

# Çocukluk Çağı Pnömonilerinde Vitamin A Tedavisinin Yeri

## *Efficacy of Vitamin A Treatment in Childhood Pneumonia*

Emre Çeçen      Füsun Atlıhan      Özlem Çorumlu      Hümeysra Demirli

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Vitamin A eksikliği ve akut alt solunum yolu infeksiyonu birlikteliği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bir halk sağlığı sorunu olarak bildirilmektedir. İnfeksiyonların seyri sırasında kullanımdaki artış ve kayıplar nedeniyle vitamin A düzeyinin düştüğü, infeksiyonlara karşı direncin azaldığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, yüksek doz vitamin A uygulamasının çocukluk çağı kızamık dışı ve komplike olmayan pnömonilerinde hastalığın seyrine etkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmamızda, hastanemize yatırılan, yaşları 3 ay - 5 yaş arası değişen, 62 pnömonili hasta, vitamin A veya plasebo grubunda incelendi. Çalışma grubuna, klinik, fizik inceleme ve radyolojik olarak pnömoni tanısı almış hastalar seçilirken astım, tüberküloz, ampiyem, plörezi tanısı almış, altta yatan kronik hastalığı, malnütrisyonu olan hastalar çalışma dışı tutuldu. 12 aylıktan küçük olgulara, yatışının ilk günü 100.000 IU, ikinci günü 50.000 IU vitamin A veya plasebo preparatı; 12 aylıktan büyük olgulara ise yatışının ilk günü 200.000 IU, ikinci günü 100.000 IU vitamin A veya plasebo preparatı verildi. Vitamin A veya plasebo desteği yapılmadan önce, serum retinol, Retinol Bağlayıcı Protein (RBP),  $\beta$ -karoten düzeyleri için kan örnekleri alındı. RBP; NANORID™ Radyal İmmünodifüzyon Kiti GD 117.3, Retinol ve  $\beta$ -karoten; Neeld-Pearson yöntemi ile çalışıldı. Olgular hastaneye yatışlarında ve izlem sürelerinde, yapılan klinik skorlama sistemine göre değerlendirildi. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında, student-t testi; sınıflandırılmış verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare testleri kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Vitamin A ve plasebo grubunun, sırasıyla, ortalama serum retinol düzeyleri,  $36.8 \pm 19.8$  ve  $36.9 \pm 15.3$   $\mu\text{g/dL}$ ; RBP düzeyleri  $36.5 \pm 12.5$  ve  $35.4 \pm 10.2$   $\text{mg/L}$  ve  $\beta$ -karoten düzeyleri  $156.8 \pm 65.9$  ve  $147.8 \pm 57.7$   $\mu\text{g/dL}$  bulundu. Hastaneye yatırıldıkları anda, her iki grup, vitamin A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp, hiçbir hastada, vitamin A eksikliği olarak tanımlanan  $10 \mu\text{g/dL}$  ( $0.35 \mu\text{mol/L}$ )'nin altında retinol düzeyi saptanmadı. Plasebo grubundaki 4 (%6.5) olguda retinol düzeyi  $20 \mu\text{g/dL}$ 'nin altında bulundu. Vitamin A tedavisi sonrası toplam klinik skor izlemi, taşikardi, taşipne ve ateş yüksekliği süreleri, ortalama hastanede yatış zamanı arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Çocukluk çağı pnömonilerinde, infeksiyon tedavisine ek olarak uygulanan yüksek doz vitamin A'nın, hastalığın klinik seyrini etkilemediği, vitamin A eksikliğinin klinik bulguları olmadıkça, ek tedaviye gereksinim olmadığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin A, pnömoni, çocuk

### SUMMARY

**Aim:** It is accepted that due to the increase in consumption and loss of vitamin A during infection, the level of vitamin is reduced. This results in tendency to infections. The aim of the study was to evaluate the efficacy of vitamin A supplementation and impact on clinical recovery in childhood pneumonia.

**Methods:** This randomized, double-blind, placebo-controlled study included 62 children with non-measles and uncomplicated pneumonia between 3 months and 5 years of age. Diagnosis of pneumonia was made with clinical, physical, radiological evaluation of the patients. Exclusion criteria were patients with measles and other exanthematous diseases, asthma, tuberculosis, pleural effusion, empyema, lung abscess, associated chronic diseases and malnutrition. Patients were evaluated in two groups; the "vitamin A" and the "placebo" group. Patients younger than 12 months of age, were given 100.000 IU and 50.000 IU vitamin A on day 1 and 2, respectively; patients older than 12 months of age were given 200.000 IU and 100.000 IU vitamin A on day 1 and 2, respectively. Placebo medication was given on the same days. Blood samples for serum retinol, retinol binding protein (RBP) and  $\beta$ -caroten levels were drawn before vitamin A supplementation. RBP levels were studied with NANORID™ Radial Immunodiffusion Kit GD 117.3, Retinol and  $\beta$ -caroten levels were studied with Neeld-Pearson procedure. Statistical analysis was performed by using student-t and chi-square tests.  $P < 0.05$  was accepted significant.

