

Güncel Mikrobiyoloji Çalışmaları

Editör
Özlem GENÇ

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-641-9

Kitap Adı

Güncel Mikrobiyoloji Çalışmaları

Editör

Özlem GENÇ

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

25465

Baskı ve Cilt

Bizim Dijital Matbaa

Bisac Code

MED052000

DOI

10.37609/akya.1118

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 1000 kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan “**Bilimsel Araştırmalar Kitabı**” serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.



İÇİNDEKİLER

1	Necip Fazıl Şehir Hastanesinde Çeşitli Kültürlerden İzole Edilen Enterokoklarda Antibiyotik Direnci	1
	<i>Ahmet ÇALIŞKAN</i>	
2	Günümüzdeki ve Gelecekteki Sepsis Biyobelirteçleri	11
	<i>Çiğdem ARABACI</i>	
3	Streptokoklar.....	29
	<i>Çiğdem ARABACI</i>	
4	Anne Sütü Mikrobiyotası ve Saklama Koşullarının Mikrobiyota Üzerine Etkileri.....	53
	<i>Meryem ÇOLAK</i>	
5	D Vitamini ve Üriner Sistem Enfeksiyonları Arasındaki İlişki.....	77
	<i>Özlem GENÇ</i>	

Bölüm 1

NECİP FAZIL ŞEHİR HASTANESİNDE ÇEŞİTLİ KÜLTÜRLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Ahmet ÇALIŞKAN¹

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem florasında bulunan enterokoklar son zamanlarda önemli nozokomiyal patojen haline gelmişlerdir. Enterokoklar, üriner sistem enfeksiyonlarına (ÜSE) batın içi enfeksiyonlara, pelvik enfeksiyonlara, cerrahi alan enfeksiyonlarına, bakteriyemiye, yenidoğan sepsisine ve nadiren de menenjitte yol açarlar (1,2). Enterokoklar; hastane kaynaklı ÜSE ve yara yeri enfeksiyonlarında ikinci, bakteriyemilerde ise üçüncü sıklıkta izole edilen etken olarak bildirilmektedir (3). Enterokoklarla ilgili önemli bir diğer sorun da yapısal ve genetik madde aktarım yoluyla kazandıkları antibiyotik direncidir. Özellikle 1980’li yılların sonunda glikopeptid direncinin ortaya çıkmasıyla, tedavi seçenekleri önemli ölçüde kısıtlanmıştır. Tedavide vankomisin kullanımı, vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyon ve enfeksiyonlarının ortaya çıkmasında en belirgin etkindir. Vankomisin, bağırsak florasında bulunan gram pozitif bakterilerin üremesini inhibe ederek, VRE izolatlarının üremeleri için avantaj sağlamaktadır (4). Diğer risk faktörleri malignite, immün yetmezlik, nötropeni, karın içi cerrahi, gastrointestinal koloni-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD,
ahmetsuna@msn.com

KAYNAKLAR

1. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4462-4468.
2. Sood S, Malhotra M, Das BK and Kapil A. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res.* 2008;128:111-121.
3. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology.* 2009;155:1749-1757.
4. Cömert F, Külah C, Eroğlu Ö, Aktaş E. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen enterokok izolatlarının üç yıllık değerlendirmesi. *Flora Derg.* 2007;12(2):98-102.
5. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*, *FEMS Microbiol Lett.* 1992(2);72:195-198.
6. Menteş Ö, Balcı İ. Yoğun bakım ve onkoloji hematoloji hastalarında gastrointestinal sistemde kolonize olan enterokok türleri ve vankomisine direnç profilleri. *Mikrobiyol Bül* 2007;41: 585-589.
7. Torun A. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2012-2015 yılları arasında görülen vankomisin dirençli enterokokların dağılımı ve irdelenmesi (tez). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017. Konya (<http://acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/6156> adresinden ulaşılmıştır)
8. Giridhara Upadhyaya P, Ravikumar K and Umopathy B. Review of virulence factors of enterococcus: an emerging nosocomial pathogen. *Indian J Med Microbiol.* 2009;27(4):301-305.
9. Şentürk G, Erdem I, Yüksel S, ve ark. Entero koklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci. *Klinik Derg.* 2003;16 (3):113-117.
10. O'Driscoll T, Crank, CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist.* 2015;8, 217-230.
11. Aktepe OC, Aşık G, Çiftçi İH ve Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011;41(2):86-90.
12. Ödemiş İ, Köse Ş, Ersan G, ve ark. Hastanede yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2018;75(4):345-352.
13. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/duyurular/997-ulusal-saglik-hizmeti-iliskili-enfeksiyonlar-surveyans-agı-etken-dağılımı-ve-antibiyotik-direnç-raporu-2017.html> (erişim tarihi 26.05.2019).
14. Young S, Nayak B, Sun S, et al. Vancomycin-resistant enterococci and bacterial community structure following a sewage spill into an aquatic environment. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(18):5653-5660.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: US Department of Health and Hu-

