



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Akut Bronşiyolit Vakalarında Serum Eser Element (Çinko, Demir, Bakır) Düzeyleri

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur Gökçe NİZAM

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ufuk ERENBERK

İSTANBUL

EKİM 2020



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Akut Bronşiyolit Vakalarında Serum Eser Element (Çinko, Demir, Bakır) Düzeyleri

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur Gökçe NİZAM

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ufuk ERENBERK

İSTANBUL

EKİM 2020

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde her türlü bilgisini paylaşan, bilgisi, tecrübesi, sabrı ve güler yüzüyle daima yanımda olan değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ufuk Erenberk'e,

Bezmialem Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nı hassasiyet ve özveri ile yürütmüş ve yürütmekte olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Akın İşcan ve Sayın Prof. Dr. Erkan Çakır'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yolumu aydınlatan, çalışma ahlakı ve özverileriyle örnek olan, kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren hastaya yaklaşımlarını örnek aldığım, samimi desteklerini hissettiğim Yrd.Doç.Dr. Selçuk Uzuner, Doç.Dr. Ayşegül Doğan Demir'e,

Çocuk asistanlığımın zorlu zamanlarını birlikte atlattığım ve de en güzel günlerini birlikte geçirdiğim, hayatımın bundan sonraki her anında hem değerli birer meslektaşım olarak hem de dostum olarak yanımda olmalarını istediğim Dr. Betül Sarıtaş ve Dr. Şirin Sönmez'e,

Birlikte özveriyle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nin tüm hemşire ve personellerine,

Bugüne gelmemde en büyük pay sahibi olan, beni büyütüp yetiştiren, kendi ayakları üzerinde duran bir kadın ve iyi bir birey olmam için sonsuz emek harcayan, her zaman yanımda olan canım annem Şerife Tefek'e, öğretici kişiliyle her zaman bana yol gösteren, en zor kararlarımda hep yanımda olan canım dayım, öğretmen Ethem Tefek'e, desteklerini her zaman hissettiğim canım teyzelerim Melek Çınar ve Makbule Çakmak'a,

Birlikte büyüdüğüm, sevgisiyle, sabrıyla her zaman beni kendine hayran bırakan, hep yanımda olan, en büyük destekçim, canım eşim Umut Nizam'a,

Ve hayata bakış açımı değiştiren, mesleğimi daha da çok sevdiren, en değerli varlığım biricik oğlum Deniz'e,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 AKUT BRONŞİYOLİT.....	4
2.1.1 ETYOLOJİ.....	4
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.1.3 PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.1.4 KLİNİK BULGULAR VE TANI.....	6..
2.1.5 AYIRICI TANI.....	9
2.1.6 TEDAVİ.....	10
2.2 ÇİNKO.....	13
2.2.1 ÇİNKONUN BİYOKİMYASAL, FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ VE METABOLİZMASI.....	14
2.2.2 ÇİNKONUN İMMUN SİSTEMDEKİ ETKİSİ.....	16
2.2.3 ÇİNKONUN ÜST VE ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ.....	19
2.2.4 ÇOCUKLARDA ÇİNKO EKSİKLİĞİ.....	19

2.2.5 ÇİNKO DÜZEYİNİN TESPİTİNDE KULLANILAN LABORATUVAR YÖNTEMLERİ.....	22
2.2.6 ÇİNKO EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ.....	23
2.3 DEMİR.....	24
2.3.1 DEMİRİN METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI.....	24
2.3.2 ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ.....	26
2.3.3 DEMİRİN İMMUN SİSTEMDEKİ ETKİSİ.....	29
2.3.4 DEMİR EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ.....	29
2.4 BAKIR.....	30
2.4.1 BAKIRIN METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI.....	30
2.4.2 BAKIRIN EKSİKLİĞİ.....	32
2.4.3 BAKIR VE İMMUN SİSTEM.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	43
6. KAYNAKLAR.....	49
7. EKLER.....	62

KISALTMALAR

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

RSV: Respiratuar sinsityel virüs

DNA: Deoksiribonükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

hMPV: İnsan metallopnömo virüs

PIV: Parainfluenza virüs

AAP: Amerikan pediatri akademisi

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

HFNC: Yüksek akımlı nazal kanül

PCO₂: Parsiyel karbondioksit

Zn: Çinko

HCO₃: Bikarbonat

O₂: Oksijen

H₂O₂: Hidrojen peroksit

PMNL: Polimorfonükleer lökositler

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NK: Doğal öldürücü hücre

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

PBMC: Periferel mononükleer hücre

TH: T yardımcı hücre

Fe: Demir

RES: Retikuloendotelyal sistem

DEA: Demir eksikliği anemisi

NBT: Nitro Blue Tetrazolium testi

CTR: Bakır taşıyıcı protein

CD4: yardımcı T hücresi

ATP: Adenozin trifosfat

SOD: Süperoksit dismutaz

Cu: Bakır

IL: İnterlökin

IFN-g: İnterferon gama

TNF-a: Tümör nekroz faktör alfa



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Doğal ve kazanılmış immun sistem.....	17
Şekil 2.2 T hücre farklılaşması ve IL ilişkisi.....	18
Şekil 4.1 Solunum değerlendirme skorlamasına göre hasta sayıları.....	37
Şekil 4.2 Çalışmamıza katılan hastaların fizik muayene bulguları.....	38
Şekil 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının bakır düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 4.4 Hasta ve kontrol gruplarının çinko düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Şekil 4.5 Hasta ve kontrol gruplarının demir düzeylerinin karşılaştırılması.....	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Akut bronşiyolitte solunum yolu etkenlerinin görülme sıklığı.....	5
Tablo 2.2 Akut bronşiyolit riskini arttıran geçmiş medikal durumlar	7
Tablo 2.3 Solunumsal Değerlendirme Skoru.....	8
Tablo 2.4 Huşiltılı Süt Çocuğundan Ayırıcı Tanı	10
Tablo 2.5 Yaşa ve Cinsiyete Göre Günlük Çinko Gereksinimi.....	14
Tablo 2.6 Çinko içeren bazı metalloenzimler ve fonksiyonları.....	15
Tablo 2.7 Çinko eksikliğinin sekonder nedenleri.....	20
Tablo 2.8 Örneklerden alınan çinko değerleri	23
Tablo 2.9 Demirin fonksiyonları.....	25
Tablo 2.10 En sık demir eksikliğı anemisine neden olan durumlar	26
Tablo 2.11 DEA’da görülebilen bulgular	27
Tablo 2.12 Bakır bağımlı enzimler	31
Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.....	36
Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının aşılama durumu.....	37
Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubunda bakır, çinko ve demir düzeylerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.4 Bakır, demir, çinko düzeylerinin akut bronşiyolite yatkınlık yaratmadaki olası etkileri.....	41
Tablo 4.5 Bakır, çinko ve demir düzeylerinin akut bronşiyolit hastalığına etki düzeyleri.....	42

Akut Bronşiyolit Vakalarında Serum Eser Element (Çinko, Demir, Bakır) Düzeyleri

ÖZET

Amaç. Akut bronşiyolit, özellikle 2 yaş altı çocuklarda, daha çok virüslerin, küçük hava yollarındaki epitel hücrelerini tutarak mukus üretiminde artışa, bronşiyollerde tıkanmaya, bronkospazma ve hava hapsine neden olarak ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonudur. Hastalığın görülme sıklığının fazla olması, tam etkili bir tedavisinin veya önleyici bir girişimin bulunmaması hastalığın önemini arttırmaktadır. Vücudumuzdaki çeşitli fizyolojik ve biyolojik olayların düzenlenmesi için glukoz, yağ asitleri, aminoasitlerin ve vitaminlerin yanı sıra minarellere ve eser elementlere de ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Bu eser elementlerden özellikle vücudumuzda en yüksek miktarda bulunan, hem hücrenel hemde humoral immünitinin düzenlenmesinde rol oynayan çinko, demir ve bakırın eksikliğinde ASYE gibi çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlara karşı vücut direnci azalmaktadır. Bu çalışmada akut bronşiyolit tanısı alan hastalar ile sağlıklı çocuklardaki serum çinko, bakır ve demir düzeylerini karşılaştırarak bu elemntlerin eksikliğinin hastalığın etyolojisindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem. Çalışmaya Eylül 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine akut bronşiyolit kliniği ile başvuran 2 ay-5 yaş arası 40 hasta çocuk ile fizik muyenesinde herhangi bir patolojik bulgusu olmayan aynı yaş grubunda 40 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Hasta grubun; fizik muayene bulguları kaydedildi. Akut bronşiyolit tanısı alan hastalar klinik skorlama sistemleri kullanılarak hafif, orta ve ağır şiddette olmak üzere gruplara ayrıldı. Hasta grubunda serum çinko, demir ve bakır düzeyleri ölçüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırılması yapıldı.

Bulgular. Hasta grubunun yaşları 2 ay- 5 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş $19,5 \pm 18,2$ ay, kontrol grubunun yaşları ise olgu grubuna benzer şekilde 2 ay- 5 yaş arasında olup ortalama yaş $22,0 \pm 12,3$ olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş dağılımı açısından fark bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışmamıza katılan hasta grubunun 12'si (%30) kız, 28'i (%70) erkek, kontrol grubunun 15'i (%37,5) kız, 25'i (%62,5) erkek idi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmadı ($p > 0,05$). Serum çinko ve demir düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç. Serum çinko ve demir eksikliği akut bronşiyolit için bir risk faktörü olabilir. Özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde; akut bronşiyolit gibi görülme sıklığı fazla olan, tam ve etkili bir tedavisi olmayan enfeksiyon hastalıklarından korunmak için mikronütrientlerin beslenmemizdeki önemi unutulmamalı, buna bağlı olarak akut bronşiyolit sıklığının azalmasında bu elementlerin rolü olabileceği, akut bronşiyolit mevcut tedavisine ek olarak çinko ve demirin tedaviye eklenmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akut bronşiyolit, çinko, demir, bakır

SUMMARY

Aim. Acute bronchiolitis is an infection of the lower respiratory tract caused by viruses, especially in children under 2 years of age, that occurs by retaining epithelial cells in small airways, causing increased mucus production, bronchioles obstruction, bronchospasm and air trapping. The high incidence of the disease and the lack of a fully effective treatment or preventive intervention increase the importance of the disease. It is known that in addition to glucose, fatty acids, amino acids and vitamins, minerals and trace elements are needed for the regulation of various physiological and biological events in our body. Among these trace elements, especially zinc, iron and copper, which are found in the highest amount in our body and play a role in the regulation of both cellular and humoral immunity, the body resistance against common childhood infections such as LRTI decreases. In this study, we aimed to investigate the role of deficiency of these elements in the etiology of the disease by comparing serum zinc, copper and iron levels in patients diagnosed with acute bronchiolitis and healthy children.

Method. 40 children aged between 2 months and 5 years who applied to Bezmialem University Pediatric Emergency and Pediatric Health and Diseases outpatient clinics with acute bronchiolitis between September 2019 and May 2020, and 40 healthy children without any pathological findings on physical examination were included in the study. Physical examination findings of the patient group were recorded. Patients diagnosed with acute bronchiolitis were divided into mild, moderate and severe groups using clinical scoring systems. Serum zinc, iron and copper levels were examined and compared to the control group.

Result. The ages of the case group ranged from 2 months to 5 years, with a mean of 19.5 ± 18.2 months. The ages of the control group were between 2 months and 5 years, similar to the case group, with a mean of 22.0 ± 12.3 months. There was no difference between the two groups in terms of age distribution ($p > 0,05$). Twelve (30%) of our case group participating in our study were girls and 28 (70%) were boys. There was no difference between the two groups in terms of gender distribution ($p > 0,05$). Serum zinc and iron levels were significantly lower in the study group compared to the control group ($p < 0,05$).

Conclusion. Serum zinc and iron deficiency may be a risk factor for acute bronchiolitis. Especially in developing countries like our country; the importance of micronutrients in our diet should not be forgotten in order to be protected from infectious diseases such as acute bronchiolitis that do not have a complete and effective treatment, therefore, it should be considered that these elements may play a role in decreasing the frequency of acute bronchiolitis, and we think that adding zinc and iron

to the treatment in addition to the current treatment of acute bronchiolitis may be beneficial.

Key words. Acute bronchiolitis, zinc, iron, copper



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiyolit, daha çok virüslerin, küçük hava yollarındaki epitel hücrelerini tutarak mukus üretiminde artışa, bronşiyollerde tıkanmaya, bronkospazma ve hava hapsine neden olarak ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonudur. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda hastane yatışlarının en sık nedenidir. Hastalığın en yoğun olduğu dönem kış ve ilkbaharın ilk aylarıdır. Genelde sporadiktir. Bazen epidemiler şeklinde görülür. Etiyolojide en sık etken RSV olup genellikle solunum yolu virüsleri sorumludur.

Bazı risk faktörleri bronşiyolit daha ağır ve komplikasyonlu geçmesine neden olabilmektedir. Bu risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, prematürelilik (özellikle <28 hafta doğum), yenidoğan döneminde solunum desteği almış olma ve sürfaktan tedavisi kullanımı, bronkopulmoner displazi, hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik/immün baskılanma durumları, atopi varlığı, nöromusküler hastalıklar, hava yollarının konjenital, anatomik defektleri, daha büyük yaşta bir kardeşe sahip olma, sosyo-ekonomik seviyenin düşük olması, kalabalık yaşam koşullarına sahip olmak, sigara dumanına maruz kalmak ve anne sütü alamayan bebekler sayılabilir(10-15).

Akut bronşiyolit tanısı tamamen klinik bulgulara dayanır. Sıklıkla burun akıntısı ve ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonları bulgularıyla başlar, bu semptomlarda yaklaşık 1-3 gün sonra giderek artan takipne, wheezing ve öksürük gibi alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları eklenir. Çoğunlukla beslenme problemleri tabloya eşlik eder (16,18).

Hastalığın görülme sıklığının fazla olması, tam etkili bir tedavisinin veya önleyici bir girişimin bulunmaması hastalığın önemini arttırmaktadır (3,4).

Vücudumuzdaki çeşitli fizyolojik ve biyolojik olayların düzenlenmesi için glukoz, yağ asitleri, aminoasitlerin ve vitaminlerin yanı sıra minerallere ve eser

elementlere de ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk sağlığı ve beslenmesinde mikronütrientlerin artan önemi son zamanlarda anlaşılmış ve çocuk besin öğelerine dahil edilmeye başlanmıştır.

Çinko (Zn); Hücre membranı stabilizasyonunda, protein-karbonhidrat ve lipit metabolizmasında, immün sistem, yara iyileşmesi ve de normal büyüme-gelişmeyi devam ettirmemizi sağlayan diğer sayısız biyolojik süreçte kritik rol oynar. Çinko, proteinlerin yapısına girerek enzimlerin aktif bölgelerinde katalizörük yapar. Çinko yetmezliği, hem kanda hem de kemik iliğinde T ve B hücrelerinin sayısının azalmasına sebep olmakta buda vücudun direncinin düşmesine ve enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına sebep olmaktadır (66, 68,69).

Çinko eksikliğinin dünyadaki en sık görülen nedeni bu elementin diyetle yetersiz alımıdır. Toprak ve bitki analizleri ülkemizde özellikle Orta Anadolu ve Güney Anadolu bölgesindeki toprakların ve bitkilerin çok düşük düzeyde Zn içerdiğini ortaya koymaktadır. Türk toplumunun beslenmesinde proteinden fakir, karbonhidrattan zengin bir beslenme alışkanlığının mevcut olması, tahıl ve buğday tüketiminin fazla oluşu ve özellikle sosyoekonomik düzeyin düşük olması nedeniyle ülkemiz içinde çinko yetmezliği önemli bir risk olarak görülmektedir (80).

Demir vücudumuzdaki bütün hücreler için gerekli bir eser elementtir. Dokulara oksijen taşınması, elektron transferi, zararlı oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesi, DNA, RNA ve protein sentezi ile yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve işlevinde görev alır (83,86).

Demir eksikliği anemisi, dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir (94).

Demir, sitokin üretiminde ve etkisinin düzenlenmesinde, patojenleri öldüren reaktif oksijen radikallerinin üretiminde ve bakterilerin nötrofiller tarafından öldürülmesinde kullanılan oldukça toksik hidroksil radikalleri oluşturulmasında rol oynar (105,106). Ve bu nedenle eksikliğinin enfeksiyonlara duyarlılıkta artışa sebep olduğu savunulmaktadır.