**Results:** The vitamin A group and placebo group mean retinol levels were  $36.8 \pm 19.8$  and  $36.9 \pm 15.3$   $\mu\text{g/dL}$ ; mean RBP levels were  $36.5 \pm 12.5$  and  $35.4 \pm 10.2$   $\text{mg/L}$ ; mean  $\beta$ -caroten levels were  $156.8 \pm 65.9$  and  $147.8 \pm 57.7$   $\mu\text{g/dL}$ , respectively. None of the patients in the study groups revealed vitamin A levels less than  $10$   $\mu\text{g/dL}$  ( $0.35$   $\mu\text{mol/L}$ ), which is considered cut-off value for vitamin A deficiency. There were non-significant differences between the two groups in terms of vitamin A levels and clinical follow up scores.

**Conclusion:** High doses of vitamin A supplementation have no beneficial effect on the course of non-measles, uncomplicated childhood pneumonia and should not be used for therapeutic goals, unless there is a clinical evidence of vitamin A deficiency.

**Key Words:** Vitamin A, pneumonia, children

Başvuru tarihi: 12.03.2004

**SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(1):49-56**

Akut solunum yolu infeksiyonları, gelişmekte olan ülkelerde, özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda mortalite ve morbiditeye yol açan önemli nedenlerdendir. Bazı çalışmalarda, akut solunum yolu infeksiyonları ile çocuk ölümlerinin %30.3'ünün 5 yaş altı çocuklarda olduğu ve ölümlerin çoğundan pnömonilerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (1).

Birçok gelişmekte olan ülkede vitamin A eksikliği ve akut alt solunum yolu infeksiyonu birlikteliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde 500 milyon çocuk vitamin A eksikliği riski altındadır (2). Riskli bölgeler; kuraklığın ege-men olduğu, yılın tamamı ya da belirli dönemlerinde vitamin A'dan zengin sebze ve meyvaların sağlanamadığı yerlerdir. Pan Amerikan Sağlık Örgütü kriterlerine göre toplumun %15'inden fazlasında serum vitamin A düzeylerinin  $20$   $\mu\text{g/dL}$ 'nin altında olması bir halk sağlığı sorununa işaret eder (3).

Çocukluk yaş grubunda A vitamini eksikliğinin infeksiyonlarla ilişkisi konusunda yapılan çalışmalar, vitamin A eksikliğinde bozulmuş humoral ve sellüler immünite, solunum yolu epitelinin keratinizasyonu, azalmış mukus sekresyonu

gibi bulguların saptanması ile infeksiyonlara karşı bariyerin zayıfladığını göstermiştir (4). Bu nedenle vitamin A eksikliği riski taşıyan bölgelerde yapılan çalışmalar, özellikle solunum ve sindirim sistemi enfeksiyonlarının arttığı ve vitamin A eksikliğinin giderilmesi ile 1-5 yaş grubu mortalitesinin %35 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, akut alt solunum yolu infeksiyonu olan 3 ay ile 5 yaş arası çocuklarda, standart tedavi rejimlerine ek olarak uygulanan yüksek doz A vitamininin, hastalığın klinik seyri üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Aralık 2000 – 1 Haziran 2001 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Acil Servis ve Süt-Oyun Çocuğu Servisi'nde yatarak pnömoni tanısı alan, yaşları 3 ay ile 5 yaş arasında değişen hastalarda yapıldı. Çalışma prospektif olarak yürütülmüş olup randomize, çift kör, plasebo kontrollüdür. Pnömoni tanısında; öksürük, yüksek ateş, taşipne (3-12 ay yaş grubundaki çocuklar için solunum sayısı 50/dakika, 12 ayın üstündeki çocuklar

için 40/dakika üstünde olanlar), oral alım güçlüğü, interkostal ve/veya subkostal retraksiyonlar, hışıltılı solunum ve/veya solunum güçlüğü bulguları, solunum seslerinin oskültasyonla değerlendirilmesinde krepitan rallerin varlığı, santral siyanoz, yukarıdaki klinik bulgulara ek olarak, postero-anterior pozisyonda çekilen akciğer grafisinde; 18 aydan küçük yaş grubundaki çocuklar için hiperaerasyon ve bronşial kalınlaşma bulguları, tüm yaş grubundaki çocuklar için pulmoner infiltrasyon ve konsolidasyona ait radyolojik bulgular dikkate alındı. Önceden bronşial astma tanısı alanlar veya tekrarlayan bronkospazm atakları nedeniyle izlenenler, aktif akciğer tüberkülozu tanısı bulunanlar veya tüberkülin deri testi pozitif olanlar, ampiyem ve/veya absenin eşlik ettiği komplike akciğer infeksiyonu bulunanlar, alta yatan herhangi bir kronik multisistem hastalığı olanlar, alt solunum yolu infeksiyonu ile birlikte akut ishal, akut ve/veya kronik gastroenterit ve dehidratasyonu olanlar, primer kardiyak anomalisi bulunanlar, alt solunum yolu infeksiyonu ile birlikte septisemi ve menenjit gibi klinik veya dökümanite edilmiş ciddi infeksiyonu bulunanlar, konjenital immün yetmezliği olanlar veya herhangi bir nedenle immünosupresif tedavi uygulananlar (kortikosteroid kullanan hastalar da bu grupta incelenmiştir), malignensi tanısı ile izlenen ve onkolojik tedavi altındaki hastalar, malnutrisyonu olan hastalar; "World Health Organisation" kriterlerine göre boya göre ağır-

lık oranı %80'in altında bulunanlar, çalışma öncesi son dört aylık sürede yüksek doz A vitamini suplemantasyonu uygulananlar, klinik olarak kseroftalmi gibi A vitamini eksikliği bulguları olanlar, intrakranial basınç artışına neden olabilecek hastalığı bulunanlar çalışma dışı tutuldu. Çalışma grubundaki hastaların başvurularında ve daha sonraki izlem süresince, 6 saatlik intervallerle kalp hızı, solunum sayısı, aksiller vücut ısısı, interkostal/subkostal retraksiyonlar, siyanoz varlığı ve kan oksijen saturasyonu kaydedildi. Tüm parametreler için saptanan en yüksek değer göz önüne alınarak, Tablo 1'de verilen skorlama sistemi doğrultusunda bulgular değerlendirilerek puanlandı ve her hasta için tüm parametrelerin puanları toplanarak, "toplam klinik skor" elde edildi. Bu amaçla Stephensen'in (5) kullandığı skorlama sistemi modifiye edilerek uygulandı. Çalışma grubundaki hastaların posteroanterior olarak çekilmiş akciğer grafileri; hiperaerasyon, bronşial kalınlaşma, perihiler veya interstisyel infiltrasyon, konsolidasyon, ateletazi ve efüzyon yönünden skorlama sistemi modifiye edilerek puanlandı (6). Çalışma grubundaki tüm hastalardan, başvurularında, cilt antisepsisini takiben 3 ml. venöz kan örneği alınarak steril kan kültürü ortamına ekim yapıldı. Olguların yaşları, klinik durumları, labaratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirilerek uygun antibiyotik ve/veya antibiyotikler seçildi. Buna göre sulbaktam-ampisilin, sefuroksim aksetil, seftriakson, amikasin, gentamisin, vankomisin,

**Tablo 1.** "Klinik Skor" hesaplanması (5).

| Skor                               | 0      | 1                | 2                        | 3      |
|------------------------------------|--------|------------------|--------------------------|--------|
| Yaşa (ay) göre kalp hızı (/dk)     |        |                  |                          |        |
| 3 - 11                             | < 140  | 140-160          | 161-180                  | > 180  |
| 12 - 35                            | < 120  | 120-140          | 141-160                  | > 160  |
| 36 - 59                            | < 100  | 100-120          | 121-140                  | > 140  |
| Yaşa (ay) göre solunum hızı (/dk)  |        |                  |                          |        |
| 3 - 11                             | < 50   | 50-60            | 61-70                    | > 70   |
| 12 - 35                            | < 40   | 40-50            | 51-60                    | > 60   |
| 36 - 59                            | < 30   | 30-40            | 41-50                    | > 50   |
| Vücut sıcaklığı (°C)               | < 37.5 | 37.5 - 38.5      | 38.6 - 39.5              | > 39.5 |
| Çekilmelerin varlığı               | Yok    | Sadece subkostal | Subkostal ve interkostal | Yaygın |
| Santral siyanoz varlığı            | Yok    |                  |                          | Var    |
| Kan O <sub>2</sub> saturasyonu (%) | > 96   | 90-96            | 85-90                    | < 85   |

penisilin ve sefazol gibi antibiyotiklerden biri veya birkaçı seçildi. Gerekli olan olgulara, antibiyotik tedavilerine ek olarak dijital, bronkodilatör, steroid, mukolitik ajanlardan biri veya birkaçı uygulandı. A vitamini içeren preparat, 500 µl'sinde 100.000 IU A vitamini içeren solusyon şeklinde hazırlandı. Plasebo; vizkozite, tat, renk ve kokusu A vitamini ile benzer özelliklerde olması nedeniyle "susam yağı" içeren preparat olarak yine Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Teknoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda hazırlanarak, volüm, görünüm ve şekli benzer şişelerde saklandı. Bir yaşın altındaki çocuklara ilk gün 500 µl, ertesini gün 250 µl, 1 yaşından büyüklere ilk gün 1000 µl, ertesini gün 500 µl A vitamini veya plasebo içeren preparatların birinden, doz ayarlı mikro-pipet kullanılarak, oral yoldan verildi. Çalışma grubundaki tüm hastalar A vitamini toksisite bulguları olan; bulantı, kusma, baş ağrısı, fontanelde bombeleşme, 6. kranial sinir paralizisi, papil stazı ve

diğer intrakranial basınç artışı bulguları yönünden, izlem süreleri boyunca takip edildiler. Hastalardan hastaneye başvurularında alınan 10 ml venöz kan örneğinde Retinol Bağlayıcı Protein (RBP); NANORID™ Radyal İmmüno-difüzyon Kiti GD 117.3, Retinol ve β-karoten; Neeld-Pearson yöntemi ile çalışıldı (7).

Sürekli verilerin karşılaştırılmasında, student-t testi; sınıflandırılmış verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare testleri kullanıldı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (8).

## BULGULAR

Vitamin A ve plasebo grubundaki hastaların genel özellikleri Tablo 2'de verilmiş, iki grup arasında tüm özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Vitamin A ve plasebo verilen olguların başlangıçtaki laboratuvar verileri Tablo 3'te belirtilmiştir. Hiçbir veride iki grup arasında istatis-

**Tablo 2.** Hastaların yatıştaki genel özellikleri.

|   | Plasebo                        | Vitamin A                      | p    |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------|
| Yaş (ay)*                                     | 17.5 ± 15.7 (3 - 59)           | 19.5 ± 14.0 (3 - 60)           | 0.60 |
| Erkek n(%)                                    | 20 (% 64.5)                    | 18 (% 58.1)                    | 0.79 |
| Boya göre ağırlık n(%)<br>(Standart ve üzeri) | 22 (% 71.0)                    | 20 (% 64.6)                    | 0.77 |
| Doğum ağırlığı (gr)*                          | 3256.2 ± 904.4<br>(600 - 4200) | 3030.4 ± 907.0<br>(800 - 4500) | 0.40 |
| Anne sütü n(%)<br>(≥4 ay)                     | 21 (% 67.7)                    | 22 (% 71.0)                    | 0.78 |
| Klinik skor*                                  | 6.0 ± 3.7                      | 4.8 ± 2.5                      | 0.16 |

\* Değerler ortalama ± SD (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

**Tablo 3.** Olguların yatış sırasında laboratuvar verileri\*.

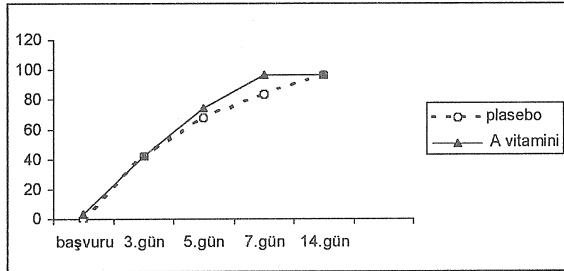
| Laboratuvar parametreleri | Plasebo                        | Vitamin A                      | p    |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|
| Hb (g/dL)                 | 10.2 ± 1.7<br>(6.3 - 13.5)     | 10.0 ± 1.8<br>(5.1 - 13.8)     | 0.60 |
| Sedimentasyon (mm/h)      | 54.6 ± 34.5<br>(5 - 133)       | 59.5 ± 39.2<br>(5 - 155)       | 0.60 |
| CRP pozitif               | 19 (%76)                       | 20 (%76.9)                     | 1.0  |
| Retinol (µg/dL)           | 36.9 ± 15.3<br>(14.4 - 63.3)   | 36.8 ± 19.8<br>(20.2 - 59.2)   | 0.97 |
| RBP (mg/L)                | 35.4 ± 10.2<br>(15.7 - 53.0)   | 36.5 ± 12.5<br>(15.7 - 73.8)   | 0.71 |
| β-karoten (µg/dL)         | 147.8 ± 57.7<br>(63.0 - 293.7) | 156.8 ± 65.9<br>(53.0 - 353.9) | 0.56 |

\* Değerler ortalama ± SD (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

tiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, olgularda 10 µg/dL'nin altında serum retinol düzeyi saptanmamıştır. Toplam 4 (%6.5) olguda retinol düzeyi 20 µg/dL'nin altında (10-20 µg/dL) olup, bu 4 olgu da plasebo grubundan hastalardır.

