI. Rotavirus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2014: 2176-2195.
86. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, Rosenblatt HM, Finegold MJ, Estes MK. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr*. 1992;120:912-917.
87. Minami K, Tamura A, Komori Y, Yanagawa T, Izumi G, Kioka N, et al. Acute encephalopathy and rhabdomyolysis following rotavirus gastroenteritis. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:90-91.
88. Keidan I, Shif I, Keren G, Passwell JH. Rotavirus encephalopathy: evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:773-775.
89. Santosham M, Yolken RH, Quiroz E, Dillman L, Oro G, Reeves WC, et al. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr*. 1983 Oct;103(4):583-585.
90. Ioi H, Kawashima H, Nishimata S, Watanabe Y, Yamanaka G, Kashiwagi Y et al. A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. *J Infect*. 2006;52:124-128.

91. Yen C, Cortese MM. Rotaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (4th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:1094-1097.
92. Bass DM. Rotaviruses, Caliciviruses, and Astroviruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011:1134-1137.
93. Rose J, Greenberg H, Rotaviruses. Yu VL, Merigan TC, Barriere SL ed. Antimicrobial Therapy and Vaccines. Baltimore: Williams and Wilkins. 1999;1328.
94. Starkey WG, Collins J, Wallis TS; et al. Kinetics, tissue specificity and pathological changes in murine rotavirus infection of mice. J Gen Virol 1986;67:2625-34.
95. Sheridan JF, Eydeloth RS, Vonderficht SL, Aurelian L. Virus specific immunity in neonatal and adult Mouse rotavirus infection. Infect Immun 1983;39:917-27.
96. Beards GM. Laboratory diagnosis of viral gastroenteritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988;7:11.
- 97.. Christensen ML. Rotaviruses Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH eds. Manual of clinical Microbiology, Seventh ed. Washington.D.C, ASM press. 1999;999.
98. Dearing LD, Rotaviruses. Peter JB ed. Use and Interpretation of Laboratory Tests in Infectious Diseases. Fifth Ed. Santa Monica. Speciality Laboratories. 1998;219.
99. Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, Das BK, Bhan MK. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992;30:1365.
100. Gouvea V. PCR detection of rotavirus. Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ eds. Diagnostic Molecular Microbiology-Principles and Applications, Washington, DC. American Society for Microbiology 1993;383.

101. Ulukol B. İshalde Ağızdan Sıvı Tedavisi, Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Cin Ş. ed. 2004;277-279.
102. Adelman R.D, Solhaug M.J., Pathopsiology of Body Fluids and Fluid Therapy. Nelson Textbook of Pediatrics 16. baskı Ed. R.E, Behrman R.M, Kliegman H.B, Jenson W.B, Saunders Company Philadelphia 2000;189-227.
103. Karaböcöğlu M, Uzel N. Sıvı Tedavisi Pediatri 3. Baskı Neyzi O, Ertuğrul eds. T. Nobel Tıp Kitabevleri 2002;277-291.
104. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C, Managing acute gastroenteritis among children. MMWR 2003;52:1-16.
105. Hirschhorn N, Cash RA, Woodward WE, Spivey GH. Oral fluid. Therapy of Apache children with acute infectious diarrhea, Lancet 1972;300:15-18.
106. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Approach to the child with acute diarrhea, Guandalini S ed. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London Taylor and Francis 2004;655-674.
107. Desselberger U. Rotavirüs infections: guidelines for treatment and prevention. Drugs 1999;58-447.80. Bahl R, Bhandari N, Saksena M ve ark. Efficacy of zincfortified oral rehydration solution in 6 to 35 month old children with acute diarrhea J. Pediatr. 2002;141:677-82.
108. WHO/UNICEF Joint Statement. Clinical Management of Acute Diarrhea, 2004.
109. Polat TB, Uysalol M, Çetinkaya F. Efficacy of zinc supplementation on the severity and duration of diarrhea in malnourished Turkish children. Pediatr Int. 2003;45:555-9.
110. Boran P, Tokuç G, Vagas E, Öktem S, Gökdoğan MK. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhea in Turkey. Arch Dis. Child 2006;91:296-9.

111. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the Treatment and Prevention of Acute Infectious Diarrhea in Infants and Children: A Systematic Review of Published Randomized, Doubleblind, Placebo Controlled Trials J. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:17-25.
112. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55:1-16.
113. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:198-208.
114. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
115. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4 th ed. vol 1, W.B. Saunders Co. 1998:567- 601.
116. Yalçın I, Uzel N, Salman N, Somer A, Önes Ü. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds). *Pediatric (3. baskı) cilt 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:559-561,508-514.
117. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. *Katkı Pediatric Dergisi* 1990; 11:345-86.
118. Yurdakök M. *Pediatric Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar*. Ankara: Öztürk Matbaası, 1986:1-86.
119. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357, 266-281.
120. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004;45:801-9.
121. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* 2008 Mar; 127: 256-62.

122. Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36: 52-72.
123. Ross C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2011; 96: 53-58.
124. Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Thomsen J., Charles P., Eriksen F., 2000. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine*, 247, 260-268.
125. Ataş A, Çakmak A, Soran M. Vitamin D Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008;4:1-7.
126. Fletcher RH., Kathleen M., Fairfield MD., 2002. Vitamins for chronic disease prevention in adults. *The Journal of the American Medical Association*, 287, 3127-3129.
127. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioğlu F, Toprak D. Vitamin D deficiency in early infancy. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 279-282.
128. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review, *J Am Board Fam Med*. 2009 Nov-Dec;22(6):698-706.
129. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94: 26-34.
130. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
131. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66(10 Suppl 2): 182-194.
132. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 239-250.
133. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? *Proc Nutr Soc* 2012;71(1):38-45.

134. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In "Clinical Paediatric Endocrinology" Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford, 1995
135. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78(4):1193-231.
136. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47(12):451-75.
- 137.. McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: The neglected neurosteroid. *Trends Neurosci* 2001; 24: 570-571.
138. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11 Ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
139. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Madi LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39: 243-253.
140. Dursun A. Vitamin Dnin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007;28: 225-234.
141. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol vitamin D receptor ensemblemodel offers unique insights into both genomic and rapid response signaling. *Sci Signal* 2009;2: re4.
142. Pusceddu I, Farrell C-JL, Di Pierro AM *et al.* The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1661-1678.
143. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011;42:14-27.
144. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
145. Vieth R.Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):842-56.

146. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde Vitamin D yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41.
147. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664-73.
148. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:129-37.
- 149.. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
150. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: Suppl:1689S-1696S.
151. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
152. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28. [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1253.
153. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
154. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7: 439-43. 9
155. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.

156. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 353-73.
157. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 257-70.
158. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
159. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children in vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, 2005:1065.
160. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(5): 38-44.
161. Adams JS, Hewison M. Update İn Vitamin D, *J Clinical Endocrinology Metabolism* 2010, 95, 471-478.
162. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66(2):153-64.
163. J.Kong., Z.Zhang., M.V.Musch., G.,Ning, J.Sun,J.Hart, M.Bissonette, Y.C.Li .Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier, 2008.
164. Laukoetter MG, Bruewer M, Nusrat A.Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr Opin Gastroenterol* 22: 85-89, 2006.
165. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros AG, Lafarga M, Munoz A.Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 154: 369-387, 2001.

166. Zhao Y, Yu B, Mao X et al. Dietary vitamin D supplementation attenuates immune responses of pigs challenged with rotavirus potentially through the retinoic acid-inducible gene 1 signalling pathway. *Br. J. Nutr.* 2014; 112: 381-9.
167. Zhao Y, Yu B, Mao X et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on rotavirus replication and gene expressions of RIG-1 signalling molecule in porcine rotavirus-infected IPEC-J2 cells. *Arch. Anim. Nutr.* 2015; 69: 227-35.
168. Broquet AH, Hirata Y, McAllister CS, et al. (2011) RIG-I/MDA5/MAVS are required to signal a protective IFN response in rotavirus-infected intestinal epithelium. *J Immunol* 186, 1618-1626.
169. Sen A, Pruijssers AJ, Dermody TS, et al. (2011) The early interferon response to rotavirus is regulated by PKR and depends on MAVS/IPS-1, RIG-I, MDA-5, and IRF3. *J Virol* 85, 3717-3732.
170. Bell NH (1998) Renal and nonrenal 25-hydroxyvitamin D1alpha-hydroxylases and their clinical significance. *J Bone Miner Res* 13, 350-353.
171. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. (2008) Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 181, 7090-7099.
172. Hirata Y, Broquet AH, Menchen L, et al. (2007) Activation of innate immune defense mechanisms by signaling through RIG-I/IPS-1 in intestinal epithelial cells. *J Immunol* 179, 5425-5432.
173. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1911-1930.
174. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1146-1152.

175. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984; 28: 181-5.
176. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south- eastQueensland. *Med J Aust* 2001; 174:150-1.
177. Karadag A, Acikgoz ZC, Avci Z et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand. J. Infect. Dis.* 2005; 37: 269-75.
178. Fischer Walker CL, Rudan I, Liu L et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013; 381 (9875): 1405-16.
179. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Jiang X, Newburg DS. Humanmilk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* 2005; 135: 1304-7.
180. World Health Organization. Diarrhoea Treatment Guidelines Including New Recommendations for the Use of ORs And Zinc Supplementation for Clinic-Based Healthcare Workers. [Cited 14 March 2015.] Available from URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/a85500/en/
181. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. *Am. Fam. Physician* 2012; 85: 1066-70.
182. Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr.* 2005;135:310-316.
183. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, Lerner A, Shoenfeld Y. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:751-756.
184. Andıran N, Çelik N, Akça H et al. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:25-29.

185. Güllük İ. 2-12 Yaş Arası Sağlıklı Çocuklarda Vitamin D Düzeyleri Ve Etkileyen Faktörler. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Handan ALP), Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 2017.
186. Konak M. Adolesan Dönemi Çocuklarda Vitamin D Yetersizliği ve Etkileyen Faktörler. Tıpta Uzmanlık Tezi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Handan ALP), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi, 2009).
187. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1629-37.
188. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349(9068):1801-4.
189. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):563-7.
190. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134(6):1129-40.
191. Abed N.T, Mohamed Al, Abdel-Gawa E. R. and Ibrahim S. G. Vitamin D status in children with recurrent acute diarrhea; (2014) pp. 858-868; 2319-7706.
192. Kathryn A. Thornton, DMD, Constanza Marín, Mercedes Mora-Plazas, and Villamor E., Vitamin D Deficiency Associated With Increased Incidence of Gastrointestinal and Ear Infections in School-age Children *Pediatr Infect Dis J* 2013;32: 585-593.
193. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60(suppl 5):60-70.

194. Bucak İ.H, Ozturk A.B, Almis H., Cevik M.Ö., Tekin M, Konca Ç., Turgut M and Bulbul M. Is there a relationship between low vitamin D and rotaviral diarrhea? *Ped.Int.* (2016) 58, 270-273.
195. McNally JD, Menon K, Chakraborty P et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012; 130: 429-36.
196. Madden K, Feldman HA, Smith EM et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 2012; 130: 421-8.
197. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 2055-62.
198. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2014; 90: 135-42.
199. Ponnarmeni S, Kumar Angurana S, Singhi S et al. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health* 2016;36:15-21.
200. Dayal D, Kumar S, Sachdeva N et al. Fall in vitamin D levels during hospitalization in children. *Int J Paediatr* 2014;2014:1-6.
201. Prasad S, Raj D, Warsi S et al. Vitamin D deficiency and critical illness. *Indian J Pediatr* 2015;82:991-995.
202. Sankar J, Lotha W, Ismail J et al. Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Ann Intensive Care* 2016;6:3-12.
203. Erol M., Kaya H., Gayret Ö.B., Yiğit Ö., Hamilçikan Ş., Can E.. The Effect of Vitamin D Deficiency on the Severity of Bronchiolitis in Infants. *J Pediatr Res* 2017;4(1):12-6.
204. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. (2010) Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 91, 1255-1260.

205. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, et al. (2010) Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NFkappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 184, 965-974.
206. Teichmann J, Stephan E, Lange U, et al. (2003) Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infect* 46, 221-227.
207. Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, et al. (2011) Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology* 54, 1570-1579.
- 208- Boat, T.F., Davis, J., Stern, R.C. & Cheng, P.W. (1978) Effect of blood group determinants on binding of human salivary mucous glycoproteins to influenza virus. *Biochim. Biophys. Acta* 540:127-133;
- 209 Ciarlet, M., Crawford, S.E. & Estes, M.K. (2001). Differential infection of polarized epithelial cell lines by sialic acid-independent rotavirus strains. *J. Virol.* 75:11834-11850. PubMed.
210. Newburg, D.S., Peterson, J.A., Ruiz Palacios, G.M., Matson, D.O, Morrow, A.L., Shults, J., Guerrero, M. L, Chaturvedi, P. & Newburg, S.O., et al. (1998). High levels of lactadherin in human milk are associated with protection against symptomatic rotavirus infection amongst breast fed infants. *Lancet* 351:1160-1164).
211. World Health Organization Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding in the Prevention of Infant Mortality (WHO), 2000.
212. Vesikari Clinical Severity Scoring System Manual. PATH Version 1.3, for external circulation; 2 May 2011