Bir diğer eser element olan bakır; insanlarda düzeyi en yüksek miktarda bulunan 3.eser elementtir(109). Çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak ve/veya yapısal komponenti olarak, birçok fizyolojik mekanizmada yer almaktadır. Seruloplazminin

yapısında bulunduğundan demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliği demir emilimini azaltır.

Serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında rol oynayan bakır, anti mikrobiyal özelliklere sahiptir, normal immun sistemin devamı için de gerekli bir eser elementtir (110). Bu yüzden eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır (106).

Biz bu çalışmada akut bronşiyolit tanısı alan ve yaşları 2 ay-5 yaş grubunda olan hastalar ile sağlıklı çocuklardaki serum çinko, bakır ve demir düzeylerini karşılaştırarak bu elementlerin eksikliğinin hastalığın etyolojisindeki rolünü araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Bronşiyolit

Akut bronşiyolit, daha çok virüslerin neden olduğu, özellikle 2 yaş altı çocuklarda hastane yatışlarının en sık nedeni olan, alt solunum yolu enfeksiyonudur.

Solunum yolları virüsleri, küçük hava yollarındaki epitel hücrelerini tutarak mukus üretiminde artışa, bronşiyollerde tıkanmaya, broknkospazma ve hava hapsine neden olur.

Önceden sağlıklı infantlarda, rinore gibi üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlayıp daha sonrasında, persistan öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler, yaygın raller ve/veya wheezing(hışıltı) ile seyreden bir hastalıktır (1-3).

Hastalığın görülme sıklığının fazla olması, tam etkili bir tedavisinin veya önleyici bir girişimin bulunmaması hastalığın önemini arttırmaktadır (3,4).

2.1.1 Etyoloji

Etiyolojide en sık etken RSV olup genellikle solunum yolu virüsleri sorumludur. Viral solunum patojenlerden; *rhinovirüs*, *hMPV*, *PIV tip 1-3*, *influenza A*, *adenovirüsler*, *koronavirüsler* ve *human bocavirüs* bronşiyolite neden olur (5,6,7).

Hastanede yatan bronşiyolitli çocukların yaklaşık 1/3'ünde iki veya daha fazla etken saptanır (8,9).

Bakteriyel pnömoniler de bazen bronşiyolite benzer klinik özelliklere sahip olabilir veya mevcut bronşiyolite bakteriyel süperenfeksiyon olarak eklenebilirler. Tablo 2.1.'de bronşiyolite neden olan etkenlerin görülme sıklığı görülmektedir.

TABLO 2.1: Akut bronşiyolitte solunum yolu etkenlerinin görülme sıklığı

ETKEN	GÖRÜLME SIKLIĞI(%)
RSV	40,1
Rinovir üs	24,6
İnfluenza	8,8
Human metapnömovir üs	8,5
Adenovir üs	7,2
Human bocavir üs	6,3
Parainfluenza	5,6
Human coronavir üs	3,1

2.1.2 Epidemiyoloji

Akut bronşiyolit en yoğun olarak kış ve ilkbahar mevsimlerinde görülmektedir. İki yaşın altındaki çocukların %10-20'sinde görülebilir ve bu çocuklardayn %3'nde hastane yatışı gerekmektedir (10,16,19).

Bazı risk faktörleri bronşiyolitin daha ağır ve komplikasyonlu geçmesine neden olabilmektedir. Risk faktörü olan olguların hastaneye yatış olasılığı daha yüksektir. Bu risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, prematürelilik (özellikle <28 hafta doğum), yenidoğan döneminde solunum desteği almış olma ve sürfaktan tedavisi kullanımı, bronkopulmoner displazi, hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik/immün baskılanma durumları, atopi varlığı, nöromusküler hastalıklar, hava yollarının konjenital, anatomik defektleri, daha büyük yaşta bir kardeşe sahip olma, sosyo-ekonomik seviyenin düşük olması, kalabalık yaşam koşullarına sahip olmak, sigara dumanına maruz kalmak ve anne sütü alamayan bebekler sayılabilir (10-15).

2.1.3 Patofizyoloji

Akut bronşiyolit, daha çok virüslerin neden olduğu enflamasyonun üst solunum yollarından başlayarak birkaç gün içinde alt hava yollarına yayılması ile

başlar. Bronşiyollerdeki inflamasyon, daha çok mononükleer hücreler olmak üzere beyaz hücre tipleri tarafından peribronşiyal infiltrasyona ve submukoza ve adventisyannın ödemine bağlıdır. Hasar, direk viral yüke bağlı solunum yolları epiteli hasarına bağlı olabileceği gibi, immun sistemin indirek aktivasyonuna da bağlı olabilir (16,17,18).

Ödem, mukus sekresyonu, havayolu epitelinin hasarıyla birlikte oluşan nekroz, parsiyel veya total havayolu obstrüksiyonuna, distal hava trapping, atelektezilere ve hipoksemi ve solunum iş yükünde artmaya neden olarak ventilasyon perfüzyon bozukluğuna neden olur. Ağır hastalar dışında genelde CO2 birikimi oluşmaz (16,17,18).

Küçük çocuklarda periferik solunum yollarının darlığı gibi birçok anatomik faktör nedeniyle daha kolay tıkanmalar görülebilmektedir. Süt çocuklarında, solunum yollarında sekresyon miktarını arttıran çok sayıda müköz bez bulunduğu ve de solunum mukozası daha gevşek olduğundan, submukozal ödem daha kolay gelişebilmektedir.

2.1.4 Klinik Bulgular ve Tanı

Bronşiyolit, sıklıkla burun akıntısı ve ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonları bulgularıyla başlar, bu semptomlarda yaklaşık 1-3 gün sonra giderek artan takipne, wheezing ve öksürük gibi alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları eklenir. Çoğunlukla beslenme problemleri tabloya eşlik eder (16,18).

Genelde kendini sınırlayan bir hastalıktır ve daha önceden sağlıklı olan çocuklarda hastane yatış oranları sadece % 1-3 olarak bulunmuştur (20,21).

Hastaneye başvuran çocuklarda hidrasyon durumu, pulse oksimetre ve solunumsal yetmezlik bulgularının varlığı (takipne, burun kanadı solunumu, çekilmeler vb.) mutlaka değerlendirilmelidir.

Huzursuz veya letarjik olan çocukların hipoksemide veya solunum yetmezliğinde olabileceği akılda tutulmalıdır. Oksijen satürasyonu %92'nin altında olan, orta-ciddi solunum sıkıntısında olan, beslenme problemlerinin eşlik ettiği veya etmediği apne epizodları olan çocuklar yatırılarak tedavi edilmedilir. Önceden

bilinen medikal durumu olan çocuklar (Tablo2.2.), belirgin artmış morbidite ve yüksek mortalite riski taşıdığından daha dikkatli yaklaşılmalıdır (20,21).

Tablo 2.2 Akut bronşiyolit riskini arttıran geçmiş medikal durumlar

Prematürite
Düşük doğum ağırlığı
Erkek cinsiyet
Konjenital akciğer hastalıkları
Kronik akciğer hastalıkları
Konjenital kalp hastalıkları
İmmün yetmezlik
Düşük sosyoekonomik düzey
Annenin sigara içmesi

Bronşiyolit şiddetinin belirlenmesi, çocukların etkilenme durumuna göre uygun tedaviyi (hastanede yatırılarak veya ayaktan) alabilmeleri için önemlidir. Hastalığın tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesi klinik olmasına rağmen, hastalığın şiddeti için evrensel olarak kabul görmüş yaklaşımlar yoktur. Klinik çalışmalarda bronşiyolit şiddetinin değerlendirilmesinde farklı skorlamalar kullanılmaktadır. Kendi pratiğimizde kullandığımız sınıflandırma Tablo 2.3’de gösterilmiştir (22).

Tablo 2.3 Solunumsal Değerlendirme Skoru

	0-Normal	1-Hafif	2-Orta	3-Ağır
Solunum Hızı	<40	40-50	50-60	>60
Renk	Normal	Normal	Normal	Kutisler
Satürasyon	>%97	%94-96	%90-93	<%90
KDZ	<2sn	<2sn	<2sn	=>3sn
Retraksiyonlar/ Solunum Eforu	Yok	Subkostal	İnterkostal ve subkostal (sakinken)	Supraklavikular Sternal Paradoksik solunum
Wheezing	Solunum sesleri doğal	Ekspiryum sonu wheezing +/- raller	İnspratuvar ve ekspiratuvar wheezing +/- raller	Gürültülü solunum İnspratuvar ve ekspiratuvar wheezing +/- raller
Bilinç Durumu	Normal/Alert	İrritable	Huzursuz/Ajite	Letarjik Farkındalığı azalmış

Hafif bronşiyolit: skor 5-7

Orta bronşiyolit: skor 8-10

Ağır bronşiyolit: skor 11-15 (Hastada apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır olarak kabul edilir.)

Bronşiyolit tanısı klinik olarak konur. Tipik olarak, daha çok <2yaş çocuklarda 2-3 günlük nezle gibi üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerini takiben kötüleşen

artmış solunum iş yükü ve/veya hışıltı, raller şeklinde seyreder. Özellikle küçük bebeklerde, apne bronşiyolitinin ilk bulgusu olabilmektedir. Çoğu hasta ateşlidir (23,24).

Hastalığın şiddetine ve hastane/yoğunbakım yatışı gerekliliğine, yaş ve prematürite, kronik akciğer hastalıkları veya belirgin kardiyak hastalık gibi risk faktörlerine bakılarak klinik değerlendirmeye göre karar verilmelidir (26).

Pulse oksimetre hipoksinin belirlenmesinde faydalı olabilir ancak hastalığın progresyonu ile ilgili net bilgiler ortaya koyamamaktadır. Çoğunlukla viral ajanı saptamak için rutin test yapılması önerilmez. Ve rutin değerlendirme için akciğer grafisi gerekli değildir (24,25,26).

Eğer sekonder bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa tam kan sayımı ve CRP, eğer beslenme problemleri, dehidratasyon eşlik ediyorsa kan elektrolitleri bakmak yararlı olabilir (17,18).

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Bronşiyolit başta astım olmak üzere, yabancı cisim aspirasyonu veya kistik fibrozis gibi hışıltıyla birlikte seyreden pek çok hastalık ile karışabilmektedir.

Bronşiyolitinin ayırıcı tanısında enfeksiyona bağlı olan ve olmayan sebepler akla getirilmelidir. Solunum sıkıntısı olan ancak üst havayolu semptomları olmayan hastalarda kardiyak hastalıklar, vasküler ring gibi konjenital havayolu anormallikleri ve yabancı cisim aspirasyonları düşünülmelidir. Pertussis, ciddi ve paroksizmal öksürüğü olan süt çocuklarında mutlaka araştırılmalıdır (27). Ani gelişen hışıltı semptomu olan hastada yabancı cisim aspirasyonu öncelikli olarak düşünülmelidir. Büyüme gelişme geriliği saptanan, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü olan ve fizik muayenede çomak parmak görülen hastalarda kistik fibrozis, beslenme esnasında hışıltısı çoğalan ve kusma semptomları olan hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı akla getirilmelidir (28).

Tablo 2.4 Huşiltılı Süt Çocuğundan Ayırıcı Tanı

Viral bronşiyolit
Diğler pulmoner enfeksiyonlar (örn; pnömoni, mikoplazma, tüberkölöz)
Laringotrakeomalazi
Yabancı cisim aspirasyonu
Gastroözefageal reflü
Konjestif kalp yetmezliğı
Vasküler ring
Alerjik reaksiyonlar
Kistik fibröz
Mediastinal kitle
Bronkojenik kist
Trakeoözefageal fistül

2.1.6 Tedavi

Akut bronşiyolit sıklıkla kendini sınırlayan bir hastalık olup hastaların büyük bir kısmında hastane yatışı gerekmemektedir. Çoğru hasta ayaktan izlenebilir. Tedavi yaklaşımında yapılması gereken destek tedavisidir (29).

2.1.6.1 Oksijen Tedavisi

Viral bronşiyolitte, hastalarda mukus sekresyonu artmakta, solunum yollarında epitel hasarı gerçekleşmekte ve peribronşiyal ödem meydana gelmektedir. Bu durum gelişmekte olan küçük havayollarında ve alveolar keslerde kollapsa neden olurken ventilasyon perfüzyon dengesini bozarak, hipoksemiye ve ileri evrelerde hiperkapniye neden olmaktadır. Hipoksik süt çocuklarında nazal kanül veya yüz maskesi daha ağır vakalar için endotrakeal tüp ile oksijen desteğı verilmelidir (29). Ancak hangi saturasyon düzeylerinde oksijen desteğı tedavisi gerektiğı konusunda

net bir uzlaşı bulunmamaktadır. AAP, daha önceden sağlıklı olan süt çocuklarında saturasyon alt limitini %90 olmasını önermektedir (30).

Yüksek akımlı nazal kanül (HFNC); pozitif hava yolu basıncı sağlamanın yanı sıra daha fazla nem içeren oksijen desteği sağlayarak ventilasyon/perfüzyon oranını iyileştirmektedir. Şu ana kadar yapılan araştırmalara göre entübasyon ihtiyacını azaltabileceği ve CPAP'dan daha kolay tolere edilebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(46,47). Yinede bronşiyolitli hastalar üzerinde yapılan yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve şu ana kadar yapılan çalışmalarda HFNC'nin bronşiyolit tedavisinde yeterli etkinliği olduğunu kanıtlanamıştır (48).

CPAP, kollaps olan havayollarını ve alveolleri iyileştirerek, ortalama hava yolu basıncında azalmayı sağlamakta, bu sayede ekspiryum sırasında akciğerler daha rahat boşalabilmekte ve bu da hiperinflamasyonu, solunum iş yükünü azaltmakta ve gaz değişimini arttırmaktadır (49).

Yapılan araştırmalar CPAP kullanımının PCO₂ ve solunum sıkıntısını azaltabileceğini düşündürmektedir ancak invaziv ventilasyon ihtiyacını azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır (49).

2.1.6.2 Beslenme ve Sıvı Tedavisi

Solunum iş yükünün artmasına bağlı olarak ortaya çıkan solunum sıkıntısı ve azalmış beslenme süt çocuklarında yetersiz hidrasyona neden olabilmektedir (29). Ayrıca, takipne ve ateş de sıvı kaybını arttırmakta ve var olan dehidratasyonu ağırlaştırabilmektedir (31). Oral yoldan beslenmeye hafif vakalarda devam edilebilir, daha sık ve az miktarda beslenme denenebilir. Ancak hastane yatışı gerektiren bronşiyolit olgularında genellikle intravenöz yoldan veya nazogastrik yoldan sıvı destek tedavisi gerekmektedir. AAP'ninde kılavuzlarında önerdiği gibi hastanemizde de daha çok intravenöz sıvı destek tedavisi tercih edilmektedir (30). İntravenöz sıvı tedavisi, aspirasyon riskini azalttığı ve ek solunum yükü yaratmadığı için daha avantajlıdır. Ancak yeterli kalori alımı sağlayamadığı için katabolik duruma yol açabileceği, elektrolit dengesizliklerine ve aşırı sıvı yüklenmesine neden olabileceği akılda tutulmalıdır (32). Nazogastrik ile beslenme de ise daha iyi kalori alımı ve nitrojen dengesi sağlanabilmekte ve bu durum iyileşmeyi kolaylaştırabilmektedir.

Ancak Şu zamana kadar yapılan araştırmalara göre iki yaklaŐım arasında anlamlı fark bulunamamıştır (33).

Kılavuzlara göre süt çocuklarının sıvı kaybını ve dehidratasyonu önleyecek ancak günlük sıvı ihtiyaçının %100'n geçmeyecek miktarda sıvı desteği tedavisi uygulanması önerilmektedir (29).

2.1.6.3 İnhale bronkodilatatörler

Bronkodilatrlere ek olarak inhale adrenalin kullanımının, mukozal ödemi azaltabildiği düşünülmektedir. Ancak klinik olarak birbirlerine herhangi bir üstünlükleri gösterilememiştir.