- man Services, 2013. Available at <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
16. Chiang HY, Perencevich EN, Nair R, et al. Incidence and outcomes associated with infections caused by vancomycin-resistant enterococci in the United States: systematic literature review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(2): 203-215.
 17. Zhanel GG, Adam HJ, Baxter MR, et al. Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals results of the CANWARD 2007–2011 study. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(Suppl1):i7–i22.
 18. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARS-Net Results; 2015. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/health-topics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx. Accessed May 30, 2019.
 19. World Health Organization: Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2016 p80. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/antimicrobialresistance/publications/2016/central-asian-and-easterneurope-an-surveillance-of-antimicrobialresistance.-annual-report-2016>. Accessed 15.10.2018).
 20. Türk-Dağı H, Arslan U, Tuncer Eİ. Kan kültürlerinden izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011;41(3): 103-106.
 21. Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankara Derg.* 2011;25(4):256-262.

Bölüm 2

GÜNÜMÜZDEKİ VE GELECEKTEKİ SEPSİS BİYOBELİRTEÇLERİ

Çiğdem ARABACI¹

GİRİŞ

Sepsis, sistemik enflamasyonla karakterize vücudun bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyona immünolojik cevabıdır (1). Septik yanıt; enflamatuvar ve antienflamatuvar süreçleri, humoral ve hücrel reaksiyonları ve dolaşım anormalliklerini içeren karmaşık bir olaylar zinciridir (2,3). Sepsis teşhisi, hastanın semptomları, radyolojik incelemeler, biyobelirteçlerin araştırılması ve enfeksiyondan sorumlu olan mikroorganizmanın tanımlanması gibi laboratuvar testleri ile birleştirilen klinik bulgulara dayanarak konur. Sepsis vakalarında, teşhis ve tedavinin belirlenmesi çok önemlidir. Teşhisteki gecikme ve yanlış antibiyotik tedavisi hastaların sağ kalım oranını etkiler. Sepsisin erken teşhisi ise uygun antibiyotik rejimlerinin hızlı bir şekilde uygulanmasını ve yetersiz tanı ve terapötik müdahalelerin önlenmesini sağlar (4).

Biyobelirteçler, biyolojik ve patolojik süreçleri değerlendirebilen, kan ve vücut sıvılarında ölçülebilir miktarda bulunan moleküllerdir. Sepsis tanısında kullanılan biyobelirteçler erken tanı, risk sınıflandırma, değerlendirme ve prognoz tahmininde rol oynayabilirler (5,6). Bu değerlendirmeler uygun bir tedavi oluşturmak ve hastayı iyileştirmek için kritik bir öneme sahiptir. İdeal bir biyobelirteçte aranan özellikler ise; biyokimyasal olarak stabil

¹ Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
cigdem.arabaci@okmeydani.gov.tr

lecek biyobelirteçlerin bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin tanı, tedavi ve prognoz takibinde kullanımı için gelecekte yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001 29(7):1303-13 10.
2. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-1 50.
3. Gullo A, Bianco N, Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. *Crit Care Clin.* 2006; 22(3):489-501.
4. World Health Organization - <https://www.who.int/sepsis/en/>.
5. Definitions Working Group Bethesda. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69 (3):89-95.
6. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2290-2298.
7. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14 (1):R15.
8. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 34(6):1589-15 96.
9. Zambon M, Ceola M, Almeida-de- Castro R, et al. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care.* 2008;23(4):455-4 60.
10. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* 2011;27 (2):241-251.
11. Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28 (4):977-983.
12. Selberg O, Hecker H, Martin M, et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med.* 2000;28 (8):2793-2798.
13. Suprin E, Camus C, Gacouin A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med.* 2000;26 (9):1232-1238.
14. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008;36 (3):213-219.
15. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341 (8844):515-518.
16. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, et al. Procalcitonin-guided algorithm

- ms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010;38 (11):2229– 2241.
17. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36 (4):1330–1349.
 18. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32(3):469–472.
 19. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28 (9):1220–1225.
 20. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock.* 2005;23 (6):488–493.
 21. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993;103 (2):565–575.
 22. Qiu P, Cui X, Barochia A, et al. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20 (11):1555–15 64.
 23. Ramírez P, Ferrer M, Gimeno R, et al. Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: a preliminary study. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1691–169 5.
 24. Spyridaki A, Raftogiannis M, Antonopoulou A, et al. Effect of clarithromycin in inflammatory markers of patients with ventilator- associated pneumonia and sepsis caused by Gram-negative bacteria: results from a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3819–38 25.
 25. Jerala R. Structural biology of the LPS recognition. *Int J Med Microbiol* 2007;297 (5):353–363.
 26. Choi JH, Shin WS. Pathogenesis of sepsis and concepts of immunotherapy. *Korean J Infect Dis.* 2000;32 (2):148–157.
 27. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, et al. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology.* 2005;146 (6):2699–2708.
 28. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000;21 (2):138–167.
 29. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9 (6):R816–R824.
 30. Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in

- feb- rile patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2013;56 (7):943– 950.
31. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, et al. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and pro- ADM in a single determination on ICU admission. Intensive Care Med. 2013;39 (11):1945–1952.
 32. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2005;33 (3):564–573.
 33. Hatada T, Wada H, Nobori T, et al. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2005;94 (5):975–979.
 34. Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. Intensive Care Med. 2007;33 (8):1347– 1353.
 35. Petrovsky N, Socha L, Silva D, et al. Macrophage migration inhibitory factor exhibits a pronounced circadian rhythm relevant to its role as a glucocorticoid counter-regulator. Immunol Cell Biol. 2003;81 (2):137–143.
 36. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. Nat Med. 2000;6 (2):164–170.
 37. Bozza FA, Gomes RN, Japiassú AM, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. Shock. 2004;22 (4):309–313.
 38. Corina Seeger et al. Acute care testing handbook 2014 (alt text for link: “Get the free ebook on acute care testing by Radiometer”)
 39. Andersen WL, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. Mayo Clin Proc. 2013;88(10):1127–1140.
 40. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41(2): 580-637.
 41. Henriques, GMOM. (2013). The endothelin system. Hiroaki Matsuno (Ed.). In Innovative rheumatology. London: IntechOpen. DOI: 10.5772/53738.
 42. Kayaalp, O. (2012). Otakoidler. Oğuz Kayaalp (Ed.) Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji içinde. (13.baskı, s.130-135). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi.
 43. Ehrenreich H, Burd PR, Rottem M, et al. Endothelins belong to the assortment of mast cell-derived and mast cell-bound cytokines. New Biol. 1992;4 (2):147-156.
 44. Suzuki T, Kumazaki T, Mitsui Y. Endothelin-1 is produced and secreted by neonatal rat cardiac myocytes in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 1993;191 (3):823-830.
 45. Weitzberg E, Lundberg JM, Rudehill A. Elevated plasma levels of endothelin in patients with sepsis syndrome. Circ Shock. 1991;33 (4):222- 227.
 46. Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, et al. Role of biomarkers in the manage-

- ment of antibiotic therapy: an expert panel review: I – currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 2013; 3 (1):22.
47. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, et al. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(6):504-507.
 48. Hoffmann JJ. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem Med*. 2011;21(3):282-90.
 49. Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, et al. CD64 index provides simple and pre- dictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):3914–3919.
 50. David S, Kümpers P, Van Slyke P, et al. Mending leaky blood vessels: the angiopoietin-Tie2 pathway in sepsis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(1):2–6.
 51. Ricciuto DR, Dos Santos CC, Hawkes M, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med* 2011;39(4):702–710.
 52. Nemeth E, Ganz T. Ganz, The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2–3): 78-86.
 53. Yapakcı E, Tarcan A, Celik B, et al. Serum pro-hepcidin levels in term and preterm newborns with sepsis. *Pediatr Int*. 2009; 51(2): 289-292.
 54. Wu TW, Tabangin M, Kusano R, et al. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr*. 2013;162(1); 67-71.
 55. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. 2012;57(3):332–336.
 56. Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186 (1):65–71.
 57. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37 (1):96–104.
 58. LaRosa SP, Opal SM. Biomarkers: the future. *Crit Care Clin*. 2011;27:407–19.
 59. Johnson SB, Lissauer M, Bochicchio GV, et al. Gene expression profiles differentiate between sterile SIRS and early sepsis. *Ann Surg*. 2007;245(4):611–21.
 60. Schneider CP, Angele MK, Hartl WH. Activated partial thromboplastin time waveform analysis as specific sepsis marker in cardiopulmonary bypass surgery. *Crit Care*. 2010;14(1):104.
 61. Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Crit Care*. 2009;13(6):R180.

Bölüm 3

STREPTOKOKLAR

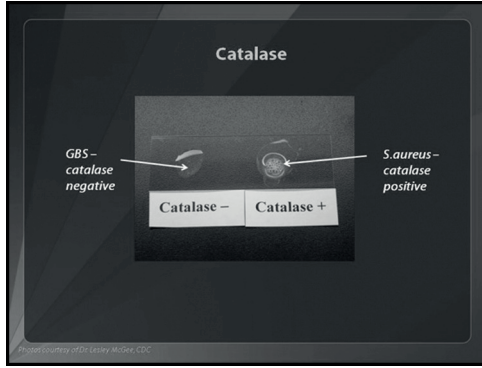
Çiğdem ARABACI¹

GİRİŞ

Bugüne kadar saptanmış Streptococcus cinsi içerisinde 100 den fazla tür tanımlanmıştır. Özellikle gelişen yeni nesil sekanslama teknolojileri sayesinde bu sayının daha da artması muhtemeldir. Son 5 yılda, çoğu memelilerin oral kavite ve gastrointestinal sisteminden olmak üzere 10'dan fazla yeni tür bulunmuştur. Streptokoklar invaziv enfeksiyonlara neden olma potansiyeline sahiptir. Bu tür invaziv enfeksiyonların birçoğu halk sağlığı açısından büyük öneme sahiptir (1). Vücudun normal florasında bulunabildikleri gibi saprofit olarak süt ve süt ürünleri gibi gıda maddelerinde de bulunabilirler (2).

Streptokoklar, büyük ve heterojen bir gruptur. Tipik olarak zincir veya ikili dizilim gösteren gram pozitif koklardır. Stafilokoklardan farklı olarak katalaz reaksiyonları negatiftir. Türlerin pek çoğu fakültatif anaeroptur. Tıbbi önemi olan streptokoklar; sporsuz ve hareketsizdir, bazıları da polisakkarit ya da hyaluronik asit yapıda kapsül taşır (3). Besiyerine kan, serum gibi zenginleştirici maddelerin eklenmesi üremeyi kolaylaştırır. Çoğu katı besiyerlerinde 1-2 mm çapında disk benzeri koloniler oluşturur. Streptokok cinsi içinde yer alan türlerin sınıflandırılmasında; hücre duvarının serolojik özelliği ya da kapsüler antijenlerinin varlığı, koloni morfolojisi ve kanlı agar besiyerinde hemoliz oluş-

¹ Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
cigdem.arabaci@okmeydani.gov.tr



Şekil 12. Kanlı agar plağında uygulanmış katalaz testi görüntüsü (<https://www.cdc.gov/groupbstrep/lab/lab-photos.html> adresinden yüklenmiştir.)

Sonuç olarak; streptokoklar, doğada oldukça yaygın olan; vücudun normal florasında bulunabilen ve patojen olanları insan ve hayvanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen, Gram pozitif, katalaz negatif, hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerop, glikozu heksozdifosfat yolu ile fermente ederek laktik asit oluşturan mikroorganizmalardır. Klinikte streptokok türlerinin, ayır edici özelliklerinin ve tedavilerinin bilinmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374 (9693):893–902.
2. Mikrobiyoloji.org-Streptokoklar. (<http://www.mikrobiyoloji.org/genelpdf/943101210.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
3. Patterson, MJ. (1996). *Streptococcus*. Baron S (Ed.). In *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. (Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7611/>)
4. Dolapçı İ. Streptokoklar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2016–2017 Dönem 2 sunumu. ([acikarsiv.ankara.edu.tr > browse > Streptokoklar 07.10.2016.pdf](http://acikarsiv.ankara.edu.tr/browse/Streptokoklar/07.10.2016.pdf) adresinden ulaşılmıştır)
5. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med*. 1933;57 (4):571–95.

6. Fox A. Microbiology and immunology On-Line. Bacteriology – Chapter twelve Streptococci groups A, B, D and Others Enterococcus faecalis (<https://www.microbiologybook.org/fox/streptococci.htm> adresinden ulaşılmıştır).
7. Lewinson, W. (2018). Gram pozitif koklar. 15.bölüm. Şener B, Esen B (Çeviri Eds.).Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji kitabı içinde (s.109-128). New York: McGraw Hill.
8. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections, Clin Microbiol Rev. 2000;13(3):470-511.
9. Cohen-Poradosu R, Kasper DL“Group A streptococcus epidemiology and vaccine implications.” Clin Infect Dis. 2007;45(7):863–865.
10. Murray PR, Rosental KS, Pfaller MA. (2013). Streptococcus and Enterococcus Chapter 19. In Medical Microbiology (7.ed). (pp.188-208). Philadelphia: Elsevier.
11. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S. (2012). Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri enfeksiyonları (2.baskı). Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara.
12. Edmond KM , Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379 (9815):547–556.
13. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al.“Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep. 2002;51(RR-11):1-22.
14. Harman R, İnan D, Öztürk F, et al. Yetişkin bir hastada *Streptococcus agalactiae* menenjit. ANKEM Derg. 2004;18(4):234-236.
15. Centers for Disease Control and Prevention. [Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease]. MMWR 2010;59(No. RR-10):1-32.
16. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. Pediatrics. 2000;105(1 Pt 1):21-26.
17. Shen X, Lagergard T, Yang Y, et al. Systemic and mucosal immune responses in mice after mucosal immunization with group B streptococcus type III capsular polysaccharide-cholera toxin B subunit conjugate vaccine. Infect. Immun. 2000;68(10):5749-5755.
18. Parks T, Barrett L, Jones N. Invasive streptococcal disease: a review for clinicians. Br Med Bull. 2015;115(1):77–89
19. Petti C, Stratton CW. (2015). Streptococcus aginosus group. Bennett JE, Dolin R, Blazer MJ (Eds). In Principle and Practice of Infectious Disease (8.ed). (p. 2362). New York: Churchill Livingston.
20. Kawamura Y, Hou XG, Sultana F, et al. Determination of 16S rRNA sequences of *Streptococcus mitis* and *Streptococcus gordonii* and phylogenetic relationships among members of the genus Streptococcus. Int J Syst Bacteriol. 1995;45(2):406-408.
21. Gürol Y, Berkiten R, Georgopoulos A. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının serotiplendirilmesi. ANKEM Derg. 2004;18(4):213-215.

22. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature Changes. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4):613–630.
23. Dekker JP, Lau AF An update on the *Streptococcus bovis* Group: Classification, identification, and disease associations. J Clin Microbiol. 2016;54(7), 1694–1699.
24. Öcal D, Gürbüz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* suşlarının in-vitro daptomisin ve linezolid duyarlılık profilleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2017;47(3):125-130
25. Pottinger P, Reller LB, Ryan KJ. (2004). Streptococci and Enterococci Chapter 25. Ryan KJ, Ray CG (Eds.) In Sherris Medical Microbiology (4.ed. (pp.294-5). Nex York: McGraw Hill.
26. Murray BE. “The life and times of the Enterococcus.” Clin Microbiol Rev. 1990;3(1):46–65.
27. Huycke MM, Spiegel CA, Gilmore MS. “Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*.” Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(8):1626–34.
28. Başarı F. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotiklere dirençlerinin araştırılması, Mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarı. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007.(http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/mikrobiyoloji/dr_fesem_basari.pdf adresinden ulaşılmıştır)
29. Erdinç F, Çevik M.A, Kınıklı S, ve ark. Boğaz kültürlerinde üreyen A grubu beta hemolitik streptokokların tanısında basitrasın ve PYR Testleri, Flora Dergisi. 1997;3:176-182.

Bölüm 4

ANNE SÜTÜ MİKROBİYOTASI VE SAKLAMA KOŞULLARININ MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİLERİ

Meryem ÇOLAK¹

GİRİŞ

Anne sütü, besleyiciliği ve immünolojik özellikleri ile yenidoğanın sağlıklı büyümesi ve gelişmesi için çok önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bebeğin ilk altı ay sadece anne sütü alması, en az iki yıla kadar da emzirmeye devam edilmesi doğal beslenme olarak değerlendirilmekte ve önerilmektedir (1).

Anne sütü, büyüme ve gelişmenin sağlıklı ilerlemesi için beslenmede en iyi seçenektir. Karbonhidrat, nükleotid, yağ asidi, immünglobulin, sitokin, lizozim, laktoferrin, poliamin, immün hücre ve immün düzenleyici maddeleri içermesiyle birlikte içerdiği mikroorganizmalar ile bebek barsağı için sürekli bir mikrobiyota kaynağıdır. Sağlıklı anne sütü yaklaşık 10^9 koloni/ml mikroorganizma içermektedir. Anne sütünde potansiyel probiyotik özelliği olan *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum* gibi bakterilerin yanında bazı *Bifidobacterium* türleri de bulunmaktadır. Anne sütünden izole edilen *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri bebeklerde birçok metabolik olayın gerçekleşmesinde etkilidir ve yenidoğan barsağında özel ve sağlıklı mikrobiyota oluşmasına katkısı vardır (2).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, meryemcolak@karabuk.edu.tr

rin sağlığının korunması ve devam ettirilmesi açısından önemli bir fırsattır. Bankalardaki süt ile beslenen bebeklerde nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis, gıda intoleransı görülme sıklığının düşük olduğu ve taburculuk süresinin kısaldığı saptanmıştır (28). Ekşioğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadınların %58,4'ünün anne sütü bankalarının hiç duymadığı, bilgi sahibi olanlarında çok az bir oranının bilgi kaynağı olarak sağlık personeli belirttiği saptanmıştır. Kadınların %38,4'ü anne sütü bankasının doğru bulmadığını, sebep olarak da %75,4'ünün süt kardeşi ile evlenme durumunu, %16,9'unun hastalık bulaşma riskini göstermişlerdir (11). Avustralya' da ebe, hemşire ve doktorların anne sütü bankaları hakkındaki görüş ve uygulamalarını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ebe ve hemşirelerin çok büyük bir kısmının, doktorların 1/3'ünün anne sütü bağışının önemli olduğunu belirttikleri bulunmuştur. Aynı çalışmada ebe ve hemşirelerin %71'inin, doktorların ise %52,2'sinin anne sütü bankalarının kurulmasına olumlu baktıkları saptanmıştır (29). Türkiye' de anne sütü bankası bulunmamakla birlikte konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, anne sütü saklama koşulları, anne sütü mikrobiyotası

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü (2005). Innocenti Bildirgesi. (25/04/2019 tarihinde <https://www.unicef.org/programme/breastfeeding/innocenti.htm> adresinden ulaşılmıştır).
2. Heikkilä MP, Saris PEJ. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. J Appl Microbiol. 2003(3);95:471-478. Doi:10.1046/j.1365-2672.2003.02002.x
3. Çan-G, Topbaş-M. Anne sütünün saklanması. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2007;6(5):375-379.
4. Takci S, Gulmez D, Yigit S. Container type and bactericidal activity of human milk during refrigerated storage. J Hum Lact. 2013;29(3):406-411. Doi: 10.1177/0890334413480272.
5. Chang YC, Chen CH, Lin MC. The macronutrients in human milk change after storage in various containers. Pediatr Neonatol. 2012; 53(3):205-209.

- Doi: 10.1016/j.pedneo.2012.04.009
6. Ankrah NA, Appiah-Oppong R, Dzokoto C. Human breast milk storage and the glutathione content. *J Trop Pediatrics*. 2000;46(2):111-113. Doi: 10.1093/tropej/46.2.111.
 7. Lawrence RA. Storage of human milk and influence of procedures on immunological of human milk. *Acta Paediatr*. 1999;88(430):14-18.
 8. Slutzah M, Codipilly CN, Potak D, et al. Refrigerator storage of expressed human milk in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2010;156(1):26-28. Doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.023
 9. Şahin G. (2008). Emziren Annelerin Emzirme ile İlgili Bilgi, Uygulama ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul. http://www.istanbulsağlik.gov.tr/w/tez/pdf/aile_hekimligi/dr_guler_sahin.pdf adersinden ulaşılmıştır)
 10. Eryılmaz G. (2008). Laktasyon ve Emzirme. (1. Baskı). İstanbul: Bedray Baskı Yayıncılık.
 11. Ekşioğlu A, Yeşil Y, Turfan EÇ. Annelerin süt bankası hakkındaki görüşleri: İzmir örneği. *Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(2):83-89. Doi: 10.5152/tpa.2015.2406.
 12. Dünya Sağlık Örgütü. Emzirme. (20/04/2019 tarihinde https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/ adresinden ulaşılmıştır).
 13. Gür E. Anne sütü ile beslenme. *Türk Pediatri Ars*. 2007;42(1):11-15.
 14. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, et al. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(6):400-405. Doi: 10.1016/j.siny.2016.05.003
 15. Collado MC, Delgado S, Maldonado A, et al. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real time PCR. *Lett App Microbiol*. 2016;48(5):523-528. Doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02567.x
 16. Boix-Amoros A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients and human cells during lactation. *Front Microbiol*. 2016;7:492. Doi: 10.3389/fmicb.2016.00492
 17. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, et al. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014;34(8):599-605. Doi: 10.1038/jp.2014.47
 18. Stiles ME, Holzapfel WH. Lactic acid bacteria of foods and their current taxonomy. *Int J Food Microbiol*. 1997;36(1):1-29.
 19. Solis G, Reyes-Gavilan CG, Fernandez N, et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and Bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307-310. Doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004
 20. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754-758.
 21. Bode L, McGuire M, Rodriguez JM, et al. It's alive: microbes and cells in