Plasebo grubunda, 24 olgudan kan kültürü alınmış, 5 olguda *Staphylococcus aureus* koagülaz (+), 2 olguda *Corynebacterium* spp. üretilmiştir. Vitamin A grubunda ise 28 olgudan kan kültürü alınmış, 2 olguda *Staphylococcus aureus* koagülaz (+), 1 hastada α-hemolitik *Streptococcus* ve 1 hastada *Streptococcus pneumonia* üretilmiştir.

Altmış iki olgu, hastaneye başvuruda ve izlemde, belirlenmiş olan klinik skorlama sistemi esas alınarak; ateş, taşikardi, taşipne ve toplam klinik skor yönünden değerlendirilmiştir. İlk yatış ve 3., 5., 7. ve 14. gündeki klinik skorlama, Vit A ve plasebo grubunda istatistiksel fark yaratmamıştır (Şekil 1).



**Şekil 1.** Olguların toplam klinik skor izlemi ("y" ekseninde toplam klinik skoru 0'a düşen olgu %'si) (sırasıyla p=0.16, p=0.84, p=0.08, p=0.60, p=1.0).

Olguların ortalama hastanede yatış süresi, plasebo grubunda 9.1 gün, vitamin A grubunda 7.5 gün olup anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.26).

Hastanede yatış süreleri boyunca hiçbir olguda vitamin A ile ilgili herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

## TARTIŞMA

Son 50 yılda, kontrollü çalışmaların geniş serilerinde, vitamin A desteğinin gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların mortalite ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir. Bazı infeksiyonlar

sırasında vitamin A'nın gerek kullanımının, gerek kayıplarının artması sonucunda düzeyinin düşmesi ile gelişen vitamin A eksikliğinin, aynı zamanda infeksiyonlara direncin azalmasına yol açarak bir kısır döngü oluşturduğu düşünülmektedir. Bu kısır döngünün kırılması için vitamin A eksikliği için yüksek risk taşıyan geri kalmış bölgelerde yapılan çalışmalar, vitamin A eksikliğinin giderilmesi ile 1-5 yaş grubu mortalitesinin %35 oranında azaltılabildiğini göstermiştir. İnfeksiyonlar sırasında yüksek doz vitamin A kullanımı üzerine bir çok çalışma yapılmış olup, bugün için özellikle riskli bölgelerde, kızamık infeksiyonu seyrinde vitamin A desteğinin yarar sağladığı kabul görmüştür (9-18).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre, ülkemiz için vitamin A eksikliği, ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmamakta, fakat devamlı monitörizasyon gerektirmektedir (3). Ülkemizde vitamin A eksikliği üzerine az sayıda araştırma vardır. Özellikle infeksiyonlar sırasında vitamin A düzeyi azalmaktadır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile pnömoni tanısı olarak hastanemize yatırılan, 62 çocukta, vitamin A düzeyini değerlendirerek yüksek doz vitamin A desteğinin hastalığın klinik seyrine etkisini araştırdık.

Çalışmamızda, rastgele yöntemle oluşturulan vitamin A ve plasebo grubundaki olgularda ortalama serum retinol düzeyleri 36.8±19.8 ve 36.9±15.3 µg/dL; ortalama RBP düzeyleri 36.5±12.5 ve 35.4±10.2 mg/L ve ortalama β-karoten düzeyleri 156.8±65.9 ve 147.8±57.7 µg/dL olarak bulunmuştur. Bu düzeyler ve klinik skorlar yönünden iki grup arasında istatistiksel fark oluşmamıştır.