Yapılan bir cochrane derleme de inhale adrenalin tedavisinin, orta ve ağır bronşiyolitli olgularda hastanede yatış sresinde veya destekleyici tedavilerde azalmaya neden olduğu saptanamamıŐtır (34). Norveç'te 404 süt çocuğunda yapılan randomize bir çalışmada da bu derleme desteklenmektedir (35). Bu sebeple rutin tedavide süt çocuklarında bronşiyolit olgularında adrenalin veya beta-2 agonist kullanımı önerilmemektedir (35,36).

Yapılan çalışmalarda, antikolinerjikler içerisinde ipratropium bromür nebülize kullanımının plasebo tedavisi ile karŐılaŐtırıldıęı, hastanede yatış süresi yönünden anlamlı farklılık saptanamamıŐtır (37). AAP kılavuzu ipratropium bromür kullanımını önermemektedir (29).

2.1.6.4 İnhale Salin

İnhale hipertonic salinin, birçok hastalıkta, mukusta bulunan iyonik bağları kırıp mukus içine su giriŐini sağlayarak mukosilyer temizlenmeyi arttırdığı gösterilmiştir (38).

1000 hafif orta bronşiyolitli süt çocuğu ile yapılan metaanalizde, hipertonic salin kullanımının hastanede kalıŐ süresini ve hastaneye yatıŐları azaltabileceği bulunmuştur. Ancak bronkospazm gibi yan etkilerinden dolayı birçok hastaya bronkodilatör verilmiştir (39). Kısa vade etkisi tartıŐmalıdır, yapılan dört çalışmada herhangi bir yararı bulunamamıştır.

2.1.6.5 Steroid

Steroid tedavisi; solunum yollarındaki ödemi azaltması, β_2 reseptör duyarlılığında artışa neden olması ve antiinflamutuar etkisi nedeniyle akut bronşiyolit tedavisinde sıkça kullanılmıştır.

17 çalışmayı içeren 2596 hastanın dahil edildiği cocharane verilerinde; bronşiyolitli çocuklarda steroid kullanımının, hastaneye yatış oranlarında veya hastanede yatan hastaların yatış süreleri üzerine bir etkisi bulunamamıştır (40). Bununla birlikte, bir çalışmada deksametazonun (0.15mg/kg 48 saat boyunca her 6 saatte bir) uygulanmasının, mekanik ventilasyon desteği alan çocuklarda yararı saptanmıştır (41). Yinede daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.6.6 Ek Tedaviler

Antibiyotikler alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda sıklıkla kullanılmaktadır ancak 543 süt çocuğunu içeren cochrane çalışmasında antibiyotik kullanımının faydası gösterilememiştir (42). Yinede, şiddetli bronşiyoliti olan süt çocuklarında bakteriyel enfeksiyonların ko-enfeksiyon olabilmesi nedeniyle antibiyotik tedavileri kullanılabilir (43). Bronşiyolit tedavisinde anti viral tedavilerin yeri yoktur (44). Sürfaktan tedavisi ise mekanik ventilasyon desteği alan çok şiddetli hastalarda kullanılmıştır ancak şu ana kadar yapılan üç adet küçük çalışma bulunmaktadır ve cochrane derlemesinde tedavi etkinliğine dair yeterli kanıt yoktur (45). AAP rehberinin sürfaktan kullanımı hakkında önerisi bulunmamaktadır.

2.2 ÇİNKO

Çinko; insan vücudu için gerekli bir eser element olup birçok enzimin yapı taşıdır, doğada serbest halde bulunmaz. Dokularda çok düşük miktarlarda bulunmakla birlikte yaşam için hayati fonksiyonlarda önemli roller alır. Günümüzde çinkonun metabolik olaylarda, protein, karbonhidrat, enerji, nükleik asit, lipid ve

hem sentezinde, gen ekspresyonunda, immum sistem maturasyonunda, doku sentezi ve embriyogenezisde önemli roller üstlendiği bilinmektedir. Vücut yoğunluğu bakımından eser elementler arasında demirden sonra ikinci sırayı alır.

2.2.1 Çinkonun Biyokimyasal, Fizyolojik İşlevleri ve Metabolizması

Çinko, biyolojik sistemlerde yalnızca 2 değerlikli olarak bulunur. ZnO, ZnCO₂ ve ZnSiO₄ gibi bileşimler halindedir. Demir, çinko, bakır, selenyum, molibden, mangan, krom, kobalt ve iyot gibi biyolojik eser element olan bu mikron ürientlerin sağlığımız için her gün bir miktar alınmaları gerekmektedir. Günlük çinko gereksinimi, ilk 6 ayda 3 mg/gün, 6–12 ayda 5 mg/gün, 1–10 yaşta 10 mg/gün, erişkinlerde 15 mg/gün, hamilelerde 20 mg/gün, emziren annede 25mg/gün'dür (50). (Tablo 2.5.)

Tablo 2.5 Yaşa ve Cinsiyete Göre Günlük Çinko Gereksinimi (50)

Yaş	Cinsiyet Gereksinim (mg)
0-6 ay	3
7-12 ay	5
1-10yaş	10
Erişkin	15
Hamile Kadınlarda	20
Emziren Kadınlarda	25

Bir diyetin Zn içeriği, büyük oranda o diyetin protein içeriğine bağlıdır. Besinlerle alınan Zn'nin ana kaynağı ettir (51). Tahıllardan özellikle buğdayda, kuru bakliyalarda, kuruyemişte çinko miktarı fazla olmakla beraber, süt, süt ürünleri, yumurta, balık, beyaz et (tavuk eti), sebze ve meyvelerde bu oran daha azdır (52).

Çinko, organizmadaki çeşitli fizyolojik ve biyolojik olayların düzenlenmesi için gereklidir. Hücre membranı stabilizasyonunda, protein-karbonhidrat ve lipid metabolizmasında, immum sistem, yara iyileşmesi ve de normal büyüme-gelişmeyi devam ettirmemizi sağlayan diğer sayısız biyolojik süreçte kritik rol oynar. Birçok

hormonun fizyolojik ve biyolojik seviyeleride çinkodan etkilenmektedir. Bu yüzden eksikliğinde; büyüme geriliği, hipogonadizm ve bazı endokrin hastalıklar görülebilmektedir (53,54,55).

Bir çok metabolik olayda rol alan çinkoyu içeren bazı metalloenzimler ve fonksiyonları Tablo 2.6. de gösterilmiştir (53,54).

Tablo 2.6 Çinko içeren bazı metalloenzimler ve fonksiyonları

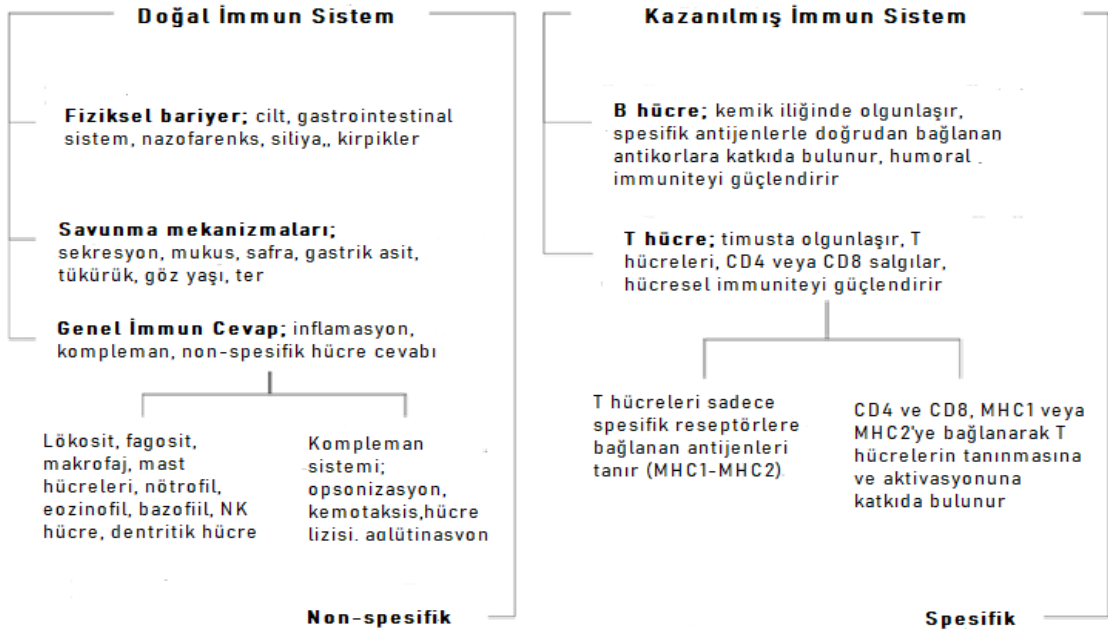
Metalloenzimin Adı	Fonksiyonu
Karbonik Anhidraz	CO ₂ ve HCO ₃ metabolizması
Timidin Kinaz	Nükleik asit ve protein sentezi
DNA Polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
RNA Polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
Delta Amino Levunilikasit Dehidrataz	Porfirin sentezi
Glutamat Dehidrogenaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Ornitin Transkarbomoylaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Gliseraldehit-3-fosfat Dehidrogenaz	Glikoz ve glukoneogenez
Laktat Dehidrogenaz	Glikoliz
Alkol ve Retinol Dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Aminopeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Süperoksit Dismutaz	Süperoksitlerin O ₂ ve H ₂ O ₂ 'ye dönüşümü
Alkalen Fosfataz	İntestinal faktör

Çinko eksikliği insanlarda; büyüme gelişme geriliği, diyare, iskelet sistemi ve üriner sistem gelişiminde gecikme, iştah kaybı, saç ve tırnak değişiklikleri, immün sistemde bozulma ve enfeksiyonlara duyarlılığın artışı, yara iyileşmesinin gecikmesi ve kognitif bozukluklara neden olabilmektedir (55,56,57).

2.2.2 Çinkonun İmmün Sistemdeki Etkisi

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, birçok organın etkilendiği gibi immün sistemimizin de çinko seviyelerinden etkilendiğini biliyoruz. İmmün cevap iki ana mekanizmadan oluşmaktadır; doğal ve kazanılmış bağışıklık. Patojenle ilk karşılaşan ve onları ortadan kaldıran ilk hücreler, polimorfonükleer hücreler(PMN'ler), makrofajlar ve natural killer hücreler, doğal bağışıklığımızın elemanlarıdır. PMN'lerin kemotaksis ve fagositoz özellikleri çinko eksikliğinde azalmakta, fagositoz sonrası patojeni öldürmek için meydana gelen nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesinde çinko eksikliğinde inhibe olmaktadır (58,59).

Doğal bağışıklık sistemi, anatomik ve biyokimyasal bariyerlerden ve spesifik olmayan hücresel yanıt oluşturan, monositler, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve dentritik hücrelerden oluşur. Bunlar birlikte çalışarak, patojenler aktif bir enfeksiyon yaratmadan önce onlarla savaşır. Kazanılmış bağışıklık ise patojenlere maruz kalma ile aktifleşen, T ve B hücrelerin aracılık ettiği antijen spesifik bir yanıt oluşturur. Doğal bağışıklık sistemi ile birlikte oluşan enfeksiyonun şiddetini azaltmaya çalışır. Kopmleman sistemi; hem doğal hemde kazanılmış bağışıklıkla birlikte çalışır (60).



Şekil 2.1 Doğal ve kazanılmış immün sistem

Majör histokompabilite kompleks (MHC) class 1'in NK hücreleri tarafından tanınması ve NK hücrelerinin litik aktivitesi yine çinko seviyeleri tarafından etkilenmektedir. Rajagopalan ve arkadaşlarının, 1995'de yaptığı çalışmaya göre MHC class1 ve NK hücreleri üzerindeki p58 reseptör etkileşimi için çinko elementine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, NK hücreleri normal fonksiyonlarını yürütebilmesi için çinkoya ihtiyaç duymaktadır (61).

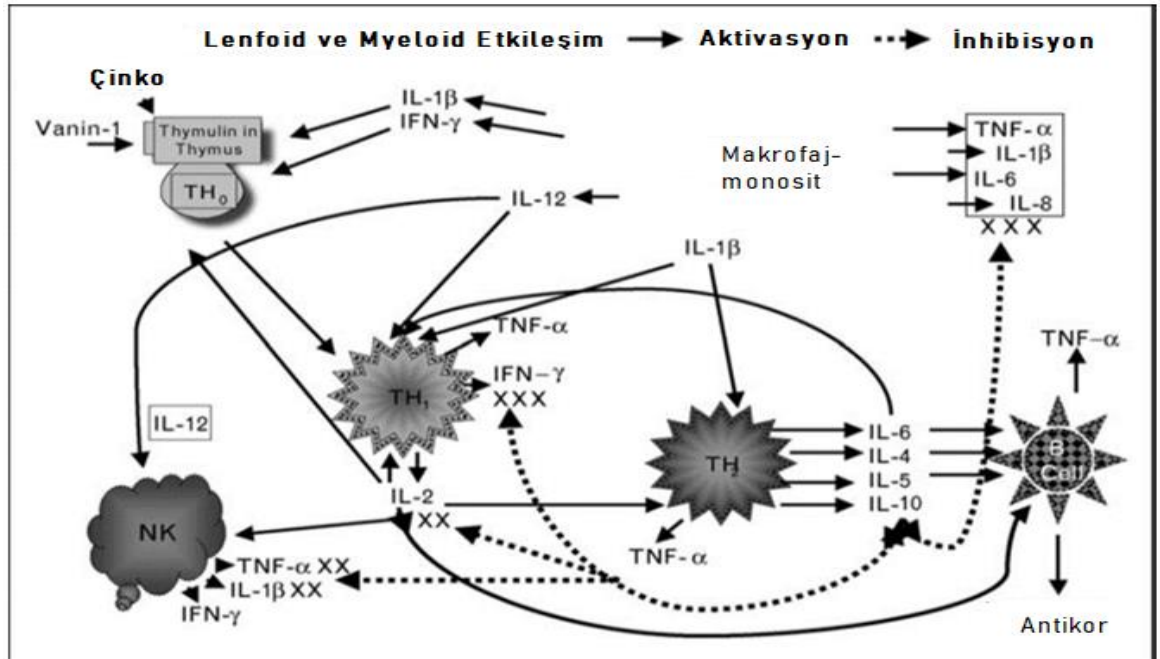
Çinko immün sistemdeki en güçlü etkisini ise Th lenfositleri üzerinden göstermektedir. Çinko yetmezliği, kazanılmış bağışıklık üzerinde timik atrofiye ve sonrasında T-hücre lenfopenisine ve de immatur B hücrelerinin sayısının azalmasına neden olarak, antikor üretiminde azalmaya sebep olmaktadır. Bu anormallikler çinko verilmesi ile düzeltilmektedir (62,63,69).

Fraker ve arkadaşları, 1997'de yaptıkları çalışmada, çinko eksikliğinde timulin yapımının azaldığını bildirmişlerdir. Timulin, timik epitel hücreleri tarafından salınan ve immatür T hücrelerinin farklılaşması için uyarıcı, PBMC'lerden sitokin

salınımı modüle eden ve de CD8 hücreleri/IL-2 kombinasyonunu uyarıcı bir proteindir (64,65,66).

Prasad ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları çalışmada; çinkonun, timik hormon molekülü olan timulinin tamamlayıcı parçası olduğunu ve çinko eksikliğinin T hücre farklılaşmasında ve IL-2, IFN-g üretimini sağlayan TH1 yapımında azalmaya neden olduğunu, IL-2'deki bu azalmanın NK hücrelerinde ve T sitotoksik hücrelerinin aktivitelerinde azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir (67).

Çinko bağımlı bir sitokin olan IL-12'yi üreten makrofaj ve monositler, IFN-g ile birlikte parazit, virüs ve bakterileri öldürmektedir. Çinko eksikliğinde, TH1 ve TH2 fonksiyonlarında ve hücre immün mekanizmalarda zayıflama meydana gelmektedir. Ayrıca çinko eksikliği, organizmada strese ve makrofaj-monosit aktivasyonunda artmaya sebep olarak, inflamatuvar sitokinler olan, IL-1b, IL-6, IL-8 ve TNF-a'nın artmasına sebep olmaktadır. Kesintisiz çizgiler, seçilmiş sitokinlerin oluşumuna yol açan yolları, kesintili çizgiler ise sitokinlerin oluşumunu inhibe eden yolları göstermektedir (67). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2 T hücre farklılaşması ve IL ilişkisi

Ayrıca çinko yetmezliği hem kanda hem de kemik iliğinde T ve B hücrelerinin sayısının azalmasına sebep olmakta bu da vücudun direncinin düşmesine ve enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına sebep olmaktadır (66,68,69).

2.2.3 Çinkonun Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Üzerine Etkisi

Çinko eksikliğinde, hem hücre sel hemde hümoral immünite bozulacağından enfeksiyonlara karşı vücut direnci azalır. ASYE, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir ve yapılan çalışmalar ASYE'nin bütün çocuk ölümleri arasında %15-40 gibi yüksek bir oranda olduğunu göstermektedir.

Brooks ve arkadaşlarının 2004 yılında, ağır pnömonili hastalarda yaptığı çalışmada, çinkonun hastanede yatış süresini kısalttığını bildirmişlerdir (70).

Aggarwal ve arkadaşlarının 2007'de 5512 adet <5 yaş çocukla yaptığı çalışmada, çinkonun solunum yolu hastalıklarının sıklığını ve ciddiyetini azalttığını saptamışlardır (71).

2014 yılında yayınlanan bir derlemede ise; üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve çinko tedavisi verilen ve verilmeyen olarak iki gruba ayrılan 1781 kişinin katıldığı çalışmada ise, çinko tedavisinin semptomların süresini azalttığı gösterilmiştir (72).

2.2.4 Çocuklarda Çinko Eksikliği

Çinko eksikliği sosyo ekonomik düzeyi düşük olan popülasyonda daha sık görülmektedir. Çinko eksikliğinin dünyadaki en sık görülen nedeni bu elementin diyetinde yetersiz alımıdır. Primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer eksiklik; beslenme ile çinkonun yetersiz alımına bağlıdır. Sekonder çinko eksikliği ise çeşitli hastalıklara bağlı oluşmaktadır. Sekonder çinko eksikliği yaratan hastalıklar Tablo 2.7'de verilmiştir (74).

Çinko eksikliğine başlıca 4 mekanizma ile oluşur (73).

1- Yetersiz alım; aşırı iştahsız çocuklar, protein-kalori malnütrisyonu, vejeteryan beslenme, proteinden kısıtlı beslenme, metabolik hastalıklar için özel diyetler, total paranteral beslenme, prematürel (anneden destek 3. trimestirde olmaktadır.), büyümenin hızlandığı dönemlerde rölatif çinko eksikliği olasıdır.

2- Emilim bozukluğu; Toprak yeme, aşırı fitat ve lifli besinlerin alınması, akrodermatitis enteropatika, çölyak hastalığı, crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, aklorhidria, intestinal rezeksiyon emilim yetersizliğine yol açar.

3- Aşırı kayıp; Açlık, yanıklar, diabetik ketoasidoz, porfiria, diabetes mellitus, uzun süre diüretik kullanımı, proteinüri, hepatit, siroz (Wilson ve diğer), hemolitik anemiler, kronik kan kaybı, ekfoliyatif dermatit, protein kaybettiren enteropatiler, kortikosteroid kullanımı, alkol kullanımı, şelat yapıcı alımlar, paraziter enfeksiyonlar, diyaliz, aşırı terleme sayılabilir.

4- Kalıtsal çinko metabolizması bozukluğu

Tablo 2.7 Çinko eksikliğinin sekonder nedenleri (74)

FAKTÖRLER	MEKANİZMALAR
Dietteki Fitat, Fiber, EDTA, Kil	Çinkonun Şelasyonu
Alkol	Çinkonun İdrarla Atılımının Artması
Pankreas Yetmezliği	Steatore, Bağlayıcı Faktör Eksikliği
Gastrektomi	Steatore, Aklorhidri
Divertikül ya da Kırılup	Steatore, Bakteriyel Kullanım
İntestinal Mukozal Hastalık	Steatore, Eksudasyon, Artmış, Sekresyonlar, Mukozal Blok
Karaciğer Sirozu	İdrarla Kaybın Artması
Böbrek Yetmezliği	Anoreksi
Malabsorpsiyon Sendromu	Çinkonun İntestinal Kaybı
Nefrotik Sendrom	Proteinüri

Renal Tübüler Hastalık	Çinkonun Renal Tübüler Reabsorpsiyon Bozukluğu
Dializ	Çinkonun Dializattan Atımı
Hemolitik Anemi	Eritrosit Çinkosunun İdrarla Atımı
Neoplastik Hastalıklar	Anoreksi, Katabolizma
Psöriazis	Deri Hücrelerinin Kaybı
Yanıklar	Eksüdasyon, Katabolizma
Paraziter Hastalıklar	Kronik Kan Kaybı, Steatore
İATROJENİK	
Anti-metabolitler	Katabolizma
Şelatör İlaçlar	Çinkonun İdrarla Artmış Atılımı
Parenteral Beslenme	Çinkonun Yetersiz Eklenmesi
Cerrahi Girişim	Katabolizma
GENETİK ve KONJENİTAL DEFEKTLER	
Hemolitik Anemiler	Eritrosit Çinkosunun İdrarla Atımı
Pankreatik Defekt	Bağlayıcı Faktör Eksikliği
İntestinal Defekt	Mukozal Blok
Renal Tubuler Defekt	Tubuler Geri Alım Yetersizliği
Diabetes Mellitus	İdrarla Artmış Atım
Timus Yokluğu	Bilinmiyor
Down Sendromu	Bilinmiyor
Akrodermatitis Enteropatika	Olasılıkla İntestinal Absorpsiyonun Bozulması
İNFLAMASYON	
İnfeksiyon Hastalıkları	Lökosit Endojen Mediatör (LEM) tarafından çinkonun mobilizasyonu
Kollagenozlar	Katabolizma
Doku Nekrozu Katabolizma	Katabolizma
Hamilelik	Çinkonun Fetus Tarafından Alımı

Çinko eksikliğinde görülen bulgular aşağıda sıralanmıştır: (75,76,77)

- Hücrel immün yetersizlik,
- Hastalıklara dayanıksızlık
 - Koku ve tad duyusunda bozulma
 - Pika
 - İktiozis
 - İştahsızlık
 - Jitteriness, ataksia, disartria, intansiyonel tremor
 - Anemi
 - Büllüz ve ekzematoid cilt döküntüleri, paranişi ve monilial süperenfeksiyon.
 - Blefarit, fotofobi, gece görmede zayıflama, nistagmus, saç büyümesinde yetersizlik
 - Alopesia, tırnak distrofisi
 - İshal
 - Yara ileşme inde gecikme
 - Letarji, depresyon, davranış problemleri
 - Büyüme hızında azalma, kemik yaşı geriliği
 - Adolesan gecikmesi

2.2.5 Çinko Düzeyinin Tespitinde Kullanılan Laboratuar Yöntemleri

Çinko serum plazma, tam kan eritrosit, lökosit, idrar ve saç gibi bir çok biyolojik örnekten ölçülebilir. Örneklerden alınan çinko değerleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir (77,78). Bunlar arasında en çok başvuru alan plazma serum ve saç çinko düzeyleridir. Serum çinko düzeyi, plazma çinko düzeyine oranla %16 kadar daha yüksektir. Bunun sebebi ise serumda pıhtılaşma esnasında parçalanmış trombositlerdeki çinkonun ortama karışmasıdır (79).

Tablo 2.8 Örneklerden alınan çinko değerleri (Alt sınır değerlerinden %20 daha düşük değerler belirgin çinko eksikliğini yansıtır.)

Örnek türü	Çinko Düzeyi
Serum - plazma	70-160 µgr/dl
Tam kan	408-75 µg/dl
Eritrositler	981-1798 µg/dl
İdrar	0.3-0.6 µgr/g ün
Lökositler (kuru)	10-200 µg/gr
Saç	150-240 µg/gr

Plazma çinko düzeyi cerrahi, travma ve enflamasyon gibi stres durumlarından çok hızlı etkilenir. Saç çinkosu turnoveri yavaş olduğundan özellikle akut yerine kronik değişiklikleri yansıtır. Ancak saçın çinko içeriğinin cinsiyet, yaş, dış etkenler, ter, saçın alındığı yer ve büyüme hızı gibi durumlardan etkilenmesinden dolayı iyi bir çinko düzeyi tespit yöntemi olduğu söylenemez (80).

2.2.6 Çinko Eksikliğinde Tedavi

Çinko eksikliğinde tedavi, çinko sülfatın oral yolla 0.2-3 mg/kg/gün dozda verilerek yapılmaktadır. Çoğu durumda 1 mg/kg/gün'lük doz (4.5 mg ZnSO₄, H₂O) yeterli olmaktadır (74). Çinko geniş bir terapötik indekse sahip olduğu için doz klinik cevaba göre yeniden ayarlanmalıdır. Çinko eksikliği semptomlarının çoğu dramatik şekilde kısa zamanda kaybolur.

Çinko sülfat, çinko asetat, çinko oksit, çinko klorür gibi herhangi bir çinko tuzu tedavide kullanılabilir. Oral takviye için çinko sülfat tercih edilirken, intravenöz kullanım için çinko klorür önerilmektedir. Doz preparattaki elementel çinkoya göre

hesap edilir, çinko sülfattaki elementel çinko; diğer preparatlara oranla daha yüksektir.

Çinko kullanımının bazı yan etkileri görülebilmektedir (81). Bazı kişilerde özellikle çinko sülfat preparatlarıyla gastrointestinal irritasyon sıklığıdır. Bu yan etkiler arasında; bulantı, kusma, iştahsızlık, letarji, baş dönmesi ishal, gastrik erozyonlar ve kanamalar görülebilir.

2.3 DEMİR

2.3.1 Demirin Metabolizması ve Fonksiyonları

Demir yaşamsal reaksiyonlar için kritik bir elementtir. Doğada üç değerlikli ferrik oksit, ferrik hidroksit ve polimerik formları bulunmaktadır. Doğadaki bu üç değerlikli demirin kullanımı için çözünebilir olmaları şarttır. Demir, insan vücudunda ise ferröz (Fe^{2+}) ve ferrik (Fe^{3+}) halde bulunur (82).

Dokulara oksijen taşınması, elektron transferi, zararlı oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesi, DNA, RNA ve protein sentezi ile yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve işlevinde görev alır (83,86). Demir içeren başlıca proteinler ve bunların fonksiyonları Tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9 Demirin fonksiyonları

Bileşik	Fonksiyon
Hemoglobin	Oksijenin taşınması
Miyoglobin	
Sitokrom A,B,C	Oksidatif enerji üretimi
Sitokrom P450	
Katalaz, Peroksidaz	
Süksinat dehidrogenaz	Mitokondriyal solunum
Ksantin oksidaz	Zararlı oksijen radikallerinin inaktivasyon
Ribonükleotid redüktaz	DNA sentezi

İnsanda total vücut demiri miktarı kişinin ağırlık, hemoglobin konsantrasyonu, cinsiyet ve yaşına bağlı olarak değişmektedir. Tam zamanlı doğan bir yenidoğanda 75 mg/kg olan vücut demiri, bir yaşında 40-50 mg/kg'a kadar düşer. Vücutta bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, %10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelyal sistem (RES) makrofajlarında depolanır (87,88).

Diyet ile alınan demir Hem'e bağlı(organik) ve Hem-dışı (inorganik) olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem'e bağlı demir +2 değerlikli olup hayvansal kaynaklı yiyecekler, hemoglobin ve miyoglobinde bulunur. İnorganik demir ise mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunmaktadır. (83,84,85).

Demir gastrointestinal traktusun her bölümünden emilebilmekle birlikte, emilimin en önemli bölümü duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir (83,89). Organizmada demir emilimini düzenleyen başlıca faktörler diyetteki demir miktarı, demirin emilebilirliği, diyetin bileşimi, gastrointestinal faktörler ve organizmanın demir gereksinimidir (90,91). Bağırsaktan hem ve non-hem demirin emilimleri farklıdır. Demirin hem çeşidi intalüminal faktörlerden etkilenmeden reseptörüne bağlanıp sitoplazmaya geçerken, non-hem çeşidi ise ferrik halden ferröz hale geçip apoferritine bağlanıp bağırsak hücresine geçmektedir (92).

Hem ve non-hem demir ve hücre içinde kalan demir ferritin olarak depolanır veya metabolizmada kullanılır. Günlük demir emilimi ortalama 1 mg olup günlük kayıpta buna eşittir. Çocuklarda esas kayıplar barsak mukozası hücre yenilenmesi ve az bir kısımda deri ve üriner sistem hücreleriyle olmaktadır (93).

2.3.2 Çocuklarda Demir Eksikliği/Demir Eksikliği Anemisi

Hemoglobin yapımında gerekli olan demirin eksikliğine bağlı, hemoglobin değerlerinin fizyolojik sınırların altında olması durumuna demir eksikliği anemisi denir. Demir eksikliğinde ise; vücut demiri yetersizdir ancak hemoglobin değeri normal fizyolojik sınırlar içindedir. Demir eksikliği anemisi, dünyada ve ülkemizde

en sık görülen anemi nedenidir (94). En sık 6-24 ay arasındaki süt çocuklarında, okul çağında, adolesanlarda, gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür (95,96).

Çocuklarda DEA'ya neden olan en önemli üç sebep; diyetle yetersiz demir alımı, demir gereksiniminin artması ve kan kaybıdır (97).

Tablo 2.10 En sık demir eksikliği anemisine neden olan durumlar (97,98)

Artmış demir ihtiyacı:
Düşük doğum ağırlığı
Prematürite
Çoklu doğum
Yüksek büyüme hızı
Kronik hipoksi: yüksek irtifa, siyanotik kalp hastalığı
Kan kaybı:
Perinatal kanama
Diyet:
İnek sütüne vaktinden önce geçiş
Katı gıdalara vaktinden önce geçiş
Ortalamadan daha hızlı ağırlık artışı
Düşük demir içerikli mamayla beslenme
Sık çay tüketimi
Düşük C vitamini alımı
Az et yeme
6 aydan uzun süre demir desteği olmadan anne sütüyle beslenme
Düşük sosyoekonomik durum

Demir, vücutta bütün hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Demir eksikliği anemisinin tek bir bulgusu olmayıp tüm sistemlere etkisi mevcuttur (99,100). İlk başvuru şikayeti sıklıkla solukluk ve iştahsızlıktır. Eksikliği sonucu hücre içi fonksiyonlar, motor davranış, büyüme, bilişsel, fiziksel, immün ve gastrointestinal sistem değişiklikleri olmaktadır (99,101).

Demir eksikliği anemisinde tüm anemilere sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Demir eksikliği anemisinde görülebilen bulgular Tablo 2.11’de gösterilmiştir.

Tablo 2.11. DEA’da görülebilen bulgular

Cilt
Solukluk
* Kas - iskelet sistemi
Efor kapasitesinde azalma
Egzersiz intoleransı
* Kardiyovasküler sistem
Kalp debisinde artış
Taşikardi
Kardiyomegali
Kalp yetmezliği
Plazma hacminde artış
* Nöropsikiyatrik sistem
İritabilite-halsizlik
Senkop
Papilla ödemi
Psödotümör serebri
6. sinir parezisi
Huzursuz bacak sendromu
Katılma nöbeti
Uyku bozukluğu
Dikkat eksikliği
Öğrenme güçlüğü
Davranış bozukluğu
Algılama fonksiyonlarında azalma

Motor ve mental gelişme testlerinde gerilik
* Gastrointestinal sistem
İştahsızlık
Angülör stomatit
Atrofik glossit
Disfaji
Pika
Glutene duyarlı enteropati
Helikobakter Piloni gastriti
* İmmünite bozuklukları
Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç
T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu
* Endokrin sistem
Büyüme gelişme geriliği
Tiroid fonksiyon bozukluğu

2.3.3 Demirin İmmün Sistemdeki Etkisi

Demir eksikliğinin immün sistemi farklı basamaklarda etkilediği yapılan farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Demir eksikliğinde lökosit transformasyonunda, lökosit myeloperoksidazda ve öldürme fonksiyonlarında azalma meydana gelmektedir. Bu bozukluklara demir içeren ribonükleotid redüktaz yetersizliği sonucu DNA sentezinde azalmanın yol açtığı düşünülmektedir (102).