TARİH	SAAT	İSHAL SAYISI	KUSMA SAYISI	EN YÜKSEK ÖLÇÜLEN ATEŞ
1.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
2.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
3.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
4.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
5.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
6.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
7.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
8.GÜN				
_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _

TABURCULUK TARİHİ: ___ / ___ / ___

TABURCULUK HALİ : _____

TARİH								
KUSMA SAYISI								
İSHAL SAYISI								
MAX.ATEŞ DERECESİ								
ALDIĞI TEDAVİ								

GENEL DURUM : İYİ/ ALERT HUZURSUZ LETARJİK/ BİLİNCİSİZ BİLİNMIYOR	GÖZLER : NORMAL ÇÖKÜK İLERİ DERECE ÇÖKÜK BİLİNMIYOR
SUSUZLUK DURUMU : NORMAL İÇİYOR/DEHİDRATE GÖRÜNMÜYOR SUSUZ /İSTEKLİ İÇİYOR AZ İÇİYOR/ İÇME İSTEĞİ YOK BİLİNMIYOR	TURGOR : DERİ ÖNCEKİ ŞEKLİNE HIZLICA DÖNÜYOR ÖNCEKİ ŞEKLİNE YAVAŞ DÖNÜYOR(< 2 SANİYE SÜRESİNDE) ÖNCEKİ ŞEKLİNE ÇOK YAVAŞ DÖNÜYOR (> 2 SANİYE SÜRESİNDE) BİLİNMIYOR

- 1) AD ,SOYAD,HASTA YAŞI:
- 2) ACİLE BAŞ VURU TARİHİ VE SAATİ:
- 3) ŞİKAYETİ BAŞLADIKTAN SONRA DAHA ÖNCE HER HANGİ BİR SAĞLIK KURULUŞUNA BAŞ VURDUMU?TEDAVİ (ORAL VEYA İV) ALDIMI?
- 4) İSHALİN BAŞLAMA TARİHİ:
- 5) KUSMANIN BAŞLAMA TARİHİ:
- 6) 24 SAAT İÇİNDE HER HANGİ BİR GÜNDE EN FAZLA İSHAL SAYISI:
- 7) 24 SAAT İÇİNDE HER HANGİ BİR GÜNDE EN FAZLA KUSMA SAYISI:
- 8) BAŞ VURU TARİHİNE KADAR OLAN İSHALİN SÜRESİ (GÜN OLARAK):
- 9) BAŞ VURU TARİHİNE KADAR OLAN KUSMANIN SÜRESİ (GÜN OLARAK):
- 10) EN YÜKSEK ÖLÇÜLEN AXILLAR ATEŞ DEĞERİ ?

ÖZGEÇMİŞ

1. HAYATININ İLK 6 AYINDA D VİTAMİNİ PROFİLAKSİSİ (> 400 Ü) ALMIŞMI?
2. SON 1 AYDA D VİTAMİNİ İÇEREN PREPARAT ALMIŞMI?
3. İLK 6 AYDA NASIL BESLENMİŞ?
4. ROTA VİRÜS AŞISI YAPILMIŞMI? YAPILMIŞSA KAÇ DOZ YAPILMIŞ?
5. PROBİYOTİK KULLANIYORMU?KULLANIYORSA HANGİSİNİ?
6. SON 4 HAFTADA ANTİBİYOTİK KULLANUM ÖYKÜSÜ VARMI?

EK D. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 15.08.2018		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Rotavirüs Gastroenteriti Geçiren 5 Yaş Altı Çocuklarda Vitamin D Düzeyi İle Hastalık Seyri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Gülser Esen Besli		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cinaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☒			
Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0302	Tarih: 15.08.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerçekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 15.08.2018

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rotavirüs Gastroenteriti Geçiren 5 Yaş Altı Çocuklarda Vitamin D Düzeyi İle Hastalık Seyri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza: