



Çocuklarda düşük D vitamini düzeyleri ile üst solunum yolu enfeksiyonu görülme sıklığı arasındaki ilişki

Relationship between upper respiratory tract infection incidence and low vitamin D levels in children

Mustafa Suphi Elbistanlı, Mustafa Çelik, Selçuk Güneş, Yakup Yegin, Kamil Hakan Kaya, Sinan Canpolat, Fatma Tülin Kayhan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada pediatrik nüfusta üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) görülme sıklığı ile serum 25 hid-roksivitamin D [25(OH)D] düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kliniğimize başvuran ve eş zamanlı olarak çocuk kliniğimiz tarafından D vitamini düzeyi taraması yapılan 336 hasta (183 erkek, 153 kız; ort. yaş 57.62 ay; dağılım 13-120 ay) çalışmaya dahil edildi. Hastalar 25(OH)D düzeylerine göre üç gruba ayrıldı: Grup A (<50 nmol/L, n=139, %41.37), grup B (50-80 nmol/L, n=145, %43.15) ve grup C (80-250 nmol/L, n=52, %15.48). Üst solunum yolu enfeksiyonu ataklarının görülme sıklığı ve D vitamini düzeyleri hastane sisteminde saklanan veriler taranarak saptandı ve bunlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Üst solunum yolu enfeksiyonu görülme sıklığı grup B'de grup A'dan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ve grup C'de grup A ve B'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (p=0.0001).

Sonuç: Serum 25(OH)D düzeyi düşük olan çocuklarda ÜSYE görülme sıklığı artmaktadır. Düşük serum D vitamini düzeyi çocuklarda ÜSYE atağı görülme sıklığını artıran bir faktör olabilir.

Anahtar sözcükler: Çocuk; enfeksiyon; düzey; üst solunum yolları; D vitamini.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to investigate the relationship between upper respiratory tract infection (URTI) incidence and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels in pediatric population.

Patients and Methods: The study included 336 patients (183 boys, 153 girls; mean age 57.62 month; range 13-120 month) who presented to our clinic with URTI and simultaneously scanned for vitamin D levels by our pediatric clinic. Patients were divided into three groups according to their 25(OH)D levels: Group A (<50 nmol/L, n=139, 41.37%), group B (50-80 nmol/L, n=145, 43.15%) and group C (80-250 nmol/L, n=52, 15.48%). The incidence of URTI attacks and vitamin D levels were determined by scanning the stored data in the hospital system and their relationship was evaluated.

Results: The incidence of upper respiratory tract infection was statistically significantly lower in group B than in group A, and statistically significantly lower in group C than group A and B (p=0.0001).

Conclusion: The incidence of URTI is higher in children with low serum 25(OH)D levels. Low serum vitamin D levels may be a factor increasing the incidence of URTI attacks in children.

Keywords: Child; infection; level; upper respiratory tract; vitamin D.

D vitamininin aktif formu olan 1.25 dihidroksi vitamin D'nin [1.25(OH)2D] normal serum düzeyleri 80-250 nmol/L aralığındadır. D vitamini eksikliğinin onkolojik, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür.^[1-6] Miyeloid ve lenfoid seriye ait hücrelerde D vitamini reseptörleri bulunmaktadır. Ciltte D vitamini üretimi mevsimsel değişiklikler gösterir ve kış dönemlerinde daha azdır. Daha önceki çalışmalarda serum D vitamini eksikliğinin üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sıklığını artırdığı ileri sürülmüştür.^[7-9] Ancak D vitamini destek tedavisinin ÜSYE ve diğer solunum yolu hastalıklarının seyri ve sıklığı üzerine etkisi tam olarak belirlenmemiştir. D vitamini eksikliği ÜSYE'nin kış mevsiminde daha sık görülmesinde mevsimsel bir uyaran olabilir.^[10-12]

1.25(OH)2D insan monosit, nötrofil ve epitelyal hücrelerinde cathelicidin, defensin gibi birçok antimikrobiyal peptidin üretimini artırır.^[13] Defensin direkt olarak virion üzerinde veya virüsün hedef hücresinde etkinlik göstererek viral enfeksiyonu önleyebilir.^[14] Retrocyclin-2 adlı defensin grubu peptit, influenza virüsünün yol açtığı enfeksiyonu viral hemaglutininin aracılı membran füzyonunu bloke ederek engeller.^[15] Liu ve ark.^[16] yaptıkları çalışmada insan makrofajlarındaki Toll-like reseptörlerin (TLR) patojenlerin lipopeptitleri ile uyarılmasıyla üretilen cathelicidin gibi antimikrobiyal peptitlerin sentezinin düşük 25 hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinde bozulduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada D vitamin düzeyi ile ÜSYE geçirme sıklığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma 1 Ocak 2013 - 1 Ocak 2014 tarihleri arasında "Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma hastanesi KBB kliniğinde yapıldı. Çalışmaya yaşları 2 ila 10 arasında değişen KBB polikliniğine akut ÜSYE (tonsillit, farenjit, sinüzit, larenjit) veya akut otitis media nedeniyle ile başvuran fizik muayenesinde ÜSYE tanısı konulan ve ÜSYE'ye bağlı komplikasyon gelişmeyen, son üç ay içinde depo veya günlük dozlarda D vitamini kullanmamış ve bilinen kronik bir hasta-

lığı bulunmayan, eş zamanlı olarak çocuk hastalıkları kliniği tarafından D vitamini düzeyi taraması yapılan 336 çocuk hasta (183 erkek, 153 kız; ort. yaş 57.5 ay; dağılım 13-120 ay) dahil edildi. Bu kriterlere uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalıkları, serum 25(OH)D düzeyleri, bir yıl içerisinde geçirdikleri toplam ÜSYE veya akut otitis media atağı sayısı retrospektif kart analizi yöntemi ile değerlendirildi ve kayıt edildi. Serum 25(OH)D düzeyi; 0-50 nmol/L eksiklik, 50-80 nmol/L yetersizlik, 80-250 nmol/L normal, 250-325 nmol/L fazlalık, 325 nmol/L ve üzeri toksikasyon olarak kabul edildi. Hastalar serum 25(OH)D düzeyi <50 nmol/L olanlar A grubu (n=139; ort. yaş 99 ay), 50-80 nmol/L olanlar B grubu (n=145; ort. yaş 88.3 ay) ve 80-250 nmol/L olanlar C grubu (n=52; ort. yaş 52.8) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların demografik özelliklerine göre, 25(OH)D düzeyleri, bir yıl içerisinde geçirdikleri toplam ÜSYE atağı sayısı ve bu gruplar arasında ÜSYE geçirme sıklığı oranları karşılaştırıldı. Tüm hasta ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı.

İstatiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama \pm standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Hiçbir hastada, serum 25(OH)D düzeyi toksikasyon düzeyinde bulunmadı. En sık geçirilen enfeksiyonlar

	Sayı	Yüzde	Ortalama yaş (ay)	Yaş dağılımı (ay)
Cinsiyet				
Erkek	183	54.47	56.57	14-120
Kız	153	45.53	58.65	13-120
Tüm grup	336	100	57.52	13-120

Tablo 2

Bir yıl içerisinde geçirilen toplam enfeksiyon sayısının hasta sayısına oranları

Toplam enfeksiyon sayısı (kez/yıl)	Hasta sayısı	Yüzde
1	74	22.0
2	56	16.7
3	68	20.2
4	35	10.4
5	23	6.8
6	30	8.9
7	28	8.3
8	10	3.0
9	3	0.9
10	2	0.6
11	4	1.2
12	1	0.3
13	2	0.6

sırasıyla; akut farenjit (%74.4), akut tonsilit (%44.3), akut sinüzit (%25), akut otitis media (%13.7) ve akut larenjit (%0.4) idi. Hastaların yılda en az bir kez en çok 13 kez ÜSYE nedeniyle KBB polikliniğe başvurduğu saptandı. Toplam enfeksiyon sayısı sıralamasına göre 74 hastanın bir kez (%22), 56 hastanın iki kez (%16.7) ve 68 hastanın üç kez (%20.2) KBB kliniğine başvurduğu belirlendi. Başvuru oranı en yüksek olan iki hastanın toplamda 13 kez ÜSYE nedeniyle muayene edildiği belirlendi. Bu iki hastadan birinin serum 25(OH)D düzeyi 21.6 nmol/L idi ve beş kez akut farenjit, beş kez akut sinüzit, üç kez de akut tonsilit nedeniyle başvurduğu belirlendi. Diğer hastanın serum 25(OH)D düzeyi 33.19 nmol/L idi ve üç kez akut farenjit, üç kez akut sinüzit, beş kez de akut tonsilit nedeniyle başvurduğu belirlendi (Tablo 2).

Üç grubun toplam enfeksiyon sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlemlendi ($p=0.0001$). C grubunun toplam enfeksiyon atağı sayısı ortalamaları A ve B grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.0001$), B grubunun toplam

enfeksiyon sayısı ortalaması A grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.0001$) (Tablo 3).

Her üç grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; C grubunun yaş ortalaması diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.0001$). A ve B gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, üç grupta da yaş ortalamaları ile serum 25(OH)D düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı ($p=0.0001$) ayrıca çocukların yaşı arttıkça serum 25(OH)D düzeylerinin literatürle uyumlu olarak azaldığı gözlemlendi. Ülkemizde beslenme tarzı ne olursa olsun bütün çocuklara en az bir yaşına kadar günlük 400 IU D vitamini destek tedavisi verilmekte, bu desteğin üç yaşın sonuna kadar devam ettirilmesi önerilmektedir. Çalışmamıza katılan çocukların en küçüğü iki yaşında idi ve hiç biri son üç ay içinde D vitamini tedavisi almamıştı. Bir yaşından sonra D vitamini destek tedavisinin devam ettirilmemesi ilerleyen dönemde D vitamini yetersizliği veya eksikliği gelişmesinde etkili olabilir. Çalışmamızda olgu sayısı ve serum 25(OH)D düzeyleri ile ÜSYE atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı.

Laaksi ve ark.^[7] 800 Finli askeri öğrenci üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada, serum 25(OH)D düzeylerini araştırmış ve vitamin düzeyleri 40 nmol/L'nin altında olanların ÜSYE nedeniyle daha fazla günü istirahatli olarak geçirdiklerini tespit etmişlerdir. Yazarlar ayrıca bu askerlerin orduya katılmadan önceki fiziksel aktivite miktarının, serum 25(OH)D üzerine pozitif yönde etkili olduğunu saptamışlardır. Ginde ve ark.^[8] yaptıkları retrospektif çalışmada, 18883 olgunun %19'unun yakın tarihte ÜSYE geçirdiğini ve bu olguların %24'ünde serum 25(OH)D düzeyinin 10 ng/mL'nin altında, %20'sinde 10-30 ng/mL aralığında, %17'sinde 30 ng/mL'den fazla olduğunu ve düşük D vitamini düzeylerinin yakın tarihte geçirilen ÜSYE ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Sabetta ve ark.^[9] 198 sağlıklı olgunun serum 25(OH)D düzeylerini incelemiş ve serum düzeyleri 38 nmol/L üzerinde olanların

Tablo 3

Gruplar arasında yaş ve toplam enfeksiyon sayısı karşılaştırması

Vitamin D (nmol/L)	Hasta sayısı	Yaş (yıl)	Toplam enfeksiyon sayısı
0-50	139	8.25	6.13
50-80	145	7.36	3.97
80-250	52	4.4	2.55
<i>p</i>		0.0001	0.0001

takiplerinde kış sezonunda akut viral ÜSVE geçirme riskinin iki kat azaldığını ve bu olguların serum 25(OH)D düzeyleri 38 nmol/L'nin altında olanlara göre daha az günü hasta olarak geçirdiklerini tespit etmişlerdir.^[9]