Nötrofil fonksiyon bozuklukları arasında Nitro Blue Tetrazolum testinde (NBT) bozulmanın demirli enzimlerden myeloperoksidazın azalmasıyla olduğu düşünülmektedir.

Hallquist ve ark. demir eksikliğinde, bakteri fagositozunda bir değişiklik olmadan bakterisidal fonksiyonlarda azalma, Spear ve ark. ise hücre içi patojenlerin

öldürülmesini sağlayan, demir içeren bir enzim olan myeloperoksidaz aktivitesinin nötrofillerde azaldığını göstermişlerdir (103,104).

Demir, sitokin üretiminde ve etkisinin düzenlenmesinde, patojenleri öldüren reaktif oksijen radikallerinin üretiminde ve bakterilerin nötrofiller tarafından öldürülmesinde kullanılan oldukça toksik hidroksil radikalleri oluşturulmasında rol oynar (105,106).

Bunların sonucunda demir eksikliği olan çocuklarda enfeksiyona yatkınlık oluşabilmektedir (107).

2.3.4 Demir Eksikliği Tedavisi

DEA tedavisinde amaç, demir eksikliğine neden olan durumun saptanıp ortadan kaldırılması olmalıdır. Demir tedavisinde, oral veya parenteral preparat tercih edilebilir. Tedavide ekonomik ve yan etkileri az olması nedeniyle öncelikle oral tedavi tercih edilir.

Oral demir tedavisinde demir sülfat, glukonat, fumarat gibi ferröz demir tuzları kullanılır (85). Oral demir preparatlarının elementer demir olarak, 4-6 mg/kg/gün, 3'e bölünmüş dozda, aç karına, 6-12 hafta verilmesi yeterli olmaktadır (83).

Oral demir tedavisi tolere edilemediğinde, aneminin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda, gastrointestinal emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir. Demir dekstran intramuskuler, demir sukroz ve ferrik glukonat intravenöz kullanılan formlarıdır. Hemoglobun artışı oral demir tedavisinden farklı değildir. Uygulama intravenöz yolla yapıldığında hastane şartlarında yapılması önem taşımaktadır. Demir eksikliği anemisinde kan transfüzyonu sadece anemiye bağlı kalp yetmezliği geliştiğinde yapılmalıdır (94,108).

2.4 BAKIR

2.4.1 Bakır Metabolizması ve Fonksiyonları

Bakır insanlarda düzeyi en yüksek miktarda bulunan 3. eser elementtir (109). Besinlerde yaygın olarak bulunur ve en çok karaciğer, kuru baklagiller, ceviz ve fındık gibi kuru yemişler, daha az miktarda da yeşil sebzelerde bulunmaktadır. Çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak ve/veya yapısal komponenti olarak, birçok fizyolojik mekanizmada yer almaktadır. Ayrıca anjiogenez, vücudun hipoksiye cevabı ve nöromodülasyon gibi birçok önemli biyolojik süreçte rol oynamaktadır. Bakır normal immun sistemin devamı için de gerekli bir eser elementtir (110).

Tablo 2.12. Bakır bağımlı enzimler (111)

Enzim	Fonksiyon
Sitokrom C Oksidaz	Oksidatif fosforilasyon
Cu, Zn Süperoksit Dismutaz (SOD1)	Süperoksit detoksifikasyonu
Seruloplasmin (Cp)	Ferroksidaz
Lizil Oksidaz (LOX)	Kolljen ve elastin arasındaki çapraz bağlama
Tirozinaz	Melanin sentezi
Dopamin-β-monoksijenaz (DβM)	Norepinefrin sentezi
Peptidilglisin- α-amidating enzim (PAM)	Peptide hormonların aktivasyonu
Bakır aminoksidaz	Aminlerin deaminasyonu
Hephaestin	Ferroksidaz
Faktör V ve VIII	Kan pıhtılaşması

Günlük gereksinim 1,5–3 mg kadardır ve diyetle bir günde alınan bakır miktarı yaklaşık 2,5 mg'dır. Alınan bakırın %75'inin emilimi ince bağırsağın proksimalinden başlıca CTR1(copper transporter 1 protein) olmak üzere çeşitli enzimlerle sağlanır (112). Kalan %25'i direkt dışkı ile atılır.

ATP7A enterositlerin bazolateral yüzünde bulunur ve bakırın enterositlerden portal dolaşıma katılmasını sağlar. Hepatositlere gelen bakırın bir kısmı karaciğerde sentezlenen ve özel bir metalloprotein olan seruloplazminin yapısını oluşturmaktadır. Diğer kısmı ise sitoplazmada bulunan bakır taşıyıcı proteinler aracılığı ile sitokrom c oksidaz, Cu, Zn SOD gibi bakır içeren enzimlerin yapılarına katılır. İntrasellüler serbest bakırın bir kısmı metallothioneine bağlanır ya da veziküller bakır havuzlarında depolanır. CTR2 (copper transporter 2 protein) endozomal sistemden sitoplazmaya geçişte görevli bir proteindir. Bakırın fazla olduğu durumda ATP7A'ya çok benzeyen ve kanaliküler membranda bulunan ATP7B tarafından bakır safra içerisine salınır ve sonrasında da dışkı ile atılır. Bakır, dolaşımdan ATP7A aracılığı ile kan beyin bariyerini geçerek beyne ulaşır ayrıca ATP7A ile plasenta aracılığı ile fetusa bakır desteği sağlanmaktadır (113,114).

Bakır, ferrodemiri (Fe⁺⁺) ferrik demire (Fe⁺⁺⁺) oksitleyen, ferooksidaz aktivitesine sahip olan serüloplazminin yapısında bulunduğundan demir metabolizmasında bakır önemli bir rol oynar. Demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliği demir emilimini azaltır ve anemi şiddetli bakır eksikliğine eşlik eder. Bakır eksikliğinde demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemiye benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Oluşan anemi demir eksikliğinden farklı olarak sadece demir verilerek düzeltilememektedir. Bu yüzden dirençli demir eksikliği anemisinde, bakır eksikliğide akılda tutulmalıdır (115).

2.4.2 Bakır Eksikliği

Bakır eksikliği insanlarda çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde düşük hepatik bakır depolarına bağlı olarak, yetersiz bakır desteği içeren total parenteral beslenme nedeniyle, malnütrisyonu olan bebeklerde ve malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda bakır eksikliği görülebilmektedir(116-119). Çinko, rekabetçi bir şekilde bakırın

gastrointestinal emilimini engellediğinden, çinko fazlalığında bakır eksikliğine neden olabilmektedir (120).

Bakır eksikliğinde farklı klinik semptomlar görülebilmektedir. Kazanılmış bakır eksikliğinde sık ve erken görülen semptomlar arasında anemi, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi hematolojik belirtiler yer almaktadır (121). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve çocuklarda osteoporoz, kemik fraktürleri, kemik malformasyonları gibi kemik anormallikleri görülebilmektedir (122). Bakır eksikliğinde, vitamin B12 eksikliğinde görebildiğimiz miyelonöropatlilere benzer nörolojik semptomlarda görülebilmektedir (123).

Menkes hastalığı, X'e bağlı kalıtım gösteren, ATP7A'daki mutasyon sonucu ortaya çıkan ciddi bakır eksikliği ile giden bir hastalıktır. Ciddi progresif nörolojik dejenerasyon, bağ dokusu anormallikleri, musküler hipotoni ve cilt ve saçta hipopigmentasyon görülmektedir (124). Üç formu bulunur: klasik Menkes hastalığı, hafif Menkes hastalığı ve oksipital horn sendromu. Oksipital horn sendromunda ağır nörolojik sorunlar görülmez, daha çok bağ dokusu bozuklukları mevcuttur.

Wilson hastalığı ise otozomal resesif geçiş gösteren ve vücudun çeşitli doku ve organlarında bakır birikmesi ile oluşan bir hastalıktır. ATP7B'deki mutasyon sonucu bakırın intrasellüler taşınmasında ve safraya salınımında sorun vardır. Bu da özellikle karaciğerde ve dokularda bakır birikmesine bu da nörolojik problemlere neden olmaktadır. Fazla bakır vücuttan uzaklaştırılmazsa ölümcül seyretmektedir. Tedavide bakır şelatörleri veya bakırın intestinal emilimini azaltan çinko kullanılmaktadır (125,126).

2.4.3 Bakır ve İmmun Sistem

Serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında rol oynayan bakır, anti mikrobiyal özelliklere sahiptir (106, 127).

Koller ve arkadaşlarının 1987'de hayvanlarla yaptığı çalışmada ve de Heresi ve arkadaşlarının 1988'de insanlar üzerinde yaptığı çalışmada bakır eksikliğinin nötropeniye neden olduğu ayrıca Boyne & Arthur (1981,1986)'de yaptığı

araştırmada da n6trofillerin mikrobisidal aktivitelelerinde azalma olduğu saptanmıştır (128,129).

Koller ve arkadaşlarının 1987'de yaptığı araştırmada, bakır eksikliği olan ve olmayan 2 fare grubunun dalağından sitotoksik aktiviteye sahip olan NK h6creleri izole edilerek karşılaştırılmış ve bakır eksikliği olmayan fare grubundaki NK h6creleri 5 ila 7 kat daha efektif sitotoksik aktiviteye sahip olduğu saptanmış (128).

Bala ve arkadaşlarının 1991'de yaptığı 7alışmada, bakır eksikliğinde T lenfositlerde azalma, bazen B lenfositlerde sayıca artma olduğu g6sterilmiştir. T lenfositlerde g6r6len bu sayısal azalma daha 7ok CD4+ T h6crelerinde g6r6lmektedir. Bu 7alışmayla bakırın, lenfoid dokunun maturasyonunda 6nemli bir rol oynadığını g6sterilmiştir (130).

IL-2, aktive T lenfositler tarafından salınan ve konağın patojene cevabında ana rol oynayan sitokindir. Bala ve Failla'nın 1992'de yaptığı 7alımda, bakır eksikliğinde IL-2 sentezinin azaldığı g6sterilmiştir (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran ve akut bronşiyolit tanısı alan 2 ay-5 yaş arası 40 hasta çocuk ile fizik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgusu olmayan 40 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Tüm hasta ve sağlıklı çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışma Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 08.01.2020 tarih ve 25/45 sayılı onay kararı ile yürütüldü. Hasta grubundaki çocukların tedavi programı; hastanemiz koşullarında, hastaların yaş ve ideal ağırlıklarına uygun hazırlanan beslenme listeleriyle birlikte yürütüldü.

Çalışma 3 aşamada gerçekleştirildi:

- 1.Vaka-kontrol gruplarının belirlenmesi
2. Serum çinko, bakır ve demir düzeylerinin belirlenmesi
3. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi

3.1. Vaka-Kontrol Gruplarının Belirlenmesi ve Yapılan Ölçümler

Hasta grubu; Akut bronşiyolit tanısı Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanan rehberde belirtilen tanı kriterlerine uygun olarak konuldu. Takvim yaşı 2 ay-5 yaş arasında olan ve akut bronşiyolit tanısı alan hastalar klinik skorum sistemi kullanılarak hafif, orta ve ağır şiddette olmak üzere gruplara ayrıldı (EK 2-skorum tablosu). Ateş, dakika solunum sayısı, parmak ucu oksijen saturasyonu ve kalp tepesi sayısı kaydedildi.

Kontrol grubu; fizik muayenesinde hiçbir patolojik bulgusu olmayan 2 ay ile 5 yaş aralığındaki 40 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

Hastaların demografik özellikleri; cinsiyet, başvuru anındaki yaş (ay), boy, kilo kaydedildi. Özgeçmişinde doğum haftası, perinatal öyküleri, altta yatan veya eşlik eden hastalık durumu, son 1 ay içinde çinko sülfat, demir veya multivitamin preparatları kullanma öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

Takvim yaşı 2 ay altı ve 5 yaş üstü olan, astım veya alerji tanısı olan, bilinen herhangi bir hastalığı olan, prematür doğum öyküsü olan, düşük doğum ağırlığı veya intrauterin gelişme geriliği olan, son 1 ay içerisinde çinko sülfat veya demir preparatları kullanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Serum Çinko, Bakır ve Demir Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmaya alınan hastalardan acil ve poliklinik başvuruları sırasında, kontrol grubu için belirlenen sağlıklı çocuklardan biyokimya tüpüne 2 ml kan örnekleri alınarak en kısa zamanda plazmaları ayrıştırılarak çalışılacak merkez olan Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına ulaştırıldı ve -80 C °de saklandı. Tüm numuneler tamamlandıktan sonra plazmalar kontrollü olarak çözdürüldü ve serum çinko, bakır ve demir düzeyleri tespiti için Abbott Architect c16000 Atomik Spektrofotometre ile çalışıldı.

Çinko düzeyleri 1 yaş altı için 50-125 µg/dL, 1-15 yaş arası için 60-135 µg/dL normal aralık olarak; serum demiri normal değerleri, doğumda 63-201 µg/dL, 0-1 ay için 58-172 µg/dL, 1-6 ay için 18-164 µg/dL, 6 ay-2 yaş için 16-120 µg/dL, 2-5 yaş için 20-124 µg/dL, serum bakır düzeyleri için 85-190mg/dL normal olarak kabul edildi.

3.3 Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza çocuk acil servisimize ve çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerimize başvuran, akut bronşiyolit tanısı alan 2 ay-5 yaş arası 40 hasta çocuk ile fizik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgusu olmayan 40 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Hasta grubunun yaşları 2 ay- 5 yaş arasında değişmekte olup ortalama $19,5 \pm 18,2$ aydı. Kontrol grubunun yaşları ise olgu grubuna benzer şekilde 2 ay- 5 yaş arasında olup ortalama $22,0 \pm 12,3$ aydı. Her iki grup arasında yaş dağılımı açısından fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Çalışmamıza katılan hasta grubumuzun 12'si (%30) kız, 28'i (%70) erkek idi. Kontrol grubumuzun 15'i (%37,5) kız, 25'i (%62,5) erkekten oluşmaktaydı. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p > 0,05$). (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

		Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Hasta Yaşı		22,0 ± 12,3	19	19,5 ± 18,2	11	0,065 ⁿ
Cinsiyet	Kız	15	37,50%	12	30,00%	0,478X ²
	Erkek	25	62,50%	28	70,00%	

^mMann-whitney u test/ ^{x²}Ki-kare test

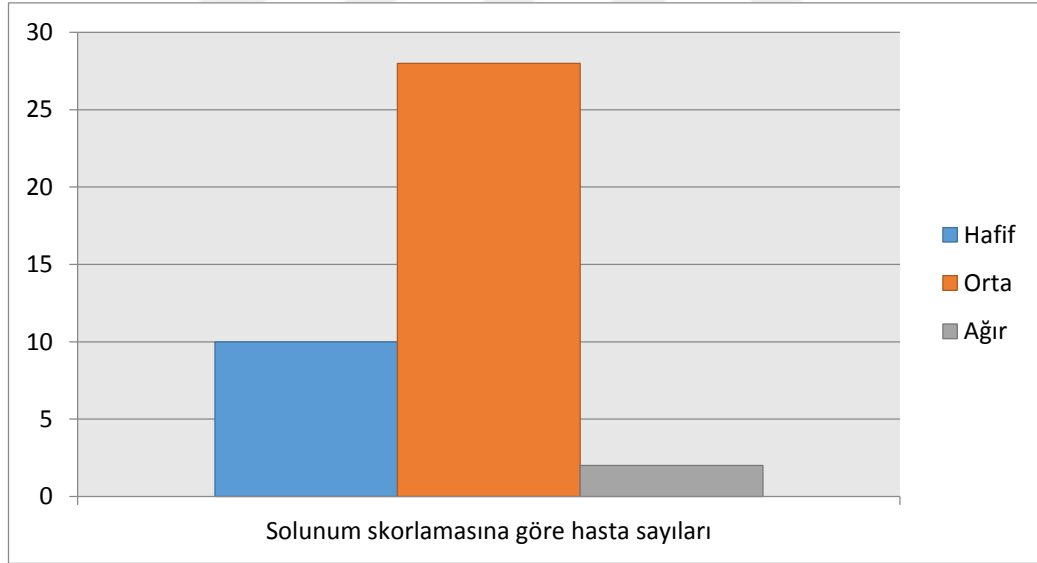
Çalışmamıza katılan hasta grubunun 26'nın (%65) aşıları tam, 14'nün (%35) aşılarının bir veya birkaçı eksikti. Kontrol grubunun 30'sinin (%75) aşıları tam iken,

