

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN TOPLUM
KÖKENLİ PNÖMONİ VAKALARINDA KLİNİK
ŞİDDETİN PRO-ADRENOMEDULLİN VE IL-1 β DÜZEYİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. M. Furkan KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ

Samsun 2015

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN TOPLUM
KÖKENLİ PNÖMONİ VAKALARINDA KLİNİK
ŞİDDETİN PRO-ADRENOMEDULLİN VE IL-1 β DÜZEYİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. M. Furkan KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Ahmet GÜZEL

Bu tez Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmiştir.
PROJE NO: 1904.14.020

Samsun 2015

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Güzel'e

Tez çalışmamın her aşamasında bir abi edasıyla bilgisini, sevgisini ve umutlarını benden esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Mehmet Açıkgöz'e,

İyi ve kötü günümde yanımda olmaya çalışan, özellikle başasistanlık yaptığım dönemde medikal ve paramedikal anlamda bilgi ve tecrübelerini paylaşıp desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne,

Özellikle tezimin materyal toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyenler olmak üzere asistanlık sürem boyunca emeğimi paylaştığım hekim arkadaşlarıma,

Tezimin biyokimyasal değerlendirmelerinde desteğini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Okuyucu ve Biyokimya Anabilim Dalı Asistanları'na,

Tezimin istatistiki verilerinin değerlendirilmesi aşamasında yardımlarını gördüğüm Dr. Emin Reçber ve Dr. Yusuf Güney'e,

Doğduğum günden itibaren doktor olmam için hayal kuran, bana çabalamayı, özveriyi ve en önemlisi hayatı öğreten fakat çok erken aramızdan ayrılan merhum ANNEME,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen BABAMA, KARDEŞİME ve yakınlarıma,

Hayatıma girdiği andan itibaren bana her konuda destek olan, neşesini ve sevgisini esirgemeyen EŞİM Merve KORKMAZ'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Şubat 2015

M. Furkan Korkmaz

ÖZET

Giriş ve amaç: Çocuklarda toplum kökenli pnömoni (TKP) özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu nedenle pnömoni varlığını tespit etmek ve şiddetini belirlemek klinisyenler için oldukça önemlidir. Bu amaçla son yıllarda özellikle erişkin hastalarda yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır. Bu yeni biyobelirteçlerden pro-adrenomedullin (**pro-ADM**) ve interlökin-1 β (**IL-1 β**)'nın çocuklarda TKP için prognostik potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı TKP hastası çocuklarda pro-ADM ve IL-1 β seviyeleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu çalışma 66 TKP hastası ve 32 sağlıklı çocuk ile prospektif olarak yürütülmüş gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundan elde edilen kan örneklerinde; tam kan sayımı ile serum C-reaktif protein (CRP), pro-ADM ve IL-1 β düzeyleri çalışıldı. Hastalarımıza klinik şiddeti belirlemek üzere solunum sıkıntısı klinik skoru uygulandı. Olgular bu skorlama sonucunda hafif (0-3 puan), orta (4-6 puan) ve ağır (>6 puan) şiddet risk gruplarına ayrıldı. Çalışma sonunda hasta - kontrol grubunun laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Ayrıca TKP tanısı alan hastaların serum belirteç düzeyleri ile bu hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin ilişkisi ve maliyet analizleri karşılaştırılmalı olarak sunuldu.

Bulgular: Toplum kökenli pnömonili olguların yaş ortanca değeri 42 ay (3 ay – 181 ay) idi. Olguların 39'u (%59.1) erkek, 27'si (%40.9) kız, erkek/kız oranı 1.44:1 idi. TKP'li olgular klinik skora göre risk gruplarına ayrıldığında 28 (%42.4) hastanın hafif risk, 23 (%34.8) hastanın orta risk ve 15 (%22.8) hastanın ise ağır risk grubuna dahil olduğu görüldü. Hastaların tanı anında çekilen akciğer grafilerinde en sık karşılaşılan bulgu 22 (%33.3) hastada saptanan konsolidasyon idi. 24 (%36.4) hasta viral pnömoni, 42 (%63.6) hasta ise bakteriyel pnömoni olarak değerlendirildi. 30 (%45.5) hastada komplikasyon saptandı. En sık komplikasyon ise 18 (%27.2) hastada saptanan plevral efüzyon/ampiyem idi. Hastaların serum pro-ADM (2.96 - 0.37 nmol/L, $p<0.001$) ve IL-1 β (8.67 - 1.14 pg/mL, $p<0.001$) ortanca değerleri kontrol grubundan belirgin yüksek olarak saptandı. Risk grupları ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında serum CRP, pro-ADM ve IL-1 β düzeylerinin hastalık şiddeti ile paralel olarak yükselmekte olduğu saptandı. Biyobelirteçlerin risk sınıflarını belirleme gücü değerlendirildiğinde en etkili biyobelirteçin pro-ADM olduğu görüldü. IL-1 β 'nın yüksek serum seviyeleri ile plevral efüzyonu olan hastalarda oluşan girişim gerekliliği arasında anlamlı ilişki saptandı. Biyobelirteçlerin yoğun bakım ihtiyacı doğan hastalardaki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildiğinde pro-ADM en etkili belirteç

olarak bulundu. Bu amaçla hesaplanan cut-off değeri; 1.90 nmol/L (%92 duyarlılık, %51 özgülük) idi.

Sonuçlar: Çocukluk çağı TKP tanısına sahip hastalarda serum Pro-ADM ve IL-1 β düzeylerinin ölçümü hastalığın şiddetini belirlemede yol gösterici olabilir. Ayrıca bu biyobelirteçler komplikasyon gelişimini öngörmeye, girişim gerekliliğinin tayininde ve yoğun bakım yatış ihtiyacı kararında klinisyene yardımcı olabilirler.

Anahtar sözcükler: Proadrenomedullin, interlökin-1 β , toplum kökenli pnömoni, çocuk acil

ABSTRACT

Introduction: Community-acquired pneumonia (**CAP**) in children is one of the most important causes of mortality and morbidity in developing countries. Therefore, it is very important to detect the presence and the severity of the pneumonia for clinicians. For this purpose, in recent years, particularly new biomarkers have been studied especially in adult patients. Pro-adrenomedullin (**pro-ADM**) and interleukin-1 β (**IL-1 β**) is thought to have prognostic potential for CAP in children. The objective of this study to know the levels of pro-ADM and IL-1 β in children with CAP and analyze the relation between these levels and the severity of illness.

Methods: A total of 66 patients and 32 healthy children were included in a prospective observational study. In our study, complete blood count, serum C-reactive protein (**CRP**), pro-ADM and IL-1 β levels were studied in blood samples were obtained from the patient and control groups. In our patients Respiratory Clinical Score was performed to determine the severity of pneumonia. Cases were grouped as mild (0-3 points), moderate (4-6 points) and severe (>6 points) illness depending on the clinical score. At the end of the study, laboratory findings of control-patient group, cost analysis and the association between serum marker levels and demographic, clinical and radiological findings of patients were compared and presented.

Results: The median age of patients with CAP was 42 months (3 months - 181 months). 39 of the patients (59.1%) were male and 27 (40.9%) were female, male / female ratio was 1.44: 1. According to Respiratory Clinical Score, 28 (42.4%) patients had mild risk, 23 (34.8%) had moderate risk and 15 (22.8%) had severe risk of illness. The most common presenting chest X-ray findings of patients were consolidation with 22 patients (33.3%). 24 (36.4%) patients had viral pneumonia, 42 (63.6%) patients were diagnosed as bacterial pneumonia. 30 (45.5%) patients had complications. The most frequent complication was pleural effusion / empyema were diagnosed in 18 (27.2%) patients, respectively. Patients' serum median levels of pro-ADM (2.96 vs. 0.37 nmol/L, $p < 0.001$) and IL-1 β (8.67 vs. 1.14 pg/mL, $p < 0.001$) were significantly higher than control group's. The comparison of data with laboratory-risk groups; serum CRP, pro-ADM and IL-1 β levels was found to be increased in paralel with the disease severity. Pro-ADM was found the best biomarker for risk stratification. A relationship was found between the high pleural fluid levels of IL-1 β and requirement of intervention procedures in patients with pleural effusion. We performed a ROC analysis for predicting intensive care unit

admission and pro-ADM was found to be the most effective marker. For this purpose, the calculated cut-off value was 1.90 nmol /L (92% sensitivity, 51% specificity), respectively.

Conclusion: Serum Pro-ADM and IL-1 β levels may offer additional risk stratification in children with CAP. In addition, they may be helpful in predicting the occurrence of complications and requirements for ICU admission and intervention procedures.

Keywords: Proadrenomedullin, Interleukin-1 β , community-acquired pneumonia, pediatric emergency

KISALTMALAR

TKP	Toplum Kökenli Pnömoni
Pro-ADM	Pro-adrenomedullin
IL-1β	İnterlökin 1 β
CRP	C - reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
BKS	Beyaz küre sayısı
PCT	Prokalsitonin
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
KL-6	Kerbs von den Lungren – 6
CC-16	Klara hücre proteini
ELISA	Enzim ilintili immun test
IDSA	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RSV	Respiratuvar sınıtyal virüs
PSI	Pnömoni şiddet indeksi
CURB	Konfüzyon, üre, solunum sayısı, kan basıncı
CRB-65	Konfüzyon, solunum sayısı kan basıncı – 65 yaş
MRSA	Metisiline Rezistans Staphylococcus Aureus
VATS	Video Yardımlı Torasik Cerrahi
IL-1ra	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
ApoE	Apolipoprotein E

Pro-ANP	Pro-atrilyal natriüretik peptid
MR Pro-ANP	Mid regional (orta bölge) pro-atrilyal natriüretik peptid
APACHE II	Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi
MR-proADM	Mid regional (orta bölge) pro-adrenomedullin
PAI-I	Plazminojen aktivatör inhibitörü-I
KGF	Keratinosit büyüme faktörü
HGF	Hepatosit büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
ANG I-II	Angiopoetin I-II
SP	Süpfaktan protein
RAGE	Glikolizlenme reseptörünün son ürünleri
MMP	Matriks metalloproteinazları
TIMP-1	Metalloproteinaz doku inhibitörü -1
vWF-Ag	Von Willebrand faktör antijeni
ICAM-1	Hücrelerarası adezyon molekülü -1
ROS	Reaktif oksijen partikülleri
MDA	Malondialdehit
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
SOD	Süperoksid dismutaz
NO	Nitrik oksit
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanımlar	4
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji.....	7
2.4. Patogenez.....	9
2.5. Tipik pnömoniler	10
2.5.1. <i>Streptococcus Pneumoniae</i> Pnömonisi	11
2.5.2. <i>Haemophilus Influenzae</i> Pnömonisi	12
2.5.3. <i>Staphylococcus Aureus</i> Pnömonisi	12
2.5.4. <i>Streptococcus Pyogenes</i> Pnömonisi	13
2.6. Atipik pnömoniler	13
2.6.1. Viral pnömoniler	13
2.6.2. <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> Pnömonisi	14
2.6.3. Klamidya Pnömonisi	15
2.7. Tanı.....	15
2.7.1. Klinik özellikler.....	16
2.7.2. Klinik risk sınıflama ve skorlama sistemleri.....	18

2.7.3. Radyolojik bulgular	23
2.7.4. Laboratuvar bulguları	26
2.8. Ayırıcı tanı ve komplikasyonlar	40
2.9. Tedavi	42
2.10. Korunma.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Hasta seçimi ve yönetimi	52
3.2. İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR	55
4.1. Demografik veriler	55
4.2. Hastaların başvuru aylarına göre dağılımları.....	56
4.3. Hastaların tanı anındaki klinik özellikleri.....	57
4.4. Hastaların risk sınıflarına göre değerlendirilmesi.....	57
4.5. Radyolojik bulgular.....	58
4.6. Viral/bakteriyel pnömonilerin karşılaştırılması.....	59
4.7. Hastalarda saptanan komplikasyonların dağılımı	60
4.8. Laboratuvar bulguları.....	61
4.8.1. Hasta-kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	61
4.8.2. Hastaların mikrobiyolojik bulguları	62
4.8.3. Hastaların risk sınıflarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	62
4.8.4. Hastaların radyolojik bulgularına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması....	68
4.8.5. Viral/bakteriyel pnömonilerin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	69
4.8.6. Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları.....	69
4.8.7. Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları.....	70
4.9. Komplikasyon risk faktörlerinin değerlendirilmesi	71
4.10. Yoğun bakım ünitesi yatışı olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi	73
4.11. Ayaktan/yatırılarak tedavi uygulanan hastaların karşılaştırılması	74

4.12. Tedavide kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri.....	75
4.13. Hastaların maliyet yönünden değerlendirilmesi.....	76
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇLAR.....	89
7. KAYNAKÇA.....	94

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo I	: UNICEF bölgelerine göre 5 yaş altı çocuklar arasında pnömoni insidansı ve pnömoni kaynaklı ölümler	6
Tablo II	: Alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri	7
Tablo III	: Çocukluk çağı pnömonilerinde yaş gruplarına göre etken mikroorganizmaların dağılımı.....	9
Tablo IV	: Viral–bakteriyel pnömoni ayırımında kullanılan değişkenler	14
Tablo V	: Yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri	17
Tablo VI	: Solunum güçlüğü ve hipoksemi bulguları.....	17
Tablo VII	: Pnömonide klinik sınıflandırma	18
Tablo VIII	: Şiddetli hastalık kriterleri.....	19
Tablo IX	: Çocuklarda solunum değerlendirme ölçütü	21
Tablo X	: Solunum sıkıntısı değerlendirme ölçütü.....	21
Tablo XI	: Wisconsin Çocuk Hastalıkları Hastanesi Solunum Skoru	22
Tablo XII	: Solunum sıkıntısı klinik skor tabelası	23
Tablo XIII	: Pnömoni tanısı alan hastalarda yatış endikasyonları	24
Tablo XIV	: Pnömonide etkenlere göre sıklıkla gözlenen radyolojik bulgular	25
Tablo XV	: Son yıllarda sıklıkla kullanılan biyobelirteçler.....	39
Tablo XVI	: Pnömoniyle karışabilecek durumlar ve hastalıklar.....	41
Tablo XVII	: TKP ile ilişkili komplikasyonlar	42
Tablo XVIII	: TKP hastalarında ayaktan ampirik tedavi uygulamaları	45
Tablo XIX	: Yatırılan TKP hastalarında ampirik tedavi uygulamaları.....	45
Tablo XX	: Spesifik patojenlere yönelik detaylı tedavi seçenekleri	46
Tablo XXI	: Antiviral tedavi seçenekleri	49
Tablo XXII	: Olası etkenlere yönelik antiviral tedavi seçenekleri ve ciddi viral pnömonilerden korunma yolları	50
Tablo XXIII	: Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	56
Tablo XXIV	: Hastaların tanı anındaki klinik özelliklerinin dağılımı	57
Tablo XXV	: Hastaların demografik verilerinin risk sınıflarına göre değerlendirilmesi	58
Tablo XXVI	: Hastaların radyolojik bulgularının değerlendirilmesi	59
Tablo XXVII	: Viral/bakteriyel pnömonilerin demografik verileri	59

Tablo XXVIII	: Hastalarda saptanan komplikasyonların dağılımı.....	60
Tablo XXIX	: Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların demografik verileri	60
Tablo XXX	: Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastaların demografik verileri	61
Tablo XXXI	: Hasta – kontrol grubunun laboratuvar değerleri	62
Tablo XXXII	: Hastaların laboratuvar bulgularının risk sınıflarına göre değerlendirilmesi.....	63
Tablo XXXIII	: Biyobelirteçler ile risk gruplarının ROC analiz sonuçları.....	66
Tablo XXXIV	: Semptom skoru sonuçları ve biyobelirteç değerlerinin birbiriyle ve kendi aralarındaki korelasyon analizleri	67
Tablo XXXV	: Viral/bakteriyel pnömonilerin laboratuvar değerleri.....	69
Tablo XXXVI	: Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	69
Tablo XXXVII	: SIRS/Sepsis ve biyobelirteç düzeyleri ile ilgili ROC analiz sonuçları	70
Tablo XXXVIII	: Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	70
Tablo XXXIX	: Komplikasyon risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	72
Tablo XL	: Yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	73
Tablo XLI	: Ayaktan tedavi alan hastalar ile yatırılarak tedavi uygulanan hastaların karşılaştırılması.....	75
Tablo XLII	: Tedavide kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri.....	76

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1	: Dünyada 5 yaş altı çocuk ölümleri	5
Şekil 2	: Sol akciğer tutulumu olan bir pnömokok pnömonili olgu grafisi	11
Şekil 3	: Toraks bilgisayarlı tomografi; sağ akciğerinde pnömosel gelişen bir bakteriyel pnömonili olgu	13
Şekil 4	: Akut akciğer hasarında alveoldeki akut ve onarım fazları	30
Şekil 5	: Akciğer grafisi; sağ akciğer bazalde ampiyem	40
Şekil 6	: Hastaların başvuru aylarına göre dağılımları	56
Şekil 7	: Hastaların biyobelirteç değerleri ve risk grupları ilişkisi	64
Şekil 8	: Risk grupları ve biyobelirteçlerle ilgili ROC analiz eğrisi.....	65
Şekil 9	: Pro-ADM ve IL-1 β seviyelerinin sık görülen akciğer bulguları ile karşılaştırılması.....	68
Şekil 10	: Yoğun bakım yatışı olan hastalarda biyobelirteç düzeyleri ile ilgili ROC analiz eğrisi.....	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni; ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal (alveol ve interstisyum) tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pnömoni tanımında, öksürük veya nefes almakta güçlük ve yaşa göre tanımlanan soluk sayısında artış birlikteliğini kullanmaktadır (2). Toplum kökenli pnömoni ise önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından itibaren 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir çocukta günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömoni tablosu olarak tanımlanmaktadır (1).

Çocukluk çağı pnömonileri özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu ülkelerde her yıl 118 milyondan fazla çocuk pnömoni tanısı almaktadır (2). DSÖ'nün 2008 yılı raporunda, her yıl gerçekleşen 2 milyondan fazla 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %18'inden pnömonilerin sorumlu olduğu bildirilmektedir (3). Yine Sağlık Bakanlığı'nın 2002-2004 yıllarını kapsayan Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'na göre solunum yolu enfeksiyonlarının 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda ise %6.5 sıklıkla mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (4). Bu istatistikler pnömoninin özellikle 5 yaş altında ne kadar yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çocukluk çağı pnömonilerinin erken tanı, doğru izlem ve etkin tedavisi özellikle 5 yaş altı çocuk ölümlerinin azaltılabilmesi için oldukça önemlidir.

Pnömoni öyküde yer alan nefes almakta güçlük, hırıltılı solunum, ateş gibi bulguların yanında eşlik eden fizik muayene bulgularından burun kanadı solunumu, göğüs duvarı çekilmeleri ve takipneye ek olarak radyolojik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği bir tablodur. Bu nedenlerle pnömoni tanısı öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisinin tanımlanması ile konulur. Etiyolojiye yönelik olarak mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testler yapılır (1). Bu amaçla kliniklerde laboratuvar bulgularından sıklıkla BKS, mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve Prokalsitonin (PCT) gibi belirteçler kullanılmaktadır. Bu belirteç seviyelerinin pnömoni dışında eşlik eden diğer inflamatuvar hadiselerde de artması bunların pnömoni tanısındaki etkinliğini kısıtlamaktadır (5). Bu nedenle klinisyenler pnömoni varlığını tespit etmek ve şiddetini belirlemek amacıyla birçok biyobelirteç için çeşitli araştırmalar yapmıştır (6-8). Son yıllarda erişkin hastalarda araştırılan bu biyobelirteçler arasında; TNF- α , KL-6, CC-16 ve sürfaktan A ve D proteinleri sayılabilir (9-11). Bu

biyobelirteçler daha çok inflamasyonun ve akciğer hasarının göstergesi olarak düzeyleri artan solunum belirteçlerini içermektedir.

Adrenomedullin en potent vazodilatasyon yapan ajanlardan biridir. Çeşitli metabolik ve immun düzenleyici özelliklere sahiptir. Birçok dokuda oto-ve/veya parakrin faktör olarak kabul edilmektedir. Adrenomedullinin aynı zamanda bakterisidal aktivitesi olup, kompleman aktivitesi ve regülasyonu ile daha yüksek derecede kuvvetlendirilebilmektedir (12). Fakat adrenomedullinin plazmada ölçümü oldukça zordur. Pro-ADM adrenomedullin seviyelerini hızlıca gösterebilen daha stabil indirgenmiş bir peptidir (13). İnterlökin-1 β ise aynı zamanda katabolin olarak da bilinen, makrofaj, fibroblast ve dendritik hücrelerden salınan, inflamatuvar yanıtta oldukça önemli olan ve en erken yanıt gösteren sitokinlerden biridir. Akut akciğer hasarının erken evresinde aktive olan IL-1 β doku hasarı tamirinin başlangıcında ve sürdürülmesinde görev alan bir çok hücresel fonksiyonun da düzenleyicisidir (14). Pro-ADM ve IL-1 β ile ilgili erişkin hastalarda pnömoni ciddiyeti ve prognozunu öngörmedeki faydalarını gösteren birkaç çalışma vardır (14,15). Fakat bu belirteçlerin pnömoni tanısı alan pediatrik hasta grubunda da yüksek plazma düzeylerine sahip olduğuna dair oldukça az araştırma sonucu bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Çocuk Acil Servisi'ne pnömoni tanısıyla başvuran çocuklarda serum pro-ADM ve IL-1 β düzeyleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Bu çalışma Ocak 2014 - Şubat 2015 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran 3 ay - 18 yaş arası TKP tanısı alan 66 hasta ve tamamen sağlıklı 32 çocuk olgu olmak üzere 98 olgu ile yapılmıştır. Kontrol ve hasta gruplarından elde edilen serum örneklerinde **ELISA** (Enzim ilintili immün test) yöntemi ile pro-ADM ve IL-1 β düzeyleri çalışılmıştır. Toplum kökenli pnömoni tanısı alan 66 hastaya klinik şiddeti belirlemek üzere Solunum Sıkıntısı Klinik Skoru uygulanmıştır (16). Olgular bu skorlama sonucunda hafif (0-3 puan), orta (4-6 puan) ve ağır (>6 puan) şiddet hasta grupları olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonunda sağlıklı kontrol grubu ile TKP tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri karşılaştırılmış ve sunulmuştur.

Çalışmamızın özgün değerleri şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastaların pro-ADM ve IL-1 β düzeyleri ile uygulanacak Solunum Sıkıntısı Klinik Skoru verilerini karşılaştırarak elde edilecek sonuçlarla ülkemizde 5 yaş altı çocuk ölümlerinde ikinci sırada bulunan pnömoni hastalığının şiddetinin ve

komplifikasyon riskinin ileri tanı yöntemleri kullanılmadan erken tespitinin sağlanması amaçlanmaktadır.

2. Literatürde biyobelirteçlerle ilgili çalışmalarda değerlendirilen olgular genellikle yatırılarak tedavi gerektiren hastalar olarak dikkat çekmektedir. Ayaktan tedavisi düzenlenen TKP olguları ise bu çalışmaların eksik yanısıdır. Bu çalışmaya çocuk acil servisimize başvuran TKP tanısı alan tüm olgular dahil edilerek bu sorununun aşılması hedeflenmiştir.

3. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu'nun (IDSA) 2011 yılında yayınladığı 3 aydan büyük çocuklarda TKP Yönetimi Klavuzu'nda da belirtildiği üzere ayaktan tedavi alabilecek hastalarda akciğer grafisi rutin değildir. Yine başlangıç sırasında ağır klinik tabloya sahip bazı hastalarda radyografik bulgular daha geç ortaya çıkabilmektedir (17). İşte bu nedenlerle radyografi bazı durumlarda tanıya yardımcı olamamaktadır. Buna rağmen acil servislerde radyografi halen tanısız yöntemlerden biri olarak pnömoni vakalarında sık kullanılmaya devam etmektedir. Bu çalışma ile biyobelirteçlerden pro-ADM ve IL-1 β düzeyleri ile pnömoni şiddetinin ve komplifikasyonlarının erken tespitinin sağlanması gereksiz radyasyon maruziyetinin önüne geçecektir.

4. Toplum kökenli pnömoni hastalarında tedavinin ayaktan mı yoksa yatırılarak mı düzenleneceği kararı oldukça önemlidir. Yatan hastaların tedavi maliyetleri ile ayaktan tedavi edilen hasta maliyetlerinin arasında oldukça anlamlı bir fark olduğu bilinmekte olan bir gerçektir (15). Çalışmamızdaki biyobelirteçler ile 2 saat içerisinde bu karara yardımcı olacak sonuçlar elde edilebileceği ve bu durumun ileri tetkiklerin neden olduğu maliyet artışının önüne geçebileceği öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

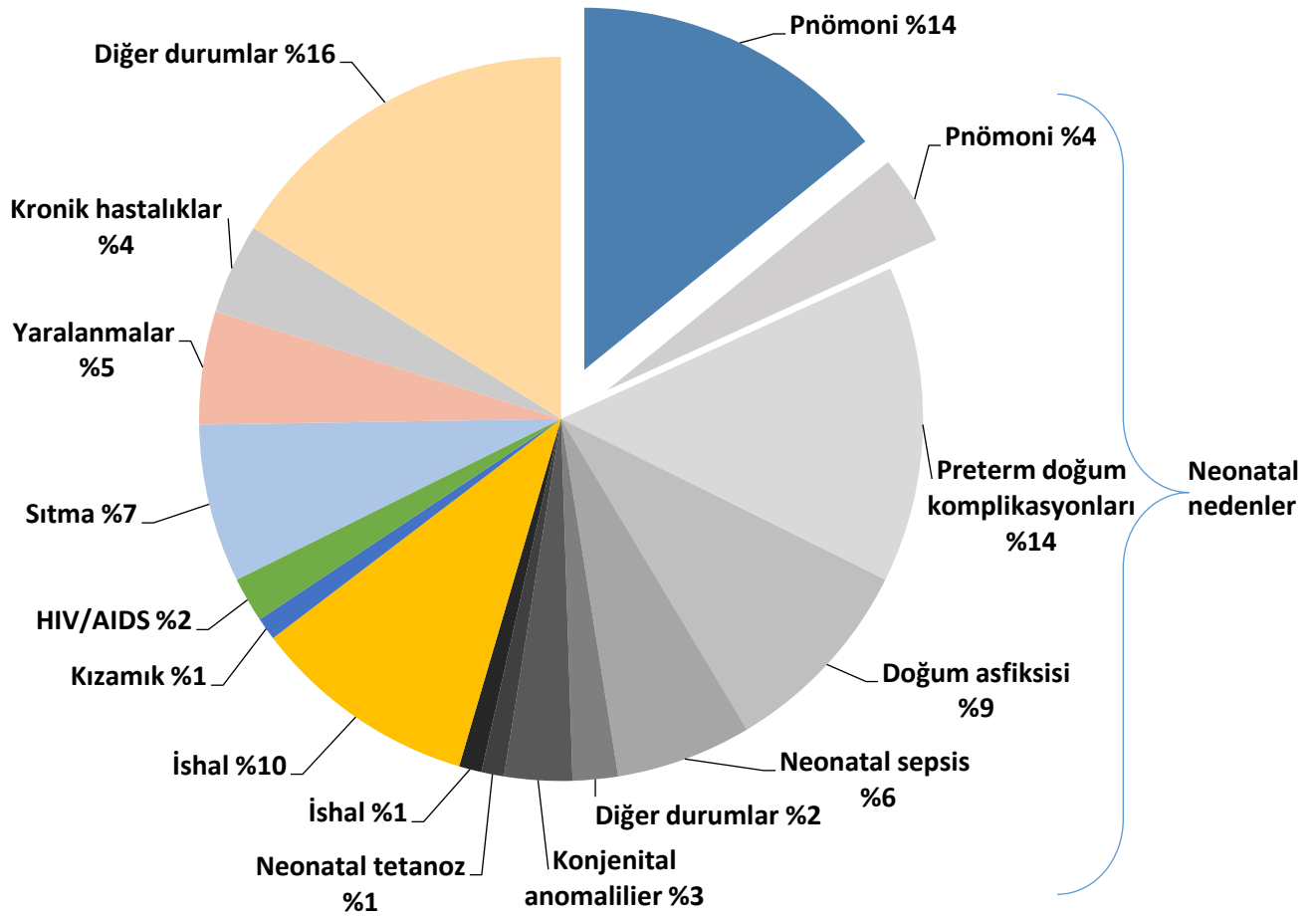
Pnömoni: Sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi infeksiyöz ya da infeksiyöz olmayan etkenler nedeniyle akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen akut bir inflamasyondur. Ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur (1). DSÖ pnömoni tanımında, öksürük veya nefes almakta güçlük ve yaşa göre tanımlanan soluk sayısında artış birlikteliğini kullanmaktadır (2).

Toplum Kökenli Pnömoni: Önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından itibaren 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir çocukta günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömoni tablosudur (1). Yeni pediatrik kılavuzlar ise TKP'yi öncesinde sağlıklı olan çocuklarda hastane dışı bir enfeksiyon nedeniyle pnömoni belirti ve bulgularının varlığı şeklinde tanımlamaktadır (18).

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE): Bronşit, bronşiolit, pnömoni gibi durumların herhangi iki bileşenini içeren kombinasyonu sonucu oluşan klinik tablodur (1).

2.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı pnömonileri özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (**Şekil 1**). 2010 yılı verilerin göre tüm dünyada her yıl yaklaşık 120 milyon vaka bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu sayı 118 milyon civarındadır (2). DSÖ'nün 2008 yılı raporunda, her yıl gerçekleşen 9 milyon 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %18'inden pnömonilerin sorumlu olduğu bildirilmektedir (3). Yine Sağlık Bakanlığı'nın 2002-2004 yıllarını kapsayan Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'na göre solunum yolu enfeksiyonlarının 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda ise %6.5 sıklıkla mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (4).



Şekil 1: Dünyada 5 yaş altı çocuk ölümleri (3)

Pnömoni insidansı gelişmekte olan ülkelere oranla yaklaşık 10 kat fazladır (0.22 – 0.024). Pnömoni kaynaklı ölümlerde ise bu oran 67 kata kadar çıkmaktadır (**Tablo I**). Özellikle gelişmiş ülkelere son yüzyılda pnömoniye bağlı ölümlerde anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu durumun, tedaviye etkin antibiyotiklerin, aşıların eklenmesi ve çocuklar için sağlık sigorta kapsamının genişletilmesi ile ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (19). Yine aynı şekilde DSÖ'nün özellikle gelişmekte olan ülkelere pnömoniye yönelik yürüttüğü koruyucu önlemler dolayısıyla 2004 yılında tüm dünyada 0.26 olarak açıklanan pnömoni insidansı 2010 verilerine göre 0.19'a gerilemiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri (**ABD**)'nde *Haemophilus influenzae* tip b ve konjuge pnömokok aşıları sonrası pnömoni kaynaklı ölümlerde belirgin azalma rapor edilmiştir (19). Endüstrileşmiş ülkelere pnömoni insidansı 0.015 olarak raporlanmıştır. Ülkemizde de bu aşular 2008 yılından itibaren rutin aşı takvimimize girmişlerdir.

Yine ülkemizde 2010 yılı verilerine göre 6.4 milyon 5 yaş altı çocuk bulunduğu 172 bin yeni TKP tanısı (insidans: 0.027) ve pnömoneye bağlı 2212 ölüm vakası bildirilmiştir (2).

Tablo I : UNICEF bölgelerine göre 5 yaş altı çocuklar arasında pnömone insidansı ve pnömone kaynaklı ölümler (2)

UNICEF Bölgeleri	< 5 Yaş Çocuklar (Milyon)	Çocuk Ölümü (Bin)	Pnömone İnsidansı	Pnömone Vaka Sayısı (Milyon)
Afrika	133.3	608.4	0.27	36.4
Amerika	76.9	26.6	0.08	6.4
Doğu Akdeniz	72.1	207.8	0.22	16.4
Güney Asya	179.9	457	0.26	47.3
Doğu Asya-Pasifik	116.4	76.8	0.10	12.2
Avrupa	54.6	19.1	0.024	1.56
Türkiye	6.4	2.2	0.027	0.172
Gelişmekte olan ülkeler	562.2	1.375	0.22	118
Endüstrileşmiş ülkeler	51.2	20.3	0.015	0.764
Dünya	633.4	1.395	0.19	120.3

Altta yatan bazı durumlar ve hastalıkların ASYE gelişimine zemin oluşturduğu bilinmektedir (20). Alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri **Tablo II**'de gösterilmiştir.

Tablo II: Alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri (1,20,21)

Konak faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Yaş (< 1ay)
<ul style="list-style-type: none">• Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum
<ul style="list-style-type: none">• Malnütrisyon
<ul style="list-style-type: none">• D vitamini eksikliği
<ul style="list-style-type: none">• Altta yatan hastalık;<ul style="list-style-type: none">○ Konjenital kalp hastalığı○ Bronkopulmoner displazi○ Kistik fibrozis○ Nöromüsküler hastalıklar○ Gastrointestinal hastalıklar (gastroözefagiya reflü, trakeaözefagiya fistül)○ İmmün yetmezlikler

Sosyal / Çevresel faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Anne sütü ile beslenememe
<ul style="list-style-type: none">• Düşük sosyoekonomik düzey
<ul style="list-style-type: none">• Kalabalık yaşam koşulları
<ul style="list-style-type: none">• Sağlık hizmetlerine ulaşamama
<ul style="list-style-type: none">• Anne yaşı ve annenin eğitimi
<ul style="list-style-type: none">• Başta sigara olmak üzere ev içi ve dış ortam hava kirliliği
<ul style="list-style-type: none">• Yetersiz bağışıklama
<ul style="list-style-type: none">• Kış mevsimi

2.3. Etiyoloji

Pnömonilerde etkenler yaşa, yaşanılan bölgeye veya toplumun özelliğine göre değişebilir. Pnömoni, enfeksiyöz ve/veya enfeksiyon dışı ajanlar ile oluşabilir. Enfeksiyöz nedenler bakteriyel, viral, fungal veya paraziter olabilir. Enfeksiyon dışı nedenler ise yabancı veya kimyasal madde aspirasyonu, ilaç, radyasyon veya hipersensivite reaksiyonu olabilmektedir (22).