Yapılan birçok çalışmada bizim araştırmamızda uygun sonuçlar alınmıştır. Tanzanya'da yaşları 6-60 ay arası olan 687 pnömoni tanılı çocuktan, 1 yaş altına yatış ve ertesi günü eşit olarak, toplam 200.000 Ü, 1 yaş üstüne toplam 400.000 Ü vitamin A verilmiş ve pnömoninin seyrine katkısı gösterilememiştir (19). Guatemala'da 3-48 aylık 263 pnömonili çocuğa, tek doz, 1 yaş altına 100.000 Ü, 1 yaş üzerine 200.000 Ü vitamin A verilmiştir. Vitamin A desteğinin

linik bulguların kontrol altına alınması ve hospitalizasyon süresine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (20). Respiratuvar sinsityal virus (RSV) pnömonilerinde de yüksek doz vitamin A verilmesi ile yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde RSV enfeksiyonunda vitamin A düzeyi ve yüksek doz vitamin A verilmesinin etkileri araştırılmıştır. Plasebo kontrollü yapılan çalışmada yaşları 2-58 ay arası RSV enfeksiyonu tanısı ile hospitalize edilen 32 hastaya tek doz 100.000 Ü vitamin A verilmiştir. RSV enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan çocuklarda vitamin A verilmesinin faydalı bir etkisi bulunmamıştır (21).

Vietnam'da, yaşları 1-59 ay arasında, akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan 592 çocukta, 1 yaş altı çocuklara yatışta ve ertesi gün 100.000 Ü, 1 yaş üstü çocuklara yatışta ve ertesi gün 200.000 Ü vitamin A verilmiş ve ortalama yatış süresi, solunum hızı ve ateşin düşmesi açısından plasebo grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (22). Bu çalışmada ayrıca, ılımlı malnütrisyonu olan, 1 yaştan büyük ve ağır pnömonili kız olgularda vitamin A'nın hastanede yatış süresini belirgin olarak kısalttığı, buna karşın 1 yaşından küçük malnütrisyonu olmayan kızlarda vitamin A'nın hastanede kalış süresini uzattığı görülmüştür. Bu çalışmada sadece ağır malnütrisyonu olan olgular (boya göre ağırlık <%60) çalışma grubuna alınmamıştır. Bizim çalışma grubumuza malnütrisyonlu olgular alınmamıştır. Brezilya'da, 6 aylıktan 5 yaşa kadar pnömoni tanısı konmuş 472 çocuk üzerinde çalışılmış ve 1 yaş altı hastalara yatışta ve ertesi gün 100.000 Ü olmak üzere toplam 200.000 Ü, 1 yaş üstü hastalara yatışta ve ertesi gün 200.000 Ü olmak üzere toplam 400.000 Ü vitamin A verilmiştir. Yatan hastalarda her gün, ayaktan izlenen hastalarda 3. ve 11. günler; ateş, solunum hızı ve kan oksijen saturasyonu izlenmiştir. Vitamin A verilmesinin pnömoni süresine anlamlı bir etkisi görülmemiş fakat vitamin A alan grupta, ateş yüksekliği, plasebo grubuna göre daha kısa sürmüştür (23). Bizim çalışmamızda, 5. günde plasebo grubunun %19.4 ateşli, vitamin A grubunun ise yalnız %6.5'i ateşli olduğu gözlen-

miştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bresee ve ark. (24) tarafından A.B.D.'de yapılan plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada yaşları 1 ay ile 6 yaş arası RSV enfeksiyonlu 239 çocukta tek doz retinil palmitat kullanılmıştır. 6 aydan küçük hastalara 50.000 Ü, 6-11 aylık hastalara 100.000 Ü, 12 ay ve üstü hastalara ise 200.000 Ü vitamin A tek doz verilmiştir. Sonuçta plasebo ve tedavi grupları arasında fark görülmemiştir. Vitamin A grubu plasebo grubuna göre daha uzun süre hastanede kalmıştır. Bizim olgularımızın ortalama hastanede yatış süresi, plasebo grubunun 9.1 gün, vitamin A grubunun 7.5 gün olup anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı araştırmacılar, aynı çalışma protokolünü ve vitamin A destek rejimini kullanarak, RSV enfeksiyonuna maruz kalan, 180 kişi üzerinde, paralel bir çalışma yürütmüşlerdir. Tüm çalışma grubunda, hastanede kalış süresince hipokseminin gerileme zamanı ve oksijen destek gereksinimi yönünden vitamin A tedavisinin anlamlı yararı görülmemiştir. Bununla beraber vitamin A grubundan olup, kan oksijen saturasyonları %90'ın altında olanlarda takipnenin daha hızlı gerilediğini belirtmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda da 5. günde, plasebo grubunun %20'sinin, vitamin A grubunun ise sadece %6.5'inin takipnesinin olduğu gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Japonya'da kızamıklı 105 hastaya, RSV enfeksiyonu olan 96 hastaya, 100.000 Ü vitamin A uygulanmıştır. Vitamin A verilen, kızamıklı olgularda öksürük süresinin, şiddetli RSV enfeksiyonlu olgularda da wheezing ve retraksiyonların süresinin, plasebo grubuna göre, anlamlı olarak daha kısa sürdüğü görülmüştür. Yazarlar, kızamık ve şiddetli RSV enfeksiyonu olan hastalarda vitamin A kullanımının etkili olabileceğini belirtmişlerdir (26).