10'nun (%25) hiç aşısı yoktu. Aşılama oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu($p>0,05$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının aşılama durumu

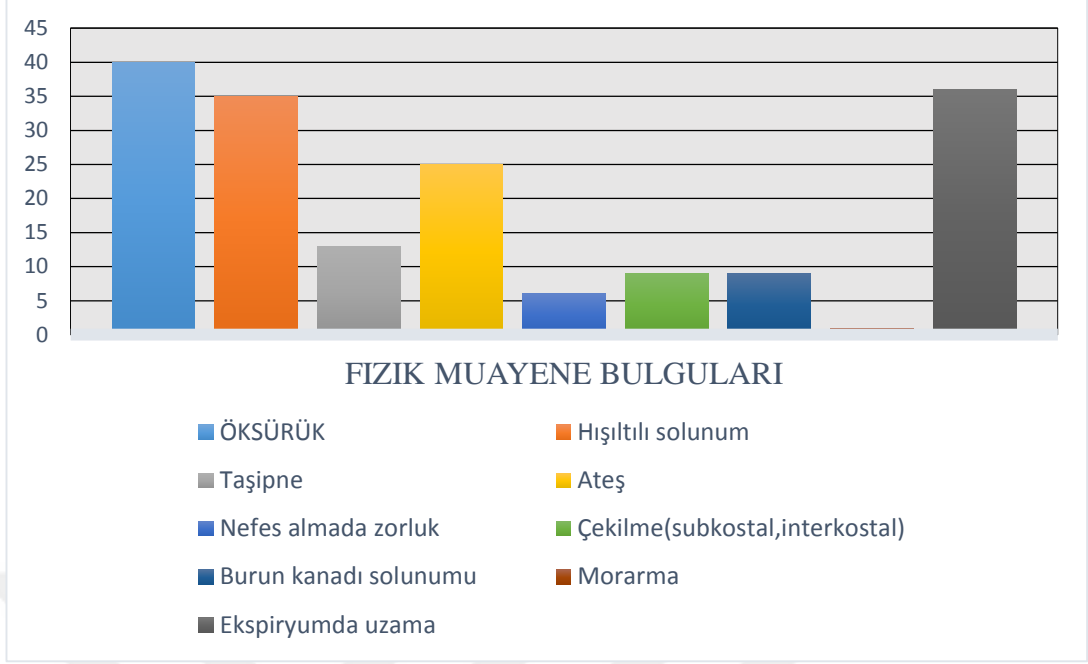
		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		n-%	n-%	n-%	n-%	
Aşı durumu	Tam	26	65,0%	30	75,0%	>0,05
	Eksik	14	35,0%	10	25,0%	

Çalışmamıza katılan hastaların solunum skorlamasına göre; 10 tanesi hafif (5-7 puan), 28 tanesi orta (8-10 puan), 2 tanesi ağır (11-15) kabul edildi (Şekil 4.1)



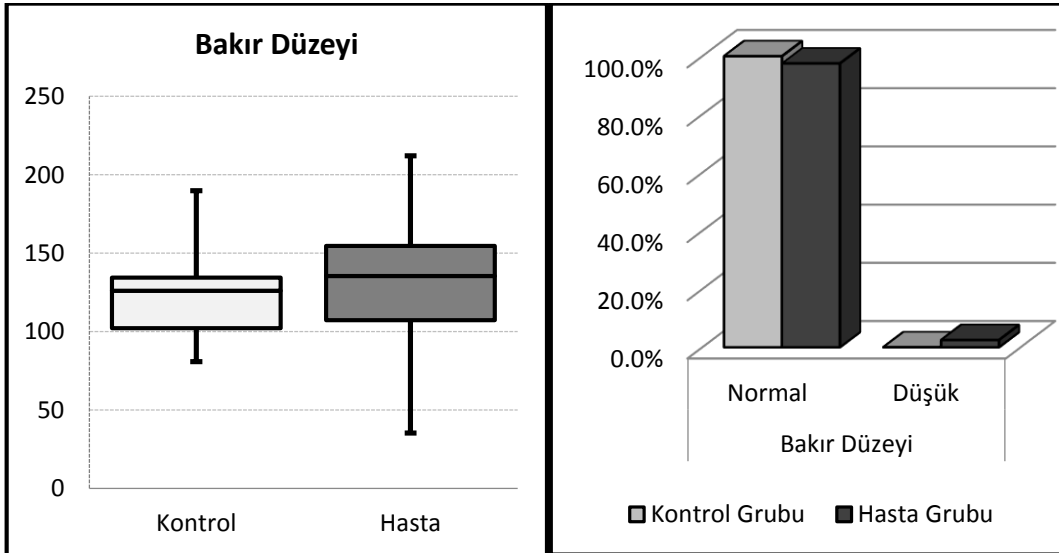
Şekil 4.1 Solunum değerlendirme skorlamasına göre hasta sayıları

Hastaların geliş şikayeti ve fizik muayene bulgularına bakıldığında öksürük 40 (%100) vakada, ekspiryumda uzama ve sibilan ral (%90) vakada, ateş 25 (%62,5) vakada, nefes almada zorluk 6 (%15) vakada, burun kanadı solunumu 9 (%22,5) vakada, hışıltılı solunum 35 (%87,5) vakada, çökülme 9 (%22,5) vakada, morarma 1 (%2,5) vakada, taşipne 13(%32,5) vakada mevcut idi (Şekil 4.2).



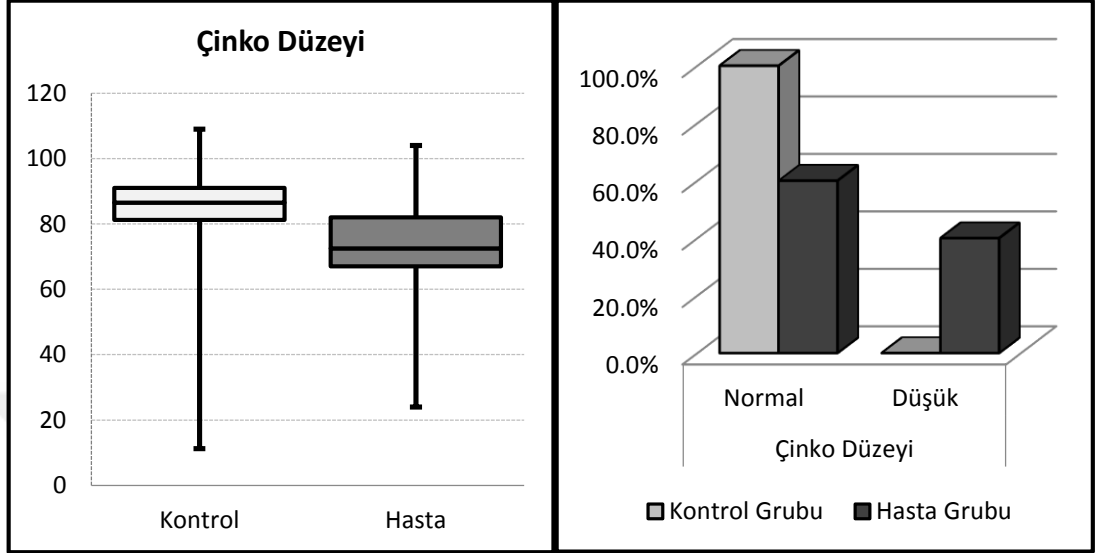
Şekil 4.2 Çalışmamıza katılan hastaların fizik muayene bulguları

Serum bakır düzeyi ölçümünde akut bronşiyolit olan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı($p>0,05$). (Şekil 4.3)



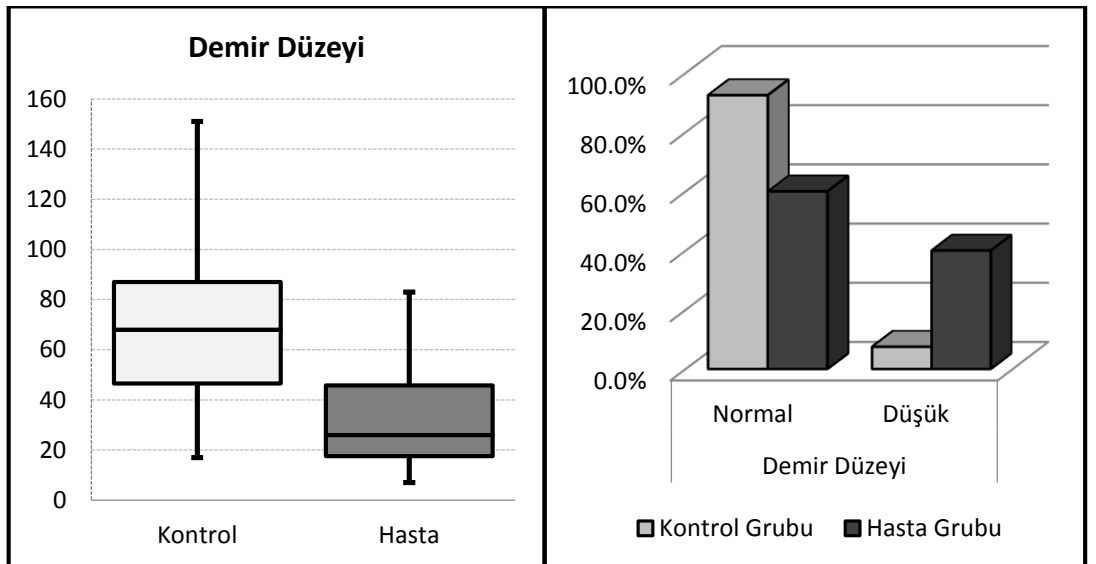
Şekil 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının bakır düzeylerinin karşılaştırılması

Serum çinko düzeyi değerleri akut bronşiyolit olan hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). (Şekil 4.4)



Şekil 4.4 Hasta ve kontrol gruplarının çinko düzeylerinin karşılaştırılması

Serum demir düzeyi değerleri akut bronşiyolit olan hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). (Şekil 4.5)



Şekil 4.5 Hasta ve kontrol gruplarının demir düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları arasında bakır düzeyi ve bakır düzeyi düşük hasta oranı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). (Tablo 4.3).

Hasta grubunda çinko ve demir değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). (Tablo 4.3).

Hasta grubunda çinko ve demir düşüklüğü birlikteliği kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubunda bakır, çinko ve demir düzeylerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p	
		Ort. \pm ss/n-%	Medyan	Ort. \pm ss/n-%	Medyan		
Bakır Düzeyi		124,2	\pm 23,5	126,1	130,4 \pm 34,5	135,6	0,189 ^t
Bakır Düzeyi	Normal	40	100,0%		39	97,5%	1,000 ^{X²}
	Düşük	0	0,0%		1	2,5%	
Çinko Düzeyi		86,0	\pm 7,9	86,5	74,1 \pm 13,1	72,5	0,000 ^t
Çinko Düzeyi	Normal	40	100,0%		24	60,0%	0,000 ^{X²}
	Düşük	0	0,0%		16	40,0%	
Demir Düzeyi		70,4	\pm 32,9	68,0	33,1 \pm 19,7	26,0	0,000 ^m
Demir Düzeyi	Normal	37	92,5%		24	60,0%	0,001 ^{X²}
	Düşük	3	7,5%		16	40,0%	
Çinko+Demir	İkiside	37	92,5%		16	40,0%	0,000 ^{X²}
	Normal						
	Biri	3	7,5%		16	40,0%	
	Düşük						
	İkiside	0	0,0%		8	20,0%	
	Düşük						
^t t test / ^m Mann-whitney u test/ ^{X²} Ki-kare test							

Çalışmamıza alınan gruplarda; bakır düşüklüğünün hasta ve kontrol grubunu ayırmada duyarlılığı(%2.5), pozitif kestirim(%100), özgüllük (%100), negatif kestirim (%50.6) dı. Çinko düşüklüğünün hasta ve kontrol grubunu ayırmada

duyarlılığı (%40), pozitif kestirim(%100), özgüllük(%100), negatif kestirim(%62.5)di. Demir düşüklüğünün hasta ve kontrol grubunu ayırmada duyarlılığı (%40), pozitif kestirim (%84.2), özgüllük(%92.5), negatif kestirim(%60.7)di. Çinko+Demir birlikte düşüklüğünün hasta ve kontrol grubunu ayırmada duyarlılığı (%60), pozitif kestirim (88.9), özgüllük (%92.5), negatif kestirim (% 69.8)dı. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Bakır, demir, çinko düzeylerinin akut bronşiyolit etyolojisindeki olası etkileri

		Kontrol	Hasta	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim
Bakır Düzeyi	Normal	40	39	2,5%	100,0%	100,0%	50,6%
	Düşük	0	1				
Çinko Düzeyi	Normal	40	24	40,0%	100,0%	100,0%	62,5%
	Düşük	0	16				
Demir Düzeyi	Normal	37	24	40,0%	84,2%	92,5%	60,7%
	Düşük	3	16				
Çinko+Demir	İkisi de Normal	37	16	60,0%	88,9%	92,5%	69,8%
	Biri Yüksek	3	16				
	İkisi de Yüksek	0	8				

Çalışmamızda tek değişkenli modelde hasta ve kontrol grubunun ayırımında hasta yaşı, cinsiyeti, bakır düzeyinin anlamlı etkinliği gözlenmedi ($p > 0.05$). Tek değişkenli modelde hasta ve kontrol grubunun ayırımında çinko düzeyi, demir düzeyinin anlamlı etkinliği gözlendi ($p < 0.05$). (Tablo 4.5)

Çok değişkenli modelde hasta ve kontrol grubunun ayırımında çinko düzeyi ve demir düzeyinin *anlamlı-bağımsız* etkinliği gözlendi ($p < 0.05$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Bakır, çinko ve demir düzeylerinin akut bronşiyolit hastalığına etki düzeyleri

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 Güven Aralığı	p	OR	Aralığı	p
Hasta Yaşı	0.989	0.961 - 1.018	0.468			
Cinsiyet	1.400	0.552 - 3.552	0.479			
Bakır Düzeyi	1.007	0.992 - 1.023	0.346			
Çinko Düzeyi	0.896	0.848 - 0.948	0.000	0.952	0.899 - 0.999	0.046
Demir Düzeyi	0.946	0.923 - 0.970	0.000	0.957	0.931 - 0.983	0.002

Lojistik Regresyon (Forward LR)

5. TARTIŞMA

Akut bronşiyolit, daha çok virüslerin neden olduğu, özellikle 2 yaş altı çocuklarda hastane yatışlarının en sık nedeni olan, alt solunum yolu enfeksiyonudur. Hastalığın görülme sıklığının fazla olması, tam etkili bir tedavisinin veya önleyici bir girişimin bulunmaması hastalığın önemini arttırmaktadır (3,4).

Çalışmamızda yer alan hafif, orta veya ağır atak için hastanemizde takip edilen 40 akut bronşiyolitli hastanın yaş ortancası 15,5 (2-60) ay arasında değişmekteydi. Hastaların %72,5'i 0-2 yaş arası yaş grubundan oluşmaktaydı. Çalışmamızdaki yaş aralığı literatür ile uyumlu ve en sık gözlenen yaş grubunu olan infant grubundan oluşmaktaydı.

Akut bronşiyolitin en yoğun görüldüğü mevsimler kış ve ilkbahar mevsimleri olduğundan ve en sık akut bronşiyolit etkeni olan RSV'nin sonbahar sonu ve kış aylarında pik yapmasından dolayı çalışmamızı Eylül 2019-Mayıs 2020 tarihleri arasında gerçekleştirdik (4,10).

Akut bronşiyolite zemin hazırlayan risk faktörlerine bakıldığında erkek cinsiyet, 2 yaşından küçük olma, düşük doğum ağırlığı veya erken doğum, malnutrisyon, altta yatan hastalığın varlığı, anne sütü ile beslenememe, , immün yetmezlik/immün baskılanma durumları, atopi varlığı, düşük sosyo ekonomik düzey, daha büyük yaşta bir kardeşe sahip olma, sağlık hizmetlerine ulaşamama, anne yaşı ve annenin eğitimi, anne sütü alamayan bebekler , sigara dumanına maruz kalmak yetersiz bağışıklama, kış mevsiminin olduğu görülmektedir (10-15).