Biyolojik sıvılardaki mikrobiyal ürünlerin saptanması için moleküler metodların kullanılmaya başlanması TKP etiyojisi tecrübemizi oldukça arttırmıştır. Son 10 yılda metapnömovirüs, bocavirüs ve bazı koronavirüsleri içeren yeni respiratuvar patojenler keşfedilmiştir. Yine son yıllarda kullanılmaya başlanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği bize farklı pnömokok serotiplerinin önemini ve konjuge pnömokok aşısının olumlu

sonuçlarını kavramada önemli katkılar sunmaktadır (23). Ancak, tüm bu gelişmelere rağmen rutin klinik uygulamalarla TKP etiolojisini saptayabilmek halen oldukça zordur. Enfekte akciğer dokusundan direk kültür elde etme girişimi invaziv teknikleri gerektirmekte, birçok merkez ise laboratuvar testlerini kullanarak etiyojiye yönelik ancak indirek kanıtlar elde edebilmektedir. Tipik bakterilerin üst solunum yolu normal florasında kolonize olmaları nedeniyle üst solunum yolu sekresyonları sadece virüsler ve atipik etkenler için kullanışlı olabilmektedir (24). İdrarda saptanabilecek bakteriyel antijenler ise yine aynı bölge florası ile ilişkili olabilir ve ne yazık ki etiyojik amaçla değerlendirilemezler (25). Bu nedenlerle etiyojik etkenler ancak %24-85 olguda belirlenebilmektedir (1).

Toplum kökenli pnömoni etiyojisi yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Respiratuvar virüsler özellikle 4 ay - 4 yaş arasında en sık rastlanan patojendir. Yatan hastaların yaklaşık %40'ında TKP'ye bu virüslerin neden oldukları tahmin edilmektedir (26). *S. pneumoniae* tüm yaş grupları dahil edildiğinde hastaların 1/3'ünde etiyojiden sorumlu tutulmaktadır (27). *M. pneumoniae* ise 5-15 yaş arasında ana patojen mikroorganizmadır ve 2-5 yaş arasında %30 sıklıkla bildirilmektedir (28). Tiplendirilemeyen *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve *Chlamydia pneumoniae* belki de güvenilir testlerin eksikliğinden ötürü etiyojide daha az yer kaplamaktadırlar (29).

Son 10 yılda yayınlanan birçok çalışma ko-enfeksiyonların (viral/bakteriyel) TKP etiyojisinde çocukluk yaş grubunda neredeyse %45'e kadar sorumlu olduğunu bildirmektedir (*S. pneumoniae* ve Respiratuvar sinsityal virüs birlikteliği en sık). Ayrıca dual viral enfeksiyonlar da raporlanmış, ikili veya üçlü virüs birlikteliği %10-20 vakada gözlenmiştir (23). Yaş gruplarına göre etken mikroorganizmalar **Tablo III**'te gösterilmiştir.

Tablo III: Çocukluk çağı pnömonilerinde yaş gruplarına göre etken mikroorganizmaların dağılımı (30)

Yaş grubu	Etkenler
İlk 3 hafta	Grup B streptokoklar, <i>Escherichia coli</i> ve diğer Gram (-) basiller, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (Tip b, tiplendirilmeyen)
3 hafta - 3 ay	RSV (Respiratuvar Sinsityal Virüs), diğer respiratuvar virüsler (parainfluenza, influenza, adenovirus), <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (Tip b, tiplendirilmeyen) ; eğer hasta ateşsiz ise <i>Chlamydia trachomatis</i> akla getirilmeli
4 ay - 4yaş	RSV, diğer respiratuvar virüsler (parainfluenza, influenza, adenovirus), <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (Tip b, tiplendirilmeyen), <i>M. pneumoniae</i> , grup A streptokoklar
≥ 5yaş	<i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (Tip b, tiplendirilmeyen) influenza virüsü, adenovirüs ve diğer respiratuvar virüsler, <i>Legionella pneumoniae</i>

2.4. Patogenez

Pnömoni konak savunmasının yetersizliği, virulan bir mikroorganizmanın ve/veya aşı maddesinin invazyonu sonucu oluşmaktadır. Genellikle pnömoni, immun yanıtı ve inflamasyonu tetikleyen bakteri, virüs veya diğer patojenlerin alt solunum yoluna invazyonuna sebebiyet verebilecek bir üst solunum yolu hastalığını takip eder (31). Alt solunum yolu hava boşlukları, lökosit, sıvı ve hücrel artıklar ile dolar. Bu durum akciğer kompliyansını azaltmakta, direnci artırmakta, küçük hava yollarını daraltmaktadır, hatta distal hava yollarının kollapsına, hava hapsine ve ventilasyon-perfüzyon değişikliklerine neden olabilmektedir (30).

Bakteriyel pnömoni genellikle bakterinin nazofarinse kolonizasyonu ve kolonize olan bakterinin nazofarinksten aspirasyonu veya inhalasyonu ile başlar. Daha az sıklıkla ise bir primer bakteriyemi tablosundan sonra gelişir. İnvaziv bakteriyel hastalıklar daha çok konağın daha önce karşılaşmadığı serotipe sahip mikroorganizmaların yerleşmesiyle oluşur. Viral pnömoniler ise genellikle hava yollarında anormal sekresyon ve hücrel artıkların birikimine neden olan respiratuvar epiteldeki hasar sonucunda enfeksiyonun solunum yolları boyunca yayılması ile oluşur. Çocuklarda hava yollarının daha küçük olması onların ciddi enfeksiyonlara karşı hassas olmasına sebebiyet verir. Atelektazi, interstisyel ödem ve ventilasyon–perfüzyon uyumsuzluğu sıklıkla hava yolu obstrüksiyonlarının eşlik ettiği hipoksemiye neden olur. Viral enfeksiyonlar ayrıca konak savunma mekanizmalarını bozarak ve mevcut bakteriyel florayı değiştirerek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadırlar (19).

Enfeksiyonun ortaya çıkışı özellikle pulmoner savunma sisteminin durumu, virulan mikroorganizmaların çoğalma ve invazyon yeteğine bağlıdır. Pulmoner savunma sistemi; anatomik – mekanik bariyerler, fagositik aktivite, hümmoral ve hücre aracılı immuniteler olmak üzere oldukça karmaşık bir yapıyı içerir (32).

Anatomik – mekanik bariyerler: 10µ'dan büyük partiküller, burundaki kıllar ve sağlam yüze mukozası tarafından filtre edilir. Nazofarinkteki siliyer epitel hücreleri eş zamanlı çalışarak mikroorganizmaları ortamdaki uzaklaştırır. Orofarinkte ise tükürük salgısı, epitelyum hücre salgıları, lokal üretilen kompleman hücreleri ve Ig A savunma bariyerlerini oluşturur. Öksürük refleksi ve epiglottik refleksi aspirasyonları önler (32).

Hümmoral immuniteler: Sekretuar Ig A üst hava yollarında en fazla sayıda bulunan immunglobulindir ve nazal sekresyonlardaki proteinin %10'luk kısmını oluşturmaktadır. İdeal bir opsonizasyon aracı olmasa dahi antimikrobiyal aktiviteyi tetikleyebilir. Dolaşımdan alveolar aralığa sızan Ig G ve Ig M de ayrıca bakteri opsonizasyonu, kompleman aktivasyonu ve toksin nötralizasyonunu sağlamaktadır. İmmünglobulinler, sümfaktan, fibronektin ve aktive komplemanlar 0.5–10µ'luk partikülleri ortadan kaldırabilir (32).

Fagositik hücreler: Alveolar makrofajlar alveolar sıvıda bulunur, akciğere giren küçük partikülleri ve potansiyel patojenleri fagosite ederler. Bu hücreler inflamatuvar mediatör salınımı ve sitokin üretimi yoluyla nötrofilleri etkileme yeteneği kazanırlar. İnterstisyel makrofajlar ise akciğer bağ dokusu içinde yer alarak hem fagositoz yaparlar hem de antijen sunarlar. Kapiller endotelde yer alan makrofajlar kan dolaşımı yoluyla akciğere gelen yabancı partikülleri fagosite ederler (32).

Hücre aracılı immuniteler: Lenfositler virüslere ve intrasellüler mikroorganizmalara karşı konak savunmasında rol alırlar. Antikor üretimi ve sitokin salınımıyla sitotoksiteyi oluştururlar (Barson WJ 2014).

2.5. Tipik pnömoniler

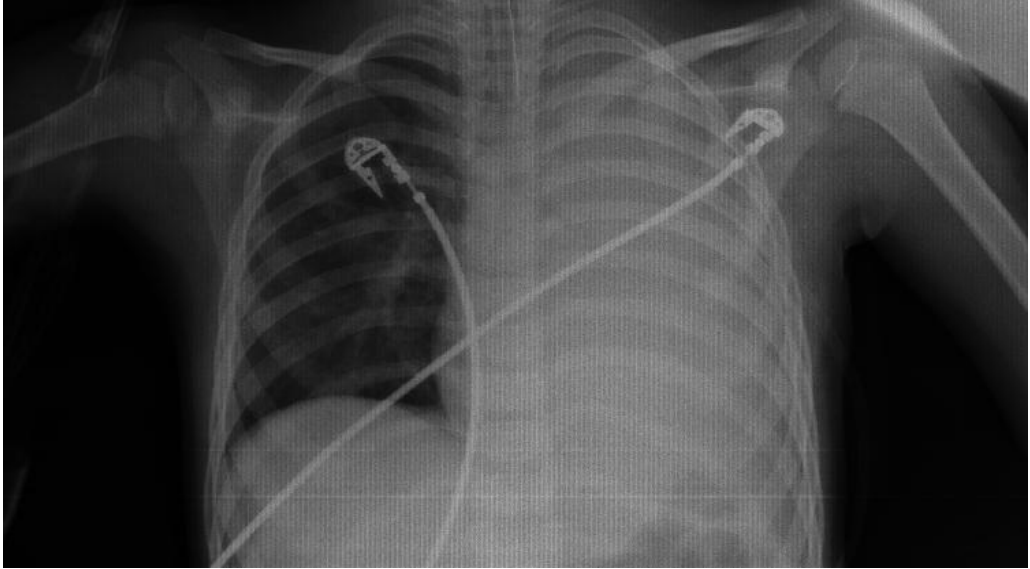
Çocukluk çağı pnömonilerinde morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli etken bakterilerdir. Ani başlangıç, toksik görünüm, > 38.5 °C ateş ile birlikte takipne ve göğüs duvarında çekilmeler bakteriyel pnömoniler için tipiktir. Dinleme bulguları genellikle tutulan akciğer alanları ile sınırlıdır. Hışıltı genellikle duyulmaz. Lokalize göğüs ağrısı ve sepsis bulguları bakteriyel nedenleri düşündürür (1). Akciğer grafisinde bilateral tutulum, plevral efüzyon,

pnömosel ve pnömotoraks varlığı ağır bakteriyel pnömoninin göstergesidir. Lökosit sayısı genellikle 15.000/mm³ ve üzerindedir (33).

2.5.1. *Streptococcus Pneumoniae* Pnömonisi

S. pneumoniae, yenidoğan dönemi dışında çocukluk yaş grubunda en sık saptanan bakteriyel pnömoni etkenidir. Tüm yaş grupları dahil edildiğinde 1/3 hastada etiyolojiden sorumlu tutulmaktadır (27). En sık okul öncesi dönemde, kış sonu ve ilkbahar başlangıcında görülür. Klinik bulgular yaşa göre değişkenlik gösterir. Süt çocuklarında hastalık birkaç gündür devam eden burun akıntısı, gözde sulanma, kızarıklık, akıntı, kulakta ağrı ve akıntı gibi viral enfeksiyon düşündüren bulgular sonrası başlayabilir. Küçük çocuklarda, yüksek ateş, huzursuzluk, takipne, kusma, ishal, karın ağrısı gibi pnömoniyeye özgül olmayan bulgular sıklıkla gözlenmektedir. Büyük çocuklarda ise ani başlayan yüksek ateş, titreme, produktif öksürük, göğüs ağrısı ve toksik görünüm tipiktir (34).

Fizik muayenede tutulan bölgede ral, ronküs duyulabilir. Solunum sesleri alınamayabilir veya solunum seslerinin azalmasına bağlı bronşiyal sesler (tuber sufl) duyulabilir. Çekilen akciğer grafisinde genellikle yama tarzı konsolidasyonlar saptanır. Küçük çocuklar ve infantlarda bronkopnömoni sıklıkla okul öncesi ve daha büyük çocuklarda lobar, lobüler ya da segmental tutulumlar yaygındır (**Şekil 2**).



Şekil 2: Sol akciğer tutulumu olan bir pnömokok pnömonili olgu grafisi

S. pneumoniae özellikle küçük yaş grubunda bakteriyemiye neden olarak sepsis, menenjit, septik artrit gibi diğer fokal enfeksiyonlara yol açabilir (35). Fakat son yıllarda ABD’de konjuge pnömokok aşılı sonrası pnömoni kaynaklı ölümlerde belirgin azalma raporlanmıştır (19).

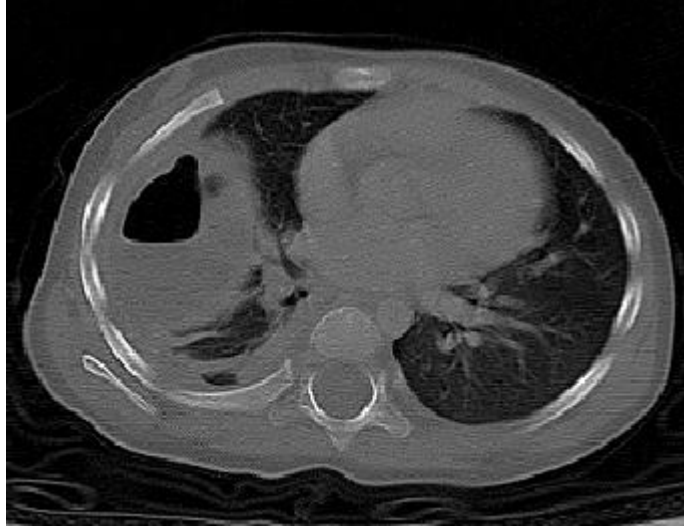
2.5.2. Haemophilus Influenzae Pnömonisi

Çocukluk çağı pnömonilerinin %20’sinden *H. influenzae* tip b ve daha nadir olarak tiplendirilmeyen (tip a, c, d) *H. influenzae* suşları sorumludur. Genellikle 3 ay – 2 yaş arasındaki çocuklarda görülür (1). Tiplendirilmeyen *H. influenzae* suşları ile hastalık üst solunum yollarından etkenin aspirasyonu sonucu oluşurken, tip b’ye bağlı hastalık genellikle bir bakteriyemi sonrasında gelişir. Pnömoniyeye sıklıkla menenjit, septik artrit, osteomyelit, sepsis ve otitis media gibi invaziv enfeksiyonlar eşlik eder (36).

Klinik genellikle diğer bakteriyel pnömonilere oranla daha sinsidir. Radyolojik olarak lineer infiltrasyon, havalanma artışı ve yama tarzı infiltrasyonlar gözlenebilir. Daha ağır kliniğe sahip hastalarda akciğer grafilerinde ampiyem ya da pnömosellerin eşlik ettiği lobar konsolidasyon bulguları saptanabilir. *H. influenzae* tip b aşılmasının rutin olarak uygulandığı ülkelerde invaziv *H. influenzae* tip b enfeksiyonlarının görülme sıklığının %95 oranında azaldığı bildirilmektedir (35).

2.5.3. Staphylococcus Aureus Pnömonisi

Bir yaşından küçük çocuklarda hemen daima bir influenza, su çiçeği ya da kızamık epizodunun ardından kısa bir süre sonra genel durumda beklenmedik bir bozulma ile kendini gösterir. Yüksek ateş, takipne ve öksürük erken dönemde tipik bulgulardır. Fakat klinik saatler içerisinde kötüleşebilir ve nekrotizan pnömoni tablosu gelişebilir. Tutulan bölgede lokalize raller ve solunum seslerinde azalma saptanır. Olguların büyük bölümünde plevral efüzyon saptanır. Ampiyem, pnömoseller ve pnömotoraks da diğer komplikasyonlar arasındadır (**Şekil 3**) (36, 37).



Şekil 3: Toraks bilgisayarlı tomografi; sağ akciğerinde pnömosel gelişen bir bakteriyel pnömonili olgu

2.5.4. *Streptococcus Pyogenes* Pnömonisi

S. aureus gibi sıklıkla viral enfeksiyonlardan sonra karşımıza çıkan pnömonidir. Kliniği ise pnömokokal pnömoniye andırır. Ani başlayan yüksek ve uzamış ateş, titreme, solunum güçlüğü ve plevratik tipte göğüs ağrısı en önemli klinik bulgulardır. Büyük çocuklarda prodüktif öksürük ve hemoptizi görülebilir. Klinik birden kötüleşebilir, plevral efüzyon, ampiyem, pnömosel gelişimi ile nekrotizan pnömoni tablosu oluşabilir (33, 37).

2.6. Atipik pnömoniler

2.6.1. Viral pnömoniler

Her yıl tüm dünyada yaklaşık 100 milyon çocuk viral TKP tanısı almaktadır. Moleküler tanı testleri virüslerin pnömoni etiyolojisindeki yerini anlayabilme gücümüzü oldukça arttırmışlardır. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde RSV, rinovirüs, metapnömovirüs, bocavirüs ve parainfluenza çocukluk yaş grubunda en sık tanımlanan patojenlerdir. Dual viral enfeksiyonlar da sıklıkla gözlenmektedir (38).

Viral pnömonilerde enfeksiyon sıklıkla kış aylarında görülür. Influenza, parainfluenza, metapnömovirüs ve RSV epidemiler yaparken; adenovirüs, koronavirüs ve rinovirüs enfeksiyonları genellikle endemik seyredir (1). Hastalık öncesinde burun akıntısı, halsizlik, hafif ateş, hafif öksürük olabilir, sonrasında ise belirtiler giderek şiddetlenir. Fizik muayenede tek

bulgu takipne olabileceği gibi hırıltı, ronküsler, çekilmeler ve raller saptanabilir. Klinik genellikle çok kötü olmamakla birlikte, ağır pnömoni geliştiğinde siyanoz, letarji, dehidratasyon ve solunum güçlüğü bulguları görülebilir. Klinik tabloya otit, farenjit ve konjonktivit eşlik edebilir. Lökosit sayısı sıklıkla $15.000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Periferik yaymada genellikle lenfosit hakimiyeti dikkat çeker. Radyolojik olarak havalanma artışı, hiluslarda belirginleşme, segmental ya da çizgisel atelektaziler, peribronşiyal ve interstisyel infiltrasyonlar görülebilir. Alveolar konsolidasyon ve plevral efüzyonlar nadirdir (39).

Hastanın yaşı, hastalığın klinik ilerleyiş hızı, belirtiler, biyobelirteçler, radyolojik değişiklikler ve tedaviye yanıt viral–bakteriyel enfeksiyon ayırımında bize yardımcı olabilmektedir (**Tablo IV**). Yine de ne yazık ki pnömoni nedenini açığa çıkaracak klinik bir algoritm oluşturulamamıştır. Ayrıca kanıtlanmış viral pnömonisi olan hastalarda antibiyotik tedavisi ile ilgili fikir birliği henüz sağlanamamıştır. Influenza kaynaklı pnömonilerde kullanılan nöraminidaz inhibitörleri dışında diğer antiviral tedavilerin yararlılığı tam açıklanamamıştır (38).

Tablo IV: Viral–bakteriyel pnömoni ayırımında kullanılan değişkenler (38)

	Viral etken düşündürülen durumlar	Bakteriyel etken düşündürülen durumlar
Yaş	< 5 yaş	Yetişkinler
Epidemik durum	Süregelen bir viral salgın	
Klinik seyir	Yavaş	Hızlı
Belirtiler	Rinit, hırıltı	Yüksek ateş, takipne
Biyobelirteçler		
Beyaz küre sayısı	<10.000 mm^3	>15.000 mm^3
CRP*	<20 mg/L	>60 mg/L
PCT*	<0.1 $\mu\text{g/L}$	>0.5 $\mu\text{g/L}$
Radyolojik bulgular	Bilateral interstisyel infiltrasyonlar	Lober, alveolar infiltrasyonlar
Tedaviye yanıt	Yavaş ya da yanıtız	Hızlı

* CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

2.6.2. *Mycoplasma Pneumoniae* Pnömonisi

M. pneumoniae, 5-15 yaş arasında ana patojen mikroorganizmadır ve 2-5 yaş arasında %30 sıklıkla bildirilmektedir (28). Hastalığın başlangıcı genellikle yavaş ve sinsi, hastaların genel durumu ise iyidir. Genellikle hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik ve miyaljiyi izleyen bir dönem sonrası 3-4 haftaya kadar uzayabilen inatçı öksürük belirtiler arasındadır. Farenjit, servikal lenfadenopati, konjonktivit, otit pnömoniyeye eşlik edebilir. Hastaların çekilen akciğer grafilerinde klinik ile uyumsuz, çoğunlukla tek taraflı, hilustan başlayıp perifere ve alt zonlara doğru uzanan, yama tarzında veya buzlu cam görünümünde infiltrasyon bölgeleri görülür (40).

2.6.3. Klamidya Pnömonisi

Chlamydia pneumoniae, çocukluk çağı pnömonilerinin %6-10'undan sorumludur. Özellikle 5 yaş üzerindeki çocuklarda klinik ve radyolojik olarak mikoplazma pnömonisine benzer tablo oluşturabilir (Kocabaş 2009). Başlangıç belirtileri sıklıkla farenjit tablosu şeklinde olup daha sonra ateş ve öksürük ortaya çıkar. Fizik muayenede hışıltı, raller ve ronküsler duyulabilir. Akciğer grafi bulguları subsegmental infiltrasyonlardan yaygın interstisyel infiltrasyonlara kadar çeşitlilik gösterebilir. Nadiren miyokardit ve eritema nodosum gibi akciğer dışı bulgular görülebilir (40).

Chlamydia trachomatis ise yenidoğan döneminde infekte annenin doğum kanalından kazanılır. Pnömoni gelişme riski %5-20'dir. Pnömoniyeye sıklıkla konjonktivit eşlik eder. Hastalığın seyri sırasında tipik olarak ateş görülmez ve hışıltı duyulmaz. Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma artışı ve perihiler interstisyel infiltrasyonlar saptanır (1).

2.7. Tanı

Pnömoni öyküde yer alan nefes almakta güçlük, hırıltılı solunum, ateş gibi bulguların yanında eşlik eden fizik muayene bulgularından burun kanadı solunumu, göğüs duvarı çekilmeleri ve takipneye ek olarak radyolojik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği bir tablodur. Bu nedenlerle pnömoni tanısı öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisinin tanımlanması ile konulur. Etiyolojiye yönelik olarak mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testler yapılır (1). DSÖ pnömoni tanımında, öksürük veya nefes almakta güçlük ve yaşa göre tanımlanan soluk sayısında artış birlikteliğini kullanmaktadır (2). Böylelikle pnömoninin oldukça sık karşılaşıldığı gelişmekte olan ülkelerde hekimlerin farkındalığının artırılması ve hastaların tedaviye hızlıca ulaşabilmesi hedeflenmiştir. Endüstrileşmiş ülkelerde ise altın standart akciğer grafisidir. Pnömoni; kısaca ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum olarak tanımlanır (1).

Günlük pratikte ise tanı, öykü ve fizik muayene bulguları ile hekimin dikkatli klinik değerlendirmesi ile konulabilmektedir. Pnömoninin olası nedeni hastanın kliniği ile birlikte akciğer grafi bulguları, epidemiyolojik özellikleri ve bazı özgül olmayan laboratuvar çalışmaları ile belirlenmeye çalışılır. İleri radyolojik tetkiklerden bilgisayarlı tomografi parapnömonik efüzyon, nekrotizan pnömoni, akciğer absesi gibi komplike pnömoni vakalarında özellikle cerrahi gereklilik durumlarında kullanılmaktadır (25).

Bronkoalveolar lavaj ve akciğer biyopsisi ile alınan dokunun patolojik incelemesi sonrası elde edilecek bilgilerin duyarlılığı ve özgüllüğü diğer testlere nazaran oldukça yüksek olmakla birlikte bu testlerin invaziv yöntemleri gerektirmesi nedeniyle ancak tedaviye yanıtız veya komplike pnömoni vakalarında seçilecek antibiyotik tedavisine rehberlik etmesi amacıyla kullanılması önerilmektedir (32).

2.7.1. Klinik özellikler

Pnömoni şüphesi olan hastanın öyküsü detaylı alınmalıdır. Hastanın yaşı, belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablonun varlığı, beslenme ve sıvı alımı, kreş bakımı, yatılı okul/yurtta konaklama, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, aşılanma ve tüberkülozlu kişi ile yakın temas öyküsü sorgulanmalıdır. Konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, nöromusküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar gibi pnömoni sıklığında artışa neden olabilecek hastalıklara dikkat edilmelidir. Fizik muayene ile hastanın genel görünümü, vital bulguları, solunum güçlüğü bulguları, oksijen gereksinimi ve göğüs muayenesinde oskültasyon bulguları değerlendirilmelidir (1).

Ateş, pnömonili çocuklarda en sık saptanan bulgulardan biridir. *C. trachomatis* gibi bazı patojenler ateş olmadan enfeksiyon kaynağı olabilirlerse de yüksek ateş özellikle küçük çocuklarda pnömonin tek bulgusu olabilir (32,37). 5 yaş altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, yüksek ateş ve lökositozu olan çocukların %26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir. Bu çalışma 2000'li yılların öncesini yansıtırken daha sonra yapılan çalışmalarda bu sıklık %5-19'lara kadar düşmüştür. Buna neden olarak ise son yıllarda tüm dünyada yaygınlaşmaya başlayan konjuge pnömokok aşılması gösterilmektedir (Murphy 2007, Rutman 2009).

Takipne, pnömoni tanısında temel bulgudur. Solunum sayısı 60 saniye boyunca çocuk sakin ve ateşsizken sayılmalıdır. Takipnenin olmaması aynı zamanda pnömoniyi dışlamada tek değerli bulgudur (27). DSÖ'ne göre normal solunum hızları ve takipne ölçütleri **Tablo V**'te gösterilmiştir.

Tablo V: Yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri (17)

Yaş	Normal Solunum Hızı (Solunum hızı/dakika)	Takipne Sınırı (Soluk/dakika)
0 – 2 ay	40 – 60	60
3 – 11 ay	25 – 40	50
1 – 5 yaş	20 – 30	40
≥ 5 yaş	15 – 25	20 – 30

İnfanlarda sadece huzursuzluk bile hipokseminin ilk belirtisi olabilir. Siyanoz saptanmayabilir. Solunum iş yükünün arttığı çocuklar ile huzursuz veya uykuya eğilimli, hipoaktif çocuklar hipoksemi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. IDSA 2011 yılında yayımlanan ‘Çocuklarda TKP Yönetimi’ konulu güncel kılavuzda özellikle pulse oksimetrenin öneminden bahsetmiştir (17). Pnömoni ve hipoksemi şüphesi olan tüm çocukların pulse oksimetre ile saturasyon ölçümü önerilmektedir. Böylece erken saptanabilecek bir hipoksemi durumunda ileri tetkik ihtiyacı ve tedavi kararının daha kolaylıkla yapılabileceği bildirilmektedir (Bradley 2011). Küçük çocuklarda solunum güçlüğü bulguları pnömoni tanısında en az takipne kadar önemlidir (British 2002, CAP Guideline Team 2005). Solunum güçlüğü ve hipoksemi bulguları **Tablo VI**’da gösterilmiştir.

Tablo VI: Solunum güçlüğü ve hipoksemi bulguları (17)

Solunum güçlüğü ve hipoksemi bulguları
1. Takipne
2. Dispne
3. Çekilmeler (suprasternal, interkostal, subkostal)
4. Burun kanadı solunumu
5. Apne
6. Bilinç değişikliği
7. Oda havasında <%90 saturasyon ölçümü

Oskültasyonda solunum seslerinin azalması, kreptan raller, kaba raller, bronşiyal solunum, bronkofoni, vokal fremitus ve matite saptanabilir. Dehidratasyon durumunda ise oskültasyonun normal olabileceği unutulmamalıdır. Bronşiyal solunum olmadan sadece hışıltı olması, viral veya atipik pnömoni lehinedir. Genel durumu iyi görünümün bir hastada klinik ile

uyumsuz olarak yaygın krepitan rallerin duyulması veya dinleme bulgusu normal olan bir hastanın akciğer filminde her iki akciğerde yaygın ya da yama tarzı infiltrasyonların görülmesi akla atipik pnömoni etkenlerini getirebilir (22).

2.7.2. Klinik risk sınıflama ve skorlama sistemleri

Toplum kökenli pnömoni tanısına sahip çocuklarda hastalık hafif bir klinik tabloda, yaşamı tehdit eden ağır pnömoni tablosuna kadar geniş bir klinik çeşitlilik gösterir (1). Hastanın ileri tetkik ve tedavi kararını belirlemede yardımcı olabilecek olan klinik sınıflandırma; bilinç durumu, inleme, genel görünüm, solunum hızı, göğüste çekilmeler, beslenme ve dehidratasyon durumu gibi pnömoneye duyarlı ve özgül bulguları içermektedir (**Tablo VII**).

Sadece klinik belirti ve bulguların değerlendirilmesi ile klinisyenler hastanın mevcut hastalık şiddetini küçümseyebilir veya olduğundan daha ağır olarak değerlendirebilir. Bu durumda ayaktan tedavi edilebilecek bazı hastalar gereksiz hastane yatışları ile karşı karşıya kalırken, komplikasyon gelişimi için yüksek risk taşıyan hastalar ise gerekli olabilecek ileri düzey tedavi olanaklarından mahrum kalabilmektedir (51). Ülkemizde de 2004 yılı verilerine göre 0-14 yaş grubunda pnömoni nedeniyle mortalite sıklığının yaklaşık % 20 olduğu düşünüldüğünde bu değerlendirmenin ne kadar önemli olduğu bir kez daha anlaşılır (4). Bu anlamda IDSA güncel TKP yönetimi konulu kılavuzunda klinik bulguların yanında pulse oksimetri ve açılanamayan metabolik asidozun öneminden bahsetmiş ve genel durumu daha kötü hastalar için monitorizasyon veya yoğun bakım ihtiyacını belirlemek adına şiddetli hastalık kriterlerini belirtmiştir (17) (**Tablo VIII**).

Tablo VII: Pnömonide klinik sınıflandırma (1)

	Pnömoni	Ağır Pnömoni	Çok Ağır Pnömoni
Bilinç durumu	Normal	Uykuya eğilim olabilir	Letarji/konfüzyon/ağrılı uyarana yanıtızlık
İnleme	Yok	Olabilir	Var
Görünüm	Normal	Soluk	Siyanotik
Solunum Hızı	Takipneik	Takipneik	Takipneik – Apneik
Göğüste çekilmeler	Yok	Var	Var
Beslenme	Normal	Oral alımda azalma	Beslenemez
Dehidratasyon	Yok	Olabilir	Var (Şok bulguları)

Tablo VIII: Şiddetli hastalık kriterleri (17)

Major kriterler
İnvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı
Akut non invaziv pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı
Oksijen desteği gerektirecek düzeyde hipoksemi bulguları
Minör kriterler
Takipne
Apne
Solunum yükünün artması (çekilmeler, dispne, burun kanadı solunumu)
$PaO_2/FiO_2 < 250$
Multilober infiltratlar
Bilinç değişikliği
Hipotansiyon
Efüzyon varlığı
Komorbid durumlar (immün yetmezlik, immün suprese durumlar, vb.)
Açıklanamayan metabolik asidoz

1 major veya 2 minör kriter varlığı yeterlidir

Bu kriterlere ve sınıflandırmalara rağmen klinisyenlerin özellikle sadece klinik bulguların değerlendirilmesi ile TKP şiddetini yeterli düzeyde algılayamadıklarını gösteren birçok çalışma mevcuttur (41). Toplum kökenli pnömoninin prognozunu ve şiddetini tahmin etmek, hastaneye veya yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimlerini belirlemek gibi tedavi edici seçenekler ile taburculuk için uygunluğun değerlendirilmesi, antimikrobiyal ajanların tercihi ve verilme yolunu belirleyebilmek önem kazanmaktadır. Bu durumlarda klinik risk skora sistemleri TKP tanısında, risk sınıflamasında, izlemde ve takipte klinisyenlere yardımcı olabilmektedir. Tüm dünyada erişkin hastalarda, bu anlamda en sık kullanılan skora sistemi **PSI**'dir (Pnömoni şiddet indeksi). PSI, 1997 yılında 50.000'den fazla TKP vakasını içeren bir çalışma sonucunda oluşmuştur (42). Bu indeks, 30 günlük mortalite risk oranlarını temel alacak şekilde planlanmış 20 farklı parametreye puanlar verilerek hastaları 1'den 5'e kadar olacak şekilde gruplara ayırmaktadır. İlk 2 grup düşük mortalite riskleri nedeniyle (%0.1-%0.7) ayaktan hastalar olarak değerlendirilmektedir. Sonraki 3 grup ise yatarak tedavi edilecek hastaları, özellikle de 5. grup yoğun bakım ihtiyacı olabilecek hastaları göstermektedir.

Daha sonraları PSI'nın yaş puanlaması nedeniyle ağır pnömonili genç hastalarda yapılan değerlendirmenin yanlış negatif olarak sonuçlanması ve oldukça kalabalık olabilen acil

servislerde böyle karmaşık bir skorlamanın uygulama zorlukları neticesinde İngiliz Göğüs Hastalıkları Birliği tarafından daha basit bir sistem olan **CURB** (Konfüzyon, üre, solunum sayısı, kan basıncı) geliştirilmiştir (41). Bu sistem de yine 30 günlük mortalite risk oranlarını temel alacak şekilde planlanmış olup 2003 yılında Lim ve meslektaşları tarafından **CURB-65** olarak modifiye edilmiştir (43). Bu skorlama 5 farklı parametreye sadece tek puan verilerek uygulandığı için çok daha basit ve uygulanabilir görülmektedir. Yine sonraları ayaktan hastalar için daha kullanışlı olabilecek CRB-65 (Konfüzyon, solunum sayısı, kan basıncı) skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem kan basıncı ölçümü haricinde CURB-65'le aynı şekilde uygulanmaktadır. PSI ve CURB-65 sistemleri mortalite ve hafif şiddet hasta grubu tayininde benzer etkinliklere sahiptir ve kullanımı erişkin TKP yönetimi konulu birçok klavuzda önerilmektedir (44). Bu sistemlerin eksik yönü yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları tahmin edebilmekteki etkinliklerinin daha düşük olmasıdır (41).

Görüldüğü gibi TKP yönetiminde klinik sınıflandırmalar erişkin hasta grubunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak çocukluk çağı pnömonilerinde fikir birliğine varılmış bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Mevcut solunumsal klinik skorlama sistemlerinin ise genellikle astım ve/veya bronşiolit tanılı hastalara yönelik olduğu görülmektedir (45,46). Çocuklarda solunum değerlendirme ölçütü (PRAM) tüm dünyada astım tanılı hastalarda sıklıkla kullanılan bir sistemdir (**Tablo IX**). Solunum sıkıntısı değerlendirme ölçütü (RDAI) ise bronşiolit tanılı hastalarda en yaygın kullanıma sahip skorlama sistemlerinden biridir. Bu skorlama hışıltılı infantlarda epinefrin tedavisine cevabı temel alan bir sistemdir. Bu sistem diğer birçok sisteme oranla oldukça az parametreyi içermektedir (Hışıltı ve göğüs kafesi çekilmeleri) (**Tablo X**).

Tablo IX: Çocuklarda solunum değerlendirme ölçütü (45)

Parametre	Tanım	Puan
O₂ saturasyonu	≥ %95	0
	%92-94	1
	<%92	2
Suprasternal çekilme	-	0
	+	2
Skalen kası kasılması	-	0
	+	2
Havalanma	Normal	0
	Bazallerde azalmış	1
	Apekte ve bazallerde azalmış	2
	Minimal veya yok	3
Hışıltı	-	0
	Ekspiratuvar	1
	İnspiratuvar (±ekspiratuvar)	2
	Stetoskop olmadan da duyulabilen veya sessiz akciğer	3

*Toplam puanlama 0-12 puan arasında değişmektedir. 0-3 hafif, 4-7 orta, 8-12 puan ağır şiddette hastalık gruplarını oluşturmaktadır.

Tablo X: Solunum sıkıntısı değerlendirme ölçütü (46)

Hışıltı	0	1	2	3	4	Max
Ekspiryum	-	Sonunda	1/2	3/4	Tamamı	4
İnspiryum	-	Bir kısmında	Tamamında			2
Bölge	-	Segmental	Diffüz			2
Çekilmeler	-					
Supraklavikular	-	Hafif	Orta	Belirgin		3
İnterkostal	-	Hafif	Orta	Belirgin		3
Subkostal	-	Hafif	Orta	Belirgin		3
Toplam*						17

*Toplam puanlama 0-17 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar şiddetli hastalık ile birliktelik göstermektedir.

Bronşiolit tanılı hastalarda kullanılan daha geniş parametrelere sahip bir diğer sistem Wisconsin Çocuk Hastalıkları Hastanesi Solunum Skoru'dur (CHWRS) (46). Bu sistemde solunumsal durum; dispne, solunum sesleri, göğüs duvarı çekilmeleri, kalp hızı, oksijenizasyon, solunum sayısı, aktivite, öksürük/sekresyonlar, radyografik bulgular ve cerrahi durum ile ilgili parametreleri içermektedir (**Tablo XI**). Fakat bu sistemin geçerliliği henüz kanıtlanamamıştır (**46**).

Tablo XI: Wisconsin Çocuk Hastalıkları Hastanesi Solunum Skoru (46)

Parametre	0	1	2	3
Solunum sesleri	Normal	Ral/ronküs	İnspiratuvar hışıltı	Havalanma azlığı
		Ekspiratuvar hışıltı/uzama	İnspiryum ± ekspiryumda hışıltı	Belirgin hışıltı
		Beslenme güçlüğü	Sık beslenme güçlüğü	Beslenememe
Dispne	-	Uzun cümleler	Kısa cümleler	Sadece kelimeler
		Minimal solunum çabası	Artmış solunum çabası	Çok belirgin solunum çabası
Çekilmeler	-	Hafif	Orta	Ciddi
Solunum sayısı	<50	51-60	61-70	>70
Kalp hızı	<150	151-160	161-170	>171
		<2 l/dk kanül ile	2.5-4 l/dk kanül	>4.5 l/dk kanül
O ₂ ihtiyacı	Oda havası	5-6 l/dk maske ile	>6.5 l/dk maske	
		<0.3 Fio ₂	0.31-0.5 Fio ₂	>0.51 Fio ₂
Aktivite	Sakin	Hafif irite	Orta irrite	Ciddi iritasyon
Öksürük	Güçlü, nonproduktif	Güçlü,produktif	Zayıf	Aspirasyon ihtiyacı gereksinimi
Sekresyon	Minimal sek.	Orta derece sek.	Çok miktarda	
X-ray bulguları	Normal	Hilar veya santral	Tek lob	Multipl lob

*Toplam puanlama 0-30 puan arasında değişmektedir. 0-10 hafif, 11-20 orta, >20 puan ağır şiddette hastalık gruplarını oluşturmaktadır.

Liu ve ark. (16) tarafından 2004 yılında klinisyenler, hemşireler ve solunum terapistlerinin görüşleri alınarak çocukluk yaş grubu için bir solunumsal klinik skorlama sistemi oluşturulmuş ve çok merkezde uygulanarak sistemin yararlılığı gösterilmiştir. Bu skorlama yaşa göre solunum sayısı, çekilmeler, dispne ve dinleme bulgularını içermektedir. Bu 4 klinik parametre değerlendirilerek puanlama yapılmaktadır. Skorlama 1-12 puan arasında tamamlanmaktadır, yüksek skorlar solunum güçlüğüne gittikçe arttığı göstermektedir. **Tablo XII'**de Liu' nun solunum sıkıntısı klinik skor tabelası gösterilmiştir

Tablo XII: Solunum sıkıntısı klinik skor tabelası (16)

Parametre	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Yaş	Solunum sayısı (soluk sayısı/dk)			
<2 ay		≤60	61-69	≥70
2-12 ay		≤50	51-59	≥60
1-2 yaş		≤40	41-44	≥45
2-3 yaş		≤34	35-39	≥40
4-5 yaş		≤30	31-35	≥36
6-12 yaş		≤26	27-30	≥31
>12 yaş		≤23	24-27	≥28
Dispne		(en az biri)	(en az ikisi)	
0-2 yaş	Normal beslenme, ses ve aktivite	Beslenme zorluğu, azalmış ses veya ajitasyon	Beslenme zorluğu, azalmış ses veya ajitasyon	Beslenememe, ses çıkaramama, uyku hali veya künfüzyon
0-4 yaş	Normal beslenme, konuşma ve oyun	Huzursuzluk, oyun sonrası öksürük, iştah azalması	Huzursuzluk, oyun sonrası öksürük, iştah azalması	Beslenememe, oyun oynayamama, uykulu hal
≥ 5 yaş	Bir nefeste ≥10'a kadar sayabiliyor	Bir nefeste 7-9'a kadar sayabiliyor	Bir nefeste 4-6'ya kadar sayabiliyor	Bir nefeste ≤3'e kadar sayabiliyor
Hışıltı	Yok	Ekspiryum sonunda	Tüm ekspiryumda	Ekspiryum ve inspiyumda/sessiz akciğer

*Toplam puanlama 0-12 puan arasında değişmektedir. Yüksek skorlar solunum güçlüğünün gittikçe arttığını göstermektedir.

2.7.3. Radyolojik bulgular

Yatış endikasyonu olmayan ASYE ve/veya pnömoni bulguları saptanan çocuklarda radyografinin klinik sonuca etkisi gösterilememiştir. Yani ayaktan tedaviyle düzelebileceğine inanılan hastalarda şüpheli pnömoninin doğrulanmasında rutin akciğer grafisinin gereği yoktur (17). Pnömoni tanısı alan hastalarda yatış endikasyonları **Tablo XIII**'te gösterilmektedir.

Tablo XIII: Pnömoni tanısı alan hastalarda yatış endikasyonları (17)

1. Solunum güçlüğü ve hipoksemi bulguları
2. 3-6 ay infantlar; hospitalizasyondan fayda göreceği düşünülen şüpheli bakteriyel pnömoniler
3. Metisiline Rezistans S. Aureus (MRSA) gibi yüksek virülanslı patojenlere bağlı pnömoniler
4. Ev içi bakımından şüphe edilen, tedaviyi tamamlayamayacak, takibe gelemeyecek çocuk ve infantlar

Pnömoni tanısı 1. basamak hekimlik uygulamalarında öykü ve fizik muayene ile konulabilir. Maliyet, radyasyona maruziyet, personel ve alt yapı gereksinimleri nedeniyle pnömoni tanısında radyolojik yöntemler 1. basamak düzeyinde rutin olarak önerilmemektedir (1). Şüpheli veya aşikar hipoksemi, belirgin solunum güçlüğü gelişen hastalarda, tedaviye cevapsızlığın oluşturabileceği komplikasyonları da görmek adına ön-arka ve yan grafiler çekirilmelidir. Yatan hastalarda ise grafi, parankimal infiltrasyonun mevcudiyetini, boyutunu ve karakterini belirlemek, pnömonin olası komplikasyonlarını görmek açısından gereklidir (17).

Hastanın dehidratasyonu varsa veya pnömonin erken dönemi söz konusuysa akciğer grafisi yanıltıcı şekilde normal olabilir. Bu hastalarda dehidratasyonun tedavisinden sonra veya ilerleyen dönemde radyolojik bulgular ortaya çıkabilir. Plevral efüzyondan şüpheleniliyorsa lateral dekübitis grafisi çekilebilir (47).

Akciğer grafisi değerlendirmesi öznelidir. Hem kişiler arasında hem de aynı klinisyen veya radyoloğun farklı zamanlardaki yorumlarında değişiklikler olabilmektedir. Ancak DSÖ'nün 2005 yılında yayınladığı çocukluk yaş grubunda pnömoni tanısında akciğer grafisi değerlendirmesi konulu kılavuz ile bu zorluk nispeten aşılmaya çalışılmıştır (48).

Radyolojik bulgular etiyolojik tanı için zayıf bir göstergedir. Daha önce de bahsedildiği gibi klinik pratikte alveolar infiltrasyon bakteriyel pnömoni, interstisyel infiltrasyon ise viral pnömoniyi akla getirir (49). Etkenlere göre sıklıkla gözlenen radyolik bulgular **Tablo XIV**'te gösterilmektedir.

Tablo XIV: Pnömonide etkenlere göre sıklıkla gözlenen radyolojik bulgular (49)

Etkenler	Radyolojik bulgular
<i>S. pneumoniae</i>	Lober – segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral efüzyon
<i>H. influenzae</i>	Lober – segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral efüzyon, bazen ampiyem ve pnömoseller
Atipik bakteriyel pnömoniler	Genellikle tek taraflı diffüz interstisyel veya bronkopnömonik infiltrasyonlar, hiperaerasyon, hiler lenfadenopati, nadiren plevral efüzyon
<i>S. aureus</i>	Plevral efüzyon, ampiyem, pnömotoraks, piyopnömotoraks, abseler, pnömoseller
Virüsler	Havalanma artışı, perihiler – peribronşiyal infiltrasyon, atelettaziler

Yatan hastalarda takip sırasında radyolojik değerlendirme önerileri şöyledir (Bradley 17):

Progresif semptomlara sahip veya ilk antibiyotik terapisini takiben 48-72 saat içerisinde klinik kötüleşmesi olan hastalarda tekrarlayan akciğer grafileri uygulanabilir. Bu hastalara taburcu olduktan sonra kontrolde de akciğer grafisi uygulanmalıdır.

Pnömoni komplikasyonu olarak parapnömonik efüzyon gelişmiş hastalarda göğüs tüpü veya **VATS** (Video Yardımlı Torasik Cerrahi) sonrası günlük akciğer grafileri uygun görülmemektedir.

İlk pnömoni tanısından 4-6 hafta sonra aynı akciğer lobunda tekrarlayan pnömonisi olan, anatomik bir anomali, göğüs içi kitle veya yabancı cisim şüphesi olan hastalarda tekrarlayan filmler önerilmektedir.

Komplikasyonsuz bir şekilde pnömoni epizodunu atlatan hastalarda ise takipte rutin akciğer grafisi önerilmemektedir (17).

2.7.4. Laboratuvar bulguları

Toplum kökenli pnömoni vakalarında daha önce de belirtildiği üzere klinik ve radyolojik bulgular etiyolojik etkeni belirlemede yeterli güvenilirlikte değildir. Genel durumu iyi olan ayaktan tedavi kararı verilen hastalarda tanıya yönelik araştırmalar önerilmemektedir. Yatan hastalarda ise tanı amaçlı genellikle yardımcı tanı testleri kullanılmaktadır. Bunlar tam kan sayımı, akut faz reaktanları gibi özgün olmayan testlerdir. Balgam yayması, kültürü, nazofaringeal ve bronkoalveolar örnek incelemeleri, plevral sıvı incelemeleri, kan kültürü ve serolojik testler diğer laboratuvar kaynaklı testlerdir (1).

Önceleri üst solunum yolları sekresyonlarında virüsler tanımlandığında bu durumun etiyolojik değerlendirme için oldukça yol gösterici olduğu düşünülürdü. Çünkü sağlıklı çocukların normal florasında bu mikroorganizmaların taşınmayacağına inanılırdı. Bu görüş şimdilerde oldukça sorgulanmaktadır. Hatta bazı virüsler için bu durumun geçerli olmadığı artık bilinmektedir. Ayrıca viral – bakteriyel koenfeksiyonlarla sık karşılaşılmaktadır ve bakteriyel patojenler klinik işaretler ve belirtilere yönelim açısından daha önemli olabilmektedirler (50).

Sonuç olarak çocukluk çağı TKP vakalarında etiyolojik ajanı tanımlamak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Özellikle hafif ve orta şiddette vakalarda daha sık rastlanan bu durum gereksiz antibiyotik reçetelerini doğurmaktadır.

2.7.4.1. Mikrobiyolojik testler

Kan kültürü:

Birçok klavuz hastaneye yatırılan tüm TKP vakalarından kan kültürü alınmasını önermektedir. Burada mantık belirli bir etken izole edilebilirse eğer buna yönelik özgün antibiyotik tedavisinin güvenle sağlanabilmesidir. Ancak yine birçok çalışma acil servislerde alınan kan kültürlerinin veriminin oldukça düşük olduğunu savunmaktadır. Pnömoni tanısı alan hastalarda saptanan bakteriyemi sıklığı %1.1–%2.1 olarak bildirilmektedir (51). Bu veriler kan kültürünün duyarlılığının oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu, 48 saat geçmesine rağmen klinik ilerleme kaydetmeyen pnömonilerde veya *S. aureus* etken olarak saptandığında tekrarlayan kültür örneklerini önermektedir. Pozitif kültürden sonra sonucu beklenen kültürlerin, taburculuk kriterlerini yerine getiren hastalarda taburculuğa engel oluşturmadığı ayrıca belirtilmektedir (17).

Balgam yayması ve kültürü:

Hastaneye yatırılan, balgam üretebilecek çocuklarda balgam yaymasının gram boyama ile değerlendirilmesi ve kültürü önerilmektedir. Balgam örneklerinin nazofarinkste kolonize olan mikroorganizmalar ile kontamine olabileceği bilinmektedir. Alınan örneklerin yüksek kalitede olması önemlidir. Bunun için alınan balgamda mikroskopta küçük büyütme ile bakıldığında her alanda 10'dan az skuamoz epitel hücresi ve 25'den fazla lökosit varlığı gereklidir. Uygun şekilde örnekler genellikle 10 yaş üstündeki çocuklardan sağlanabilmektedir (52).

Plevral sıvı incelemesi ve kültürü:

Yeterli miktarda sıvı varlığında ve torasentez yapılmasının uygun olduğu durumlarda, hücre sayısı, tipi, gram boyama, biyokimyasal inceleme (protein, glukoz, LDH, pH) ve kültür için mutlaka örnek alınmalıdır. Fakat örnekler genellikle antibiyotik tedavisinden sonra alındığı için sonuçlar sıvının steril olduğunu göstermektedir. Böyle durumlarda sıvıda antijen tanımlama testleri ya da nükleik asit çoğaltma teknikleri gibi özgül testler ile sonuç alınmaya çalışılabilir (53).

Nazofaringeal, bronkoalveolar örnek inceleme ve kültürü:

Nazofaringeal örneklerin antijen tayini ve kültür için alınmasının saptanacak etkenin aynı bölgede kolonize olmuş bakteriyel mikroorganizmalar ile karışabilmesi nedeniyle anlamı yoktur (52).

Antibiyotik tedavisine rağmen klinik durumu kötüleşen bazı hastalarda invaziv ileri tanı tetkikleri uygulanabilir. Bronkoskopi, bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi eşliğinde perkütan ince iğne aspirasyonu ya da torakoskopik/torakotomik akciğer biyopsisi ile örnekler alınabilir. Trakeostomi kanülü, nazotrakeal veya endotrakeal kanüllerden dikkatli olunarak alınacak örnekler önerilmektedir. Fakat yine aynı bölgenin florası ile karışma ihtimali akılda tutulmalıdır (17).

2.7.4.2. Serolojik testler

Serolojik testler, spesifik Ig M ve Ig G antikorlarını saptayabilmektedir fakat akut dönemde ve iyileşme döneminde çift serum örneği gerektirdiği için öncelikli tedavi planlamasında yararlı olamamaktadır. Yine 6 aydan küçük çocuklarda kapsüllü bakterilere karşı antikor yanıtının düşük olması bu testlerin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır.

Daha önceleri kullanılan üriner antijen tarama testleri aynı bölge florası ile ilişkili olabileceği nedeniyle günümüzde artık kullanılmamaktadır (25).

2.7.4.3. Hızlı tanı testleri

Çocukluk çağı TKP vakalarında IDSA, influenza virüs ve diğer respiratuvar virüsler için duyarlı ve özgül hızlı tanı testlerinin kullanımını önermektedir. Özellikle pozitif influenza test sonuçlarının ek tanı testlerine ihtiyacı ve antibiyotik kullanımını azaltacağı ve bu hastalar için uygun antiviral tedaviye yön göstereceği belirtilmektedir (17). Uygun mevsimlerde, 18 ayın altındaki çocuklarda, RSV, parainfluenza tip 1, 2, 3, influenza A, B, adenovirus ve rinovirus enfeksiyonlarının hızlı tanısı için nazofaringeal aspiratta özgül antijenler saptanabilmektedir (32).

M. pneumoniae ve *C. pneumoniae* gibi bakteriyel etkenler de nazofaringeal aspiratta PCR tekniği ile saptanabilmektedir. Fakat *C. pneumoniae* testleri kolay ulaşılamadığından ve sonuçlarının yeterli güvenilirlikte olmadığı saptandığından günümüzde artık önerilmemektedir (17).

2.7.4.4. Yardımcı tanısal testler

2.7.4.4.1. Tam kan sayımı

Ayaktan takip edilebilecek pnömoni vakalarında tam kan sayımı rutin olarak önerilmemektedir. Daha ciddi vakalarda ise tam kan sayımı sonuçlarının klinik değerlendirme ve uygulama için yol gösterici olabileceği söylenmektedir (17). BKS, viral – bakteriyel pnömoni ayırımında yol gösterici olabilmektedir. Viral enfeksiyonlarda BKS genellikle $< 20.000 \text{ mm}^3$ 'dür ve lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise BKS çoğu zaman $15.000 - 40.000 \text{ mm}^3$ arasındadır ve granülosit hakimiyeti gözlenir (1).

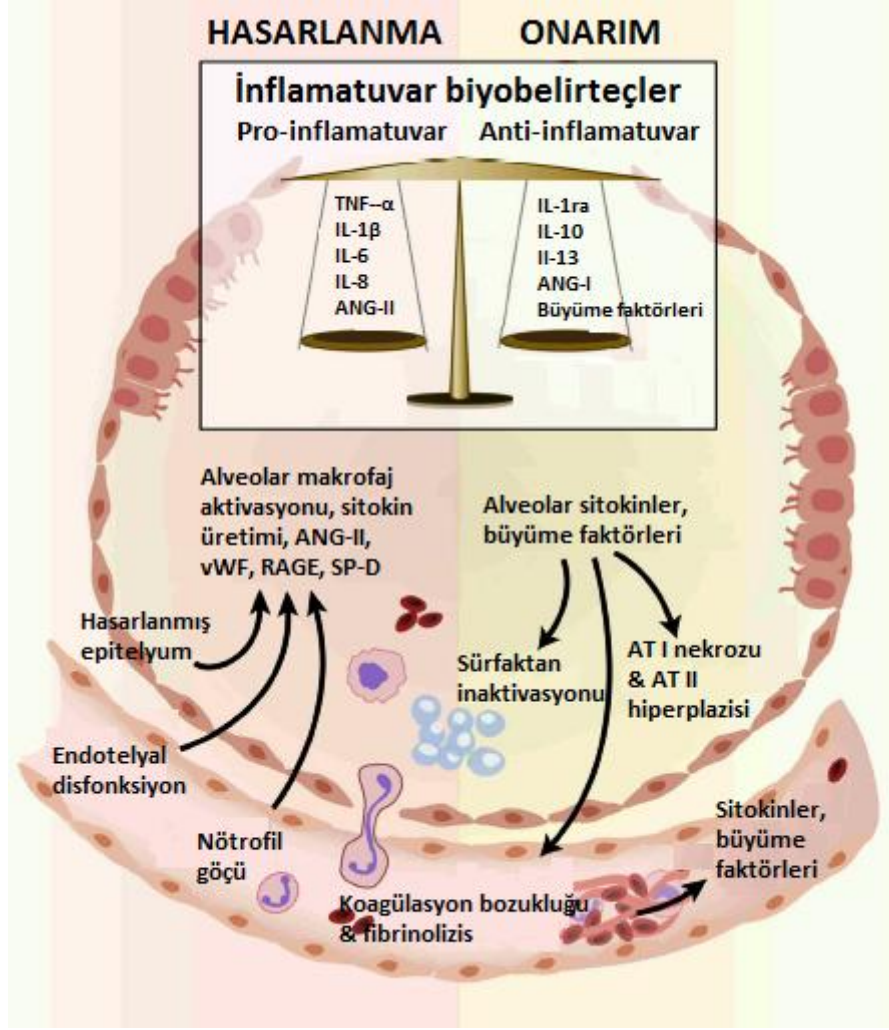
2.7.4.4.2. Akut faz reaktanları ve biyobelirteçler

Biyolojik belirteçler; hücresel, biyokimyasal veya moleküler özelliklere sahip olup; hücreler, dokular ve vücut sıvıları gibi alanlarda ölçülebilirler. Bu yetenekleri nedeniyle normal, patolojik durumların veya tedaviye yanıtın farmakolojik göstergeleri olarak kullanılabilirler (10). Birçok erişkin çalışması bu amaçla TKP hastalarında tanısal, etiyolojik ve prognostik sınıflamalarda çeşitli biyobelirteçlerin kullanılabilirliğini araştırmıştır (6-8).

İnflamatuvar süreç, inflamatuvar hücreleri uyararak inflamatuvar mediyatörlerin salınımına sebep olmaktadır. Fakat bu süreç içerisinde anti-inflamatuvar mediyatörler de

bölgeye göç edebilmektedir ve akciğer hasarı veya onarımı ancak bu iki mekanizmanın dengesi ile gerçekleşebilmektedir (54). Akut akciğer hasarı, kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme karakterize bir durumdur ve pnömoni de dahil olmak üzere birçok klinik rahatsızlıkta karşımıza çıkabilmektedir (55). Pnömonide akut akciğer hasarı sırasında plazma seviyeleri artan belirteçler bu nedenle birçok araştırmaya konu olmuştur. Akut akciğer hasarının göstergesi olan bu biyobelirteçler hücrel aktiviteyi veya hücre hasarını yansıtabildikleri gibi inflamasyonun, koagülasyonun ve fibrinolitik sistemin akut aktivasyonunu da gösterebilirler. Bazı biyobelirteçler ise onarım safhasında etkilidirler ve dolaylı olarak bu hasarı yansıtır (56).

Akut akciğer hasarını detaylandırarak olursak bu süreçte iki farklı faz karşımıza çıkmaktadır. İlk faz erken dönemde gerçekleşen eksüdatif fazdır. Bu fazda alveolar makrofajların aktivasyonu ile birçok pro-inflamatuvar mediyatör üretimi olur. Bunun sonrasında nötrofillerin kemotaksisi ve aktivasyonu ile pro-inflamatuvar moleküllerin sayısı daha da artar ve alveolar epitelyal ve endotelyal hasarlanma oluşur. İkinci faz ise fibro-proliferatif fazdır ve bu fazda fibroblastların proliferasyonu, tip II pnömositlerin hiperplazisi ile akciğer onarımı gerçekleşmektedir. Büyüme faktörleri ve anti-inflamatuvar sitokinler bu onarımda önemli rol oynamaktadırlar (11) **(Şekil 4)**.



Şekil 4: Akut akciğer hasarında alveoldeki akut ve onarım fazları (11)

İnflamatuvar biyobelirteçler:

Beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve PCT sonuçlarının, bakteriyel – viral pnömoni ayırımında ve antibiyoterapi kararında duyarlık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri geniş bir değişiklik göstermektedir. Bu nedenle 1. Basamak hekimlik uygulamalarında rutin olarak önerilmemektedirler (1).

C-reaktif protein, erken yükselen fakat özgün olmayan bir inflamatuvar biyobelirteçtir. Pnömonikal pnömoni tanısında yararlığı kanıtlanan ilk akut faz proteinidir. Sistemik inflamasyona ve doku hasarına duyarlılığı ile bilinmektedir. Ana biyolojik rolü ise kompleman sistemini ve diğer proinflamatuvar yolları aktive etmesidir (9). CRP inflamatuvar bir uyarı sonucunda serum konsantrasyonunda yaklaşık 6 saat sonra yükselmeye başlar. 48 saat içerisinde de azami konsantrasyonuna ulaşır. Bu nedenle hızlı ilerleyen pnömonilerde ilk değerlendirme sırasında alınan kan örneğinde ölçülen seviyeleri beklenenden düşük

saptanabilir. Fakat BKS ve sedimentasyon hızı gibi diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında inflamatuvar yanıtta karşı daha duyarlıdır. Bu duyarlılığı ve düşük maliyeti nedeniyle birçok klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (9).

Prokalsitonin, aktif hormon kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir. Tiroidin C hücreleri ve akciğerin K hücreleri tarafından sentez edilir (57). Mikrobiyal toksinler ve proinflamatuvar mediyatörler (IL-1 β , Tümör nekroz faktör- α , IL-6) ile bu parankim organlarda salınımı anlamlı şekilde artmaktadır. Artmış PCT seviyeleri bakteriyel uyarımdan yaklaşık 2 saat sonradan itibaren serum örneklerinde saptanabilir. Bu süreç CRP ile karşılaştırıldığında oldukça hızlı sayılabilir fakat IL-1 β gibi sitokinlerle kıyaslandığında ise oldukça yavaş olarak değerlendirilebilir (9). PCT'nin CRP'yle kıyaslandığında bir diğer avantajı bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik olmasıdır. Viral enfeksiyonlarda serum konsantrasyonu anlamlı bir şekilde artmamasına rağmen yine de direkt etioloji tayininde kullanılmaktadır (58). Bu biyobelirteçlerin diğer bir problemi ise yüksek riskli hastalardaki düşük tahmin güçleridir. Son yapılan büyük ölçekli çalışmalarda PCT'nin pozitif olabilirlik oranı 1.4-1.5 gibi düşük değerlerde bulunmuştur (59, 60).

İnterlökin-1 β , aynı zamanda katabolin olarak da bilinen, makrofaj, fibroblast ve dendritik hücrelerden salınan, inflamatuvar yanıtta oldukça önemli olan ve en erken cevap gösteren sitokinlerden biridir. Akut akciğer hasarının erken evresinde aktive olan IL-1 β doku hasarı tamirinin başlangıcında ve sürdürülmesinde görev alan bir çok hücre fonksiyonunun da düzenleyicisidir (11). IL-1 β , akut akciğer hasarlı hastalarda plazmada ve bronkoalveolar lavaj sıvısında artmaktadır (61). IL-1ra (İnterlökin-1 reseptör antagonisti) ise anti-inflamatuvar özelliği nedeniyle IL-1 β salınımını baskılayabilmektedir. Bu özelliği nedeniyle son yayınlarda önemli bir belirteç olarak çalışılmaktadır (62). Bildiğimiz kadarıyla IL-1 β 'nin TKP vakalarında oldukça az çalışmada ele alındığı görülmüştür. Kolling ve ark. (14) TKP hastalarında lökosit cevabı ve anti inflamatuvar sitokinleri araştırdıkları çalışmalarında IL-1 β seviyelerinin IL-1ra ve TNF- α 'dan farklı olarak, inflamasyonu gösteren belirteçlerle (BKS, CRP, vb.) korelasyon göstermediğini fakat bu seviyelerin uyguladıkları şiddet skoru ile çok daha uyumlu olduğunu saptamışlardır. Böylelikle IL-1 β 'nin şiddet tayininde diğer sitokinlere oranla daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

İnterlökin-1 β ve diğer sitokinlerin birçok inflamatuvar yanıtta seviyelerinin arttığı da bilinen bir gerçektir. Fakat San Jose ve ark. (61) yaptığı çalışmada plevral efüzyon nedeniyle başvuran erişkin hastalarda plevral efüzyon yapan diğer nedenlerle karşılaştırıldığında

komplike parapnömonik efüzyonlu olguların IL-1 β seviyelerinin anlamlı derecede artmış olduğunu saptamışlardır.

Wu ve ark. (63) bronkoalveolar sıvıdaki IL-1 β seviyelerinin bakteriyel yük ile korele olarak arttığını saptamış, ayrıca antibiyotik tedavisine dirençli ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğan hastalarda uzun süre yüksek seviyelerde kaldığını göstermişlerdir.

Tümör nekroz faktör- α , komşu hücrelerin kemokin üretimini tetikleyerek, alveolar boşluğa yeterli sayıda nötrofil, monosit, lenfosit geçişlerini düzenlemektedir. TNF- α 'nın akut akciğer hasarının önemli bir göstergesi olduğunu belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır (64,65).

İnterlökin-5 akut eozinofilik pnömonili hastalarda oldukça yüksek seviyelerde saptanarak, eozinofilik hücrelerin periferik kandan akciğere göçüne sebep olan önemli bir sitokin olarak değerlendirilmiştir (66). Yine Terai ve ark. (67) 2009 H1N1 pandemisinde IL-5 serum seviyelerini pnömoni gelişen hastalarda diğer hastalara oranla belirgin artmış olarak saptamışlardır. IL-6 ve IL-8 akut akciğer hasarında serumda ve bronkoalveolar sıvı içeriğinde seviyeleri yükselen ve kötü klinik gidişin öngörüsünde kullanılabilen diğer proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-8 nötrofil ve monosit kemotaksisinde, nötrofil apoptozisinin inhibisyonunda önemli role sahiptir. Yüksek serum seviyeleri bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve total protein sayıları ile koreledir. Birçok çalışmada hayatta kalamayan hastalarda yaşayanlara oranla yüksek seviyelerde saptanmıştır (11).

Galectin-3, makrofajlar tarafından üretilir. Nötrofil adezyonu, aktivasyonu, pro-inflamatuvar mediyatörlerin kemotaksisi, apoptozis inhibisyonu gibi görevleri olduğu söylenmektedir. Tian ve ark. (68) *M. pneumonia* pnömonisi tanısı alan hastalarda hastalık ciddiyeti ile galectin-3 serum seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır.

Apolipoprotein E (**ApoE**), çoğunlukla hepatositler (az miktarda da beyin, böbrek ve dalak) tarafından üretilen bir glikoproteindir. Bu molekülün TNF- α ve diğer sitokinlerin baskılanımı gibi birçok immün rolü olduğu kanıtlanmıştır. Fu ve ark. (69) ApoE'nin özellikle sepsis ve bakteriyel pnömoni gibi bakteriyel infeksiyonlarda önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Pediatrik hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla **ApoE** seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

YKL-40, kitinaz protein ailesinin bir üyesidir. Heparin, kollojen, kitin bağlanma plazma glikoproteini olarak bilinmektedir. Makrofaj, nötrofil ve vasküler düz kas hücrelerini uyararak

pro-inflamatuvar sitokin salınımı arttırıcı etkileri bulunmaktadır. Wang ve ark. (70) YKL-40'ın TKP ciddiyet tayininde kullanılabilirliğini araştırmışlardır.

Son yıllarda yaygın olarak kullanılan CRP ve PCT'ye benzer, belki daha da etkili olarak inflamatuvar yanıtı tanımlayacak yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır. Bunlar pro-atriyal natriüretik peptid (**pro-ANP**), kopeptin, pro-ADM'dir.

Pro-atriyal natriüretik peptid, diürez ve natriüresi de içeren çok sayıda fizyolojik parametreyi düzenlemekte ve sistemik kan basıncını düşürmektedir. Uzun yarı ömründen dolayı, pro-ANP'nin amino terminal kısmı, özellikle de bu molekülün orta bölgesi (MR pro-ANP) daha güvenilir bir bileşik olarak kullanılmaktadır (12). Toplum kökenli pnömonide MR pro-ANP düzeyleri pnömoni şiddeti ile korele olarak hem inflamatuvar sitokin cevabını hem de hastalığa bağlı eşlik eden hastalıkların varlığını yansıtabildiği gösterilmiştir (71).

Kopeptin, vazopressin ile birlikte sentezlenir, vazopressin düzeylerini direkt olarak yansıtır, plazma ve serumda daha stabil seyreder (72). Kopeptin düzeyleri ASYE'li hastalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmışken en yüksek seviyeler de TKP hastalarında saptanmıştır (73).

Prognostik değerlendirme ve tedavi kararları gibi önemli durumları sadece biri yerine çok sayıda parametre üzerine dayandırmak, her birinin farklı patofizyolojik durumu yansıttığı dikkate alındığında daha akılcı olabilir. Bu anlamda, günümüz klinisyenleri yeni biyobelirteçlerden biri olan pro-ADM'nin prognostik etkinliğini değerlendirmişlerdir.

Hormonlar endokrin hücrelerde üretilir ve sistemik olarak etkilidirler. Sitokinler ise birçok hücre tarafından üretilir ve lokal etkileri vardır. 'Hormokinler' hem klasik hormonal ekspresyonu hem de inflamatuvar stimölasyonu takip edebilir ve daha çok sitokin benzeri davranış paterni gösterirler. CALC (Kalsitonin) gen ailesi üyeleri; PCT, Kalsitonin geni ilişkili peptidler (CGRPs) ve adrenomedullin hormokin mediyatörlerinin bir prototipidir. Bunlar nöroendokrin hücrelerde klasik hormon ekspresyonu veya alternatif olarak farklı hücre tiplerinde hazır sitokin benzeri ekspresyon yollarını takip edebilirler. İnflamatuvar salınım, mikrobiyal toksinlerle (endotoksin, vb.), direk veya hümorale - hücre aracılı konak yanıtı ile (IL-6, IL-8, TNF- α , vb.) indirek olarak uyarılabilir (57).

Parankimal hücreler (karaciğer, böbrek, adipositler ve kas dokusu) sepsiste dolaşımdaki hormokinlerin asıl kaynağıdırlar (13).

Adrenomedullin en potent vazodilatasyon yapan ajanlardan biridir. Çeşitli metabolik ve immun düzenleyici özelliklere sahiptir, birçok dokuda oto-ve/veya parakrin faktör olarak kabul edilmektedir. Sepsiste azalmış sistemik kan basıncı ve kan akımı için organlar arasında yarışma ortaya çıkar. Potent vazodilatör etkisi ile adrenomedullinin dokularda yaygın olarak üretilmesi belirgin organlara kan akımını sağlar. Adrenomedullinin aynı zamanda bakterisidal aktivitesi olup, kompleman aktivitesi ve regulasyonu ile daha yüksek derecede kuvvetlendirilebilmektedir (13).

İnsan adrenomedullini 52 aminoasitten oluşan bir peptittir ve büyük bir prekürsör olan pre-proadrenomedullinden sentezlenir. Fakat adrenomedullinin sentez bölgesinin hemen yanındaki reseptörlere hızlıca bağlanması nedeniyle plazmada ölçümü oldukça zordur. Pro-ADM, adrenomedullin seviyelerini hızlıca gösterebilen daha stabil indirgenmiş bir peptittir (13). Pro-ADM seviyelerinin sepsis ve özellikle pnömoni vakalarında anlamlı derecede arttığı birçok erişkin çalışmada gösterilmiştir (7,8).

Crain ve ark. (74) çalışmalarında tüm dünyada sıklıkla kullanılan CRP için PSI ve pro-ADM ile TKP şiddet tayini karşılaştırılmasında CRP'nin farklı şiddetteki vakalarda anlamlı farklılıkta olmadığını göstermiştir. PCT için yapılan değerlendirmede ise PSI sınıfları ile korelasyonunda sınıf III'ün sınıf I ve II'ye göre daha düşük PCT değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada PSI ile pro-ADM seviyelerinin birlikte kullanımının pnömoni ciddiyetini belirlemede ayrı ayrı değerlendirilmelerine göre anlamlı pozitif etkinlik saptanmıştır.

Pro-adrenomedullin'in APACHE II (Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi) skoru ile kıyaslandığında da yine benzer bir prognostik kesinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (74). Bu aynı zamanda TKP'li hastalarda pro-ADM'nin prognostik yararlılığını geçerli kılmaktadır. Bu çalışma pro-ADM'nin ayrıca yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların prognostik sınıflandırılmasında da yardımcı parametre olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Bello ve ark. (75) 228 TKP vakasında CRP, PCT, MR-proADM (Orta bölge pro-ADM) düzeylerini 30, 90, 180 ve 365 günlük izlemler ile değerlendirmişlerdir. Ayrıca PSI ve CURB-65 gibi skorlama sistemlerini de kullanarak bu biyobelirteçlerin yararlılıklarını denetlemişlerdir. Sonuç olarak ise MR-proADM'nin etioloji ne olursa olsun kısa süreli klinik yanıtın en iyi göstergesi olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda taburcu olan hastaların uzun dönem takibinde de kullanılabilirliğini gözlemlemişlerdir. PSI ve CURB-65 skorları ile korelasyonunda MR-proADM'nin bu skorların prognoz tahmin edici etkinliklerini arttırdığını belirtmişlerdir. Krüger

ve ark. (76) yine pro-ADM, pro-ANP, kopeptin, PCT düzeylerini TKP hastalarında karşılaştırmış, 28 ve 180 günlük sağ kalım tahminlerinde pro-ADM'nin en iyi performansa sahip biyobelirteç olduğunu saptamışlardır. Bu anlamda birçok erişkin çalışması daha bulunmaktadır, ancak çocukluk çağı TKP'lerinde pro-ADM düzeyleri ve etkinliği ile ilgili bildiğimiz kadarıyla literatürde oldukça az sayıda çalışma olduğu dikkat çekmektedir. Sanchez ve ark. (77) çocuk acil servisine başvuran 50 TKP vakasında pro-ADM seviyelerine bakmışlardır. Kötü prognozlu hastalarda pro-ADM düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Özellikle plevral efüzyon varlığı ile yüksek serum pro-ADM birlikteliğine dikkat çekmektedirler.

Koagülasyon ve fibrinolizis belirteçleri:

İnflamatuvar süreç, koagülasyon sistemini de aktive etmektedir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu pro-inflamatuvar mediyatörlerinin salınımını tetikleyerek alveoler epitelyal ve endotelyal bariyerlere inflamatuvar hücre göçüne neden olmaktadır. Bu durum aynı zamanda fibrinolizisi inhibe ederken trombosit aktivasyonuna sebep olmaktadır. Protein C, plazminojen aktivatör inhibitörü (**PAI-I**) ve trombomodullin gibi birçok koagülasyon belirteçleri akut akciğer hasarı tablosunda normalden farklı aktivitelere sahip olabilmektedir. Alveoler trombomodullin önemli bir endojen antikoagülan olan protein C'yi aktive ederek trombüs oluşumunu yönetir (78).

Plazminojen aktivatör inhibitörü-I; endotelyal - epitelyal hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi birçok hücre tarafından sentezlenmektedir. PAI-I, akut akciğer hasarına sahip hastalarda oldukça yüksek seviyelerde saptanmış ve bu hastalardaki artmış fibrin yapımı ve sonucunda oluşan fibrinolitik aktivitedeki azalmanın en önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir (79).

Selektinler, endotelyum (E), lökosit (L) ve trombositlerin (P) hücre yüzeyinde bulunan adezyon molekülleridir. Bu üç tip selektin, nötrofillerin inflamasyon sırasında yuvarlanma ve adezyon fonksiyonlarından sorumludur. E-selektin salınımı, sepsis ve bakteriyemi gibi akut akciğer hasarı yapan risk durumlarında artmış olarak bulunmaktadır. Bu durum bu moleküllerin akut akciğer hasarında prognozu göstermede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (80).

Büyüme faktörleri:

Büyüme faktörleri akut akciğer hasarının tamirinde çok önemli roller oynamaktadırlar. Keratinosit büyüme faktörü (**KGF**) ve hepatosit büyüme faktörü (**HGF**) tip II pnömositlerin güçlü

mitojenleridir ve akciğer hasarı sonrası epitelyumun tamirinde önemli rol oynamaktadırlar. Akut akciğer hasarına sahip hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvılarında yüksek seviyeleri tespit edilmiştir. **HGF**, alveolar nötrofil, makrofaj, endotelial hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilebilir ve IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflatuvar sitokinler ile miktarları oldukça arttırılabilir (81).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (**VEGF**) akciğerde öncelikle epitelyal hücreler tarafından üretilir. Akut akciğer hasarında mikrovasküler geçirgenliği arttırarak endotelial hücre proliferasyonuna katkıda bulunurlar (82).

Angiopoetin I ve II (**ANG I-II**), endotelial hücreler tarafından salgılanmaktadır. Proinflatuvar sitokinlerin salınımından ve lokal veya hipoksi gibi çevresel faktörler tarafından oluşturulan endotelial aktivasyondan sorumludurlar. ANG salınımı ile yeterli düzeyinin tirozin kinaza bağlanması sonucunda endotelial hücrelerin üzerindeki reseptörler ekzojenöz stimülasyona daha duyarlı hale gelmektedirler. Bu durumda endotelial bariyer uyarılmakta ve nötrofillerin adezyonunu arttırmaktadır. Bu durum ANG-II'nin endotelial aktivasyon patogeneğinde ve akciğer hasarında önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu konuda birçok erişkin çalışma gözlenmektedir (83).

Alveolar epitelyal/endotelial hasarın göstergeleri:

Pnömonin akut akciğer hasarı ile sık birlikteliği nedeniyle Tip I ve II alveolar epitelyal hücrelerdeki hasarlanmayı gösterebilecek biyobelirteçler pnömoni konulu çalışmalarda oldukça önemli bir yer kaplamaktadır.

Sürfaktan proteinleri tip II pnömositler tarafından salgılanan lipoproteinlerdir. Alveolar yüzey gerilimini azaltarak akciğerlerin kollabe olmasını engellerler. Aynı zamanda akciğerin doğal bağışıklık elemanlarıdır (84). Son yıllarda 4 farklı sürfaktan proteini tanımlanmıştır. Bunlar; **SP-A** (Sürfaktan protein), **SP-B**, **SP-C**, **SP-D**'dir. **SP-A** ve **SP-D** makrofajların bakterileri fagositine yardımcı olurken **SP-B** ve **SP-C** alveolar yüzey gerilimini azaltarak atelettazi oluşumunun önüne geçmeye çalışmaktadırlar. Sürfaktan proteinleri fonksiyonları ve tip II alveolar epitelyum hüclerinden salgılanmaları nedeniyle akciğer hasarını göstermede ilgi çekici biyobelirteçler olarak göze çarpmışlardır (85).

Glikolizlenme reseptörü son ürünleri (**RAGE**) tip I pnömositler tarafından salgılanır. Bu son ürünler, pro-inflatuvar hücrelerin ve proteazların üretimini arttırırlar. Akut akciğer hasarına sahip hastalarda RAGE plazma seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (11).

Kerbs von den Lungren-6, tip II pnömonistlerin yüzey hasarında salınımları oldukça artan bir epitelyal musin proteindir. Alveolar yapıda düzensizlik ve bariyerlerde geçirgenlik artışı ile karakterize interstisyel akciğer hastalıklarında KL-6 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Pulmoner ödem sıvısında KL-6 seviyeleri mortal seyreden akut akciğer hasarına sahip hastalarda, hayatta kalanlara oranla belirgin yüksek saptanmıştır. Fakat yine de bu yüksek seviyeler hastaların akut akciğer hasarı riskini gösterememektedir (86-88).

Klara hücre proteini, terminal bronşiollerin epitelyumunda bulunan klara hücreleri tarafından salınmaktadır ve hava yolu inflamasyonunda sekresyonunun arttığı düşünülmektedir (83). Yapılan retrospektif bir çalışmada ventilatör ilişkili pnömoni ile sonuçlanan akut akciğer hasarına sahip hastalarda tanı anında **CC-16** düzeyleri yüksek saptanmıştır (89). Buna zıt olarak kardiyojenik pulmoner ödem ve akut akciğer hasarlı hastalarda plazma ve pulmoner ödem sıvısında saptanan CC-16 seviyelerinin sadece akut akciğer hasarına sahip hastalara oranla daha düşük olduğu görülmüştür (90). Bu sonuçlar **CC-16**'nın yoğun bakım yatış süresi, ventilatörsüz gün sayısı ve mortalite tahmini gibi konularda gelişkili sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

Matriks metalloproteinazları (**MMP**), ekstraselüler proteinazlar ailesinin çok çeşitli bir üyesidir. MMP'ler stromal, epitelyal ve inflamatuvar hücreler tarafından üretilirler. MMP'lerin TNF- α , IL-1 β , kemokinler ve anti-proteazlar gibi birçok ekstraselüler matriks üyesi olmayan substrat benzeri etkiler (hücre proliferasyonu, gelişimi, migrasyonu ve sağ kalımı) gösterebildiği saptanmıştır. Böylelikle MMP'lerin akut akciğer hasarında rolü olduğu düşünülmektedir (91).

Metalloproteinaz doku inhibitörü -1 (**TIMP-1**), 1975 yılında insan serumunda tanımlanmış, doku fibroblastları tarafından salınan bir kollajenöz inhibitör formudur. TIMP-1'in MMP'leri kontrol ederek ekstraselüler matriks remodellinginde rol aldığı artık bilinmektedir. MMP inhibisyonunun dışında TIMP-1, sinyal molekülü gibi davranarak; hücre gelişimi, apoptozis, farklılaşma, anjiyogenez ve onkogenез gibi çeşitli biyolojik faaliyetlerde görev alabilmektedir. Bu nedenlerle bu molekülün de yine akut akciğer hasarında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (92).

Von Willebrand faktör antijeni (**vWF-Ag**), hücrelerarası adezyon molekülü -1 (**ICAM-1**) gibi moleküller de yine akciğer epitelyumunda görev yapan hücrelerdir ve akut akciğer hasarında kullanımları günümüz yazarları tarafından araştırılmaktadır (83).

Oksidanlar, antioksidanlar ve antioksidan enzimler:

İnflamatuvar hadiseler sonucunda serbest radikalar ve hidroksil, süperoksid, peroksinitrat gibi reaktif oksijen partikülleri (**ROS**) oluşmaktadır. Bu moleküller aynı zamanda oksidan moleküller de denilmektedir (93). Oksidatif stres, ROS oluşumu ve yıkımı arasındaki dengeyi bozmakta bu da lipid peroksidasyonu sonucu hücre membranında ve lipoproteinlerde hasara neden olmaktadır. Malondialdehit (**MDA**) bu lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan sitopatolojik etkiden sorumlu major aldehit ürünüdür (93).

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere ise antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar; glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleridir (93).

Organizmanın bütün hücrelerinde bulunan ve hücrelerin protein yapısı dışındaki sülfidril grubu içeriğinin % 90 kadarını oluşturan glutatyon (**GSH**), zararlı bileşiklerin etkisizleştirilmesinde önemli rollere sahiptir. GSH radikal kaynaklı hasara karşı koyarken antioksidan enzimlere substrat olarak görev yapar ve bir radikal tutucusu gibi davranır. Özellikle peroksidaz ve redüktaz enzimlerinin aktiviteleri için son derece önemlidir. Castillo ve ark. (94) 59 erişkin TKP hastası ile sağlıklı kontrol grubununun GSH düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında hastalarda GSH seviyelerinin daha düşük saptandığını bildirmişlerdir.

Glutatyon peroksidaz (**GSH-Px**), Hidrojen peroksit ile hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar. Fagositik hücrelerde önemli bir fonksiyonu vardır. Solunum patlaması sırasında serbest radikal hasarı sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksit birikmesine ve hücre hasarına yol açar. GSH-Px, hem lipit peroksidasyonunun başlamasını önler, hem de lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitlerin metabolizmasını sağlar. Güzel ve ark. (95) aktif kömür ve polietilen glikol aspirasyonu ile akciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda GSH-Px seviyelerinde belirgin düşüş bildirmişlerdir.

Aerobik tüm hücreler süperoksid dismutaz (**SOD**) içerirler. Hem sitozol, hem de mitokondrilerde bulunan bu enzim süperoksit radikallerini etkisizleştirerek, hücreleri süperoksit radikalının zararlı etkilerinden korur. Trefler ve ark. (96) erişkin TKP hastalarında **SOD** düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında ağır hastalığa sahip olanların diğer hastalara oranla daha düşük seviyelerde SOD düzeylerinin olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada

mortalite gözlenen hastalarda da diğer hastalara oranla SOD düzeylerinin daha düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır.

Nitrik oksit (**NO**), memeli vücudundaki birçok önemli olayda rol oynayan bir sinyal molekülüdür. Bir serbest radikal olan NO hem sitotoksik hem de hücre koruyucu özellikleri olan bir reaktif moleküldür (97). NO, nitrik oksit sentaz enzimi ile L-arginin'den sentez edilir. Nitrik oksit sentaz enzimleri, endotelyal nitrik oksit sentaz, nöronal nitrik oksit sentaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (**iNOS**) olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Doku hasarı ve zedelenmesi gibi durumlarda ise iNOS ile aşırı miktarlarda NO üretilir. iNOS ile üretilen miktarların zarar verici olabileceği söylenmektedir (98). Yine Güzel ve ark. (95) aktif kömür ve polietilen glikol aspirasyonu ile akciğer hasarı oluşturulan sıçanlar ile yaptıkları çalışmalarında iNOS seviyelerinde belirgin artış bildirmişlerdir.

Bu bilgilerin ışında şöyle söylenebilir ki; tüm hastalarda hiçbir biyobelirteç dikkatli klinik değerlendirme ve uygun kültürlerin alınmasının yerini alamaz. Ancak etkin kullanıldığında biyobelirteçler, enfeksiyonların erken tanısına olanak sağlayarak gereksiz yatışların veya antibiyotik kullanımının, yanlış taburculukların önüne geçebilirler. Özellikle yeni biyobelirteçler, klinisyenleri hastalığın devamı, prognozu ve tedaviye yanıtında rutin olarak kullanılan klinik ve laboratuvar belirteçlerinden daha iyi bilgilendirebilirler.

Son yıllarda sıklıkla kullanılan biyobelirteçler **Tablo XV**'te gösterilmiştir.

Tablo XV: Son yıllarda sıklıkla kullanılan biyobelirteçler

İnflamatuvar belirteçler	Koagülasyon ve fibrinolizis belirteçleri	Büyüme Faktörleri	Alveolar epitelyal/endotelyal hasarın göstergeleri	Oksidanlar, antioksidanlar, antioksidan enzimler
CRP	Protein C	KGF	ANG I-II	MDA
Sedimentasyon	PAI-1	HGF	Sürfaktan A ve D	GSH
PCT	Trombomedullin	VEGF	RAGE	GSH-PX
IL-1 β	Selektinler		KL-6	SOD
IL-5,IL-6, IL-8, TNF- α	ICAM-1		CC-16	NO
Galectin-3			MMP	iNOS
ApoE			TIMP-1	
YKL-40			vWF-Ag	
IL -1ra, IL-10, IL-13, TGF β				
ProANP				
Kopeptin				
Pro-ADM				

2.8. Ayırıcı tanı ve komplikasyonlar

Klinik değerlendirme yetersiz kaldığında ön planda komplikasyon gelişimi, eşlik eden durumlar ya da hastalıklar ile takipne ve solunum güçlüğü yapan diğer nedenler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1).

Pnömoni komplikasyonları genellikle bakteriyel enfeksiyonun doğrudan yayılımı ile (plevral efüzyon, ampiyem, perikardit) veya bakteriyemi ve hematogen yayılım sonucunda oluşmaktadır. **Şekil 5'**te komplikasyon olarak sağ akciğerinde ampiyem gelişen bir hastamızın akciğer grafisi gösterilmektedir. Menenjit, süpüratif artrit ve osteomyelit, pnömokok veya *H. influenza* tip b enfeksiyonunun hematolojik yayılımı ile nadir görülen komplikasyonlardır (19).

S. aureus, *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* parapnömonik efüzyon ve ampiyemin en sık nedenleridir. Ampiyem tedavisi evrelere göre planlanmaktadır (eksüdatif, fibrinopürülan, organize evre). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme çalışmaları ampiyem evrelemesinde yararlı olabilmektedir. Tedavinin temelini antibiyotik terapisi ve tüp torakostomi ile drenaj oluşturmaktadır. Ek yaklaşımlar; intraplevral fibrinolitik terapi (ürokinaz, streptokinaz, doku plazminojen aktivatörü) ve VATS kullanımı ile iltihap dolu alanları debride etmek, yapışıklıkları parçalamak veya kurutmak şeklindedir. Özellikle fibrinoliz veya VATS ile erken tanı ve müdahale sağlanarak, torakotomi ve açık debridman ihtiyacı ortadan kaldırılabilir. Fibrinolizisin, VATS'a göre daha iyi bir maliyet etkinliğine sahip olabileceği düşünülmektedir (19).



Şekil 5: Akciğer grafisi; sağ akciğer bazalde 10 mm boyutlu ampiyem

Pnömoniyle karışabilecek durumlar ve hastalıklar **Tablo XVI**'da TKP ile ilişkili komplikasyonlar ise **Tablo XVII**'de gösterilmektedir.

Tablo XVI: Pnömoniyle karışabilecek durumlar ve hastalıklar (49)

Anatomik nedenler:

- Timus
- Meme gölgesi
- Bronkojenik kist
- Vasküler ring
- Pulmoner sekestrasyon
- Konjenital lobar amfizem
- Atelektazi (Yabancı cisim ya da mukus tıkaçına bağlı)

Mide içeriğinin aspirasyonu:

- Gastroözefagial reflü
- Trakea özefagial fistül
- Yarık damak
- Nöromusküler hastalıklar

Kronik akciğer hastalıkları:

- Astım
- Bronşiektazi
- Bronkopulmoner displazi
- Kistik fibrozis
- $\alpha - 1$ Antitripsin eksikliği
- Pulmoner hemosiderozis
- Sarkoidozis
- Histiyoitozis - X

İlaçlara ve kimyasallara maruziyet:

- Nitrofurantoin, bleomisin, sitotoksik ilaçlar, opiyadlar
- Radyoterapi
- Sigara dumanı inhalasyonu
- Lipoid pnömoni

Vaskülitik hastalıklar

Sistemik lupus eritematozis, Juvenil romatoid artirit, Wegener granülomatozis

Diğer durumlar:

- Hipersensitivite pnömonisi
- Malignansiler
- Kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem
- Pulmoner infarkt
- Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS)
- Greft versus host hastalığı

Tablo XVII: TKP ile ilişkili komplikasyonlar (17)

Pulmoner Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">● Plevral efüzyon ve ampiyem● Pnömotoraks● Akciğer Absesi● Bronkoplevral fistül● Nekrotizan pnömoni, bronşiektazi, bronşiolitis obliterans● Akut akciğer hasarı
Metastatik Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">● Menenjit● Santral sinir sistemi absesi● Perikardit● Endokardit● Osteomyelit● Septik artrit
Sistemik Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">● Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) veya sepsis● Hemolitik üremik sendrom

2.9. Tedavi

Pnömoni tedavisinin temel hedefleri; oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, etken mikroorganizmanın temizlenmesi ve klinik hastalığın iyileştirilmesidir. Klinik uygulamalarda daha önce de belirtildiği gibi etkeni belirleyebilmek oldukça zordur. Güvenilir ve hızlı tanısal testler geliştirilene kadar, çocukluk çağı pnömonilerinde tedavi ampirik olmaya devam edecektir (1). Ampirik tedavi kararında; hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci bilgileri ve direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörleri önem kazanmaktadır.

Yetişkin TKP hastalarında tedavi planlamasına yönelik birçok klavuz mevcutken çocuk hastalarda bu anlamda geçmiş yıllarda İngiltere, Kanada ve en güncel olanı 2011 yılında ABD’de olmak üzere çeşitli klavuzlar yayınlanmıştır. Tedavinin belirlenmesinde en önemli kararlardan biri hastanın yatırılarak mı yoksa ayaktan mı tedavi edileceğinin kararıdır (**Tablo XIII**). Daha

sonrasında yatan hastalarda ise kliniğin şiddetine göre yoğun bakım ihtiyacı gerekliliğini değerlendirmek önem kazanmaktadır (**Tablo VIII**).

En güncel tedavi rehberi IDSA tarafından 2011 yılında yayınlanmıştır. Bu kılavuzda ayaktan ve yatan hastalara yönelik olmak üzere klinisyenlere çeşitli öneriler yapılmıştır (17).

Ayaktan hastalar:

- Antimikrobiyal tedavi, okul öncesi yaş grubunda hastalığın büyük çoğunlukla viral etkenler nedeniyle oluşmasından dolayı rutin olarak önerilmemektedir.
- Amoksisilin, bakteriyel kaynaklı TKP düşünülen, öncesinde sağlıklı, aşılarını yaptıran infantlarda ve okul öncesi yaş grubunda hafif – orta şiddet vakalarda ilk tedavi seçeneğidir. Amoksisilin, ana invaziv patojen olan *S. pneumoniae*'ya karşı yeterli etkinliği sağlamaktadır.
- Okul çağındaki çocuklarda ve adölesanlarda TKP nedeni olarak atipik bakterilerden şüphelenildiğinde makrolidler tedaviye eklenmelidir. Ayrıca *M. pneumoniae*'ya yönelik laboratuvar testleri ancak klinik açıdan yeterli zaman dilimi varsa önerilmektedir.
- İnfluenza virüs ile uyumlu kliniğe sahip hastalarda vakit kaybetmeden influenza antiviral tedavisine başlanmalıdır. Çünkü azami yarar erken antiviral tedavi ile sağlanabilmektedir (ilk 48 saat içerisinde). Tedavi influenza testlerinin pozitifliği beklenerek ertelenmemelidir. Ayrıca influenza tanı testi sonuçlarında negatiflik (özellikle hızlı antijen testleri ile) influenza enfeksiyonunu ekarte ettirmez.

Yatan hastalar:

- Toplum kökenli pnömoni tanısı alan bağışıklığını tamamlamış infantlarda veya okul çağındaki çocuklar için *H. Influenzae* tip b ve *S. pneumoniae* aşılı, pnömokokal penisilin direnci minimal bölgelerde ilk tedavi seçeneği ampisilin veya penisilin G'dir.
- 3. Kuşak sefalosporinler ile ampirik tedavi; tam bağışıklanmamış, pnömokokal penisilin direnci yüksek bölgelerde yaşayan hastalarda, ampiyem gibi hayatı tehdit edici enfeksiyon varlığında tercih edilmelidir. Kuzey Amerika'da pnömokokal pnömonilerde vankomisin gibi β -laktam dışı ajanlar ile tedavinin 3. Kuşak sefalosporinlerle kıyaslandığında daha etkili bulunmadığı belirtilmektedir.
- *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ile uyumlu olabilecek klinik belirtileri olan yatan hastalarda makrolid tedavisinin β -laktam grubu antibiyotikler ile kombine edilmesi önerilmektedir. Klinik açıdan yeterli zaman dilimi varsa atipik bakterilere yönelik laboratuvar testlerin yapılması da önerilmektedir.

- *S. aureus* enfeksiyonu şüphesi olduğunda ise tedaviye vankomisin veya klindamisin (lokal direnç durumuna göre) eklenmesi önerilmektedir.

Toplum kökenli pnömoni vakalarında detaylı ampirik tedavi uygulamaları, ayaktan hastalarda **Tablo XVIII'**de yatan hastalarda ise **Tablo IXX'**da gösterilmektedir.

Hafif, orta, şiddetli ve komplikasyonlu pnömoni tedavisinde farklı antibiyotikler kullanılabilir. Genel pratik uygulama yaşa göre sık görülen etkenlere yönelik tedaviler şeklindedir. Yaşa göre etkenlere yönelik tedavi uygulamaları şu şekilde özetlenebilir:

Hayatın ilk 4 haftasında, ampisilin (veya amoksisilin) ve aminoglikozidler (genellikle gentamisin) temel tedavi kombinasyonudur. Geniş spektrumlu parenteral sefalosporin potansiyel bir alternatif olabilir. 1 – 3 yaş arasında ana patojen *S. pneumoniae*'dir ve β -laktam antibiyotikler ilk tedavi seçenekleridir. *C. trachomatis* ve *B. pertusis* özellikle düşük ateş veya ateşsizlikte ve ciddi öksürük varlığında akla getirilmelidir, tedavide makrolidler kullanılmalıdır (23).

4 ay – 5 yaş arası çocuklarda ana bakteriyel patojen halen *S. pneumoniae*'dir, fakat atipik bakteriler (genellikle *M. pneumoniae*) özellikle 2 yaş üstü çocuklarda önemli etkenler olabilmektedir. Önerilen ilaçlar, penicilin G veya bir aminopenisilin'dir (genellikle amoksisilin). Yeterli cevap alınamadığında ve *S. pneumoniae* ve/veya *H. influenzae* tip b'ye karşı tam bağışıklanmamış çocuklarda amoksisilin-klavunat veya 3. Kuşak sefalosporinler kullanılmalıdır. 2. Kuşak sefalosporinler ise *S. pneumoniae* penicilin direnci düşük bölgelerde kullanılabilir. Ciddi TKP vakalarında veya atipik bakteri şüphesi varlığında β -laktam antibiyotiklere makrolidler eklenmelidir (23).

5 – 18 yaş arası çocuklarda ve adölesanlarda ana patojen *M. pneumoniae*'dir, fakat *S. pneumoniae* özellikle ciddi vakalarda olmak üzere halen önemli bir etiyolojik etkindir. Makrolidler hafif ve orta şiddette vakalarda ilk tedavi yaklaşımıdır, ciddi vakalarda β -laktam antibiyotikler ile kombine edilmeleri önerilmektedir (23).

Tüm yaş gruplarında kritik hastalarda tedavide anti-stafilokokal antibiyotikler düşünülmelidir. Kinolonlar sadece geride hiç efektif alternatif kalmadığında (örneğin, makrolid dirençli inatçı semptomlara sahip *M. pneumoniae* vakaları) veya β -laktam antibiyotiklere karşı Ig E aracılı alerji durumlarında kullanılmalıdır (23).

Spesifik patojenlere yönelik detaylı tedavi seçenekleri kullanım dozları ile birlikte **Tablo XX'**de gösterilmektedir.

Tablo XVIII: TKP hastalarında ayaktan ampirik tedavi uygulamaları (17)

AYAKTAN HASTALAR	<5 yaş	>5yaş
Tipik pnömoni	Amoksisilin Alternatif: Amoksisilin klavunat	Azitromisin Alternatif: Klaritromisin Eritromisin
Atipik pnömoni	Amoksisilin Bakteriyel-atipik ayrımı yapılamıyor: makrolid eklenmeli	Azitromisin Alternatif: Klaritromisin Eritromisin Doksisiklin (>7 yaş çocuklarda)
İnfluenza pnömonisi	Oseltamivir	Oseltamivir Zanamavir (>7 yaş çocuklarda)

Önerilen ilaç dozları:

Amoksisilin: 90 mg/kg/gün, 2 doz, po, **Amoksisilin klavunat:** 90 mg/kg/gün, 2 doz, po, **Azitromisin:** 10mg/kg/gün (1. Gün), 5mg/kg/gün (2-5. Gün), po, **Klaritromisin:** 15mg/kg/gün, 2 doz, po, **Eritromisin:** 40mg/kg/gün, 4 doz, po, **Doksisiklin:** 2-4 mg/kg/gün, 2 doz, po, **Oseltamivir, zanamavir:** Tablo XXI'de detaylı bir şekilde bahsedilmiştir.

Tablo XIX: Yatırılan TKP hastalarında ampirik tedavi uygulamaları (17)

YATAN HASTALAR	Tipik pnömoni	Atipik pnömoni
<i>H. influenzae</i> tip b ve <i>S. pneumoniae</i> aşılı, pnömokokal penisilin direnci minimal bölgelerde	Ampisilin Penisilin G Alternatif: Seftriakson Sefotaksim Şüpheli MRSA direnci + ise; Vankomisin Klindamisin	Azitromisin (Atipik pnömoni tanısı şüpheliyse + β-laktam) Alternatif: Klaritromisin Eritromisin Doksisiklin (> 7 yaş) Levofloksasin (Makrolidler tolere edilemediğinde)
<i>H.influenza tip b</i> ve <i>S. pneumoniae</i> aşısız, pnömokokal direncin belirgin olduğu bölgelerde	Seftriakson Sefotaksim Alternatif: Levofloksasin Şüpheli MRSA direnci + ise; Vankomisin Klindamisin	İnfluenza pnömonisi Oseltamivir* Zanamavir*

* Oseltamivir ve zanamavir ilaç dozları tablo XXI'de detaylı olarak anlatılmaktadır.

Tablo XX: Spesifik patojenlere yönelik detaylı tedavi seçenekleri (17)

PATOJEN	Parenteral Tedavi	Oral Tedavi (hafif enfeksiyonlarda veya ardışık tedavide)
<i>S. pneumoniae</i> MIC < 2.0 mcg/ml (MIC:Minimum inhibitör konsantrasyonu)	Ampisilin 150-200 mg/kg/gün, 4 doz Penisilin G 200.000-250.000 ü/kg/gün, 4-6 doz <u>Alternatif:</u> Seftriakson 50-100 mg/kg/gün, 1-2 doz Sefotaksim 150 mg/kg/gün, 3 doz Klindamisin 40 mg/kg/gün, 3-4 doz Vankomisin 40-60 mg/kg/gün, 3-4 doz	Amoksisilin 90 mg/kg/gün, 2 doz veya 45mg/kg/gün, 3 doz <u>Alternatif:</u> 2. veya 3. kuşak Sefalosporin Levofloksasin 6 ay – 5 yaş: 16-20 mg/kg/gün, 2 doz 5 yaş – 16 yaş: 8-10 mg/kg/gün, tek doz Linezolid < 12 yaş: 30 mg/kg/gün, 3 doz ≥ 12 yaş: 20 mg/kg/gün, 2 doz
<i>S. pneumoniae</i> MIC > 4.0 mcg/ml, penisilin dirençli	Seftriakson 100 mg/kg/gün, 1-2 doz <u>Alternatif:</u> Levofloksasin* Linezolid* Klindamisin* Vankomisin*	Levofloksasin* Linezolid* <u>Alternatif:</u> Klindamisin 30-40 mg/kg/gün, 3 doz
Grup A Streptokoklar	Penisilin 100.000-250.000 ü/kg/gün, 4-6 doz Ampisilin 200 mg/kg/gün, 4 doz <u>Alternatif:</u> Seftriakson 50-100 mg/kg/gün, 1-2 doz Sefotaksim 150 mg/kg/gün, 3 doz Klindamisin* Vankomisin*	Amoksisilin 50-75 mg/kg/gün, 2 doz Penisilin V 50-75 mg/kg/gün, 3 veya 4 doz <u>Alternatif:</u> Klindamisin 40 mg/kg/gün, 3 doz
<i>S. aureus</i> (metisilin duyarlı)	Sefazolin 150 mg/kg/gün, 3 doz <u>Alternatif:</u> Klindamisin* Vankomisin*	Sefaleksim 75-100 mg/kg/gün, 3-4 doz <u>Alternatif:</u> Klindamisin 30-40 mg/kg/gün, 3-4 doz

PATOJEN	Parenteral Tedavi	Oral Tedavi (Hafif enfeksiyonlarda veya ardışık tedavide)
<i>S. aureus</i> (metisilin dirençli, klindamisin duyarlı)	Vankomisin* Klindamisin* <u>Alternatif:</u> Linezolid*	Klindamisin* <u>Alternatif:</u> Linezolid*
<i>S. aureus</i> (metisilin dirençli, klindamisin dirençli)	Vankomisin* <u>Alternatif:</u> Linezolid*	Linezolid*
<i>H. influenza</i>	Ampisilin 150-200 mg/kg/gün, 4 doz (β-laktamaz -) Seftriakson 50-100 mg/kg/gün, 1-2 doz Sefotaksim 150 mg/kg/gün, 3 doz (β-laktamaz +) <u>Alternatif:</u> Siprofloksasin 30 mg/kg/gün, 2 doz Levofloksasin* Klindamisin* Vankomisin*	Amoksilin 75-100 mg/kg/gün, 3 doz (β-laktamaz -) Amoksisilin klavunat (β-laktamaz +) <u>Alternatif:</u> Sefdinir Sefiksim Sefodoksim Seftibuten
<i>M. pneumoniae</i>	Azitromisin 10 mg/kg (1 veya 2 gün kullanımdan sonra mümkünse oral tedavi ile 5 güne tamamlanmalı, tek doz) <u>Alternatif:</u> Eritromisin 20 mg/kg/gün, 4 doz Levofloksasin*	Azitromisin 10 mg/kg/gün (1 günlük kullanımda sonra 5 mg/kg/gün 5 güne tamamlanmalı, tek doz) <u>Alternatif:</u> Klaritromisin 15mg/kg/gün, 2 doz Eritromisin 40 mg/kg/gün, 4 doz Doksisiklin >7 yaş: 2-4 mg/kg/gün 2 doz Levofloksasin 500 mg, tek doz Moxifloksasin 400 mg, tek doz
<i>C. trachomatis</i> veya <i>C. pneumoniae</i>	Azitromisin* <u>Alternatif:</u> Eritromisin* Levofloksasin*	Azitromisin* <u>Alternatif:</u> Klaritromisin* Eritromisin* Doksisiklin* Levofloksasin*

*: Ayrıca dozaj belirtilmeyen durumlarda aynı verilmiş yolundan aynı ismi taşıyan antibiyotikler için ilk açıklanan dozajlar geçerlidir.

Çocukluk çağı pnömonilerinde tedavi süreleri ile ilgili yol gösterici çalışmalar yoktur. Ayaktan, hafif şiddetli hastalarda en uygun sürenin 10 gün olduğu kabul edilmektedir. Ciddi enfeksiyonlarda, (MRSA dirençli *S.aureus* enfeksiyonu gibi) tedavinin diğer etkenlere bağlı tedaviden daha uzun sürdürülmesi önerilmektedir (17). Klinik pratikte ise çeşitli durumlara yönelik farklı tedavi uygulama süreleri mevcuttur (1):

- Komplike olmayan pnömonilerde 7-10 gün veya ateş düştükten sonra en az 5 gün,
- Stafilokok pnömonilerinde klinik yanıtı göre 14-21 gün,
- *M.pneumoniae* ve *C. pneumoniae* ile enfekte çocuklarda azitromisin ile 3-5 gün, eritromisin veya klaritromisin ile 10-14 gün,
- Etkenin saptanamadığı ağır pnömonilerde veya Gram – basiller ile oluşan pnömonilerde 10-21 gün olacak şekilde tedavi süreleri uygulanmaktadır.

Yeterli tedavi verilen hastalarda klinik ve laboratuvar işaretlerinde iyileşme emarelerinin 48-72 saat içinde gözlenmesi gerekmektedir. Eğer bu süre sonunda klinik gelişme gözlenmez ise mutlaka ileri inceleme yapılmalı ve tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Son yıllarda viral etkenler ve antiviral tedavi özellikle okul öncesi yaş grubunda olmak üzere pnömoni tedavisinde gittikçe önem kazanmaktadır (**Tablo XXI**). IDSA, okul öncesi çocuklarda antibakteriyel tedaviyi rutin olarak önermese de bu konuda fikir birliğine varılamamıştır. Örneğin İngiliz Göğüs Hastalıkları Birliği viral enfeksiyon düşündüren hafif şiddette hastalık bulguları dahi olsa okul öncesi çocuklarda antibakteriyel tedaviyi önermektedir (29). TKP tanısı alan çocuk hastalarda yapılan bugüne kadar bildiğimiz sadece bir randomize plasebo-kontrollü çalışma vardır (99). Bu çalışmada 136 çocuk arasında antibiyotik alanlar ile almayanlar arasında anlamlı klinik sonuç saptanamamıştır. Günümüzde etik sorunlar nedeniyle artık bu tür çalışmalar yapılamamaktadır. Bu nedenle pnömoni vakalarında antiviral tedavinin klinik pratikteki kullanımı ile ilgili bilgilerimiz sınırlı kalmaktadır.

Tablo XXI: Antiviral tedavi seçenekleri (17)

İLAÇLAR	TEDAVİ	PROFLAKSİ
Oseltamivir	<p>≤ 15 kg: 60 mg/gün, 2 doz 15-23 kg: 90 mg/gün, 2 doz 23-40 kg: 120 mg/gün, 2 doz >40 kg: 150 mg/gün, 2 doz</p> <p>0-8 ay: 6 mg/kg/gün, 2 doz 9-23 ay: 7mg/kg/gün, 2 doz ≥ 24 ay: 4 mg/kg/gün, 2 doz, 5 gün</p> <p>Prematür infantlar: 2mg/kg/gün, 2 doz</p>	<p>≤ 15 kg: 30 mg/gün 15-23 kg: 45 mg/gün 23-40 kg: 60 mg/gün >40 kg: 75 mg/gün, tek doz</p> <p>3-8 ay: 3 mg/kg, tek doz 9-23 ay: 3.5 mg/kg, tek doz</p> <p><3 ay rutin olarak önerilmemekte</p>
Zanamavir	<p>≥ 7 yaş: 2x2 puff, 5 gün</p>	<p>≥ 5 yaş: 1x2 puff, 10 gün</p>
Amantadine	<p>1-9 yaş: 5-8 mg/kg/gün, 150 mg/gün (maksimum doz), 1 veya 2 doz 9-12 yaş: 200 mg/gün, 2 doz</p>	<p>1-9 yaş: 5-8 mg/kg/gün, 150 mg/gün (maksimum doz), 1 veya 2 doz 9-12 yaş: 200 mg/gün, 2 doz</p>

Oseltamivir ve zanamavir gibi nörominidaz inhibitörleri 1990’larda geliştirilmiş olup günümüzde influenza A ve B enfeksiyonlarında erken tedavide kullanılmaktadır. Nöraminidaz inhibitörlerinin ilk 48 saat içinde kullanımının belirtilerin kaybolmasını 0.5-2.5 gün daha erkene çektiği ve komplikasyon oluşumunu azalttığı söylenmektedir. 2009 yılında H1N1 pandemisinde yaygın oseltamivir kullanımı sonrası bazı hastalarda direnç gelişimi söz konusuysen zanamavire karşı halen tüm türlerin duyarlı olduğu düşünülmektedir. Kritik hastalarda zanamavir ve intravenöz peramavir hayat kurtarıcı olabilmektedir (38).

İnfluenza dışındaki diğer virüsler ile ilgili tecrübemiz ne yazık ki oldukça azdır. Ribavirin; RSV, metapnömovirüs, parainfluenza ve influenza vakalarında kullanılabilir. İntravenöz formu da kullanılmaktadır ancak inhale formlarının daha etkili olduğu söylenmektedir (100). İmmun yetmezlikli hastalarda gözlenen ciddi adenoviral pnömonilerde cidofovir kullanımının klinik etkinliği birkaç çalışmada gösterilmektedir (101). Olası etkenlere yönelik antiviral tedavi seçenekleri ve ciddi viral pnömonilerden korunma yolları **Tablo XXII**’de gösterilmektedir.

Tablo XXII: Olası etkenlere yönelik antiviral tedavi seçenekleri ve ciddi viral pnömonilerden korunma yolları (38)

ETKENLER	TEDAVİ	KORUNMA
Influenza A ve B	Oseltamivir (oral) Zanamavir (inhalasyon, intravenöz) Peramavir (intravenöz)	Aşılama (canlı-ölü)
Influenza A	Amantadine (oral) Rimantadine (oral)	
RSV	Ribavirin (inhalasyon, intravenöz)	Palivizumab
Adenovirüs	Cidofovir (intravenöz)	Aşılama (tip 4-7'ye yönelik)
Rinovirüs	Pleconaril	Alfa interferon (intranazal)
Enterovirüsler	Pleconaril	
Metapnömovirüs	Ribavirin (intravenöz)	
Hantavirüs	Ribavirin (intravenöz)	
Varisella-zoster virüs	Asiklovir (intravenöz)	Aşılama

2.10. Korunma

Anne sütünün önemi, sağlıklı beslenme, vitamin-mineral desteği, hijyen, aşılamanın önemi ve uygulanması, sigara içiminin engellenmesi, hastalığın tanınması ve izlemi konusunda annenin ve ailenin, kitle iletişim araçları ile toplumun eğitimi hastalıktan korunmada temel strateji olmalıdır. Uygun beslenme ve gelişmenin dikkatli bir biçimde izlenmesi, malnütrisyonu önleyerek pnömoni gelişimine zemin hazırlayan en önemli risk faktörünün ortadan kaldırılmasını sağlar (1). Anne sütü ile beslenmenin, küçük bebeklerde pnömoni insidansını %32 oranında azalttığı gösterilmiştir. Son çalışmalar malnütrisyonu olan ve hastaneye yatırılan pnömonili çocuklarda rutin bakımın bir parçası olarak çinko kullanımının önemine değinmektedirler (102). Özellikle solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerle temas sonrası el yıkama mutlaka uygulanmalıdır (103). Kalabalık yaşam koşullarının düzeltilmesi, sigara dumanına ve ev içi hava kirliliğine mazuriyetin önlenmesi de yine önemli genel korunma stratejilerindedir.

Pnömonili olgularda da pnömokok ve *h. influenzae* tip b aşılarının koruyucu etkisi oldukça fazla olmuştur. Bu anlamda Kliegman ve ark. (19) 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında ABD'nde *Haemophilus influenzae* tip b ve konjuge pnömokok aşıları sonrası pnömoni kaynaklı ölümlerde belirgin azalma rapor etmişlerdir.

Aşı takvimimizde uygulanan 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV 13), önceki aşı (PCV 7) içerisinde bulunan serotip 4, 6B, 9V, 18C, 19F, 23F'ye ek olarak 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A no'lu serotiplerin eklenmesi ile oluşturulmuş yeni nesil aşıdır. Ülkemizde 2011 yılından itibaren uygulanmaktadır. Bu yeni eklenen serotipler Kuzey-Güney Amerika, Güney Afrika ve Avrupa'da ampiyem ve nekrotizan pnömoni gibi komplikasyonlara sahip pnömoni vakalarında saptanmıştır (17). Böylelikle konjuge pnömokok aşısı ile komplikasyonlu pnömonilerin sıklığında azalma beklenmektedir. Ayrıca Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada pnömokok aşılarının muhtemelen bakteriyel koenfeksiyonları önleyerek, viral enfeksiyonlardan 1/3 oranında korunma sağladığı gösterilmiştir (20). Yine pnömoniden korunmaya yardımcı bir başka unsur suçiçeği aşısı da artık rutin aşı takvimimizde uygulanmaktadır.

Pnömonilerde viral enfeksiyonlardan korunma sağlamak ise oldukça güçtür. Influenza aşıları ilk olarak 1940'ların ortalarında kullanılmaya başlanmıştır ve influenza A ve B virüs enfeksiyonlarına karşı korunmada etkin rol oynamışlardır. İnaktif influenza aşısının özellikle 2 yaş altı çocuklarda önemli etkinliği mevcuttur (104). 2009 H1N1 pandemisinde monovalan aşı üretilmiş ve pandeminin yayılması birçok ülkede yavaşlatılmıştır. Aşıya ilaveten proflaktik nöraminidaz inhibitörü kullanımı da koruyucu olabilmektedir (38).

Palivizumab, yüksek riskli yenidoğanlarda ciddi RSV enfeksiyonlarından korunmada oldukça başarılıdır. Bu ajanın prematür infantlarda RSV ilişkili hastane başvurularını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (105).

Birleşik Devletler ordu birliklerinde adenovirüs tip 4 ve 7'ye bağlı pnömoni vakalarında oral aşı ile %95 etkinlikte korunma sağlanmıştır. Fakat ne yazık ki imalat aşamasındaki karışıklıklar nedeniyle bu aşının üretimi 1996 yılında durdurulmuştur (106).

Amerika enfeksiyon hastalıkları topluluğunun en güncel pnömoni kılavuzunun korunma ile ilgili şu önerileri bulunmaktadır (17):

- Çocuklar *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b ve boğmaca aşıları ile bağışıklanmalıdır.
- Tüm adölesanlar ve ≥ 6 aylık çocuklar influenza aşısı ile bağışıklanmalıdır.
- 6 aydan küçük çocukların ebeveynleri, bakıcıları ve hamile adölesanlar bulaştırmacılığı önlemek için influenza virüs ve boğmaca aşısı yaptırmalıdır.
- Yüksek riskli infantlar, RSV kaynaklı ciddi pnömoni ve hastane yatışlarından RSV'ye özel monoklonal antikor ile immun proflaksi sağlanarak korunabilirler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve yönetimi

Bu çalışma Ocak 2014 - Şubat 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran 3 ay - 18 yaş arası TKP tanısı alan 66 hasta ve tamamen sağlıklı 32 çocuk olgu olmak üzere 98 olgu ile yapılmıştır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve ailelerden onay alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Yaşın < 3 ay ve >18 yaş olması
2. Pnömoni sıklığını artıracak kronik hastalığın (Kistik fibrozis, astım, bronkopulmoner displazi, tüberküloz, vb.) varlığı
3. Konjenital kalp hastalığına sahip olmak
4. Nöromusküler hastalık varlığı
5. İmmün yetmezlik varlığı
6. Hematolojik hastalığa sahip olmak
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmeme

Toplum kökenli pnömoni tanısı; ateş, solunumsal belirtiler, fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile konuldu. Tanı alan olgulara Solunum Sıkıntısı Klinik Skoru uygulandı (**Tablo XII**). Olgular bu skorlama sonucunda hafif (1-3 puan), orta (4-6 puan) ve ağır (7-12 puan) şiddet hasta grupları olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya alınan olguların cinsiyetleri, yaşları, aşılama durumları, başvuru öncesi antibiyotik-antiviral kullanım öyküleri ve başvuru şikayetleri sorgulandı.

Hastaların başvuru anındaki ateş, nabız, tansiyon arteriyel, dakika solunum sayıları, pulse oksimetri saturasyon değerleri, göğüs duvarı çekilmeleri, dispne, siyanoz, akciğer dinleme bulguları ve diğer fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastaların servis yatışı sırasındaki ölçülen maksimum ateş değerleri, ateş süreleri, tedavide kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri, oksijen alma süreleri, verilen oksijen miktarları, mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım

ünitesi yatış gerekliliği, servis ve yoğun bakım yatış süreleri, gelişen komplikasyonlar kaydedildi. Plevral efüzyon/ampiyem gelişen hastalarda yapılan göğüs tüpü ve VATS uygulamaları incelendi.

Hastalar Ruuskanen'in yaş, epidemik durum, klinik seyir, belirtiler, biyobelirteçler, radyolojik bulgular ve tedaviye yanıt gibi viral-bakteriyel pnömoni ayrımı değişkenleri ile değerlendirildi (ilgili ≥ 5 kriter pozitifliği bakteriyel/viral pnömoni ayrımında esas alındı [**Tablo IV**]).

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan tam kan sayımı, CRP, pro-ADM, IL-1 β ve başvuru sırasında ateşli TKP'li hastalardan kan kültürü için kan örnekleri alındı. Örnekler çalışma için gerekli malzemeler temin edilene kadar -80 °C de saklandı. Daha sonra tüm kan örnekleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Merkez Laboratuvarı ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Tam kan sayımı için 1-2 ml kan EDTA'lı tüpe alındı. Siemens ADVIA 2120i (Erlangen/Germany) makinesinde çalışıldı. Akış sitometrisi peroksidaz yöntemi ile sonuçlar okundu.

C-reaktif protein düzeyi ölçümü Siemens Dade Behring BN II Nephelometer (Marburg/Germany) cihazı kullanılarak, immünelometrik metod ile çalışıldı. CRP düzeyinin 0-5 mg/L olması normal kabul edildi.

Serum pro-ADM düzeyi üretici firma direktifleri doğrultusunda Human pro-adrenomedullin Elisa Kit (Elabscience Biotechnology, Wuhan, P.R.C) ile sandwich-ELISA metodu kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar nmol/L olarak alındı.

Serum IL-1 β düzeyi üretici firma direktifleri doğrultusunda IL-1 β -EASIA kiti (DIA source Immunoassay, Louvain-la-Neuve, Belgium) ile ELISA metodu kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar pg/mL olarak alındı.

Kan kültürü için 3-5 ml kan peds plus/F hemokültür şişelerine inoküle edildi ve BACTEC (9240 Becton – Dickinson, USA) otomatize kan kültür sistemine yerleştirildi. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyet testleri VİTEK 2 (Biomerieux, France) otomatize sistemde MİC/ID panelleri kullanılarak yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara başvuru anında ön-arka akciğer grafisi uygulandı. Radyolojik bulgular peribronşial infiltrasyon, konsolidasyon, interstisyel tutulum, plevral

efüzyon ve hava bronkogramı olarak sınıflandırıldı. Her bulgunun lokalizasyonu ve taraf bilgileri kaydedildi.

Radyolojik bulgu saptanan olgular alveolar pnömoni ve interstisyel pnömoni olarak iki grupta incelendi. Konsolidasyon veya hava bronkogramı bulgularından herhangi birisine sahip grafiler alveolar pnömoni, interstisyel tutulum veya peribronşiyal infiltrasyon bulgularından herhangi birisine sahip grafiler ise interstisyel pnömoni olarak kabul edildi.

Hastaların ilk başvuruları sırasında tanıya ulaşmak için kullanılan laboratuvar ve radyolojik tetkik uygulamalarının maliyetleri hesaplanarak ayrıca kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package For Science Studies) 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için n (%) ifadesi, devamlı değişkenler için ise normal dağılıma uygunluk halinde ortalama \pm SD uygunluk sağlanmadığında da ortanca (alt-üst sınır) değerleri kullanıldı.

Kalitatif değişkenlerin sıklık karşılaştırması için Ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analiz testi ile yapıldı. İki gruplu karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmaları ise Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda çıkan kritik p değerleri için Bonferroni düzeltim işlemi uygulandı.

ROC analizi yapılarak eğri altında kalan alanlar (AUC) her bir biyobelirteç için %95 güven aralığı ile hesaplanarak sunuldu. Duyarlılık, özgüllük, pozitif-negatif kestirim değerleri, pozitif-negatif olabilirlik oranları ve cut-off değerleri her bir biyobelirteç için hesaplandı.

Demografik veriler, klinik bulgular ve laboratuvar değerlerinin komplikasyon oluşumuna etkisini incelemek amacıyla bir lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Regresyon analizi öncelikle tek değişkenli olarak uygulandı. Sonrasında tezimize konu olan parametreler çok değişkenli analize alındı. Olasılık oranları %95 güven aralığı ile hesaplanarak sunuldu.

Tüm testlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran 3 ay - 18 yaş arası TKP tanısı alan 66 hasta ile tamamen sağlıklı 32 çocuk olgu olmak üzere 98 olgu ile yapılmıştır.

Hastaların başvuru anında yaşları incelendiğinde yaş ortanca değeri 42 ay (3 ay – 181 ay) iken kontrol grubunda yaş ortanca değeri 49 ay (8 ay – 177 ay) idi. İki grup arasında yaş aralığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.053$).

Hastaların 39'u (%59.1) erkek, 27'si (%40.9) kız, erkek/kız oranı: 1.44:1 idi. Kontrol grubunun ise 21'i (%65.6) erkek, 11'i (%34.4) kız, erkek/kız oranı: 1.90:1 idi. Her iki grup arasında cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.979$).

Hastaların aşılama öyküsü sorgulandığında 64 (%97.0) hastanın yaşına uygun aşılama programına alınmış olduğu görüldü. 2 (%3.0) hastanın ise aşılama programına hiç katılmadığı görüldü.

Hastaların başvuru öncesinde antibiyotik-antiviral kullanım öyküleri sorgulandığında 18'inin (%27.4) sadece antibiyotik, 2'sinin (%3) sadece antiviral, 11'inin (%16.6) ise hem antibiyotik hem de antiviral kullandığı ve 35 (%53.0) hastanın ise antibiyotik-antiviral kullanmadığı öğrenildi (**Tablo XXIII**).

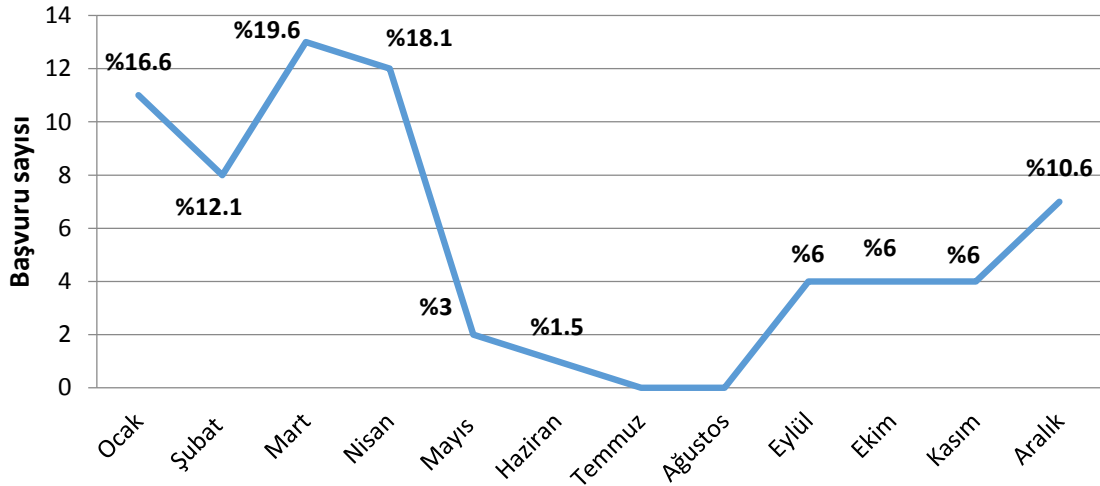
Tablo XXIII: Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	HASTA n=66	KONTROL n=32	p
Yaş (Ay) *	42 (3-181)	49 (8-169)	0.053
Cinsiyet #			
Erkek	39 (59.1)	21 (65.6)	
Kız	27 (40.9)	11 (34.4)	0.979
Aşılama öyküsü #			
Evet	64 (97.0)		
Hayır	2 (3.0)		
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı #			
Evet	31 (47.0)		
Hayır	35 (53.0)		

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%)

4.2. Hastaların başvuru aylarına göre dağılımları

Hastalarımızın başvuruları değerlendirildiğinde; en sık Aralık, Ocak, Şubat, Mart ve Nisan aylarında başvuru yapıldığı görülmüştür. Hastaların başvuru zamanlarının aylara göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Hastaların başvuru aylarına göre dağılımları

4.3. Hastaların tanı anındaki klinik özellikleri

Hastaların başvuru öncesi belirtileri incelendiğinde en sık gözlenen belirti 51 (%77.2) hastada saptanan ateş idi. Bunun dışında sıklık sırasına göre öksürük 39 (%59), prodüktif öksürük 16 (%24.2), hırıltılı solunum 13 (%19.6) ve solunum sıkıntısı 12 (%18.1) hastada saptanan diğer sık belirtiler idi. Bunların dışında daha az sıklıkla karşılaşılan belirtiler **Tablo XXIV**'te gösterilmiştir.

Hastalarımızın fizik muayeneleri yapıldığında karşılaşılan sık bulgulardan sırasıyla ral 45 (%68.1), taşikardi 34 (%51.5), takipne 33 (%50.0), solunum seslerinde azalma 21 (%31.8) ve ronküs 17 (%25.7) hastada saptandı. Bunların dışında daha az sıklıkla karşılaşılan fizik muayene bulguları **Tablo XXIV**'te gösterilmiştir.

Tablo XXIV: Hastaların tanı anındaki klinik özelliklerinin dağılımı (tek başına veya diğerleri ile birlikte)

Belirtiler	n(%)	Bulgular	n(%)
Ateş	51 (77.2)	Ral	45 (68.1)
Öksürük	39 (59.0)	Taşikardi	34 (51.5)
Prodüktif öksürük	16 (24.2)	Takipne	33 (50.0)
Hırıltılı solunum	13 (19.6)	Solunum seslerinde azalma	21 (31.8)
Solunum sıkıntısı	12 (18.1)	Ronküs	17 (25.7)
Halsizlik	7 (10.6)	Göğüs duvarında çekilmeler	11 (16.6)
Bulantı-kusma	6 (9.0)	Burun kanadı solunumu	7 (11.6)
Göğüs ağrısı	6 (9.0)	Amfizem	1 (1.5)
Burun akıntısı	5 (7.5)		
Beslenememe	4 (6.0)		
Yan ağrısı	3 (4.5)		
İshal	3 (4.5)		
Boğaz ağrısı	2 (3.0)		
Karın ağrısı	2 (3.0)		
Nefes almakta güçlük	2 (3.0)		
Huzursuzluk	1 (1.5)		
Morarma	1 (1.5)		

4.4. Hastaların risk sınıflarına göre değerlendirilmesi

Hastalar solunum sıkıntısı klinik skoruna göre risk gruplarına ayrıldığında 28 (%42.4) hasta hafif risk, 23 (%34.8) hasta orta risk ve 15 (%22.8) hasta ağır risk grubuna dahil oldu. Risk grupları arasında hastaların yaşları ($p=0.520$) ve cinsiyetleri ($p=0.550$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo XXV**).

Hastaların başvuru öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımları risk grupları arasında değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.880).

Tablo XXV: Hastaların demografik verilerinin risk sınıflarına göre değerlendirilmesi

ÖZELLİKLER	HAFİF RİSK n=28	ORTA RİSK n=23	AĞIR RİSK n=15	p
Yaş (ay) *	34 (3-173)	44 (6-184)	38 (3-90)	0.520
Cinsiyet #				
Erkek	16 (24.2)	14 (21.2)	10 (15.1)	0.550
Kız	12 (18.1)	9 (13.6)	5 (7.5)	
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı #				
Evet	13 (19.6)	11 (16.6)	8 (12.1)	0.880
Hayır	15 (22.7)	12 (18.1)	7 (10.6)	

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%)

4.5. Radyolojik bulgular

Çalışmaya alınan hastaların tanı anında çekilen ön-arka akciğer grafileri ile saptanan bulgular her hasta için ayrı ayrı değerlendirildiğinde; 22 (%33.3) hastada konsolidasyon ve 16 (%24.2) hastada peribronşial infiltrasyon saptandı. Diğer radyolojik bulgular **Tablo XXVI**'te özetlenmiştir.

Radyolojik tutulumu olan hastalar alveolar pnömoni ve interstisyel pnömoni olarak sınıflandırıldığında 41 (%62.2) hastanın alveolar pnömoni, 22 (%33.3) hastanın ise interstisyel pnömoni bulgularına sahip olduğu görüldü. Radyolojik tutulumların taraf bulguları değerlendirildiğinde 38 (%57.5) hastada sağ, 13 (%19.5) hastada sol, 12 (%18.1) hastada ise bilateral akciğer tutulumu saptandı (**Tablo XXVI**).

Tablo XXVI: Hastaların radyolojik bulgularının değerlendirilmesi

	n (%)
Radyolojik sınıflama:	
Alveolar pnömoni	41 (62.2)
İntertisyel pnömoni	22 (33.3)
Radyolojik bulgular:	
Konsolidasyon	22 (33.3)
Peribronşial infiltrasyon	16 (24.2)
Konsolidasyon + plevral efüzyon	13 (19.5)
İntertisyel tutulum	6 (9.0)
Round pnömoni	3 (4.5)
Konsolidasyon + hava bronkogramı	3 (4.5)
Normal	3 (4.5)
Taraf bulguları:	
Sağ	38 (57.5)
Sol	13 (19.5)
Bilateral	12 (18.1)

4.6. Viral/bakteriyel pnömonilerin karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan TKP tanısı alan 66 hasta Ruuskanen'in viral-bakteriyel pnömoni ayrımı değişkenleri yardımıyla değerlendirildi. 24 (%36.3) hasta viral pnömoni, 42 (%63.6) hasta ise bakteriyel pnömoni olarak değerlendirildi. İki grup demografik veriler açısından karşılaştırıldığında sadece yaş (p=0.001) açısından anlamlı farklılık mevcuttu (**Tablo XXVII**).

Tablo XXVII: Viral/bakteriyel pnömonilerin demografik verileri

ÖZELLİKLER	Viral pnömoni n=24	Bakteriyel pnömoni n=42	p
Yaş (ay) *	13 (3-121)	60 (3-184)	0.001
Cinsiyet #			
Erkek	14 (21.2)	25 (37.8)	0.925
Kız	10 (15.1)	17 (25.7)	
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı #			
Evet	9 (13.6)	22 (33.3)	0.248
Hayır	15 (22.7)	20 (30.3)	

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%)

4.7. Hastalarda saptanan komplikasyonların dağılımı

Hastalarımızda saptanan komplikasyonların dağılımına bakıldığında plevral efüzyon/ampiyem 18 (%27.2), SIRS/sepsis 17 (%25.7), atelektazi 3 (%4.5), pnömotoraks, akciğer absesi, amfizem, pnömosel ise 1 (%1.5) hastada gözlendi (tek başlarına veya diğerleri ile birlikte). 1 (%1.5) hastamız ise tedavinin ikinci gününde exitus olarak kabul edildi (**Tablo XXVIII**).

Tablo XXVIII: Hastalarda saptanan komplikasyonların dağılımı (tek başına veya diğerleri ile birlikte)

Komplikasyonlar	n (%)
Plevral efüzyon/ampiyem	18 (27.2)
SIRS/Sepsis	17 (25.7)
Atelektazi	3 (4.5)
Pnömotoraks	1 (%1.5)
Akciğer absesi	1 (%1.5)
Amfizem	1 (%1.5)
Pnömosel	1 (%1.5)
Exitus	1 (%1.5)

Hastalar komplikasyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldığında komplikasyonu olan grupta 30 (%45.5) hasta, olmayan grupta ise 36 (%54.5) hasta mevcuttu. İki grup demografik veriler açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo XIX**).

Tablo XXIX: Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların demografik verileri

ÖZELLİKLER	Komplikasyon (+) n=30	Komplikasyon (-) n=36	p
Yaş (ay) *	56 (3-184)	26 (3-173)	0.070
Cinsiyet #			
Erkek	20 (30.3)	18 (27.2)	0.102
Kız	10 (15.1)	18 (27.2)	
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı #			
Evet	16 (24.2)	15 (22.7)	0.348
Hayır	14 (21.2)	21 (31.8)	

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%)

Çalışmamıza dahil olup komplikasyon gelişen 30 (%45.5) hastanın 18'inde (%27.2) plevral efüzyon tek başına veya diğer komplikasyonlar ile birlikte bulunmaktaydı. Plevral

efüzyon gelişen hastalar diğer hastalar ile demografik veriler açısından karşılaştırıldığında yaş ($p=0.037$) ve öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı ($p=0.012$) her iki grup arasında anlamlı farklılıkta saptandı (**Tablo XXX**).

Tablo XXX: Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastaların demografik verileri

ÖZELLİKLER	Plevral efüzyon (+) n=18	Plevral efüzyon (-) n=48	p
Yaş (ay) *	60 (6-167)	29 (3-184)	0.037
Cinsiyet #			
Erkek	13 (19.6)	26 (39.3)	0.187
Kız	5 (7.5)	22 (33.3)	
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı #			
Evet	13 (19.6)	18 (27.2)	0.012
Hayır	5 (7.5)	30 (45.4)	

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%)

Plevral efüzyon gelişen 7 (%10.6) hastaya tüp torakoskopi ve/veya VATS olmak üzere girişimsel işlemler yapıldı.

4.8. Laboratuvar bulguları

4.8.1. Hasta-kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun beyaz küre, lenfosit ve nötrofil sayıları ile CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri **Tablo XXXI**'de gösterilmiştir. Hastalar ile kontrol grubu arasında beyaz küre ($p<0.001$) ve nötrofil ($p<0.001$) sayıları, CRP ($p<0.001$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p<0.001$) değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Lenfosit sayıları açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.330$).

Tablo XXXI: Hasta – kontrol grubunun laboratuvar değerleri

Akut faz reaktanları ve biyobelirteçler	HASTA n=66	KONTROL n=32	p
Beyaz küre (/mm ³) *	10550 (1830 – 41050)	5465 (2450 – 12580)	<0.001
Nötrofil (/mm ³) *	6715 (970 – 38500)	3000 (1400 – 9000)	<0.001
Lenfosit (/mm ³) *	2150 (240 – 8710)	1950 (850 – 3000)	0.330
CRP (mg/L) *	62 (0 – 526)	3 (0 – 17)	<0.001
Pro-ADM (nmol/L) *	2.96 (0.12 – 22.8)	0.37 (0 – 1.88)	<0.001
IL-1β (pg/mL) *	8.67 (0.85 – 49.98)	1.14 (0.1 – 2.96)	<0.001

*: Ortanca (alt-üst sınır)

4.8.2. Hastaların mikrobiyolojik bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızdan alınan kan kültürü sonuçları değerlendirildiğinde 3 (%4.5) hastada pozitif üreme saptandı. 1 (%1.5) hastada *S. epidermidis*, 1 (%1.5) hastada *S. maltophilia* ve yine 1 (%1.5) hastada *S. pneumoniae* üremesi saptanmıştır.

4.8.3. Hastaların risk sınıflarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların risk gruplarına göre akut faz reaktanları ve biyobelirteç sonuçları değerlendirildi. Beyaz küre (p=0.182) ve nötrofil (p=0.100) sayıları açısından risk grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.100). Lenfosit sayısı (p<0.001), CRP (p<0.001), pro-ADM (p<0.001) ve IL-1β (p<0.001) değerleri için gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (**Tablo XXXII**).

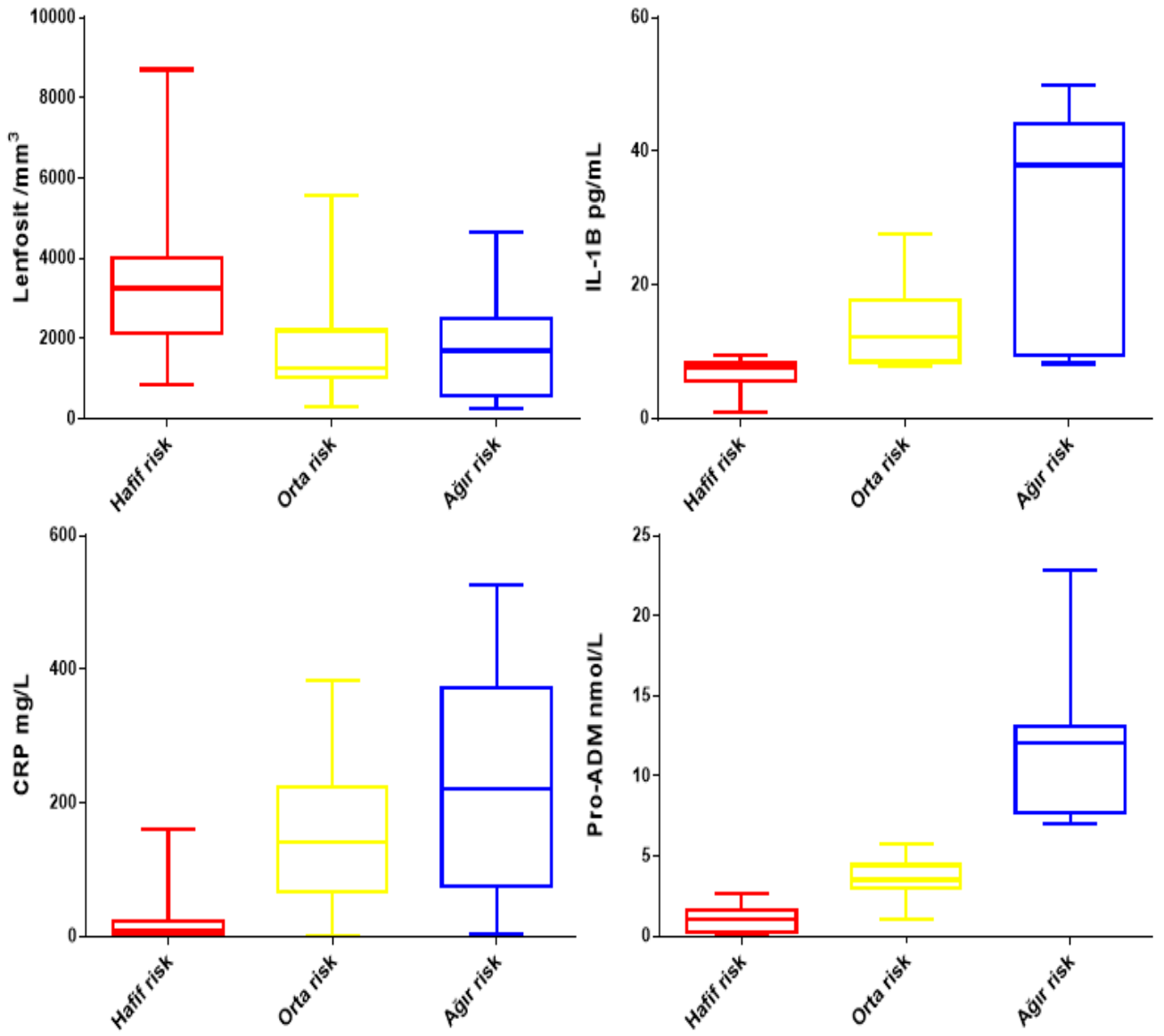
Saptanan anlamlı farklılıklar her bir belirteç için ikili grup eşleşmeleri ile tekrar değerlendirildi. CRP, lenfosit ve IL-1β değerlerinde orta ve ağır gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Saptanan farklılığın hafif gruba ait olduğu düşünöldü. Pro-ADM için ise üç grup arasındaki değerlerin anlamlı farklılıkta olduğu göröldü (**Şekil 7**).