"Yüksek doz vitamin A desteği kızamık enfeksiyonunda belirgin yarar sağlarken, toplumdan kazanılmış pnömonilerde neden yarar sağlamaktadır?" sorusunu akla getirmektedir. Vitamin A desteğinin bu değişen etkileri kızamığın ve

pnömoninin patogenezi ve immün yanıtlarının farklı olması ile açıklanabilir. Birçok kızamık vakası çalışmalarında, kızamık dışı pnömoni çalışmalarından daha ağır vitamin A eksikliği görülmüştür. Bu nedenle, kızamık olgularında vitamin A desteğinden yarar sağlanabileceği düşünülmektedir.

Hussey ve Klein (27), yaptıkları araştırmalarda kızamıklı olgularda daha fazla vitamin A eksikliği saptanmıştır. Ankara'da Hatun ve ark. (28) tarafından 21 kızamıklı çocukta yürütülen bir çalışmada, çocukların %90.5'inde serum vitamin A düzeyleri 20 µg/dL'nin altında, %52'sinde 10 µg/dL'nin altında bulunmuştur. Bu çocukların kızamık öncesi serum vitamin A düzeyleri bilinmediği için kızamık sırasındaki düzey değişikliği hakkında kesin bir yorum yapmak mümkün değildir.

Kızamık vakalarında serum retinol düzeyinin düşmesi, prealbumin ve RBP'in azalması ile açıklanmış ve konvelesan dönemde retinolün normale dönmesi ile bu görüş desteklenmiştir. Pnömoni ve diğer bazı infeksiyon hastalıklarında da retinol düzeyinin azaldığı saptanmış ancak bu azalmanın, kızamıkta görülenden daha hafif olması, kızamığa özgü bazı mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmüştür. Kızamık virüsü, konakçıya üst solunum yollarından girdikten sonra retikuloendotelial sistemde çoğalmakta, birkaç gün sonra deriye, gastrointestinal ve respiratuar sistem epitellerine yayılmaktadır. Kızamık olgularında, vitamin A verilmesi ile hem humoral hem hücrel immünite güçlendirebilir. Çünkü, vitamin A desteği, respiratuar sistemde ve diğer sistemlerde vireminin olumsuz etkilerini azaltır (29).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi Tanzanya ve Guatemala pnömoni çalışmalarında olguların çoğu komplike olmayıp pnömoni sadece respiratuar sistemde sınırlıdır. İmmün fonksiyon, özellikle fagositoz ve kompleman aktivasyonu pnömoninin önlenmesinde önemlidir. Lokalize respiratuar infeksiyonun ağırlığını azaltmada vitamin A'nın rolü kısıtlı olsa da spesifik antikör üretimini arttırdığı için daha ağır pnömoni vakalarında vitamin A desteği koruyucu olabilir

(30). Yani bakteriyemi ile ilişkili pnömonide ve invazif vakalarda vitamin A desteği, vitamin A'nın kızamıkta vireminin neden olduğu komplikasyonlardaki rolüne benzer şekilde koruyucu olabilir. Brezilya'da yapılan pnömoni çalışmasının tüm çalışma grubunda vitamin A desteği etkisiz olsa da, şiddetli pnömonisi olan bir alt grupta belirgin bir yarar sağlanmıştır (23). Bizim çalışmamızda da pnömoni olguları, infeksiyonun sadece akciğerde sınırlı kaldığı, sistemik yayılımın görülmediği, eş zamanlı başka bir infeksiyonun ya da pnömoni komplikasyonunun gelişmediği olgulardı. Ayrıca hiçbir olguda alta yatan kronik bir hastalık yoktu.