Risk faktörleri arasında sayılan erkek cinsiyet, erkek çocukların hava yolu çapının kız çocuklarıkinden daha dar olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (11). Çalışmamızdaki olguların %30'u kız, %70'i erkekti. Erkek/kız oranı 2,3/1 olarak

bulundu. Çalışmamızda da erkek hasta sayısı diğer çalışmalar ile uyumlu olarak daha fazla saptandı.

Çocukların beslenme durumu bozuldukça alt solunum yolu enfeksiyonu insidansının arttığı tespit edilmiştir. Beslenme durumu bozuldukça vücudumuz için gerekli olan eser elementlerinde (çinko, demir, bakır vb.) düzeylerinin de azaldığı bilinmektedir.

Çinko, organizmadaki çeşitli fizyolojik ve biyolojik olayların düzenlenmesi için gerekli bir eser elementtir. Orta Anadolu ve Güney Anadolu bölgesindeki topraklarda çinko miktarının düşük olması, Türk toplumunun beslenmesinde proteinden fakir, karbonhidrattan zengin bir beslenme alışkanlığının mevcut olması, tahıl ve buğday tüketiminin fazla oluşu ve özellikle sosyoekonomik düzeyin düşük olması nedeniyle ülkemiz içinde çinko yetmezliği önemli bir risk olarak görülmektedir (80).

Çinko eksikliğinde, hem hücre sel hem de humoral immünite bozulacağından enfeksiyonlara karşı vücut direnci azalmaktadır. Vücuttaki majör antioksidanlardan olan çinko; solunum epitelinin korunmasında da önemli rol oynar (132). Yapılan çalışmalarda çinkonun solunum epitelinde olduğu gibi toksin ve inflamatuvar medyatörlere karşı da sitoprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir (133,134).

Ülkemiz gibi, gelişmekte olan ülkelerde de çinko ve çinko eksikliği önem arzettiği için şu ana kadar çinko eksikliğinin alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Etiyopya'da Wageningen Üniversitesi tarafından 2000 yılında Umeta ve arkadaşları 6 -12 aylık sağlıklı ve malnütrisyonlu çocuklarda çinko takviyesinin 6 aylık sürede etkilerini rastgele denetleyen bir örnekle çalışmışlar ve çalışma sonucunda da çinko alan grubun plasebo alan gruba oranla istatistiksel olarak boylarının daha fazla uzadığını, ağırlıklarının arttığını, bakıcıları tarafından istahlarının arttığını söylendiğini, öksürüğe yakalananların çok düşük olduğunu, ishal, ateş ve kusmanın önemli derecede az görüldüğünü tespit etmişlerdir (135).

W. Abdullah Brooks ve arkadaşlarının, 1999–2001 yılları arasında, Bangladeş'te yaptıkları çift kör plasebo denetimli bir çalışmada; 2 yaş altı ağır pnömoni tanısıyla hastanede yatan 270 hastaya mevcut tedavilerine ek olarak; çinko,

diğer gruba da plasebo vermişler. Çinko verilen ağır pnömoni vakalarında; göğüste çekilme, solunum sayısı, hipoksi, hastanede kalma süresi ve mevcut pnömoni tedavi süresinin kısaldığını rapor etmişlerdir. Ağır pnömonili hastaların iyileşme ve hastanede kalma süresinin, adjuvan çinko tedavisiyle kısaldığını; doku çinko düzeyi yüksek olan çocukların daha güçlü bir immün sisteme sahip olduklarını, çinkonun bir diğer muhtemel etkisinin de enflamasyonun düzelmesi üzerinde olduğunu açıkladılar. Çinko eksikliğinde hava yolu enflamasyonu ve selüler hasarın arttığı ve verilen çinko desteğinin muhtemelen akciğerleri enflamasyondan koruduğu sonucuna vardılar (70).

Mayhar ve arkadaşlarının, 2013-2014 yılları arasında İran'da Qoazvin çocuk hastanesinde 2-24 ay arası 100 akut bronşiyolit tanılı hasta ile yaptığı çalışmada; 50 hastanın tedavisine çinko eklenirken, diğer 50 hastaya plasebo verilmiş. Çinko verilen grupta öksürük ve hışıltı gibi semptomların daha kısa sürede gerilediği ve hastanede yatış süresinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir (136).

Kumart ve arkadaşları, 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, 2 ay- 5yaş arasında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılan 50 hastanın kan çinko düzeylerini ölçmüşler. Ölçülen plazma çinko miktarını, pnömonili hastalarda; kontrol vakalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede istatistiksel olarak düşük buldular (137).

Aggarwal ve arkadaşlarının, 2005 yılına kadar yayımlanan kaynaklarla elde ettiği verilerden yaptıkları meta-analizde, çinko kullanımının diyare insidansını %14, solunum yolu enfeksiyonu insidansını %8 azalttığını tespit etmişlerdir (71).

Yapılan bu çalışmalar bize alt solunum yolu enfeksiyonlarında serum çinko düzeyinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük düzeylerde olduğunu, ayrıca aldıkları tedavi yanında verilen adjuvan çinkonun çocuklarda iyileşme süresini kısalttığını ve mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalarda verilen çinkonun herhangi bir yan etkisi rapor edilmemiştir.

Çalışmamızda da kontrol grubu çinko düzeyleri ile hasta grubu çinko düzeyleri arasında anlamlı derecede farklılık olması yapılan çalışmalarla paralel sonuçlar elde ettiğimizi, çinko eksikliğinin çocuklarda akut bronşiolitin etyolojisinde kolaylaştırıcı etkisi olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ancak akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi enfeksiyonlar sırasında vücudun metabolik cevabı

olarak ortaya çıkan IL-1 ve TNF-a gibi akut faz reaktanlarının da çinkonun düzeyini düşürücü etkisi olduğu unutulmamalıdır.

Demir yaşamsal reaksiyonlar için kritik bir elementtir (82). Dokulara oksijen taşınması, elektron transferi, zararlı oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesi, DNA, RNA ve protein sentezi ile yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve işlevinde görev alır (83, 86). Türkiye’de çocuklarda en sık rastlanan eser element eksikliğidir.

Rahman ve arkadaşlarının, 2008’de 12-59 ay arası 36 akut solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve 36 enfeksiyonu olmayan 72 malnütrisyonlu ve de 36 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada, akut solunum yolu enfeksiyonunun ortalama serum demirindeki azalmayı etkilediği sonucuna varmışlardır (138).

Mourad ve arkadaşlarının 2009-2010 yıllarında yaşları 9 ay ve 12 yaş arasında değişen, 100 akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve 100 sağlıklı çocukla yaptıkları çalışmada; iki grup arasında demir eksikliği anemisi tespit edilen çocuklar karşılaştırıldığında, anemisi tespit edilen çocukların kontrol grubuna göre akut alt solunum yolu enfeksiyonuna duyarlılığın iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur (139).

Grant ve arkadaşlarının, Yeni Zelanda’da 1990 ve 2009 yılında 5 yaş altı çocuklarda yapılmış olan çalışmaları derleyerek yaptığı çalışmada ise demir eksikliğinin akut alt solunum yolu enfeksiyonu riskini arttırmadığını ancak demir eksikliğinin, çinko eksikliği için artmış risk faktörü olarak bulunduğu tespit edilmiştir (140).

Çalışmamızda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda demir düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca çinko ve demir düşüklüğünün birlikte bulunduğu hasta sayısı kontrol ve hasta grubu arasında karşılaştırıldığında, hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak sadece çinko eksikliği ve çinko-demir eksikliğinin birlikte görüldüğü hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bakır insanlarda düzeyi en yüksek miktarda bulunan 3. eser elementtir (109). Ve çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak ve/veya yapısal komponenti olarak, birçok fizyolojik mekanizmada yer almaktadır. Anjiogenez, vücudun hipoksiye cevabı ve

nöromodülasyon gibi birçok önemli biyolojik süreçte rol oynamaktadır. Bakır normal immün sistemin devamı için de gerekli bir eser elementtir (110).

Bakır, ferooksidaz aktivitesine sahip olan serüloplazminin yapısında bulunduğundan demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliği demir emilimini azaltır.

Ağızdan kalsiyum ihtiva eden maddelerin alımı, uzun süre oral çinko tedavisi bakır eksikliğine yol açabilmektedir.

Bakır eksikliğinde, sık ve erken görülen semptomlar arasında anemi, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi hematolojik belirtiler yer almaktadır (121). Vitamin B12 eksikliğinde görebildiğimiz miyelonöropatlere benzer nörolojik semptomlarda görülebilmektedir (123).

Serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında rol oynayan bakır, anti mikrobiyal özelliklere sahiptir. Bu yüzden eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır (106).

Literatüre baktığımızda; Uysalol ve arkadaşlarının Nisan- Eylül 2010'da 3-24 ay aralığında 73 hışıltılı ve 75 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada; hışıltılı hastalarda çinko seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ve bakır seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (141).

Mao ve arkadaşlarının 1990-2013 yılları arasında yayımlanan çalışmalardan yaptıkları derlemede ise tekrarlayan solunum yolu hastalıkları geçiren çocuklarda çinko, demir ve bakır seviyeleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük bulunmuştur (142).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında, bakır seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Bu çalışmanın sonucu olarak; ülkemizdeki beslenme şartlarına bağlı olarak, çocuklarda çinko ve demir yetersizliğinin sık rastlanan bir sorun olduğunu düşünmekteyiz. Çinko eksikliğinde, hücrel ve humoral immünitenin bozulması, aynı zamanda demir eksikliğine bağlı olarak sitokin üretiminde ve etkisinin düzenlenmesinde, patojenleri öldüren reaktif oksijen radikallerinin üretiminde oluşabilecek eksikliklerden dolayı patojenlere karşı azalan direnç ASYE ve ÜSYE ile karşılaşma ihtimalimizi arttırmaktadır.

Özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda önemli bir sağlık sorunu olan akut bronşiyolit de serum çinko ve demir düzeylerinin tespitine yönelik daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması, akut bronşiyolit tedavisinde çinko ve demir desteğinin rolünün araştırılması ve böylelikle akut bronşiyolit hem önlenmesinde hem de tedavisinde çinko ve demir desteğinin etkinliğinin ortaya konmasının önemli olacağını düşünmekteyiz.



6. KAYNAKÇA

1. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004;180:399-404.
2. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002;1:215-20
3. Karampatsas, K., Kong, J., & Cohen, J. (2019). Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *British Journal of Hospital Medicine*, 80(5), 278–284. doi:10.12968/hmed.2019.80.5.278
4. Goodman D. Bronchiolitis. *Nelson Textbook of Pediatrics, t.e.E.B.R., Kliegman RM, Jenson HB.* 2009; 1415-17.
5. Teshome, G., Gattu, R., & Brown, R. (2013). Acute Bronchiolitis. *Pediatric Clinics of North America*, 60(5), 1019–1034. doi:10.1016/j.pcl.2013.06.005
6. Kahn, J. (2008). Human bocavirus: clinical significance and implications. *Current Opinion in Pediatrics*, 20(1), 62–66. doi:10.1097/mop.0b013e3282f3f518
7. Fretzayas, A., & Moustaki, M. (2017). Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World Journal of Pediatrics*, 13(4), 293–299. doi:10.1007/s12519-017-0031-8
8. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:213.
9. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:e7.

10. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N ve ark. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-7.
11. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital J Pediatr.* 2015;41:40.
12. Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. 2008. <http://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>. (Erişim Tarihi: 01.09.2018)
13. Nenna, R., Cutrera, R., Frassanito, A., Alessandrini, C., Nicolai, A., Cangiano, G., Midulla, F. (2017). Modifiable risk factors associated with bronchiolitis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 11(10), 393–401. doi:10.1177/1753465817725722
14. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012; 130:e492.
15. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986; 140:806.
16. Øymar, K., Skjerven, H., & Mikalsen, I. (2014). Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 22(1), 23. doi:10.1186/1757-7241-22-23
17. Wainwright, C. (2010). Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatric Respiratory Reviews*, 11(1), 39–45. doi:10.1016/j.prrv.2009.10.001
18. Zorc, J. J., & Hall, C. B. (2010). Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. *PEDIATRICS*, 125(2), 342–349. doi:10.1542/peds.2009-2092
19. Hasegawa, K., Mansbach, J. M., & Camargo, C. A. (2014). Infectious pathogens and bronchiolitis outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(7), 817–828. doi:10.1586/14787210.2014.906901

20. Simoes, E. A. (1999). Respiratory syncytial virus infection. *The Lancet*, 354(9181), 847–852. doi:10.1016/s0140-6736(99)80040-3
21. Mohammed Iqbal, Management of acute viral bronchiolitis in children: Evidence beyond guidelines; *SUDANESE JOURNAL OF PAEDIATRICS* 2012; Vol 12, Issue No. 1
22. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oxymetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:106e7
23. Paediatric Society of New Zealand. Wheeze and chest infection in infants under 1 year. Wellington, New Zealand: PSNZ, 2005. www.paediatrics.org.nz/documents/2005%20documents%20denise/guidelines/Wheezeendorsed.pdf.
24. Bush, A., & Thomson, A. H. (2007). Acute bronchiolitis. *BMJ*, 335(7628), 1037–1041. doi:10.1136/bmj.39374.600081.ad
25. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134:e1474.
26. Everard, M. L. (2009). Acute Bronchiolitis and Croup. *Pediatric Clinics of North America*, 56(1), 119–133. doi:10.1016/j.pcl.2008.10.007
27. Florin, T. A., Plint, A. C., & Zorc, J. J. (2017). Viral bronchiolitis. *The Lancet*, 389(10065), 211–224. doi:10.1016/s0140-6736(16)30951-5
28. Martinati LC; Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995;50(9):701-10.
29. Nagakumar P, Doull I: Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012, 97:827–830.
30. American Academy of Pediatrics Subcommittee on D, Management of B: Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006, 118:1774–1793.
31. Kugelman A, Raibin K, Dabbah H, Chistyakov I, Srugo I, Even L, Bzezinsky N, Riskin A: Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with

viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. *J Pediatr* 2013, 162:640–642. e641.

32. Kennedy N, Flanagan N: Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2005, 90:320–321

33. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S, Davidson A, Donath S, Jachno K, South M, Theophilos T, Babl FE, Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT): Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2013, 1:113–120

34. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, Klassen TP, Patel H, Fernandes RM: Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 15:CD003123.

35. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, Haavaldsen M, Kvenshagen B, Lunde J, Rolfsjord LB, Haavaldsen M, Kvenshagen B, Lunde J, Rolfsjord LB, Siva C, Vikin T, Mowinckel P, Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC: Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013, 368:2286–2293

36. Gadomski AM, Brower M: Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 8:CD001266.

37. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr.* 1995;15: 77-84.

38. Mandelberg A, Amirav I: Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol* 2010, 45:36–40.

39. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP: Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 7, CD006458.

40. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 6, CD004878.