Tablo XXXII: Hastaların laboratuvar bulgularının risk sınıflarına göre değerlendirilmesi

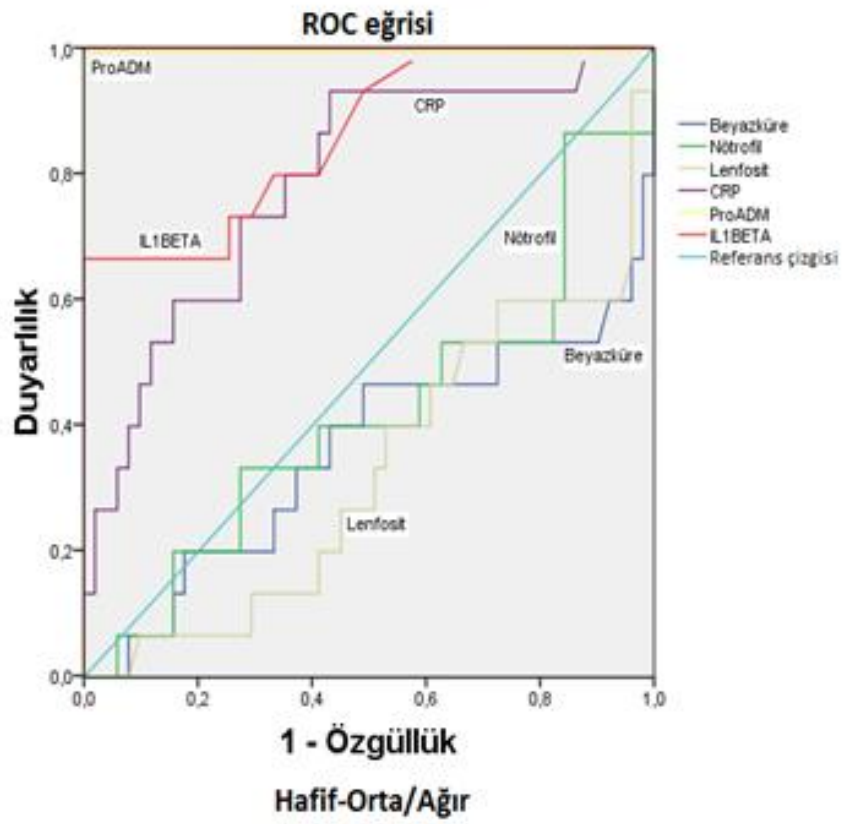
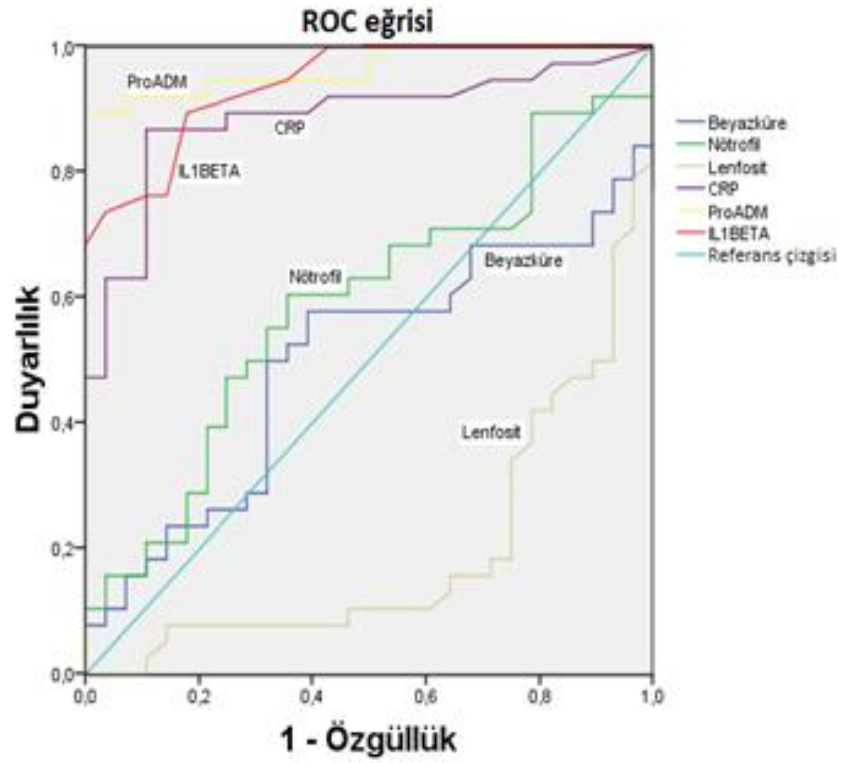
ÖZELLİKLER	HAFİF RİSK n=28	ORTA RİSK n=23	AĞIR RİSK n=15	p
Beyaz küre (bin/mm ³) *	10.31 (3.89-32.23)	15.8 (3.03-41.05)	7.91 (1.83-30.78)	0.182
Nötrofil (bin/mm ³) *	5.03 (1.37-26.18)	12 (1.17-38.58)	4.76 (0.97-27.1)	0.100
Lenfosit (/mm ³) *	3255 (850-8710)	1250 (290-5580)	1690 (240-4640)	<0.001
CRP (mg/L) *	10 (0-161)	141 (0-383)	222 (3-526)	<0.001
Pro-ADM (nmol/L) *	1.06 (0.12-2.65)	3.53 (1.35-5.76)	12.09 (7.04-22.08)	<0.001
IL-1 β (pg/mL) *	7.67 (0.85-9.4)	12.3 (7.96-27.67)	37.96(8.25-49.98)	<0.001

*: Ortanca (alt-üst sınır)

Biyobelirteçlerin risk grupları ayırımındaki etkinliklerini değerlendirmek amacıyla öncelikle orta risk grubu ile ağır risk grubu hastalar aynı gruba alınarak hafif risk grubu ile karşılaştırmalı ROC analizi yapıldı. Ardından hafif risk ile orta risk grubundaki hastalar aynı gruba dahil edilerek ağır risk grubu ile karşılaştırmalı ROC analizi yapıldı (**Şekil 8**). Her iki karşılaştırma sonucunda her bir biyobelirteç için oluşan eğri altında kalan alanlar **Tablo XXXIII**'de gösterilmiştir. Her iki analizde de pro-ADM'nin en etkili biyobelirteç olduğu gözlenmektedir. Böylece biyobelirteçlerin risk sınıflarını belirleme gücü değerlendirildiğinde pro-ADM'nin en etkili biyobelirteç olduğu görüldü.



Şekil 7: Hastaların biyobelirteç değerleri ve risk grupları ilişkisi



Şekil 8: Risk grupları ve biyobelirteçlerle ilgili ROC analiz eğrisi

Tablo XXXIII: Biyobelirteçler ile risk gruplarının ROC analiz sonuçları

Özellikler	Hafif/Orta-Ağır (AUC*)	p	Hafif-Orta/Ağır (AUC)	p
Beyaz küre sayısı	0,500 (0,358-0,641)	0.102	0,360 (0,176-0,545)	0.240
Nötrofil	0,590 (0,451-0,728)	0.090	0,417 (0,240-0,594)	0.100
Lenfosit	0,196 (0,087-0,305)	0.680	0,329 (0,170-0,488)	0.286
CRP	0,888 (0,804-0,971)	0.040	0,789 (0,657-0,921)	0.080
Pro-ADM	0,966 (0,925-1,000)	0.001	1,000 (1,000-1,000)	<0,001
IL-1β	0,941 (0,891-0,991)	0.002	0,865 (0,756-0,975)	0.003

*AUC: Eğri altında kalan alan

Hafif-orta/ağır risk grupları ayırımında pro-ADM için hesaplanan cut-off değeri 4.95 nmol/L (%100 duyarlılık, %92 özgüllük, pozitif kestirim değeri: %78.9, negatif kestirim değeri: %92.1, pozitif olabilirlik oranı: +12.75, negatif olabilirlik oranı: 0) ile hastalar tekrar gruplandırıldı. Semptom skoruna göre ağır risk grubunda olan 15 hastanın pro-ADM değerleri sonucunda yine ağır risk grubuna ait olduğu görüldü. Semptom skoruna göre hafif-orta risk grubunda bulunan 51 hastanın 4'ünün (%7.9) ise pro-ADM değerlerinin cut-off'un üstünde olduğu ve yanlış gruplandırıldığı görüldü. Bu 4 olgunun klinik seyirleri incelendiğinde 2 olguda yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve 1 olguda ise plevral efüzyon geliştiği görüldü.

Risk grupları oluşturulurken kullanılan; semptom skoru sonuçları, yaş, cinsiyet ve biyobelirteç değerleri gibi birbirine etki edebilecek parametreler için birbiriyle ve kendi arasında olacak şekilde korelasyon analizi yapıldı (**Tablo XXXIV**). Beyaz küre sayısının nötrofil ile mükemmel korelasyonu saptandı ($r=0,945$). Lenfosit sayısının CRP, pro-ADM, IL-1β, semptom skoru ve yaş ile negatif korelasyonu olduğu görüldü, en iyi korelasyonu CRP düzeyleri ile idi ($r=-0,518$). CRP değerlerinin pro-ADM, IL-1β ve semptom skoru ile orta ve iyi derecede korelasyonları saptandı. Pro-ADM'nin IL-1β ile çok iyi derecede korelasyonu gözlemlendi ($r=0,700$). Semptom skorunun tüm parametreler değerlendirildiğinde en iyi korelasyonunun pro-ADM ile saptandığı ve bu korelasyonun mükemmel korelasyon derecesinde olduğu gözlemlendi ($r=0,827$). Cinsiyetin pro-ADM ile önemsiz seviyede korelasyonu ($r=-0,222$), semptom skoru ile de düşük derecede negatif korelasyonu ($r=-0,309$) mevcuttu.

Tablo XXXIV: Semptom skoru sonuçları ve biyobelirteç değerlerinin birbiriyle ve kendi aralarındaki korelasyon analizleri

	Beyaz küre	Nötrofil	Lenfosit	CRP	Pro-ADM	IL-1 β	Semptom skoru	Yaş	Cinsiyet	Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı
Beyaz küre (r)* (p)	1,00 .									
Nötrofil (r) (p)	0,945 ,000	1,00 .								
Lenfosit (r) (p)	0,338 0,006	0,085 0,496	1,00 .							
CRP (r) (p)	0,188 0,131	0,357 0,003	-0,518 ,000	1,00 .						
Pro-ADM (r) (p)	-0,187 0,133	-0,055 0,661	-0,449 ,000	0,507 ,000	1,00 .					
IL-1 β (r) (p)	-0,048 0,703	0,085 0,496	-0,415 0,001	0,446 ,000	0,700 ,000	1,00 .				
Semptom skoru (r) (p)	-0,143 0,252	-0,002 0,986	-0,475 ,000	0,621 ,000	0,827 ,000	0,705 ,000	1,00 .			
Yaş (r) (p)	0,005 0,962	0,159 0,132	-0,417 ,000	0,266 0,011	0,097 0,360	0,038 0,719	0,093 0,458	1,00 .		
Cinsiyet (r) (p)	0,055 0,608	0,049 0,645	0,148 0,162	-0,071 0,505	-0,222 0,034	-0,068 0,523	-0,309 0,012	0,014 0,892	1,00 .	
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı (r) (p)	-0,010 0,934	0,089 0,476	-0,179 0,150	0,021 0,869	-0,088 0,480	0,006 0,959	-0,032 0,797	-0,048 0,703	-0,143 0,252	1,00 .

*(r): korelasyon katsayısı

(r) 0.05-0.30: Düşük veya önemsiz korelasyon

(r) 0.60-0.70: İyi derecede korelasyon

(r) 0.30-0.40: Düşük orta derecede korelasyon

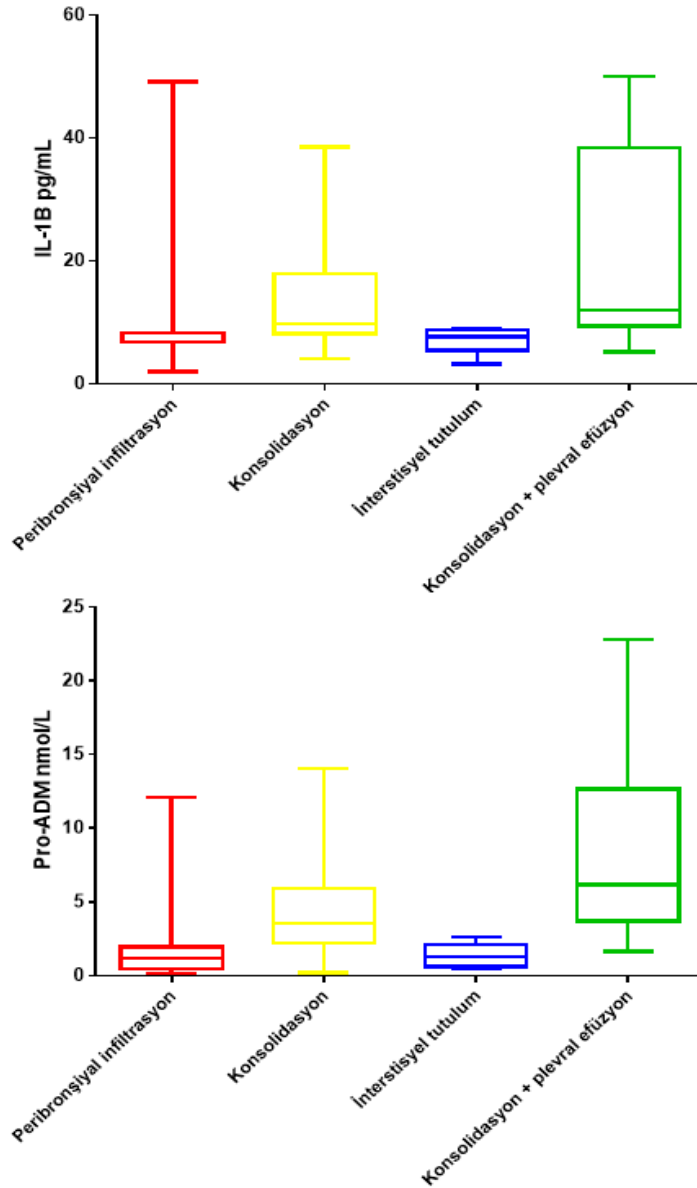
(r) 0.70-0.75: Çok iyi derecede korelasyon

(r) 0.40-0.60: Orta derecede korelasyon

(r) 0.75-1.00: Mükemmel korelasyon

4.8.4. Hastaların radyolojik bulgularına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Sık rastlanılan radyolojik bulgulara sahip hastaların serum pro-ADM ve IL-1 β değerleri karşılaştırıldı. Her iki biyobelirteç için de konsolidasyon + plevral efüzyon birlikteliği durumunda diğer bulguların (peribronşiyal infiltrasyon, konsolidasyon, interstisyel tutulum) tek tek bulunmasına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek serum değerleri saptandı (pro-ADM; $p=0.003$, IL-1 β ; $p=0.006$). Diğer bulguların kendi aralarında anlamlı farklılık yoktu (**Şekil 9**).



Şekil 9: Pro-ADM ve IL-1 β seviyelerinin sık görülen akciğer bulguları ile karşılaştırılması

4.8.5. Viral/bakteriyel pnömonilerin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Viral/bakteriyel pnömoniler laboratuvar değerleri açısından değerlendirildiğinde nötrofil ($p=0.002$) ve lenfosit ($p=0.001$) sayıları, CRP ($p<0.001$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p=0.002$) değerleri her iki grup arasında anlamlı farklılıkta saptandı (**Tablo XXXV**).

Tablo XXXV: Viral/bakteriyel pnömonilerin laboratuvar değerleri

ÖZELLİKLER	Viral pnömoni n=24	Bakteriyel pnömoni n=42	p
Beyaz küre (bin/mm ³) *	9.53 (4.66-28.39)	15.19 (1.83-41.05)	0.249
Nötrofil (bin/mm ³) *	4.19 (1.8-25.95)	11.50 (0.97-38.5)	0.002
Lenfosit (/mm ³) *	3450 (850-8540)	1825 (240-8710)	0.001
CRP (mg/L) *	6 (0-213)	140 (12-526)	<0.001
Pro-ADM (nmol/L) *	1.42 (0.15-12.09)	4.17 (0.12-22.8)	<0.001
IL-1 β (pg/mL) *	8.92 (0.85-49.11)	11.87 (2.01-49.98)	0.002

*: Ortanca (alt-üst sınır)

4.8.6. Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları

Komplikasyonu olan ve olmayan hastalar akut faz reaktanları ve biyobelirteçler açısından değerlendirildiğinde lenfosit sayıları, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$) (**Tablo XXXVI**).

Exitus gözlenen hastamızın pro-ADM değeri; 12.8 nmol/L, IL-1 β değeri ise; 36.96 pg/mL idi.

Tablo XXXVI: Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	Komplikasyon (+) n=30	Komplikasyon (-) n=36	p
Beyaz küre (bin/mm ³) *	12.12 (1.83-36.22)	10.54 (3.89-41.05)	0.417
Nötrofil (bin/mm ³) *	7.9 (0.97-32.15)	6.51 (1.33-38.50)	0.913
Lenfosit (/mm ³) *	1720 (240-5580)	2950 (400-8710)	<0.001
CRP (mg/L) *	190 (0-526)	18 (0-271)	<0.001
Pro-ADM (nmol/L) *	5.21 (1.96-22.8)	1.26 (0.12-12.09)	<0.001
IL-1 β (pg/mL) *	14.62 (0.85-49.98)	8.25 (2.01-49.11)	<0.001

*: Ortanca (alt-üst sınır)

Çalışmaya katılan hastaların 17 (%25.7)'sinde SIRS/Sepsis tek başına veya diğer komplikasyonlarla birlikte görülmekteydi. Çalışmaya dahil olan tüm hastalar SIRS/Sepsis kriterleri altın standart referans olarak kabul edilerek ROC analizine alındı. CRP 0.884 (0.784-0.983) olan eğri altında kalan alanı ile en etkili biyobelirteç olarak saptandı. Pro-ADM 0,855 (0,761-0,949) ve IL-1 β 0,821 (0,718-0,925) olan eğri altında kalan alanları ile saptanan diğer etkili biyobelirteçler idi (**Tablo XXXVII**).

Tablo XXXVII: SIRS/Sepsis ve biyobelirteç düzeyleri ile ilgili ROC analiz sonuçları

Özellikler	Eğri altında kalan alan (AUC)	p
Beyaz küre sayısı	0,534 (0,352-0,716)	0.125
Nötrofil	0,559 (0,429-0,769)	0.245
Lenfosit	0,309 (0,151-0,468)	0.450
CRP	0,884 (0,784-0,963)	0.002
Pro-ADM	0,855 (0,761-0,949)	0.001
IL-1 β	0,821 (0,718-0,925)	0.001

4.8.7. Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları

Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında CRP (p=0.031), pro-ADM (p=0.001) ve IL-1 β (p=0.016) değerleri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermekteydi (**Tablo XXXVIII**).

Tablo XXXVIII: Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	Plevral efüzyon (+) n=18	Plevral efüzyon (-) n=48	p
Beyaz küre (bin/mm ³) *	12.77 (2.54-36.22)	10.54 (1.83-41.05)	0.914
Nötrofil (bin/mm ³) *	8.28 (1.17-32.15)	6.51 (0.97-38.5)	0.960
Lenfosit (/mm ³) *	2105 (240-4640)	2100 (290-8710)	0.757
CRP (mg/L) *	164 (0-526)	30 (0-500)	0.031
Pro-ADM (nmol/L) *	5.03 (1.06-22.8)	1.7 (0.12-14.06)	0.001
IL-1 β (pg/mL) *	11.87 (0.85-49.98)	8.39 (2.01-49.11)	0.016

*: Ortanca (alt-üst sınır)

Tüp torakoskopi ve/veya VATS olmak üzere girişimsel işlemler yapılan 7 (%10.6) plevral efüzyon olgusu bulunmaktaydı. Plevral efüzyon nedeniyle girişim yapılan hastalar ile plevral efüzyonu olup girişim yapılmayan diğer hastaların CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri karşılaştırıldı. CRP'nin girişim yapılan hastalarda ortanca değeri; 239 mg/L (76-526), plevral

efüzyonu olan diğer hastalarda ortanca değeri; 141 mg/L (0-373) idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.059$). Pro-ADM'nin girişim yapılan hastalarda ortanca değeri; 8.71 nmol/L (3.24-22.80), plevral efüzyonu olan diğer hastalarda ise ortanca değeri; 4.34 nmol/L (1.06-16.59) idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.056$). IL-1 β 'nin girişim yapılan hastalarda ortanca değeri; 37.96 pg/mL (9.40-49.98), plevral efüzyonu olan diğer hastalarda ise ortanca değeri; 9.40 pg/mL (0.85-27.67) idi ve bu iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.002$).

4.9. Komplikasyon risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Komplikasyon oluşumu ile ilişkili olabileceği öngörülen demografik veriler, klinik bulgular ve laboratuvar değerleri lojistik regresyon analizi ile incelendi. Cut-off değerleri ROC analizi ile belirlendi. Cut-off değerleri CRP için 60 mg/L (%80 duyarlılık, %72.2 özgüllük), pro-ADM için 1.75 nmol/L (%90 duyarlılık, %66.6 özgüllük) ve IL-1 β için ise 8.39 pg/mL (%86.7 duyarlılık, %63.9 özgüllük) idi. Biyobelirteçlerin ortanca ve cut-off'un üstündeki değerleri için ayrı ayrı sonuçlar verildi. Tek değişkenli analizde yaş (ortanca), takipne, göğüs duvarında çekilmeler, maksimum ateş ≥ 38.5 °C ve oksijen ihtiyacı varlığı, semptom skoru, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri (ortanca ve cut-off üstü değerler için olmak üzere) komplikasyon gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili bulundu. En yüksek ilişki ise semptom skorunun 6 puanın üzerine olması ile idi. Bu hastalarda komplikasyon oluşumu semptom skoru ≤ 6 puan olan diğer hastalara oranla 26.76 kat artmakta idi. Biyobelirteçler arasında ise en anlamlı ilişki ise pro-ADM >1.75 nmol/L değerleri için bulundu. Kombine belirteçler içinde en anlamlı ilişki semptom skoru >6 puan ve proADM >1.75 nmol/L değerleri birlikteliği ile saptandı (**Tablo XXXIX**).

Tek değişkenli analizde anlamlı ilişki elde edilen parametreler için çok değişkenli analiz yapıldı. Bu analiz ile yaş (ortanca), oksijen ihtiyacı varlığı ve semptom skoru >6 puan + proADM >1.75 nmol/L değerleri için anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu incelemede en anlamlı ilişki oranının semptom skoru >6 puan + pro-ADM >1.75 nmol/L değerleri ile oluştuğu gözlemlendi (OR: 15.38, CI %95: 1.35-166.66, $p=0.027$) (**Tablo XXXIX**).

Tablo XXXIX: Komplikasyon risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Özellikler	K [®] (+) n=30	K(-) n=36	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
			OR [¶]	CI %95 [‡]	p	OR	CI %95	p
<u>Demografik veriler:</u>								
Yaş (ortanca ay) *	56(3-184)	26(3-173)	1.01	1.00-1.02	0.027	1.02	1.00-1.04	0.007
Yaş (>5 yaş) #	13(19.6)	11(16.6)	1.73	0.63-4.78	0.284			
Erkek cinsiyet #	21(31.8)	17(25.7)	2,33	0.84-6.54	0.103			
Öncesinde tedavi kullanma #	16(24.2)	15(22.7)	1.60	0.60-4.24	0.345			
Anne sütü <6 ay alma #	4(6.0)	9(13.6)	1.96	0.69-5.58	0.206			
<u>Klinik belirtiler:</u>								
Taşikardi #	17(25.7)	17(25.7)	1.46	0.55-3.87	0.445			
Takipne #	19(28.7)	14(21.2)	2.71	0.99-7.38	0.040	1.27	0.28-5.74	0.749
Göğüs duvarında çekilmeler #	9(13.6)	3(4.5)	4.71	1.14-19.43	0.032			
Burun kanadı solunumu #	6(9.0)	1(1.5)	8.75	0.98-77.39	0.051			
Maksimum ateş ≥ 38.5 °C #	16(24.2)	6(9.0)	6.53	2.10-20.35	0.001	2.32	0.47-11.36	0.398
SpO ₂ <%92 #	3(4.5)	1(1.5)	3.88	0.38-3.95	0.251			
Oksijen ihtiyacı (+) #	28(42.4)	17(25.7)	15.64	3.23-75.71	0.001	14.08	1.86-111.11	0.010
Mekanik ventilasyon ihtiyacı (+) #	4(6.0)	2(3.0)	2.61	0.44-15.38	0.288			
Semptom skoru >6 puan #	13(19.6)	1(1.5)	26.76	3.22-221.84	0.002			
<u>Laboratuvar verileri:</u>								
Beyaz küre <4000/mm ³ #	6(9.0)	1(1.5)	8.77	0.98-76.92	0.051			
Beyaz küre >15.000/mm ³ #	14(21.2)	14(21.2)	1.37	0.51-3.66	0.525			
CRP (ortanca) *	190(0-526)	18(0-271)	1.01	1.00-1.02	<0.001			
CRP >60 mg/L #	24(36.3)	10(15.1)	7.66	1.73-33.96	0.007			
Pro-ADM (ortanca) *	5.21(1.96-22.8)	1.26(0.12-12.09)	1.56	1.21-2.00	<0.001			
Pro-ADM >1.75 nmol/L #	26(39.3)	12(18.1)	12.98	3.69-45.45	<0.001			
IL-1β (ortanca) *	14.62(0.85-49.98)	8.25(2.01-49.11)	1.07	1.01-1.13	0.008			
IL-1β >8.39 pg/mL #	23(34.8)	10(15.1)	8.54	2.79-26.31	<0.001			
<u>Kombine belirteçler:</u>								
Semptom skoru (>6 puan) + ProADM (>1.75 nmol/L) #	14(21.2)	1(1.5)	29.02	3.22-235.12	0.001	15.38	1.35-166.66	0.027
Semptom skoru (>6 puan) + IL-1β (>8.39 pg/mL) #	10(15.1)	1(1.5)	17.24	2.06-142.85	0.009			
CRP (>60 mg/L) + IL-1β (>8.39 pg/mL) #	19(28.7)	3(4.5)	18.86	4.69-76.92	<0.001			
CRP (>60 mg/L) + ProADM (>1.75 nmol/L)	21(31.8)	6(9.0)	11.62	3.61-38.46	<0.001			
ProADM (>1.75 nmol/L) + IL-1β (>8.67 pg/mL)	22(33.3)	7(10.6)	11.36	3.58-35.71	<0.001			

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%), ®K: Komplikasyon, ¶OR: olasılık oranı, ‡CI: güven aralığı

Not: Komplikasyon oluşumu bağımlı değişken olarak alınmıştır. Biyobelirteçlerin kendi aralarında var olan yüksek korelasyon sebebiyle sadece tekli analizde en anlamlı sonuca sahip pro-ADM çoklu analize alındı. Yine semptom skoru ile biyobelirteçlerin yüksek korelasyonu nedeniyle semptom skoru >6 puan + pro-ADM analize alındı. Semptom skoru ayrıca göğüs duvarı çekilmeleri ile oldukça korele idi, bu nedenle çoklu analize göğüs duvarı çekilmeleri alınmadı.

4.10. Yoğun bakım ünitesi yatışı olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi

Hastalarımız içerisinde 13 (%19.6) hasta şiddetli hastalık kriterlerini (**Tablo VIII**) karşıladığı için yoğun bakım ünitesine alındı. Hastalarımızın yoğun bakım yatış sürelerinin; ortanca değeri 3 gün (1-21 gün) olarak saptandı. 6 (%9) hastamızda mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu gözlemlendi.

Yoğun bakım hastaları yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalar ile demografik veriler ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. Demografik veriler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar değerleri açısından ise lenfosit ($p=0.028$), CRP ($p=0.016$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p<0.001$) seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptandı (**Tablo XL**).

Tablo XL: Yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

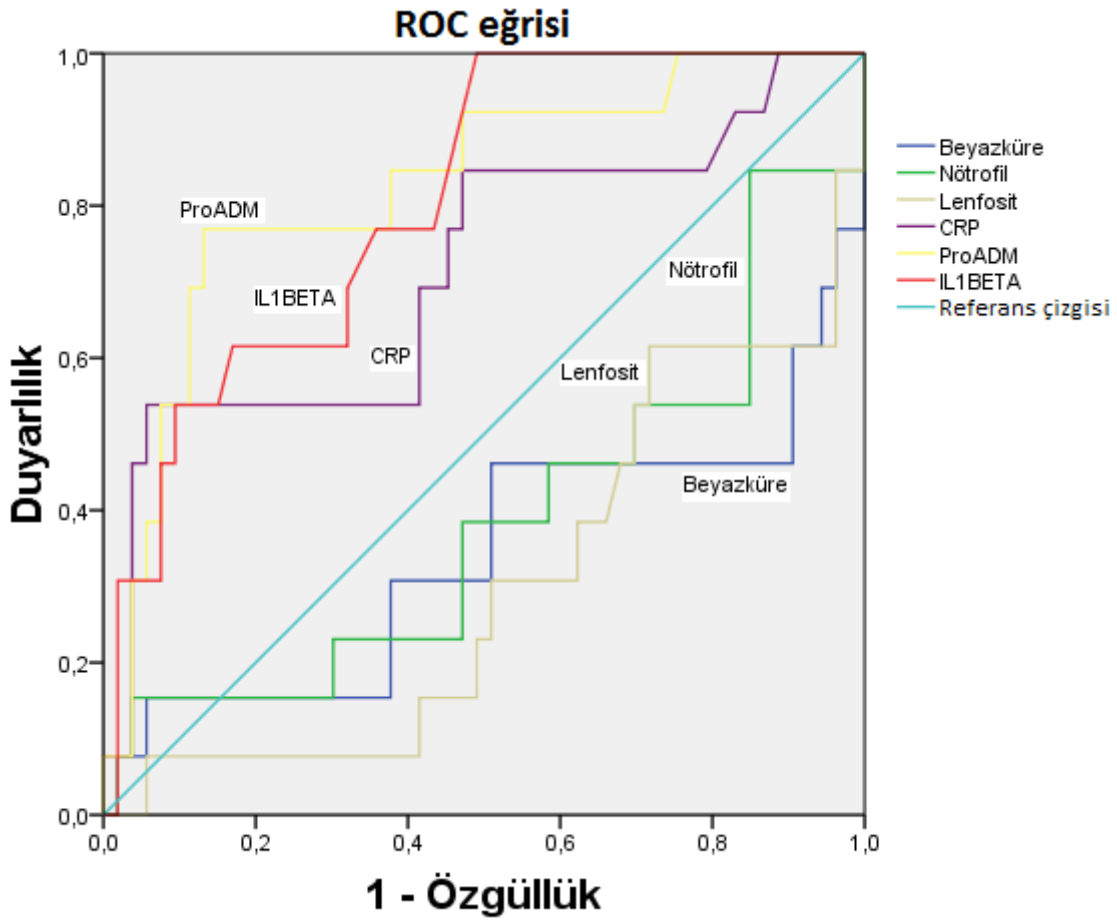
ÖZELLİKLER	YBÜ (+) n=13	YBÜ (-) n=53	P
Yaş (ay) *	33 (3-184)	43 (3-184)	0.371
Cinsiyet #			
Erkek	10 (15.1)	29 (43.9)	0.148
Kız	3 (4.5)	24 (36.3)	
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı #			0.948
Evet	6 (9.0)	25 (37.8)	
Hayır	7 (10.6)	28 (42.4)	
Beyaz küre (bin/mm ³) *	4.75 (1.83-36.22)	11.09 (3.03-41.05)	0.077
Nötrofil (bin/mm ³) *	4.22 (0.97-32.15)	7.29 (1.17-38.5)	0.206
Lenfosit (/mm ³) *	1400 (240-5580)	2380 (400-8710)	0.028
CRP (mg/L) *	265 (3-526)	28 (0-500)	0.016
Pro-ADM (nmol/L) *	8.46 (1.05-22.8)	1.8 (0.12-16.59)	<0.001
IL-1 β (pg/mL) *	19.69 (8.54-49.91)	8.25 (0.85-49.98)	<0.001

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%)

Biyobelirteçlerin yoğun bakıma yatan hastalarındaki etkinliğinin araştırılması için yapılan ROC analizindeki eğri altında kalan alanları değerlendirildiğinde pro-ADM'inin en iyi biyobelirteç olduğu gözlemlendi (**Şekil 10**). Eğri altında kalanlar alanlar şu şekilde idi: pro-ADM: 0.825 (0.695-0.955), IL-1 β : 0.806 (0.687-0.924), CRP: 0.716 (0.542-0.890), nötrofil: 0.386 (0.198-0.574), lenfosit: 0.303 (0.138-0.467), BKS: 0.341 (0.142-0.540).