Sonuç olarak malnütrisyonun eşlik etmediği komplike olmayan kızamık dışı pnömonilerde vitamin A düzeylerinin belirgin olarak azalmadığı ve yüksek doz vitamin A desteğine gereksinim olmadığı kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Kirkwood BR, Gove S, Rogers S, Lob-Levyt J, Arthur P, Champhell H. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review. *Bull WHO* 1995;73: 793-98.
2. Aydın A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. In: Onat T, editor. Beslenme ve Beslenme Bozuklukları. 1. baskı. İstanbul: Eksen yayınları; 1996. p.125.
3. Eastman SJ. Vitamin A: deficiency and xerophthalmia. UNICEF Press, 1988.
4. Sommer A. Vitamin A, infectious disease, and childhood mortality: a 2 solution? *J Infect Dis* 1993; 167:1003-7.
5. Stephensen CB, Franchi LM, Hernandez H, Campos M, Gilman RH, Alvarez JO. Adverse effects of high-dose vitamin A supplements in children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics* 1998;101:E3.
6. Glezen WP. Viral Pneumonia. In: Cherninc V, Kendig EL, editors. Disorders of the respiratory tract in children. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 394-402.
7. Neeld JB, Parson WN. Macro and micro methods for the determination of serum vitamin A using trifluoroacetic acid. *J Nutr* 1962;79:454-62
8. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar İstatistik ve Tıp. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1996.
9. Kjolhede C, Rosales F, Caballero B, Gadomski A. Measles and low serum vitamin A values. *J Pediatr* 1993;122:499-500.

10. Savage F, Burgess A. Vitamin A and vitamin Deficiencies. In: Nutrition for Developing Countries. 2nd ed. Oxford: Oxford University Pres; 1992. p. 255-6.
11. Solomons NW. Vitamin A and developing countries. *Int Child Health* 1995;6:33-47.
12. Sommer A. Vitamin A deficiency and consequences 3rd edition, World Health Organization, Geneva 1995.
13. Semba RD. Vitamin A, Immunity and Infection. *Clin Infect Dis* 1994;19:489-99.
14. Bates CJ. Vitamin A. *Lancet* 1995;345:31-5.
15. Basu TK, Dickersson JW. Vitamins in Human Health Disease. Oxon: CAB International, 1996;10:1040-8.
16. Underwood BA, Arthur P. The contribution of vitamin A public health. *FASEB J* 1996;10:1040-8.
17. Takagi H, Nakano K. The effect of vitamin A depletion on antigen stimulated trapping of peripheral lymphocytes in local lymph nodes of rats. *Immunology* 1983;48:123-8.
18. Marcus R, Coulston AM. Fat-soluble Vitamins. In: Gilman AG, Goodman LS, Nies AS, Taylor P, editors. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: Pergomon Pres; 1990:1553-71.
19. Wafaie WF, Roger LM, Maulidi RF. Vitamin A supplementation and severity of pneumonia in children admitted to the hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Am J Clin Nutr* 1998;68:187-92.
20. Kjolhede CL, Chew FJ, Gadowski AM, Marroquin DP. Clinical trial of vitamin A treatment for lower respiratory tract infections. *J Pediatr* 1995;126: 807-12.
21. Quinlan KP, Hayani KC. Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. Serum levels and supplementation trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150: 25-30.
22. Si NV, Grytter C, Vy NNT, Bich LTN, Pedersen FK. High dose vitamin A supplementation in course of pneumonia in Vietnamese children. *Acta Paediatr* 1997;86:1052-5.
23. Nacul LC, Kirkwood BR, Arthur P, Morris SS, Magalhaes M, Fink MCDS. Randomised, double blind, placebo controlled clinical trial of efficacy of vitamin A treatment in non-measles childhood pneumonia. *Br Med J* 1997;315:505-10.
24. Bresee JS, Fisher M, Dowell SF, Johnston BD, Biggs VM, Levine RS, et al. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multi-center trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:777-82.
25. Dowell SF, Papic Z, Bresee JS, Larranaga C, Mendez M, Sdwell AL, et al. Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: randomised, double blind, placebo controlled trial in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:782-6.
26. Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, Suzuki H. The efficacy of oral vitamin A supplementation for measles and respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Kansenshogaku Zasshi* 1999;73:104-9.
27. Husset GD, Klein M. A randomised, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990;323:160-4.
28. Hatun Ş, Teziç T, Kunak B. Vitamin A levels of children with measles in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1995;37:182-7.
29. Griffin DE. Immune response during measles infection. In: Meulen V, Billeter MA, editors. Measles virus. Berlin: Springer-Verlag; 1995:117-34.
30. Pasatiempo AM, Bowman TA, Taylor CE, Ross AC. Vitamin A depletion and repletion: effects on antibody response to capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*, type 3 (SSS-3). *Am J Clin Nutr* 1989;49:501-10.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Emre ÇEÇEN  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, İzmir  
Tel: 0 232 412 36 87  
e-posta: emre.cecen@deu.edu.tr

---