Murdoch ve ark.^[17] 322 sağlıklı yetişkin olguda yaptıkları çalışmada, 18 ay boyunca aylık 100000 IU (3300 IU/ gün dozuna denk) oral D vitamini destek tedavisi alan olguları plasebo grubuyla karşılaştırmış ve destek tedavisi alan grupta ÜSVE atağı sıklığında anlamlı derecede azalma tespit etmişlerdir. Li-Ng ve ark.^[18] yaptığı çalışmada, 12 hafta boyunca 2000 IU/gün dozundaki D vitamini destek tedavisini uygulayan yetişkin olguların plasebo grubuna göre daha az ÜSVE geçirdiklerini bildirmiştir. Laaksi ve ark.^[19] yaptıkları çalışmada, altı ay boyunca düşük doz (400 IU/gün) D vitamini destek tedavisi uyguladıkları 164 Finli askerde, ortalama iş gücü kaybı süresini 2.2 gün plasebo grubunda üç gün olarak saptamışlardır ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Camargo ve ark.^[20] ile Manaseki-Holland ve ark.^[21,22] yaptıkları çalışmalarda, D vitamini eksikliği olan çocuklarda D vitamini destek tedavisinin ÜSVE sıklığını ve pnömoni nüksünü azalttığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Urashima ve ark.^[23] 334 sağlıklı çocuğa dört ay boyunca 1200 IU/gün dozunda D vitamini destek tedavisi vermiş ve influenza A virüsü kaynaklı ÜSVE geçirme sıklığının azaldığını göstermiş, ancak bu destek tedavisinin influenza B ile oluşan ÜSVE olgularında etkili olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonları; serum D vitamini düzeylerinin bir yıllık süre içerisinde bir kez ölçülmesi ve D vitamini düzeylerindeki mevsimsel değişikliklerin değerlendirilmemiş olmasıdır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan ÜSVE'li olgular, tıbbi kayıtlardan yola çıkılarak bulunmuş, olguların laboratuvar bulguları ile tanılarının sağlanması yapılamamıştır. Çalışmamızda akut ÜSVE riskinin azaldığı bir eşik serum 25(OH)D düzeyi belirlenememiştir. Hasta sayısının az olması çalışmamızı sınırlayan diğer bir faktördür.

Sonuç olarak, çocukluk çağında serum 25(OH)D eksiklik veya yetersizliği ÜSVE geçirme sıklığını artırabilir. Bir yaşına kadar sürdürülen D vitamini destek tedavisinin bir yaşından sonra da devam ettirilmesi ilerleyen dönemlerde D vitamini eksikliği gelişme ihtimalini azaltabilir. Çalışmamızda çocukluk çağında düşük D vitamini düzeyleri artmış ÜSVE geçirme sıklığı ile ilişkili bulunduğu için D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan çocuklarda D vitamini destek tedavisi ÜSVE geçirme sıklığını azaltabilir. Bildiğimiz kadarıyla bu yapılan çalışma Türk toplumunda çocukluk çağında D vitamini düzeyleri ile artmış ÜSVE sıklığı arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından bir ilktir ve önemli bir çalışmadır.

Türk toplumunda çocukluk çağında D vitamini destek tedavisinin ÜSVE ataklarının önlenmesinde etkili olduğunun belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1991-7.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
- Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occup Environ Med* 2002;59:257-62.
- Schmidt-Gayk H, Goossen J, Lendle F, Seidel D. Serum 25-hydroxycalciferol in myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1977;26:55-8.
- Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59-64.
- Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008;17:6-10.
- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:714-7.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Sardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010;5:11088.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40.
- Smiley D. Seasonal factors in the incidence of the acute respiratory infections. *Am J Hygiene* 1926;6:621-6.
- Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (Lond)* 1981;86:35-47.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression.

- J Immunol 2004;173:2909-12.
14. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:447-56.
 15. Leikina E, Delanoe-Ayari H, Melikov K, Cho MS, Chen A, Waring AJ, et al. Carbohydrate-binding molecules inhibit viral fusion and entry by crosslinking membrane glycoproteins. *Nat Immunol* 2005;6:995-1001.
 16. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
 17. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1333-9.
 18. Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha BA, Mikhail M, Yeh J, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009;137:1396-404.
 19. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010;202:809-14.
 20. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:561-7.
 21. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-55.
 22. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2012;379:1419-27.
 23. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-60.