Yoğun bakım yatış ihtiyacı olan hastalarda pro-ADM için hesaplanan cut-off değeri 1.90 nmol/L (%92 duyarlılık, %51 özgüllük, pozitif olabilirlik oranı: +1.88, negatif olabilirlik oranı: -

0.15) idi. IL-1 β için hesaplanan cut-off değeri ise 8.67 pg/mL (%76 duyarlılık, %57 özgüllük, pozitif olabilirlik oranı: +1.77, negatif olabilirlik oranı: -0.40) idi.



Şekil 10: Yoğun bakım yatışı olan hastalarda biyobelirteç düzeyleri ile ilgili ROC analiz eğrisi

4.11. Ayaktan/yatırılarak tedavi uygulanan hastaların karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan hastalar arasında 7 (%10.6) hastada ayaktan tedavi kararı alındı. Bu hastalar ile yatırılarak tedavi edilen hastalar demografik veriler ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı. Demografik veriler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde sadece lenfosit ($p=0.031$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p=0.023$) değerleri her iki grup arasında anlamlı farklılıkta saptandı (**Tablo XLI**).

Yatan hastaların ateş süresi için ortanca değer 2 gün (1-6 gün) idi. Hastaların hastanede yatış süreleri için ortanca değer ise 9 gün (1-37 gün) idi.

Tablo XLI: Ayaktan tedavi alan hastalar ile yatırılarak tedavi uygulanan hastaların karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	Ayaktan tedavi n=7	Yatırılarak tedavi n=59	p
Yaş (ay) *	32 (6-159)	42 (3-184)	0.975
Cinsiyet #			
Erkek	3 (4.5)	36 (54.5)	0.359
Kız	4 (6.0)	23 (34.8)	
Öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı #			0.306
Evet	2 (3.0)	29 (43.9)	
Hayır	5 (7.5)	30 (45.4)	
Beyaz küre (bin/mm ³) *	14.08 (3.89-32.23)	10.5 (1.83-41.05)	0.447
Nötrofil (bin/mm ³) *	5.73 (1.03-26.18)	6.83 (0.97-38.5)	0.851
Lenfosit (/mm ³) *	3240 (1900-8540)	2000 (240-8710)	0.031
CRP (mg/L) *	14 (0-161)	66 (0-526)	0.261
Pro-ADM (nmol/L) *	0.41 (0.19-1.14)	3.25 (0.12-22.8)	<0.001
IL-1β (pg/mL) *	7.96 (4-8.81)	8.83 (0.85-49.98)	0.023

*: Ortanca (alt-üst sınır), #: n (%)

4.12. Tedavide kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri

Hastalarımızda kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri değerlendirildi. En sık tedavi seçenekleri; 39 (%59.0) hastada klaritromisin, 38 (%57.5) hastada seftriakson ve 18 (%27.2) hastada kullanılan oseltamivir idi. Diğer tedavi seçenekleri **Tablo XLII'**de gösterilmiştir.

Tedavi seçenekleri kombine antibiyotik tedavisi (Makrolid dışı en az 2 antibiyotik kombinasyonu), antibiyotik + makrolid, antibiyotik + antiviral ve antibiyotik + makrolid + antiviral tedavi olarak gruplandırıldı. 7 (%10.6) hastada kombine antibiyotik tedavisi, 25 (%37.8) hastada antibiyotik + makrolid tedavisi, 6 (%9.0) hastada antibiyotik + antiviral tedavi ve 12 (%18.1) hastada antibiyotik + makrolid + antiviral tedavi uygulandığı görüldü.

Tablo XLII: Tedavide kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri (tek başına veya diğeri ile birlikte)

Antibiyotik-antiviral tedavi	n (%)
Klaritromisin	39 (59.0)
Seftriakson	38 (57.5)
Oseltamivir	18 (27.2)
Ampisilin-sulbaktam	12 (%18.1)
Amoksisilin-klavunat	8 (%12.1)
Klindamisin	8 (%12.1)
Vankomisin	8 (%12.1)
Sefotaksim	6 (%9.0)
Meropenem	5 (%7.5)
Teikoplanin	5 (%7.5)
Ampisilin	3 (%4.5)
Piperasilin-tazobaktam	3 (%4.5)

4.13. Hastaların maliyet yönünden değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil olan hastaların tanı konulma aşamasındaki ve tüm klinik izlem sonucunda oluşan maliyetleri hesaplandı. Tanıya ulaşmak için kullanılan laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, CRP, kan gazı incelemesi, kültür örnekleri vb.), ön-arka akciğer grafisi ve toraks ultrasonografi ücretleri değerlendirildiğinde maliyetlerin ortanca değeri 74.31 TL (17.11 TL - 90.91 TL) olarak hesaplandı. Risk grupları içerisinde bu maliyetler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$). Fakat gruplar ikili olarak kendi aralarında tekrar karşılaştırıldığında farklılığın hafif risk grubuna harcanan maliyetten dolayı oluştuğu görüldü. Orta ve ağır risk gruplarındaki hastaların maliyetlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamıza dahil olan hastaların toplam maliyetleri değerlendirildiğinde ortanca değer 916.80 TL (98.20 TL - 13530.87 TL) idi. Risk grupları içerisinde bu maliyetler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Fakat gruplar ikili olarak kendi aralarında tekrar karşılaştırıldığında farklılığın ağır risk grubuna harcanan maliyetten dolayı oluştuğu saptandı. Hafif ve orta risk gruplarındaki hastaların maliyetlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Pro-ADM için maliyet her hasta için 15 TL, IL-1 β için ise 14 TL olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı pnömonileri özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu ülkelerde her yıl 118 milyondan fazla çocuk pnömoni tanısı almaktadır (2).

Pnömoni sıklıkla < 5 yaş çocukluk yaş grubunda görülmektedir. Ülkemizde bu yaş grubunda ASYE geçirme oranı yaklaşık %30'dur (1). Erkek cinsiyette çocukluk çağı TKP'leri daha sık görülmektedir (32). Çalışmamıza alınan olguların %62.2'si <5 yaş hastalardan oluşmakta idi. Çalışmamıza alınan olgularda erkek/kız oranı ise 1.44:1 idi. Çalışmamız yaş grupları ve cinsiyet oranları açısından literatür ile uyumlu idi.

Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve ilkbahar aylarında görülürken viral pnömoniler ise sıklıkla sonbahar ve erken kış döneminde görülmektedir (1). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın başvuru zamanlarını değerlendirdiğimizde özellikle Aralık, Ocak, Şubat, Mart ve Nisan aylarında başvuruların daha çok olduğunu fark ettik. Daha çok bakteriyel pnömoniler ile uyumlu bu durumun çalışmamıza dahil olan hastalarda bakteriyel pnömoninin görece daha çok olması ile ilgisi olduğu düşünüyoruz.

Çocukluk çağı pnömonilerinde belirti ve bulgular ile ilgili çalışmalar en çok gelişmekte olan ülkeler tarafından yapılmıştır. Bu anlamda sıklıkla rastlanan belirtiler; ateş, öksürük, prodüktif öksürük ve hırıltılı solunum iken sık rastlanılan bulgular ise; takipne, taşikardi, dinleme ve solunum sıkıntısı bulgularıdır (49). Bu çalışmalardan birinde pnömonin en sık rastlanan klinik belirtisi %86-99 sıklıkla ateş olarak sunulmaktadır (107). Finlandiya'lı çocuklar üzerine yapılan bir başka çalışmada öksürük %76 hastada saptanmıştır (108). Pnömoniyeye ait belirtiler bazen %50'lere varan sıklıkla saptanabilen bulantı-kusma, karın ağrısı ve yan ağrısı gibi non-spesifik bulgular olabilmektedir (5).

Son dönemde yapılan çalışmalar özellikle takipnenin olası tanı üzerine etkisini vurgulamaktadır. Bu çalışmalarda takipne sıklığı %50-80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (107). Dinleme bulgularından raller pnömoni için tipik bulgulardan kabul edilmektedir ve çalışmalarda %24-90 sıklıkla bildirilmektedir (109). Çalışmamıza dahil olan hastalarda da en sık rastladığımız belirti; 51 (%77.2) hastada saptanan ateş idi. Çalışmamızda öksürük 39 (%59) hastada saptandı. Bunların dışında çalışmamızda sık rastladığımız belirtiler prodüktif öksürük %24.2 ve hırıltılı solunum %19.6 sıklıkla saptandı. Çalışmamıza dahil olan

hastalarda non-spesifik bulgular ise tek başlarına %24 sıklıkla karşımıza çıkmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastalarda takipne 33 (%50) hastada saptanmış ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda 45 (%68.1) hasta ile en sık karşılaştığımız bulgu akciğerde ral duyulması idi. Bunların dışında taşikardi %51.5 ve ronküs %25.7 oranıyla sık saptadığımız bulgulardı.

Pnömoni tanısı öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisinin tanımlanması ile konulur. Etiyolojiye yönelik olarak mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testler yapılır (1). Kesin tanıya erişmek için en yaygın kullanılan yöntem ise kan kültürüdür. Polikliniklerde ayaktan izlenen çocuklarda kan kültürü pozitifliği %2.7'dir. Hastaneye yatırılan hastalarda ise kan kültürü pozitiflik oranı %10-20'dir (27). Çalışmamıza dahil edilen ateşli hastalarımızın alınan kan kültürü sonuçları değerlendirildiğinde yatan hastalarımızın 3 (%4.5)'ünde pozitif üreme saptandı. Bunlar; 1 (%1.5) hastada *S. epidermidis*, 1 (%1.5) hastada *S. maltophilia* ve yine 1 (%1.5) hastada rastlanan *S. pneumoniae* üremeleri idi. Ayaktan tedavi kararı alınan 7 (%10.6) olgumuzun hiçbirinde kültür üremesi olmadı. Kültür pozitifliğinin literatüre oranla düşük olmasının sebebinin çalışmamızda ayaktan tedavi edilen hastaların da olması ve neredeyse hastalarımızın yarısının daha öncesinde antibiyotik-antiviral tedavi almış olması ile ilgisinin olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın zayıf yönü, hastalarımızda kan kültürü dışında bakteriyel ajanları göstermeye yönelik bakteriyel antijen ve antikor belirleme araştırmaları ya da viral/atipik etkenlere yönelik hızlı tanı testleri gibi araştırmaların yapılamamasıdır. Bu nedenle etiyolojik ajan net olarak tespit edilememiştir.

Radyolojik bulgular etiyolojik tanı için zayıf bir göstergedir. Buna rağmen özellikle gelişmiş ülkelerde tanıya yardımcı olarak kullanılmaktadır (49). Lober konsolidasyon, plevral efüzyon ya da parankimal nekroz (pnömosel, vb.) ile birlikte ise genellikle bakteriyel pnömoniyi düşündürür (110). Viral pnömonilerde (en sık çalışma RSV üzerine) ise daha çok interstisyel veya peribronşiyal infiltrasyonlar görülse de alveolar veya lobar infiltrasyonlar (%7-30) da çok nadir değildir (107).

Bharti ve ark. (111) çocukluk çağı TKP tanısı ile takip edilen 83 hastada uygulanan göğüs radyografi bulgularını sunmuştur. Konsolidasyon (%51.8) en sık radyolojik bulgu olarak verilirken interstisyel tutulum %31.3 sıklıkta saptanmış, %16.9 hastada ise herhangi bir radyolojik tutulum bildirilmemiştir. Virkki ve ark. (112) çalışmalarında radyolojik bulgu sıklıklarının %22 alveolar tutulum, %39 interstisyel tutulum, %39 karma alveolar-interstisyel tutulum olarak sunmuşlardır. Nascimento-Carvalho ve ark. (113) tarafından 26 aylık dönemde, yaşları 2 gün ile 15.5 yıl arasında değişen 3431 ASYE'li çocuk üzerine yapılan araştırmada

hastaların radyolojik olarak %96'sında infiltrasyon tespit edilmiş olup bunların %51'i alveolar, %24.7'si interstisyel, %20.3'ünün ise karma alveolar-interstisyel tutulumuna ait olduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların tanı anında çekilen ön-arka akciğer grafi bulguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde biz de hastalarımızda saptanan en sık radyolojik bulgunun konsolidasyon (%57.5) olduğunu gördük. 3 hastada ise (%4.5) normal radyolojik bulgular saptandı. Radyolojik tutulumu olan hastalar alveolar pnömoni ve interstisyel pnömoni olarak sınıflandırıldığında 41 (%62.2) hastanın alveolar pnömoni, 22 (%33.3) hastanın ise interstisyel pnömoni bulgularına sahip olduğu görüldü. Çalışmamız bu yönleriyle Bharti ve Nascimento-Carvalho'nun çalışmaları (112,113) ile oldukça uyumlu idi. Ayrıca hastalarımızın radyolojik tutulumlarının taraf bulguları değerlendirildiğinde; 38 (%57.5) hastada sağ, 13 (%19.5) hastada sol, 12 (%18.1) hastada ise bilateral akciğer tutulumu saptandığı görüldü.

Klinisyenlerin özellikle sadece klinik bulguların değerlendirilmesi ile TKP şiddetini yeterli düzeyde algılayamadıklarını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Böylelikle uygunsuz hasta yatışları olabilmekte veya halen tedavi ihtiyacı olabilecek hastalar taburcu edilebilmektedir (41). Toplum kökenli pnömoninin prognozunu ve şiddetini tahmin etmek, hastaneye veya yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimlerini belirlemek gibi tedavi yönetimi ile ilgili kararlar oldukça önemlidir. Bu durumlarda klinik skorlama sistemleri TKP tanısında, risk sınıflamasında, izlemde ve takipte klinisyenlere yardımcı olabilmektedir. Bu anlamda erişkin hastalarda tüm dünyada yaygın kullanılan PSI ve CURB-65 gibi sistemler mevcuttur (43). Ancak çocukluk çağı pnömonilerinde fikir birliğine varılmış bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Mevcut solunumsal klinik skorlama sistemlerinin ise genellikle astım ve/veya bronşiolit tanılı hastalara yönelik olduğu görülmektedir (45,46). Bu anlamda biz çalışmamızda hastalık şiddetini belirlemeye yönelik Liu ve ark. (16) tarafından 2004 yılında klinisyenler, hemşireler ve solunum terapistlerinin görüşleri alınarak çok merkezde uygulanan ve yararlılığı gösterilen solunum sıkıntısı klinik skorunu kullandık.

Hastalık şiddetini belirlemek amacıyla kliniklerde laboratuvar bulgularından sıklıkla BKS, mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve PCT gibi belirteçler kullanılmaktadır. Bu belirteç seviyelerinin pnömoni dışında eşlik eden diğer inflamatuvar hadiselerde de artması bunların pnömoni tanısındaki etkinliğini kısıtlamaktadır (5). Bu nedenle klinisyenler pnömoni varlığını tespit etmek ve şiddetini belirlemek amacıyla birçok biyobelirteç için çeşitli araştırmalar yapmıştır (6-8). Son yıllarda erişkin hastalarda araştırılan bu biyobelirteçler arasında TNF- α , KL-6, CC-16 ve sürfaktan A ve D proteinleri sayılabilir (9-11). Bu

biyobelirteçler daha çok inflamasyonun ve akciğer hasarının göstergesi olarak düzeyleri artan solunum belirteçlerini içermektedir.

Adrenomedullin en potent vazodilatasyon yapan ajanlardan biridir. Çeşitli metabolik ve immun düzenleyici özelliklere sahiptir, birçok dokuda oto-ve/veya parakrin faktör olarak kabul edilmektedir. Adrenomedullinin aynı zamanda bakterisidal aktivitesi olup, kompleman aktivitesi ve regülasyonu ile daha yüksek derecede kuvvetlendirilebilmektedir (72). Fakat adrenomedullinin plazmada ölçümü oldukça zordur. Pro-ADM adrenomedullin seviyelerini hızlıca gösterebilen daha stabil indirgenmiş bir peptidir (13). İnterlökin-1 β ise aynı zamanda katabolin olarak da bilinen, makrofaj, fibroblast ve dendritik hücrelerden salınan, inflamatuvar yanıtta oldukça önemli olan ve en erken cevap gösteren sitokinlerden biridir. Akut akciğer hasarının erken evresinde aktive olan IL-1 β doku hasarı tamirinin başlangıcında ve sürdürülmesinde görev alan bir çok hücresel fonksiyonun da düzenleyicisidir (14). Pro-ADM ve IL-1 β ile ilgili erişkin hastalarda pnömoni ciddiyeti ve prognozunu öngörmedeki faydalarını gösteren birkaç çalışma vardır (14,15). Fakat bildiğimiz kadarıyla bu belirteçlerin pnömoni tanısı alan pediatrik hasta grubunda da yüksek plazma düzeylerine sahip olduğuna dair literatürde oldukça az araştırma sonucu bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ve kontrol grubunda sıklıkla kullanılan akut faz reaktanlarından tam kan sayımı ve CRP ile yeni boybelirteçlerden pro-ADM ve IL-1 β 'nin serum düzeyleri çalışıldı. Hastaların beyaz küre ve nötrofil sayıları, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$).

Chirst-Crain ve ark. (74) 302 TKP hastasında PSI skorlaması sonucunda oluşturulan risk sınıflarındaki lökosit sayısı, pro-ADM ve CRP düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bunun sonucunda pro-ADM seviyelerinin risk grupları ile anlamlı birlikteliğinin olduğunu ve özellikle ağır risk grubunda bu değerlerin daha yüksek seviyelere ulaştığını bildirmişlerdir. Bello ve ark. (75) 228 TKP hastasında CRP, PCT ve MR-proADM seviyeleri ile CURB-65 ve PSI skorlama sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında PSI risk grupları arasında tek ayırım yapabilen belirteçin MR-proADM olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda hastaların hafif, orta ve ağır risk gruplarına göre lenfosit sayısı, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Lenfosit sayısındaki farklılık hafif risk grubunda daha yüksek düzeyde saptanması ile ilgiliyken orta risk grubunda, ağır risk grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu dikkat çekti. CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerlerinin ise hastalık şiddeti ile paralel olarak düzeyleri yükselmekteydi.

Bello ve ark. (75) MR-proADM için 0.646 nmol/L cut-off değeri ile (%92 duyarlılık, %55 özgüllük, pozitif kestirim değeri: %76.2, negatif kestirim değeri: %80.3) 139 ağır risk grubu hastasının 11'ini (%7.9) hafif risk grubunda sınıflamışlardır. Çalışmamızda hafif-orta/ağır risk grupları ayırımında pro-ADM için 4.95 nmol/L cut-off değeri (%100 duyarlılık, %92 özgüllük, pozitif kestirim değeri: %78.9, negatif kestirim değeri: %92.1, pozitif olabilirlik oranı: +12.75, negatif olabilirlik oranı: 0) ile hastalar tekrar gruplandırıldığında semptom skoruna göre ağır risk grubunda olan 15 hastanın pro-ADM değerleri sonucunda yine ağır risk grubuna ait olduğu görüldü. Semptom skoruna göre hafif-orta risk grubunda bulunan 51 hastanın sadece 4'ünün (%7.9) ise pro-ADM değerlerinin cut-off'un üstünde olduğu ve yanlış gruplandırıldığı görüldü. Bu 4 olgunun klinik seyirleri incelendiğinde 2 olguda yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve 1 olguda ise plevral efüzyon geliştiği görüldü.

Courtais ve ark. (13) 109 TKP hastasında pro-ADM, CRP ve PCT düzeylerinin PSI ile birlikte kullanımının pnömoni şiddet tayinindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında pro-ADM seviyeleri ile PSI skorlarının anlamlı düzeyde korelasyonunu saptamışlardır ($r=0.584$, $p<0.001$). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak semptom skorunun tüm parametreler değerlendirildiğinde (yaş, cinsiyet, öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı, Beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayısı, CRP, pro-ADM, IL-1 β) en iyi korelasyonun pro-ADM ile saptandığı ve bu korelasyonun mükemmel korelasyon derecesinde olduğu gözlemlendi ($r=0,827$, $p<0.001$).

Bakteriyel pnömonilerde viral ve atipik pnömonilere oranla daha yüksek PCT ve CRP seviyelerinin saptandığı bilinmektedir. Fakat pro-ADM için olası etkeni belirleme kapasitesi henüz tanımlanamamıştır (75). Bello ve ark. (75) tarafından yapılan çalışmada TKP hastaları bakteriyel, viral/atipik ve karma pnömoni olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bakteriyel pnömonili hastalarda PCT düzeyleri belirgin yüksek saptanırken MR-proADM seviyeleri ile etiyoloji arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamıza dahil olan TKP tanısı alan 66 hasta Ruuskanen'in viral-bakteriyel pnömoni ayrımı değişkenleri yardımıyla sınıflandırıldığında 24 (%36.4) hasta viral pnömoni, 42 (%63.6) hasta bakteriyel pnömoni olarak değerlendirildi (38). Bakteriyel pnömonili hastaların nötrofil ($p=0.002$) sayısı, CRP ($p<0.001$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p=0.002$) değerleri viral pnömonili hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanırken lenfosit sayısı ($p=0.001$) bakteriyel pnömonilerde daha düşük olarak saptandı. Fakat çalışmamızın eksik yönlerinden biri viral/atipik ve bakteriyel ajanlara yönelik tanısal testlerimizin yetersiz oluşu ve bunun yanında elde ettiğimiz hemokültür üreme sonuçlarında düşüklük saptanmasıdır. Sanchez ve ark. (77) pro-ADM'nin çocukluk çağı TKP'sindeki

etkinliğini inceledikleri çalışmada 50 hastanın 10'unda (%20) komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların da 7'sinde (%14) plevral efüzyon saptanmıştır. Parapnömonik efüzyonlar tipik bakteriyel enfeksiyonlarda %50'lere varan oranlarda görülebilmektedir (114). Biz çalışmamızda 30 (%45.5) hastada komplikasyon varlığını saptadık. 18 (%27.2) hastada ise plevral efüzyon/ampiyem varlığı mevcuttu. Bir diğer sık karşılaştığımız komplikasyon, 17 (%25.7) hastada saptadığımız SIRS/Sepsis idi. 1 (%1.5) hastamız ise tedavinin ikinci gününde exitus olarak kabul edildi.

Sanchez ve ark. (77) komplikasyonu olan hastalarda pro-ADM seviyelerinin (ortanca değer: 2.31 nmol/L) olmayanlara oranla (ortanca değer: 1.17 nmol/L) belirgin artmış olduğunu bildirmişlerdir ($p=0.013$). Hastalarımızdan komplikasyonu olanlarda pro-ADM'nin ortanca değeri 5.21 nmol/L (1.96-22.8), IL-1 β 'nin ortanca değeri 14.62 pg/mL (0.85-49.98) idi. Komplikasyonu olmayanlarda ise pro-ADM'nin ortanca değeri 1.26 nmol/L (0.12-12.09), IL-1 β 'nin ortanca değeri 8.25 pg/mL (2.01-49.11) idi. Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların lenfosit sayıları, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Bello ve ark. (75) çalışmalarında erişkin TPK'li hastalarda semptom skorları (PSI, CURB-65) ve biyobelirteçlerin (CRP, PCT ve MR-proADM) komplikasyon gelişimi üzerine etkilerini incelemek üzere bir lojistik regresyon modeli oluşturmuşlardır. Tek değişkenli analizde PSI ve CURB-65 skorları ile CRP ve MR-proADM düzeyleri için anlamlı sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir. Daha sonra CURB-65 ve MR-proADM için çok değişkenli analiz uygulayarak elde ettikleri sonucun doğruluğunu göstermişlerdir. Schuetz ve ark. (15) erişkin TKP'li hastalarda yeni biyobelirteçler (pro-ADM, endotelin-1, atriyal natriüretik peptid, kopeptin ve PCT) ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında uyguladıkları çok değişkenli analizde biyobelirteçlerden sadece pro-ADM >1.61 nmol/L düzeyleri ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda aynı amaçla uyguladığımız tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş (ortanca), takipne, göğüs duvarında çekilmeler, maksimum ateş ≥ 38.5 °C ve oksijen ihtiyacı varlığı, semptom skoru, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri (ortanca ve cut-off üstü değerler için olmak üzere) komplikasyon gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili bulundu. En yüksek olasılık oranı; semptom skorunun 6 puanın üzerine olması nedeniyle saptandı. Bu hastalarda komplikasyon oluşumu semptom skoru ≤ 6 puan olan diğer hastalara oranla 26.76 kat artmakta idi. Biyobelirteçler arasında en yüksek olasılık oranı ise pro-ADM >1.75 nmol/L değerleri için bulundu. Daha sonra biyobelirteçlere semptom skoru veya bir diğer

biyobelirteç eklenerek tekli analiz yapıldığında en yüksek olasılık oranının semptom skoru >6 puan ve proADM>1.75 nmol/L değerleri birlikteliği ile oluştuğu saptandı. Çok değişkenli analiz uygulandığında ise; yaş (ortanca), oksijen ihtiyacı varlığı ve semptom skoru >6 puan + proADM >1.75 nmol/L değerleri için anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu incelemede en yüksek olasılık oranının ise semptom skoru >6 puan + pro-ADM >1.75 nmol/L değerleri ile oluştuğu gözlemlendi (OR: 15.38, CI %95: 1.35-166.66, p=0.027).

Christ-Chrain ve ark. (115) 53 sepsis tanılı erişkin hastada MR-proADM seviyeleri ile hastalığın şiddetini değerlendirmeyi öngörmeyi amaçladıkları çalışmalarında MR-proADM'nin APACHE II skorlama sistemi ile benzer etkinlikte olduğunu göstermişlerdir. Yine Suberviola ve ark. (116) 49 sepsis veya septik şok tanılı hastanın yoğun bakım yatışı ihtiyacı olanlarında pro-ADM seviyelerinin belirgin yüksek olduğunu, aynı zamanda bu biyobelirtecin mortalite tayininde de kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Chiu ve ark. (114) da çalışmalarında parapnömonik efüzyonu olan 57 çocuk hastanın 12'sinde SIRS/Sepsis gelişimini bildirmişlerdir. Çalışmamıza dahil olan hastaların 17 (%25.7)'sinde SIRS/Sepsis tek başına veya diğer komplikasyonlarla birlikte görülmekteydi. Tüm hastalar SIRS/Sepsis kriterleri altın standart referans olarak kabul edilerek ROC analizine alındığında CRP'nin 0.884 (0.784-0.983) olan eğri altında kalan alanı ile en etkili biyobelirteç olduğu görüldü. Pro-ADM 0,855 (0,761-0,949) ve IL-1 β 0,821 (0,718-0,925) olan eğri altında kalan alanları ile saptanan diğer etkili biyobelirteçler idi.

Chiu ve ark. (114) yaptıkları çalışmalarında özellikle IL-1 β 'nin yüksek seviyelerinin (>50 pg/mL) ciddi plevral efüzyon varlığını ve girişim gerekliliğini yansıttığını bildirmişlerdir (114). Yine San Jose ve ark. (61) çalışmalarında plevral efüzyon nedeniyle başvuran erişkin hastalarda plevral efüzyon yapan diğer nedenlerle karşılaştırıldığında komplike parapnömonik efüzyonlu olguların IL-1 β seviyelerinin anlamlı derecede artmış olduğunu saptamışlardır. Çalışmamıza dahil olan hastalardan plevral efüzyon gelişen 7 (%10.6) hastaya tüp torakoskopi ve/veya VATS olmak üzere girişimsel işlemler yapıldı. Girişim yapılan hastalar ile plevral efüzyonu olan diğer hastaların CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında sadece IL-1 β seviyelerinde her iki grup için anlamlı farklılık saptandı (p=0.002). IL-1 β 'nin girişim yapılan hastalarda ortanca değeri; 37.96 (9.40-49.98), plevral efüzyonu olan diğer hastalarda ortanca değeri; 9.40 (0.85-27.67) idi.

Daha önce de belirtildiği gibi Sanchez ve ark. (77) 50 çocukluk çağı TKP hastasında özellikle plevral efüzyonu olanların diğer hastalara oranla daha yüksek pro-ADM seviyelerine

sahip olduğunu bildirmiştir. Çalışmamıza dahil olan plevral efüzyonu olan 18 (%27.2) hastanın diğer hastalar ile karşılaştırılmasında yaş ($p=0.037$), öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı ($p=0.012$), CRP ($p=0.031$), pro-ADM ($p=0.001$) ve IL-1 β ($p=0.016$) değerleri her iki grup arasında anlamlı farklılıkta saptandı (yaş ve öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımı, biyobelirteçler ile anlamlı korelasyona sahip değildi).

Antibiyotik direnci TKP'li olgularda hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu nedenle antibiyotik seçimi ve tedavi yönetimi tüm dünyada sağlık sistemlerinin önceliğini oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalar da önemli bir antibiyotik yükü altına girmektedirler. Yeni gelişen biyobelirteç merkezli tanı metodları eğer uygun hız ve doğrulukta etkin olabilirler ise şüpheli enfeksiyona yönelik tedavi kararında klinisyene zaman kazandırarak olası gereksiz antibiyotik kullanımlarını azaltabilirler. Renaud ve ark. (117) 887 TKP hastasını inceledikleri çalışmalarında yoğun bakım ihtiyacı gelişen 80 hasta olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastaların pro-ADM seviyelerinin (ortanca değer; 2.18 nmol/L) diğer hastalara (ortanca değer; 1.15 nmol/L) oranla anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 13 (%19.6) hastanın şiddetli hastalık kriterlerini karşıladığı için yoğun bakım ünitesine alındığı görüldü. Bu hastalar yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında demografik veriler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Yoğun bakım hastalarının CRP ($p=0.016$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p<0.001$) değerleri yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanırken lenfosit sayısı ($p=0.028$) yoğun bakım hastalarında daha düşük olarak saptandı.

Wu ve ark. (63) 69 mekanik ventilatör ihtiyacı olan erişkin TKP hastasının bronkoalveolar sıvısında TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyelerini değerlendirdiklerinde sadece IL-1 β 'nin ventilatör ihtiyacı olan ile olmayan grup arasında anlamlı farklılıkta olduğunu görmüşlerdir. Hellyer ve ark. (118) 150 erişkin ventilatör ilişkili pnömoni hastasının bronkoalveolar sıvısında çeşitli biyobelirteç seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, düşük IL-1 β (<17 pg/mL) seviyelerinin ventilatör ilişkili pnömoniyi dışlamada en etkili belirteç olduğunu saptamışlardır. Yine Morris ve ark. (119) çalışmalarında bronkoalveolar sıvıdaki düşük IL-1 β (<10 pg/mL) seviyelerinin ventilatör ilişki pnömoniyi dışlamada en etkili belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastalarımızın yoğun bakım yatış süreleri için ortanca değer 3 gün (1-21 gün) olarak saptandı. 6 (%9) hastamızda ise mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu gözlemlendi. Kısıtlı sayıda hastamızda mekanik ventilatör ihtiyacı gözlenmesi nedeniyle istatistiksel olarak

anlamli veriler elde edilemeyecegi düşünülerek bu durumun biyobelirteçler ile ilişkisi araştırılmadı.

Renaud ve ark. (117) pro-ADM için 1.8 nmol/L cut-off değeri baz alınarak yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları %61.3 duyarlılık, %76.9 özgüllük ile belirlemişlerdir. Eğri altında kalan alanlar değerlendirildiğinde yoğun bakım yatış kriterleri ile pro-ADM birlikte kullanıldığında tek başlarına kullanımlarına oranla anlamlı fark saptanmıştır. Biz de çalışmamızda biyobelirteçlerin yoğun bakıma yatan hastalardaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla ROC analizi uyguladık. Eğri altında kalan alanlar hesaplandığında pro-ADM'inin en iyi biyobelirteç olduğu gözlemlendi. Bu amaçla pro-ADM için hesaplanan cut-off değeri 1.90 nmol/L (%92 duyarlılık, %51 özgüllük, pozitif olabilirlik oranı: +1.88, negatif olabilirlik oranı: -0.15) idi. IL-1 β için hesaplanan cut-off değeri ise 8.67 pg/mL (%76 duyarlılık, %57 özgüllük, pozitif olabilirlik oranı: +1.77, negatif olabilirlik oranı: -0.40) idi.

Huang ve ark. (59) biyobelirteçleri pnömoni şiddeti ve mortalite göstergesi olarak kullanımını araştırdıkları çalışma şu ana kadar bildiğimiz kadarıyla en geniş hasta popülasyonunda uygulanan araştırmadır. 28 ayrı merkezde acil servis başvurularında TKP tanısı alan 1653 erişkin hastada PSI, CURB-65 skorlamaları ile CRP, PCT ve MR-proADM ölçümleri yapılmıştır. MR-proADM'nin yüksek seviyelerinin PCT ve CRP'ye oranla hastalık şiddeti ve mortalite ile daha fazla birlikteliği olduğu saptanmıştır. Pnömoni tanısı için optimal cut-off 1.3 nmol/mL (%68 duyarlılık, % 73 özgüllük) olarak bildirilmiştir. Biz çalışmamızda pnömoni tanısı için altın standart yöntemlerden kültür, bronkoalveolar lavaj incelemeleri vb. tetkiklerin azlığından dolayı prognostik bir cut-off değeri belirlemenin uygun olmadığını düşündük. Takip ettiğimiz hastalar içerisinde sadece 1 hastada mortalite ile karşılaşıldığından dolayı istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemeyeceği düşünülerek biyobelirteçlerin mortalite üzerine etkileri incelenemedi.

Toplum kökenli pnömoni yönetiminde anahtar aşamalardan biri hastalığın tedavi basamaklarını belirlemektir. Bu belirleme mümkün olduğu kadar erken, ideal olarak da başvuru anında yapılmalıdır. Klinisyen hastanın ayaktan/yatırılarak veya monitorize/yoğun bakım ünitesinde tedavi kararını vakit kaybetmeden verebilmelidir. Bu amaçla Espana ve ark. (120) 491 erişkin TKP hastasında CRP, PCT ve pro-ADM seviyelerini değerlendirmişlerdir. Yatan hastaların ayaktan hastalara oranla daha yüksek pro-ADM seviyelerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Aynı zamanda <0.5 nmol/l pro-ADM seviyelerinin ayaktan hasta kararını almada en iyi gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamıza dahil olan hastalar arasında 7 (%10.6)

hastada ayakta tedavi kararı alındı. Bu hastalar ve yatırılarak tedavi edilen hastalar demografik veriler ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında demografik veriler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde pro-ADM ($p < 0.001$) ve IL-1 β ($p = 0.023$) değerleri ayakta tedavi edilen hastalarda daha düşük saptanırken lenfosit ($p = 0.031$) seviyeleri bu hastalarda daha yüksek düzeylerde idi. Klinik pratikte oldukça sık kullanıma sahip CRP'nin serum düzeyleri açısından ayakta veya yatırılarak tedavi kararı alınan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmaması önemli bir bulgu olarak kabul edildi.