- human milk and their potential benefits to mother and infan Adv Nutr. t. 2014;5(5):571-573. Doi: 10.3945/an.114.006643
22. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016). Anne Sütü ve Emzirme Eğitim Rehberi (20/04/2019 tarihinde <https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/136,anne-sutu-ve-emzirme-egitim-rehberipdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).
 23. Hamosh M, Ellis LA, Pollock DR, et al. Breastfeeding and The working mother: Effect of time and temperature of short- term storage on proteolysis and bacterial growth in milk. Pediatrics. 1996;97(4):492-498.
 24. Pardou A, Serruys E, Mascart-Lemone F, et al. Human Milk banking: Influence of storage processes and of bacterial contamination on some milk constituents. Biol Neonate. 1994;65(5):302-309.
 25. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. Plos One. 2011;6(6):e21313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>.
 26. Erenel AŞ, Toprak FÜ, Gölbaşı. Z, ve ark. Sağlık personelinin anne sütü bankalarına ilişkin bilgi ve görüşlerinin belirlenmesine yönelik çok merkezli bir çalışma. Gazi Medical Journal. 2017;28,107-111.
 27. Gürol A, Özkan H, Çelebioğlu A. Turkish women's knowledge and views regarding mothers milk banking. Collegian. 2013;21(3):239-244. <https://doi.org/10.1016/j.colegn.2013.05.002>.
 28. Mckenzie C, Javanparast S, Newman L. Mother's knowledge of and attitudes toward human milk banking in South Australia: A qualitative study. J Hum Lact. 2013;29(2):222-229. Doi: 10.1177/0890334413481106.
 29. Lam EY, Kecskes Z, Abdel-Latif ME. Breast milk banking: current opinion and practice in Australian neonatal intensive care units. J Paediatr Child H. 2012;48(9):833-839. Doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02530.x.

Bölüm 5

D VİTAMİNİ VE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Özlem GENÇ¹
Özben Özden IŞIKLAR²

GİRİŞ

D vitamini hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır. Uygun genleri stimüle ederek hücreler arası fiziksel bağlantıları güçlendirir, epitel hücrelerinde katelisin ve defensin gibi antimikrobiyal proteinlerin üretiminin artmasını sağlar ve makrofajlarda oksidatif patlama potansiyelini artırır (1,2). Bir çok enfeksiyon türü ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki, gerek hayvan deneyleri, gerekse klinik çalışmalar ile araştırılmıştır. Yoğun bakımda yatan sepsisli hastaların izlendiği çok merkezli bir çalışmada 25-hidroksi-vitamin D [25(OH)D] düzeyi düşüklüğü (<15 ng/ml) ile hastaların yaşam süreleri arasında doğrudan bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda daha fazla kan kültürü pozitifliğinin olduğu belirtilmiştir (3). Birçok enfeksiyon çeşidi ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki benzer çalışmalarda da araştırılmış ve özellikle tüberkülozda, D vitamini replasmanının akciğer doku hasarını azalttığı bildirilmiştir (4).

Son yıllarda vitamin D düzeyi ile üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) arasındaki ilişki, bazı çalışmaların konusu olmuştur. Bu

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Grup 1’de 447 hasta, Grup 2’de 889 hasta değerlendirilmiştir. Grup 1’de 119 hastada (%26,72), grup 2’de 399 hastada (%44,88) idrar kültüründe üreme tespit edilmiştir ($p<0,05$). Her iki grupta da üreme saptanan ile üreme olmayan hastalarda 25(OH)D ortalaması farklı değildir. D vitamini grupları ile üreme oranları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Hem kadın hem de erkek hastalarda; 25(OH)D ortalaması ve ayrıca üreme saptanan ve saptanmayanlardaki 25(OH)D ortalaması açısından fark bulunmamıştır. Kadın ve erkeklerde; D vitamini grupları ile üreme oranları arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Hastalarda hipovitaminoz [25(OH)D<30 ng/ml] değerlendirildiğinde, bu değer in altında veya üstündeki değere sahip hastalarda üreme oranı açısından fark tespit edilmemiştir. Sadece Grup 1’de 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml üzerinde olanlarda daha fazla üreme oranı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Çalışmamızda D vitamini yetersizliği ve eksikliği ile ÜSE arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak poliklinik hastalarında 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml üzerinde olanlarda 25(OH)D düzeyi <30 ng/ml olanlara göre daha fazla üreme oranı tespit edilmiştir. D vitamini ile ÜSE ilişkisini araştırmak üzere prospektif olgu-kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: 25-hidroksi vitamin D, Üriner sistem enfeksiyonu, Erişkinler

KAYNAKLAR

1. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009; 15(5): 438-49. DOI: 10.4158/EP09101.0RR.
2. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implication of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55(1): 96-108. DOI: 10.1002/mnfr.201000174.
3. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25 hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med.* 2011; 39(4): 671-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206ccdf.

4. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, et al. α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunology*. 2009; 127(4): 539-48. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.03024.x.
5. Ovunc Hacıhamdioglu D, Altun D, Hacıhamdioglu B, et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D level and urine cathelicidin in children with a urinary tract infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8(3): 325-9. DOI: 10.4274/jcrpe.2563.
6. Georgieva V, Kamolvit W, Herthelius M, et al. Association between vitamin D, antimicrobial peptides and urinary tract infection in infants and young children. *Acta Paediatr*. 2019; 108(3): 551-6. DOI: 10.1111/apa.14499.
7. Yang J, Chen G, Wang D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(27): e4137. DOI: 10.1097/MD.0000000000004137.
8. Shalaby SA, Handoka NM, Amin RE. Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children. *Arch Med Sci*. 2018; 14(1): 115-21. DOI: 10.5114/aoms.2016.63262.
9. Mahyar A, Ayazi P, Safari S, et al. Association between vitamin D and urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr*. 2018; 61(3): 90-4. DOI: 10.3345/kjp.2018.61.3.90.
10. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Prevention of urinary tract infections with vitamin D supplementation 20,000 IU per week for five years. Results from an RCT including 511 subjects. *Infect Dis (Lond)*. 2016; 48(11-12): 823-8. DOI: 10.1080/23744235.2016.1201853.
11. Merrikhi A, Ziaei E, Shahsanai A, et al. Is vitamin D supplementation effective in prevention of recurrent urinary tract infections in the pediatrics? A randomized triple-masked controlled trial. *Adv Biomed Res*. 2018; 7: 150. DOI: 10.4103/abr.abr_149_18.
12. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Pandemic era: Vitamin D deficiency and insufficiency. *Turk J Osteoporos*. 2014; 20(2): 71-4. DOI: 10.4274/tod.94830.
13. Tekin M, Konca C, Celik V, et al. The association between vitamin D levels and urinary tract infection in children. *Horm Res Paediatr*. 2015; 83(3): 198-203. DOI: 10.1159/000370046.
14. Deng QF, Chu H, Wen Z and Cao YS. Vitamin D and urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019; 49(1):134-42.
15. Nseir W, Taha M, Nemarny H and Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis*. 2013; 17(12): e1121-4. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.06.007.
16. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Thomson U, Zijdeveld-Voshart MS, et al. Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0121302. DOI: 10.1371/journal.pone.0121302.

17. Katikaneni R, Ponnappakkam T, Ponnappakkam A and Gensure R. Breast feeding does not protect against urinary tract infection in the first 3 months of life, but vitamin D supplementation increases the risk by 76%. Clin Pediatr (Phila). 2009; 48(7): 750-5. DOI: 10.1177/0009922809332588.