41. van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG, van Vught AJ, Bos AP, Kimpfen JL: Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax* 2003, 58:383–387
42. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L: Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 15:CD005189.
43. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK: High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006, 61:611–615.
44. Ventre K, Randolph AG: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 24:CD000181.
45. Jat KR, Chawla D: Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 9, CD009194.
46. Lee JH, Rehder KJ, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA: Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med* 2012, 39:247–257
47. Klingenberg C, Pettersen M, Hansen EA, Gustavsen LJ, Dahl IA, Leknessund A, Kaaresen PI, Nordhov M: Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure: a randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014, 99:F134–F137.
48. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA: High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 1:CD009609
49. Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS: Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2011, 46:736–746.
50. Soner S. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric cilt 1. Nobel Tıp Kitapevleri* 2002;S162–182

51. Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS (ed) : Trace Elements in Human Health and Disease (New York Academic Pres) 1996; Vol 1: 345 -359.
52. Paul ve Southgte 1998 I.Ulusal Çinko Kongresi (Prof. Dr. Ayşe Baysal).
53. Abdulkerim Kasim Baltaci , Rasim Mogulkoc , Saltuk Bugra Baltaci · Review: The Role of Zinc in the Endocrine System. Pak J Pharm Sci. 2019 Jan;32(1):231-239.
54. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. J.Nutr. 1997; 104(3):345-378
55. Hambidge, M. (2000). Human Zinc Deficiency. The Journal of Nutrition, 130(5), 1344S–1349S. doi:10.1093/jn/130.5.1344s
56. WHO, Trace elements in human nutrition and health. 1998; 72-104
57. Black, M. M. (1998). Zinc deficiency and child development. The American Journal of Clinical Nutrition, 68(2), 464S–469S. doi:10.1093/ajcn/68.2.464s
58. DeCoursey, T.E.; Morgan, D.; Cherny, V.V. The voltage dependence of NADPH oxidase reveals why phagocytes need proton channels. Nature 2003, 422, 531–534. [CrossRef] [PubMed]
59. Hasegawa, H.; Suzuki, K.; Nakaji, S.; Sugawara, K. Effects of zinc on the reactive oxygen species generating capacity of human neutrophils and on the serum opsonic activity in vitro. Luminescence 2000, 15, 321–327. [CrossRef]
60. Maggini, S.; Pierre, A.; Calder, P.C. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. Nutrients 2018
61. Lothar Rink* and Philip Gabriel. Zinc and the immune system. Proceedings of the Nutrition Society (2000), 59, 541–552
62. Haase, H.; Rink, L. Zinc signals and immune function. BioFactors 2014, 40, 27–40. [CrossRef] [PubMed]
63. Salguero MJ, Zubillaga M, Lysionek E, Cremaschi G, Goldman GC, Caro R, De Paoli L, Hager A, Weill R, Boccio J. Zinc status and immune system relationship. Biol Trace Elem Res. 2000; 76:193-205.

64. Saha AR, Hadden EM & Hadden JW (1995) Zinc induces thymulin secretion from human thymic epithelial cells in vitro and augments splenocyte and thymocyte responses in vivo. *International Journal of Immunopharmacology*
65. Safie-Garabedian B, Ahmed K, Khamashta MA, Taub NA & Hughes GRV (1993) Thymulin modulates cytokine release by peripheral blood mononuclear cells: a comparison between healthy volunteers and patients with systemic lupus erythematoses. *International Archives of Allergy and Immunology*
66. Rink, L.; Kirchner, H. Zinc-Altered Immune Function and Cytokine Production. *J. Nutr.* 2000, 130, 1407S–1411S
67. : Prasad, A. S. (2009). Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(6), 646–652. doi:10.1097/mco.0b013e3283312956
68. Chavakis, T.; May, A.E.; Preissner, K.T.; Kanse, S.M. Molecular mechanisms of zinc-dependent leukocyte adhesion involving the urokinase receptor and beta2-integrins. *Blood* 1999, 93, 2976–2983.
69. Fernandes, G.; Nair, M.; Onoe, K.; Tanaka, T.; Floyd, R.; Good, R.A. Impairment of cell-mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1979, 76, 457–461
70. Brooks WA, Yunus M, Santosham M, et al. Zinc for severe pneumonia in very young children: double blind placebo controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1683–8.
71. Aggarwal, R., Sentz, J., & Miller, M. A. (2007). Role of Zinc Administration in Prevention of Childhood Diarrhea and Respiratory Illnesses: A Meta-analysis. *PEDIATRICS*, 119(6), 1120–1130. doi:10.1542/peds.2006-3481
72. Zinc for the common cold Meenu Singh¹ , Rashmi R Das²
73. P J Aggett and J T Harries .Current status of zinc in health and disease states.
74. Saner G. *Mineraller Pediatri* I, Neyzi O, Ertuğrul T. (ed) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 330-340.
75. Prasad AS. Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1985;4 : 591-598.

76. King JC. Does poor zinc nutriture retard skeletal growth . and mineralization in adolescents? Am J Clin Nutr 1996;64:375-376 .
- 77.Zinc and growth. Selim KURTOGLU. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 22 (J) 1-6, 2000
78. Taylor A. Measurement of zinc in clinical samples. Ann Clin Biochem 1997;34: 142-150.
- 79.Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. J.Nutr. 1997; 104(3):345-378
80. Tanrıverdi M. Pnömoni tanısıyla Hastaneye yatırılan 0-2 yaş arası Çocuklarda serum çinko düzeyi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. İstanbul, 2008.
81. Aggett PJ. Zine nutrition in medicine. Med Digest 1984;10: 11-19.
82. Finch CA, Huebers AH. Iron Metabolism. Clin Physio Biochem 1986; 4:5-10.
83. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16: 327-45.
84. Reichard P, Ehrenberg A. Ribonucleotide reductase-A radical enzyme. Science 1983; 221: 514-9.
85. Yıldız İ, Yüksel L. Kan Hastalıkları. Onat T (Editörler). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İstanbul; Eksen Yayınları 1996; 611-6.
86. A General Map of Iron Metabolism and Tissue-specific Subnetworks Valerie Hower, Pedro Mendes, Frank M. Torti,¹Reinhard Laubenbacher, Steven Akman, Vladimir Shulaev, and Suzy V. Torti
87. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16(3):265-287.
88. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hcpidin-central regulator of iron metabolism. European Journal of Haematology Journal Compilation 2006; 78 1-1
89. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and iron overload in: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ (eds). Haematology Basic

- Principles and Practice 3th ed. London: Churchill Livingstone 1991; 368-92.
90. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. *Br J Haematol* 1999; 105: 19-26.
91. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Ped Arş* 2009; 44 Özel Sayı: 14-8.
92. Arceci JR, Hann MI, Smith OP. Pediatric Hematology. Disorders of iron metabolism. 2006;Third edition:79-104
93. Garby L, Sjödin S. Studies on erythrokinetics in infancy IV. The longterm behavior of radioiron in circulating foetal and adult hemoglobin and its faecal excretion. *Acta Pediatr Scand* 2001; 53: 33-42.
94. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D, et al. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 521-70.
95. Montgomery RR, Scott JP. Anemias of Inadequate Production. Iron-Deficiency Anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edit. W.B Saunders Com. Philadelphia 2004; 1614-6.
96. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichman MA, editors. *Hematology*. New York: McGraw-Hill, 1990: 482-505.
97. Tunç B. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2008; 2(2): 43-57
98. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. *Lanzkowsky Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd Ed. New York. Churchill Livingstone. 2000: 33-49.
99. Karakaş Z. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2.2B*. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 2010; 1297-1310.
- 100 . Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *Journal of Internal Medicine* 2000; 226: 349-355.

- 101 . Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. *Pediatrics* 2003; 112: 846-854.
102. Jeferds M.D. Concepts of iron deficiency anemia and public health measures in rural Costa Rica. *Social Medicine* 2002; 55: 1143-1156
103. Hallquist NA, McNeil LK, Lockwood JF, Sherman AR. Maternal-iron-deficiency effects on peritoneal macrophage and peritoneal natural-killer-cell cytotoxicity in rat pups. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 741- 746
- 104 . Spear AT, Sherman AR. Iron deficiency alters DMBA-induced tumor burden and natural killer cell cytotoxicity in rats. *J Nutr* 1992; 122: 46-55
105. Haryanto, B.; Suksmasari, T.; Wintergerst, E.; Maggini, S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam. Miner.* 2015, 4, 1–15.
106. Micronutrient Information Center. Immunity in Depth. Available online: <http://ipi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity> (accessed on 17 April 2018).
- 107 . J. Jason, L. K. Archibald, O. C. Nwanyanwu. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost *Clin Exp Immunol* 2001; 126:466-473
108. Philip Lansky: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Fourth ed., Academic Press, Elsevier, USA, 2005, pp. 31-46.
109. M. C. Linder, *The Biochemistry of Copper*, Plenum Press, New York, 1991.
110. Arredondo M, Nunez MT. Iron and copper metabolism. *Mol Asp Med* 2005;26:313–327
111. Scheiber, I., Dringen, R., & Mercer, J. F. B. (2013). Copper: Effects of Deficiency and Overload. *Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases*, 359–387. doi:10.1007/978-94-007-7500-8_11
112. B. E. Kim, T. Nevitt, D. J. Thiele, *Nature Chem. Biol.* 2008, 4, 176–185.
113. H. Kodama, C. Fujisawa, W. Bhadhprasit, *Brain Devel.* 2011, 33, 243–251.
114. Z. Tumer, L. B. Moller, *Eur. J. Hum. Genet.* 2010, 18, 511–518.
115. Arredondo M, Nunez MT. Iron and copper metabolism. *Mol Asp Med*

2005;26:313–327

116. P. A. Walravens, *Clin. Chem.* 1980 , 26 , 185–189.

117. M. Shike, *Gastroenterology* 2009 , 137 , S13–17.

118. A. Cordano, *Am. J. Clin. Nutr.* 1998 , 67 , 1012S–1016S.

119. S. Jameson, K. Hellsing, S. Magnusson, *Sci. Tot. Envir.* 1985 , 42 , 29–36.

120. Kaur, K., Gupta, R., Saraf, S. A., & Saraf, S. K. (2014). Zinc: The Metal of Life. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(4), 358–376. doi:10.1111/1541-4337.12067

121. T. R. Halfdanarson, N. Kumar, C. Y. Li, R. L. Phyllyk, W. J. Hogan, *Eur. J. Haematol.* 2008 , 80 , 523–531

122. A. M. Sutton, A. Harvie, F. Cockburn, J. Farquharson, R. W. Logan, *Arch. Dis. Childhood* 1985 , 60 , 644–651.

123. S. R. Jaiser, G. P. Winston, *J. Neurol.* 2010 , 257 , 869–881.

124. D. M. Danks, in *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* , Vol. 1, Eds C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. M. Sly, D. Valle, McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 2211–2235.

125. D. Huster, *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* 2010 , 24 , 531–539

126. I. H. Scheinberg, I. Sternlieb, *Am. J. Clin. Nutr.* 1996 , 63 , 842S–845S.

127. Alpert, P. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manag. Pract.* 2017, 29, 199–202.

128. Koller LD, Mulhern SA, Frankel NC, Steven MG & Williams JR (1987) Immune dysfunction in rats fed a diet deficient in copper. *American Journal of Clinical Nutrition* 45, 997–1006.

129. R. Boyne, J. R. Arthur, *J. Comp. Pathol.* 1981 , 91 , 271–276.

130. Bala S, Failla ML & Lunney JK (1991b) Alterations in splenic lymphoid cell subsets and activation antigens in copperdeficient rats. *Journal of Nutrition* 121, 745–753.

131. Bala S & Failla LM (1992) Copper deficiency reversibly impairs DNA synthesis in activated T lymphocytes by limiting interleukin 2 activity. *Proceedings of the National Academy of Science, USA* 89, 6794–6797.
132. De Raeve HR, Thunnissen FB, Kaneko FT, Guo FH, Lewis M. Decreased Cu, Zn-SOD activity in asthmatic airway epithelium correction by inhaled corticosteroid in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol.* 1997; 272: L148-154.73: 79
133. Hennig B, Wang Y, Ramasamy S, McClain CJ. Zinc deficiency alters barrier function of cultured porcine endothelial cells. *J. Nutr.* 1992; 122:1242-1247.
134. Henning B, Meerarani P, Ramadass P et al. Zinc Nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Nutrition* 1999; 15:744-748.
135. Umeta M, West CW, Haidar J, Deurenberg P, Hautvast J. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomised controlled trial, Wageningen University, Netherlands. 2000; 355:9220-9237.
136. Abolfazl Mahyar, Parviz Ayazi, Negin Khoshbakht Ahmadi. Zinc sulphate for acute bronchiolitis: A double-blind placebo-controlled trial. *Le Infezioni in Medicina*, n. 4, 331-336, 2016
137. Saket Kumart, Shally Awasthit, Amita Jain, R.C.Srivastava (2003). Blood Zinc Levels in Children Hospitalized with severe Pneumoniae: A case control study. *India*. 226: 1024 -1042.
138. M A Rahman, M A Mannan. Influence of acute respiratory infection on iron profile in severely malnourished children
139. Mourad S, Rajab M, Alameddine A, Fares M, Ziade F, Merhi BA. Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children. *N Am J Med Sci.* 2010 Oct;2(10):461-6.,
140. Grant, C. C., Wall, C. R., Gibbons, M. J., Morton, S. M., Santosham, M., & Black, R. E. (2010). Child nutrition and lower respiratory tract disease burden in New Zealand: A global context for a national perspective. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 47(8), 497–504. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01868.

141. Uysalol, M., Uysalol, E. P., Yilmaz, Y., Parlakgul, G., Ozden, T. A., Ertem, H. V., ... Uzel, N. (2014). Serum level of vitamin D and trace elements in children with recurrent wheezing: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*, 14(1). doi:10.1186/1471-2431-14-270

142. Mao, S., Zhang, A., & Huang, S. (2014). Meta-analysis of Zn, Cu and Fe in the hair of Chinese children with recurrent respiratory tract infection. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74(7), 561–567. doi:10.3109/00365513.2014.921323



EK-1:

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

Açıklama:

Akut solunum sistemi enfeksiyonları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, 5 yaş altı çocuklarda en sık görülen hastalık ve mortalite sebebi. Akut bronşiyolit ise özellikle infantlarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Çinko; direkt anti-viral aktivitesi olan ve interferon üretimini sağlayan bir immun mediatördür ve patojenlerin hücre içine girip hücre içerisinde bölünmelerini önler. Bu sebeple çinko yetmezliği vücudun enfeksiyona karşı olan cevabını düşürmekte ve hem humoral hemde hücresel cevabı olumsuz etkilemektedir.

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, akut bronşiyolit vakalarında çinko tedavisinin yeri araştırılmış ve çinko tedavisi verilen hastalarda klinik belirti ve bulgularda anlamlı iyileşmeler olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada çocuk hasta grubunda, çinko ve çinko gibi eser element olan bakır ve demirin eksikliğinin akut bronşiyolit hastalığına yatkınlık yaratıp yaratmayacağını belirlemeyi amaçladık.

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80 kişidir. Araştırmaya 40 adet akut bronşiyolit tanılı çocuk ve 40 adet malnütrisyon dahil herhangi bir hastalığı olmayan sağlam çocuk dahil edilecektir.

Araştırmaya katılım daimi değildir.

Gönüllüye mevcut tedavisi dışında araştırma amacıyla ilaç verilmeyecektir. Rutin kan alma işlemi sırasında damardan yaklaşık 3 ml kadar (1 çay kaşığı) kan alınacaktır. Bu alınan kanda çinko, bakır ve demir düzeyleri çalışılacaktır.

Araştırmamız yalnızca bilimsel araştırma olup gönüllünün doğrudan yarar görmesi ya da tedavi seyrinin değişmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasında katkı sağlayacaktır.

Kan alma işlemi ile sırasında acı- ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Kan işlemi sonrasında istenmeyen durumlarda Asistan Doktor Öznur Gökçe Nizam'a ulaşabilirsiniz.

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır.

Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

Bu araştırma insanlar üzerinde yapılacak olan bir ilaç araştırması değildir. Araştırmaya yönelik herhangi bir ilaç önüllere verilmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Dr. **Öznur Gökçe Nizam** tarafından Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Gönüllü İsim Soyisim

İmza.....

Vasi İsim Soyisim

İmza.....

Araştırmacı İsim

Soyisim

İmza.....

Tarih:...../...../20.... Saat:.....

EK-2:

Akut Bronşiyolit Şiddeti Skorlama Formu

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Çocuk Acil

Akut Bronşiyolit Tanılı Hastalarda Solunumsal Değerlendirme Skoru

Hasta Ad/Soyad:

Hasta Dosya No/Barkod:

Solunumsal Değerlendirme Skoru

	0-Normal	1-Hafif	2-Orta	3-Ağır
Solunum Hızı	<40	40-50	50-60	>60
Renk Satürasyon KDZ	Normal >%97 <2sn	Normal %94-96 <2sn	Normal %90-93 <2sn	Kutisler <%90 =>3sn
Retraksiyonlar/Solunum Eforu	Yok	Subkostal	İnterkostal ve subkostal (sakinken)	Supraklavikular Sternal Paradoksik solunum
Wheezing	Solunum sesleri doğal	Ekspiryum sonu wheezing +/- raller	İnspratuvar ve ekspiratuvar wheezing +/- raller	Gürültülü solunum İnspratuvar ve ekspiratuvar wheezing +/- raller
Bilinç Durumu	Normal/Alert	İrritable	Huzursuz/Ajite	Letharjik Farkındalığı azalmış