Chiu ve ark. (114) paraprnömonik efüzyon nedeniyle takip ettikleri hastalarda toplam ateş süresini 7.2 ± 4.0 gün, hastanede kalış süresini ise 13.7 ± 4.9 gün olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda yatan hastaların ateş süresini; ortanca değer 2 gün (1-6 gün), yatış sürelerini ise; ortanca değer 9 gün (1-37 gün idi) olarak saptadık.

Ubaydullaeva ve ark. (121) yatırılarak tedavi uygulanan 450 çocukluk çağı TKP olgusunda antibiyotik kullanım oranları bildirdikleri çalışmalarında en sık kullanılan antibiyotikleri seftriakson (202 hasta), seftazidim (112 hasta) ve sefazolin (136 hasta) olarak saptamışlardır. Dorj ve ark. (122) toplam 394 (193 erişkin, 201 çocuk) TKP'li olguda antibiyotik kullanım sayılarını bildirdikleri çalışmalarında en sık kullanılan antibiyotikleri aminopenisilinler (163 hasta), ciprofloksasin (52 hasta) ve sefazolin (31 hasta) olarak açıklamışlardır. Neuman ve ark. (123) çalışmalarında 2001-2009 yılları arasında çocuk acil servisine başvuran hastalarda kullanılan antibiyotik dağılımlarını bildirmişlerdir. Makrolidler %36 oranı ile en sık seçilen antibiyotik iken sefalosporinler %35, penisilin grubu %27 sıklıkla diğer sık kullanılan antibiyotikler olarak açıklanmış. Yine aynı çalışmada hastaların %11'inde kombine antibiyotik tedavisi uygulandığı bildirilmiştir. Hastalarımızda kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri değerlendirildiğinde en sık tedavi seçenekleri; 39 (%59) hastada klaritromisin, 38 (%57.5) hastada seftriakson ve 18 (%27.2) hastada kullanılan oseltamivir idi. 7 (%10.6) hastada kombine antibiyotik tedavisi (Makrolid dışı en az 2 antibiyotik kombinasyonu), 25 (%37.8) hastada antibiyotik + makrolid tedavisi, 6 (%9.0) hastada antibiyotik + antiviral tedavi ve 12 (%18.1) hastada ise antibiyotik + makrolid + antiviral tedavi uygulandığı görüldü.

2007-2008 yılları arasında ABD'de yapılan bir çalışma pnömoni nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastalar için maliyet hesaplamalarını açıklamıştır. 5 yaş altı çocuklarda ortalama 2055 \$, 5-17 yaş grubu için ise ortalama 769 \$ tedavi maliyeti rapor edilmiştir (124). Constenla (125), 2007 yılında yayınladığı çalışmasında Latin Amerika ülkelerinde çocuklarda pnömokokal

pnömoninin tedavi maliyetinin 372 \$ ile 3483 \$ arasında değişmekte olduğunu bildirmiştir. Hussain ve ark. 2006 yılında Pakistan'lı çocuklarda pnömoni maliyetlerini ayaktan hastalar için 13.44 \$, hafif şiddette hastalık için 71 \$, ağır hastalık için ise 235 \$ olarak bildirmişlerdir. Ne yazık ki ülkemizde TKP tedavi maliyetleri ile ilgili veriler yetersiz görünmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çocukluk yaş grubu hastalar için atıfta bulunabileceğimiz tedavi maliyet sonuçlarına literatürde rastlanmamıştır. Doruk ve ark. (126) tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada erişkin hastalarda pnömoni maliyetleri verilmiştir. Buna göre yatan hastalarda ortalama ilaç maliyeti 484 Euro, radyoloji maliyeti 65.38 Euro, laboratuvar maliyeti 329.38 Euro ve toplam maliyet 1630.77 Euro olarak belirtilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastaların tanı konulma aşamasındaki ve tüm klinik izlem sonucunda oluşan maliyetleri hesaplandığında tanıya ulaşmak için kullanılan maliyetlerin ortanca değeri 74.31 TL (17.11 TL - 90.91 TL) olarak bulundu. Risk grupları içerisinde bu maliyetler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$). Fakat gruplar ikili olarak kendi aralarında tekrar karşılaştırıldığında farklılığın hafif risk grubuna harcanan maliyetten dolayı olduğu görüldü. Orta ve ağır risk gruplarındaki hastaların maliyetlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların toplam tedavi maliyetleri değerlendirildiğinde ise ortanca değer 916.80 TL (98.20 TL - 13530.87 TL) idi. Risk grupları içerisinde bu maliyetler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Fakat gruplar ikili olarak kendi aralarında tekrar karşılaştırıldığında farklılığın ağır risk grubuna harcanan maliyetten dolayı olduğu görüldü. Oysa biyobelirteçlerin maliyet analizleri yapıldığında maliyetler Pro-ADM için hasta başına 15 TL, IL-1 β için ise 14 TL olarak hesaplandı.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; çocukluk çağı TKP tanısına sahip hastalarda serum pro-ADM ve IL-1 β düzeylerinin ölçümü, hastalığın şiddetini belirlemede ve hastaların tedavi yönetiminde klinisyenlere yol gösterici olabilir.

Radyolojik olarak alveolar konsolidasyon ve plevral efüzyon bulgularının yüksek serum pro-ADM ve IL-1 β düzeyleri ile ilişkili olması tanı anında, yüksek biyobelirteç düzeylerine sahip hastaların erken radyolojik değerlendirmelerine olanak sağlayabilir. Yine yüksek serum IL-1 β düzeylerinin plevral efüzyonlu hastalarda girişim gerekliliği ile ilişkili olması bu hastalara erken girişim yapılması için yol gösterici olabilir.

Yüksek serum pro-ADM (>1.9 nmol/L) düzeylerinin çocukluk çağı TKP hastalarında yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkisi, bu hastalar için gerekli olan ileri düzey tedavi hizmetlerinin daha erken elde edilmesine olanak sağlayabilir.

Ayaktan tedavi edilen hastalar ile düşük serum pro-ADM ve IL-1 β düzeylerinin ilişkisi gereksiz hastane yatışları ve antibiyotik-antiviral kullanımı konusunda klinisyenlere yardımcı olabilir.

Özetle, tedavi için gerekli olan yüksek maliyetler de göz önüne alındığında sadece 2 saat içinde elde edebileceğimiz sonuçları ile pnömoninin erken tanısı ve şiddetini yansıtabileceğini öngördüğümüz serum pro-ADM ve IL-1 β düzeylerinin yardımıyla birçok hastayı gereksiz yatışlardan, antibiyotik-antiviral kullanımından, radyasyonun neden olacağı negatif etkilerden, belki de oluşabilecek komplikasyonlardan ve mortaliteden koruyabileceğimizi düşünmekteyiz. Ancak elde edilen bu verilerin doğruluğu için daha geniş kapsamlı ve TKP'nin altın standart tanı yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışma 3 ay - 18 yaş arası TKP tanısı alan 66 hasta ve tamamen sağlıklı 32 çocuk olgu olmak üzere 98 olgu ile yapılmıştır.
2. TKP'li olguların başvuru anındaki yaş ortanca değeri 42 ay (3 ay – 181 ay) idi.
3. TKP'li olguların 39'u (%59.1) erkek, 27'si (%40.9) kız, erkek/kız oranı 1.44:1 idi.
4. TKP'li olguların başvuru zamanları değerlendirildiğinde özellikle Aralık, Ocak, Şubat, Mart ve Nisan aylarında başvuruların daha fazla olduğu görüldü.
5. TKP'li olguların başvuru öncesi en sık belirtileri; 51 (%77.2) hastada saptanan ateş, 39 (%59.0) hastada saptanan öksürük ve 16 (%24.2) hastada saptanan prodüktif öksürük idi.
6. TKP'li olguların fizik muayenelerinde en sık karşılaşılan bulgularından ral 45 (%68.) hastada, taşikardi 34 (%51.5) hastada, takipne 33 (%50.0) hastada saptandı.
7. TKP'li olgular uygulanan klinik skora göre risk gruplarına ayrıldığında 28 (%42.4) hastanın hafif risk, 23 (%34.8) hastanın orta risk ve 15 (%22.8) hastanın ise ağır risk grubuna dahil olduğu görüldü.
8. TKP'li olguların hafif, orta ve ağır risk grupları arasında hastaların yaşları ($p=0.520$), cinsiyetleri ($p=0.550$) ve başvuru öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımları ($p=0.880$) açısından anlamlı fark saptanmadı.
9. TKP'li olguların tanı anında çekilen akciğer grafilerinde en sık karşılaşılan bulgulardan konsolidasyon 22 (%33.3) hastada, peribronşiyal infiltrasyon 16 (%24.2) hastada ve konsolidasyon + plevral efüzyon birlikteliği ise 13 (%19.5) hastada saptandı.
10. Radyolojik tutulumlar alveolar pnömoni ve interstisyel pnömoni olarak sınıflandırıldığında, 41 (%62.2) hastanın alveolar pnömoni, 22 (%33.3) hastanın ise interstisyel pnömoni bulgularına sahip olduğu görüldü.
11. 24 (%36.4) hasta viral pnömoni, 42 (%63.6) hasta bakteriyel pnömoni olarak değerlendirildi.
12. Viral pnömoniler ile bakteriyel pnömonilerin demografik verileri karşılaştırıldığında sadece yaş açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Bakteriyel pnömoniler yaşça daha büyük çocuklarda görülmekteydi.

13. 30 (%45.5) hastada komplikasyon saptandı. Bunlardan en sıkları; 18 (%27.2) hastada saptanan plevral efüzyon/ampiyem ve 17 (%25.7) hastada saptanan SIRS/Sepsis idi.

14. Plevral efüzyonu olan ve olmayan hastalar demografik veriler açısından karşılaştırıldığında yaş ($p=0.037$) ve öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımının ($p=0.012$) her iki grup arasında anlamlı farklılıkta olduğu görüldü. Plevral efüzyonu olan hastalar diğer hastalara oranla hem yaşça daha büyüklerdi hem de başvuru öncesinde antibiyotik-antiviral kullanımları daha çoktu.

15. Plevral efüzyon gelişen 7 (%10.6) hastaya tüp torakoskopi ve/veya VATS olmak üzere girişimsel işlemler yapıldığı görüldü.

16. Hastaların beyaz küre ve nötrofil sayıları, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$).

17. Kan kültürü üremesi 3 (%4.5) hastada saptandı. Üreyen mikroorganizmalar 1'er (%1.5) hastada olmak üzere *S. epidermidis*, *S. maltophilia* ve *S. pneumoniae* idi.

18. Hastaların hafif, orta ve ağır risk gruplarına göre lenfosit sayısı, CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Lenfosit sayısındaki farklılık hafif risk grubunda daha yüksek düzeyde saptanması ile ilgiliyken orta risk grubunda, ağır risk grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu dikkat çekti. CRP, pro-ADM ve IL-1 β değerlerinin ise hastalık şiddeti ile paralel olarak düzeyleri yükselmekteydi.

19. Biyobelirteçlerin risk sınıflarını belirleme gücü değerlendirildiğinde en etkili biyobelirteçin pro-ADM olduğu görüldü. (ROC_{AUC} : [95% CI] 0.966 [0.925-1.000], $p<0.001$).

20. Semptom skorunun tüm parametreler değerlendirildiğinde en iyi korelasyonunun pro-ADM ile saptandığı ve bu korelasyonun mükemmel korelasyon derecesinde olduğu gözlemlendi ($r=0.827$).

21. Serum pro-ADM ve IL-1 β 'nin konsolidasyon + plevral efüzyon birlikteliği durumunda diğer radyolojik bulguların (peribronşiyal infiltrasyon, konsolidasyon, interstisyel tutulum) tek tek bulunmasına kıyasla anlamlı derecede yüksek düzeyleri saptandı (pro-ADM; $p=0.003$, IL-1 β ; $p=0.006$).

22. Bakteriyel pnömonili hastaların nötrofil ($p=0.002$) sayısı, CRP ($p<0.001$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p=0.002$) değerleri viral pnömonili hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanırken lenfosit sayısı ($p=0.001$) bakteriyel pnömonilerde daha düşük olarak saptandı.

23. Komplikasyonu olan hastaların CRP ($p<0.001$), pro-ADM ($p<0.001$) ve IL-1 β ($p<0.001$) değerleri komplikasyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanırken lenfosit sayısı ($p<0.001$) daha düşük olarak saptandı.

24. CRP; SIRS/Sepsis varlığını göstermede en etkili biyobelirteç olarak bulundu. (ROC_{AUC} : [95% CI] 0.884 [0.784-0.963], $p=0.002$).

25. Plevral efüzyonu olan hastaların CRP ($p=0.031$), pro-ADM ($p=0.001$) ve IL-1 β ($p=0.016$) değerleri pleural efüzyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

26. Plevral efüzyon nedeniyle girişim yapılan hastalar ile pleural efüzyonu olup girişim yapılmayan hastaların biyobelirteç düzeyleri karşılaştırıldığında sadece IL-1 β değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.002$). IL-1 β düzeyleri girişim yapılan hastalarda daha yüksekti.

27. Komplikasyon oluşumu ile ilişkili olabilecek parametreleri değerlendirmek amacıyla uygulanan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; yaş (ortanca; $p=0.027$), takipne ($p=0.040$), göğüs duvarında çekilmeler ($p=0.032$), maksimum ateş ≥ 38.5 °C ($p=0.001$) ve oksijen ihtiyacı varlığı ($p=0.001$), semptom skoru ($p=0.002$), CRP (ortanca değer; $p<0.001$, CRP>60 mg/L; $p=0.007$) pro-ADM (ortanca değer; $p<0.001$, pro-ADM>1.75 nmol/L; $p<0.001$) ve IL-1 β (ortanca değer; $p=0.008$, IL-1 β >8.39 pg/mL; $p<0.001$) değerleri komplikasyon gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili bulundu.

28. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde en yüksek olasılık oranı; semptom skorunun 6 puanın üzerine olması nedeniyle saptandı. Bu hastalarda komplikasyon oluşumu semtom skorunun ≤ 6 puan olduğu diğer hastalara oranla 26.76 kat artmakta idi.

29. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; biyobelirteçler arasında en yüksek olasılık oranı, pro-ADM >1.75 nmol/L değerleri için bulundu (OR: 12.98, CI %95: 3.69-45.45, $p<0.001$).

30. Biyobelirteçlere semptom skoru veya bir diğer biyobelirteç eklenerek tekli analiz yapıldığında ise en yüksek olasılık oranının semptom skoru >6 puan ve proADM>1.75 nmol/L değerleri birlikteliği ile olduğu saptandı (OR: 29.02, CI %95: 3.22-235.12, $p=0.001$).

31. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandığında; yaş (ortanca; $p=0.007$), oksijen ihtiyacı varlığı ($p=0.010$) ve semptom skoru >6 puan + proADM >1.75 nmol/L değerleri ($p=0.027$) için anlamlı sonuçlar elde edildi.

32. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde en yüksek olasılık oranının semptom skoru >6 puan + pro-ADM >1.75 nmol/L değerleri ile oluştuğu gözlendi (OR: 15.38, CI %95: 1.35-166.66, p=0.027).

33. 13 (%19.6) hastanın şiddetli hastalık kriterlerini karşıladığı için yoğun bakım ünitesine alındığı görüldü.

34. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri; ortanca değer 3 gün (1-21 gün) idi.

35. 6 (%9) hastada mekanik ventilatör ihtiyacı gözlendi.

36. Yoğun bakım hastalarının CRP (p=0.016), pro-ADM (p<0.001) ve IL-1 β (p<0.001) değerleri yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanırken lenfosit sayısı (p=0.028) yoğun bakım hastalarında daha düşük olarak saptandı.

37. Biyobelirteçlerin yoğun bakım ihtiyacı doğan hastalardaki etkinliği değerlendirildiğinde pro-ADM en etkili belirteç olarak bulundu. (ROC_{AUC}: [95% CI] 0.825 [0.695-0.955], p<0.001). Hesaplanan cut-off değeri; 1.90 nmol/L (%92 duyarlılık, %51 özgülük) idi.

38. 7 (%10.6) hastada ayaktan tedavi kararı alındı. Ayaktan tedavi edilen hastalarının pro-ADM (p<0.001) ve IL-1 β (p=0.023) değerleri yatırılarak tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanırken lenfosit sayısı (p=0.031) ayaktan hastalarda daha yüksek olarak saptandı.

39. Ayaktan hastalar ile yatan hastaların CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.261).

40. Yatan hastaların ateş süresi için ortanca değer; 2 gün (1-6 gün) ve yatış süresi için ortanca değer ise 9 gün (1-37 gün) olarak bulundu.

41. Kullanılan antibiyotik-antiviral seçenekleri değerlendirildiğinde en sık tedavi seçenekleri 39 (%59) hastada klaritromisin, 38 (%57.5) hastada seftriakson ve 18 (%27.2) hastada kullanılan oseltamivir idi.

42. 7 (%10.6) hastada kombine antibiyotik tedavisi (Makrolid dışı en az 2 antibiyotik kombinasyonu), 25 (%37.8) hastada antibiyotik + makrolid tedavisi, 6 (%9.0) hastada antibiyotik + antiviral tedavi ve 12 (%18.1) hastada ise antibiyotik + makrolid + antiviral tedavi uygulandığı görüldü.

43. Çalışmamıza dahil olan hastalarda tanıya ulaşmak için kullanılan maliyetlerin (laboratuvar tetkikleri ve radyolojik tetkikler) ortanca değeri 74.31 TL (17.11 TL - 90.91 TL)

olarak bulundu. Hafif, orta ve ağır risk gruplarında harcanan bu maliyetler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$). Farklılığın hafif risk grubuna harcanan maliyetten dolayı oluştuğu görüldü.

44. Hastaların toplam tedavi maliyetleri değerlendirildiğinde ise ortanca değer 916.80 TL (98.20 TL - 13530.87 TL) idi. Hafif, orta ve ağır risk gruplarında harcanan bu maliyetler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Farklılığın ağır risk grubuna harcanan maliyetten dolayı oluştuğu görüldü.

7. KAYNAKÇA

1. **Kocabaş E, Ersöz D, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D, Uyan A, Güler N, Haliloğlu M, Alabaz D.** Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* **2009**; 10: 1-24.
2. **Rudan I, O'Brien KL, Nair H, et al.** Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health* **2013**; doi: 10.7189/jogh.03.010401.
3. **Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al.** Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* **2008**; 371: 243-60.
4. **Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, et al.** Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. *Ankara Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti* **2006**; 1-56.
5. **Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R.** Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician* **2004**; 70: 899-908.
6. **Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X, Sauca G.** Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group: Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* **2004**; 125: 1335-1342.
7. **Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Herhandez I.** Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* **2005**; 128: 2223-2229.
8. **Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, Kanaya A, Newman AB, Harris T.** Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 172: 1440-1446.
9. **Krüger S, Welte T.** Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev. Respir. Med* **2012**; 6: 203-214.
10. **Viasus D, Simonetti A, Garcia-Vidal C, Carratala J.** Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev. Anti Infect Ther* **2013**; 11: 917-929.
11. **Cross M, Matthay MA.** Biomarkers in Acute Lung Injury: Insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit Care Clin* **2011**; 27: 355-377.
12. **Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A.** Immunoluminometric assay for the midregion of proatrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* **2004**; 50: 234-236.
13. **Courtais C, Kuster N, Dupuy AM, Folschveiller M, Jreige R, Bargnoux As, Guiot J, Lefebvre S, Cristol JP, Sebbane M.** Proadrenomedullin a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity INdex score community acquired pneumonia. *American Journal of Emergency Medicine* **2013**; 31: 215-221.

14. **Kolling UK, Hansen F, Braun J, Rink L, Katus HA, Dalhoff K.** Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax* **2001**; 56: 121-125.
15. **Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B.** Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* **2013**; 26: 159-167.
16. **Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, Lewis TC, Marcuse,** et al. Use of a Respiratory Clinical Score Among Different Providers. *Pediatric Pulmonology* **2004**; 37: 243-248.
17. **Bradley JS, Byington CL, Shah SS,** et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* **2011**; 53: 25-76.
18. **Schauner S, Erickson C, Stephens K,** et al. Community-acquired pneumonia in children: A look at the IDSA guidelines. *J Fam Pract* **2013**; 62: 9-15.
19. **Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE.** Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition **2011**.
20. **Mahdi SA, Klugman KP.** A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat Med* **2004**; 10: 811-13.
21. **Donowitz GR, Mandell GL.** Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone **2000**; 717-21.
22. **Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A,** et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* **2009**; 168: 1429-36.
23. **Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S.** Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev* **2013**; 89: 49-52.
24. **Esposito S, Cohen R, Domingo JD, Pecurariu OF, Greenberg D, Heininger U,** et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J* **2012**; 31: 78-85.
25. **Principi N, Esposito S.** Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* **2011**; 66: 815-22.
26. **Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I,** et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respi Viruses* **2013**; 7: 18-26.
27. **McIntosh K.** Community acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* **2002**; 346: 429-37.

28. **Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Bagliatti E, Marchisio P**, et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* **2002**; 35: 1345-52.
29. **Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M**, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* **2011**; 66: 1-23.
30. **Kliegman RM, Marcadante KJ, Jenson HJ**, et al. *Nelson Essentials of pediatrics, ed 5, Philadelphia. 2006*, Elsevier, p 504.
33. **Wolf J, Daley AJ**. Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: typical pathogens. *Pediatr Respir Rev* **2007**; 8: 204-11.
34. **Heiskanen-Kosma T, Korppi M**. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care settings. *APMIS* **2003**; 111: 945-50.
35. **Klein JO**. Bacterial pneumonias. In : Foreign RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: *W.B. Saunders Company* **2004**: 273-84.
36. **Sinaniotis CA, Sinaniotis AC**. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* **2005**; 11: 218-25.
37. **Heath PT**. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Pediatr Respir Rev* **2000**; 1: 4-7.
38. **Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR**. Viral Pneumonia. *Lancet* **2011**; 377: 1264-75.
39. **Klig JE, Shah NB**. Office pediatrics: current issues in lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* **2005**; 17: 1-18.
40. **Somer A, Salman N, Yalçın I**, et al. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr* **2006**; 52: 173-8.
41. **Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A**, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systemic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* **2011**; 37: 1409-1420.
42. **Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE**, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *New Engl J Med* **1997**; 336: 243-50.
43. **Lim WS, van der Eerden MM, Laing R**, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* **2003**; 58: 377-82.

44. **Lippi G, Meschi T, Cervellin G.** Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: Clinical evidence and perspectives. *European Journal of Internal Medicine* **2011**; 22: 460-465.
45. **Ducharme FM,** et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *J Pediatr* **2008**; 152: 476-80.
46. **Destino L, Weisgerber MC, Soung P,** et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp Pediatr* **2012**; 2: 202-9.
47. **Zukin DD, Hoffman JR, Cleveland RH, Kushner DC, Herman TE.** Correlation of pulmonary signs and symptoms with chest radiographs in the pediatric age group. *Ann Emerg Med* **1985**; 15: 795-6.
48. **Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB,** et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* **2005**; 83: 353-9.
49. **Mahmut G.** Çocukluk çağında Toplum Kökenli Pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda serum prokalsitonin düzeylerinin klinik ve radyolojik korelasyonu konulu uzmanlık tezi. Adana **2007**.
50. **Esposito S, Principi N.** Unsolved problems in the approach to pediatric community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* **2012**; 25: 286-91.
51. **Lai EM, Nathan AM, de Bruyne JA, Chan LL.** Should all children admitted with Community Acquired Pneumonia have blood cultures taken? *Indian J Pediatr* **2014**; epub ahead of print.
52. **British Thoracic Society Standards of Care Committee.** BTS Guidelines for the Management of community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* **2002**; 3: 19-30.
53. Community Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age, Guideline 14, **2005**; p 1-16.
54. **Galani V, Tatsaki E, Bai M,** et al. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review. *Pathol Res Pract* **2010**; 206: 145-150.
55. **Ware LB, Matthay MA.** The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med* **2000**; 342: 1334-1349.
56. **Levitt JE, Gould MK, Ware LB,** et al. The pathogenetic and prognostic value of biologic markers in acute lung injury. *J Intensive Care Med* **2009**; 24: 15-167.
57. **Christ-Crain M, Müller B.** Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur. Respir. J.* **2007**; 30: 556-573.

58. **Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J**, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* **2009**; 10: 65.
59. **Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA**, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* **2008**; 52: 48-58.
60. **Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A**, et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* **2011**; 37: 384-392.
61. **San Jose ME, Ferreiro L, Soneira ME**, et al. Utility of measurement of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in the diagnosis of complicated parapneumonal pleural effusions. *Am J Clin Pathol* **2014**; 142: 467-473.
62. **Frank JA, Pittet J-F, Wray C**, et al. Protection from experimental ventilator-induced acute lung injury by IL-1 receptor blockade. *Thorax* **2008**; 63: 147-153.
63. **Wu CL, Lee YL, Chang KM**, et al. Bronchoalveolar Interleukin-1 β : A marker of bacterial burden in mechanically ventilated patients with community acquired pneumonia. *Crit Care Med* **2003**; 31: 812-817.
64. **Patel BV, Wilson MR, O'Dea KP**, et al. TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury. *J Immunol* **2013**; 190: 4274-82.
65. **Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK**. Role of TNF- α in pulmonary pathophysiology. *Respir Res* **2006**; 7: 8-15.
66. **Jhun BW, Kim SJ, Kim K**, et al. Clinical implications of correlation between peripheral eosinophil count and serum levels of IL-5 and tryptase in acute eosinophilic pneumonia. *Respir Med* **2014**; 108: 1655-62.
67. **Terai M, Honda T, Yamamoto S**, et al. Early induction of interleukin-5 and peripheral eosinophilia in acute pneumonia in Japanese children infected by pandemic 2009 influenza A in the Tokyo area. *Microbiol Immunol* **2011**; 55: 341-6.
68. **Tian F, Han B, Duan M**. Serum tumor necrosis factor - α ; IL-6 and galectin-3 concentrations in children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* **2014**; 16: 1001-4.
69. **Fu P, Wang AM, He LY**, et al. Elevated serum ApoE levels are associated with bacterial infections in pediatric patients. *J Microbiol Immunol Infect* **2014**; 47: 122-9.
70. **Wang HL, Hsiao PC, Tsai HT**, et al. Usefulness of plasma YKL-40 in management of community-acquired pneumonia severity in patients. *Int J Mol Sci* **2013**; 14: 22817-22825.
71. **Ruskoaho H**. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* **2003**; 24: 341-356.

72. **Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Cgrist-Crain M.** Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin (AVP) precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* **2007**; 28: 219-26.
73. **Müller B, Morgenthaler NG, Stolz D,** et al. Copeptin, C-reactive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* **2007**; 131: 1058-1067.
74. **Crain CM, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Struck J, Bergmann A, Müller B.** Proadrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Critical Care* **2006**; 10: 96-104.
75. **Bello S, Laserra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA** et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J* **2012**; 39: 1144-1155.
76. **Krüger S, Ewig S, Giersdorf S,** et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 182: 1426-1434.
77. **Sanchez MS, Herandez JC, Herandez-Bou S, Teruel GC, Rodriguez JV, Cubells CL.** Proadrenomedullin usefulness in the management of children with community-acquired pneumonia, a preliminar prospective observational study. *BMC Research Notes* **2012**; 5: 363-368.
78. **Galani V, Chondrogiannis G, Kastamoulas M,** et al. TNF-alpha, IL-1 β , IL-13, INF-gama effects on the cell death of the A540 lung carcinoma cells. *FEBS J* **2009**; 276: 276-310.
79. **Ware LB, Fang X, Matthay MA.** Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2003**; 285: 514-521.
80. **Langer HF, Chavakis T.** Leukocyte-endothelial interactions in inflammation. *J Cell Mol Med* **2009**; 13: 1211-1220.
81. **Desari TJ, Cardoso WV.** Growth factors in lung development and disease: friends or foe? *Respir Res.* **2002**; 3: 2-5.
82. **Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ,** et al. VEGF may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* **2001**; 164: 1601-1605.
83. **Janz DR, Ware LB.** Biomarkers of ALI/ARDS: Pathogenesis, discovery and relevance to critical trials. *Semin Respir Crit Care Med* **2013**; 34: 537-548.
84. **Eisner MD, Parson P, Matthay MA,** et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* **2003**; 58: 983-988.
85. **Pastva AM, Wright JR, Williams KL.** Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. *Proc Am Thorac Soc* **2007**; 4: 252-257.

86. **Ishizaki A, Matsuda T, Albertine KH**, et al. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2004**; 286: 1088-94.
87. **McClintock DE, Stracher B, Eisner MD**, et al. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2006**; 291: 566-71.
88. **Nathani N, Perkins GD, Tunnicliffe W**, et al. Kerbs von den Lungren 6 antigen is a marker of alveolar inflammation but not of infection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* **2008**; 12: 12-9.
89. **Determann RM, Millo JL, Waddy S, Luther R, Garrard CS, Schultz MJ**. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med* **2009**; 9: 49.
90. **Kropski JA, Fremont RD, Calfee CS, Ware LB**. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest* **2009**; 135: 1440-1447.
91. **Davey A, McAuley DF, O’Kane CM**. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. *Eur Respir J* **2011**; 38: 959-70.
92. **Ries C**. Cytokine functions of TIMP-1. *Cell Mol Life Sci* **2014**; 71: 659-72.
93. **Katsoulis K, Kontakiotis T, Baltopoulos G**, et al. Total antioxidant status and severity of community-acquired pneumonia: are they correlated? *Respiration* **2005**; 72: 381-7.
94. **Castillo RL, Carrasco CA, Alvarez PI**, et al. Relationship between severity of adult community-acquired pneumonia and impairment of the antioxidant defense system. *Biol Res* **2013**; 46: 207-13.
95. **Güzel A, Günaydın M, Güzel A**, et al. Infliximab attenuates activated charcoal and polyethylene glycol aspiration-induced lung injury in rats. *Exp Lung Res* **2012**; 38: 147-56.
96. **Trefler S, Rodriguez A, Martin-Loeches I**, et al. Oxidative stress in immunocompetent patients with severe community-acquired pneumonia. *Med Intensiva* **2014**; 38: 73-82.
97. **Niki E**. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *Biofactors* **2008**; 34(2): 171-80.
98. **Kuyumcu A, Duzgun AP, Ozmen MM**, et al. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulusal Travma Dergisi* **2004**; 10: 149-159.
99. **Friis B, Andersen P, Brenoe E**, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. *Arch Dis Child* **1984**; 59: 1038-45.

100. **Yin MT, Brust JCM, van Tieu H, Hammer SM.** Antiherpes, anti-hepatitis virus and anti-respiratory virus agents. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical virology*, 3rd edn. Washington: *ASM Press*, **2009**: 217-64.
101. **Doan ML, Mallory GB, Kaplan SL,** et al. Treatment of adenovirus pneumonia with cidofovir in pediatric lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* **2007**; 26: 883-89.
102. **Bhandari N, Bahi R, Taneja S,** et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years; randomised controlled trial in a urban slum. *BMJ* **2002**; 324: 1358-64.
103. **Roberts L, Smith W, Jorm L,** et al. Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in child care: a randomized control trial. *Pediatrics* **2000**; 105: 738-42.
104. **Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpaa R, Ziegler T, Heikkinen T.** Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* **2010**; doi: 10.1016/S1473-3099
105. **American Academy of Pediatrics.** Policy statement: modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* **2009**; 124: 1694-701.
106. **Tucker SN, Tingley DW, Scallan CD.** Oral adenoviral-based vaccines: historical perspective and future opportunity. *Expert Rev Vaccines* **2008**; 7: 25-31.
107. **Don M, Canciani M, Korppi M.** Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? *Acta Paediatr* **2010**; 99: 1602-8.
108. **Juven T, Ruuskanen O, Mertsola J.** Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children. *Scand J Prim Health Care* **2003**; 21: 52-6.
109. **Korppi M, Don M, Valent F,** et al. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* **2008**; 97: 943-7.
110. **Swingler GH, Zwarenstein M.** Chest radiograph in acute respiratory infections in children. *Cochrane Database Syst Rev* **2005**; 3: CD001268.
111. **Bharti B, Kaur L, Bharti S.** Role of chest X-ray in predicting outcome of acute severe pneumonia. *Indian pediatr* **2008**; 45: 893-8.
112. **Virkki R, Juven T, Mertsola J,** et al. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmool* **2005**; 40: 223-7.
113. **Nascimento-Carvalho CM, Rocha H, Benguigui Y.** Effects of socioeconomic status on presentation with acute lower respiratory tract disease in children in Salvador, Northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol* **2002**; 33: 244-8.

114. **Chiu CY, Wong KS, Huang JL**, et al. Proinflammatory cytokines, fibrinolytic system enzymes and biochemical indices in children with infectious para-pneumonic effusions. *Pediatr Infect Dis J* **2008**; 27: 699-703.
115. **Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J**, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Critical Care* **2005**; 9: 816-24.
116. **Suberviola B, Ortega AC, Llorca J**, et al. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly* **2012**; 19: 142-150.
117. **Renaud B, Schuetz P, Claessens YE**, et al. Proadrenomedullin improves risk of early admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest* **2012**; 142: 1447-54.
118. **Hellyer TP, Morris AC, McAuley DF**, et al. Diagnostic accuracy of pulmonary host inflammatory mediators in the exclusion of ventilator-acquired pneumonia. *Thorax* **2014**, doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205766.
119. **Morris AC, Kefala K, Wilkonson TS**, et al. Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1 β and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia. *Thorax* **2010**; 65: 201-207.
120. **Espana PP, Capelastegui A, Mar C**, et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *Journal of infection* **2014**; doi:10.1016/j.jinf.2014.12.003.
121. **Ubaydullaeva ZA, Zaynutdinov KS**. Pharmaco-economical Analysis of Rational Use of Antibiotics for Treatment of Childhood Pneumonia. *International Journal of BioMedicine* **2014**; 4: 42-45.
122. **Dorj G, Hendrie D, Parsons R**, et al. An evaluation of prescribing practices for community-acquired pneumonia (CAP) in Mongolia. *BMC Health Services Research* **2013**, 13: 379-387.
123. **Neuman MI, Shah SS, Shapiro DJ**, et al. Emergency department management of childhood pneumonia in the United States prior to publication of national guidelines. *Acad Emerg Med* **2013**; 20: 240-6.
124. **Park H, Rascati KL**. Direct costs of pneumonia in the U.S.: an analysis of 2007-2008 medical expenditure panel survey (MEPS) data. *ISPOR 14th Annual European Congress November 5-8th, 2011, Madrid, Spain*.
125. **Constenla D**. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American Countries. *Rev Panam Salud Publica* **2007**; 22: 268-78.
126. **Doruk S, Tertemiz KC, KÖMÜS N**, et al. Community acquired pneumonia and direct hospital cost. *Tuberk Toraks* **2009**; 57 : 48-55.