

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA PROKALSİTONİNİN
REHBERLİĞİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dr. Nihal YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANISMANI
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2015

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA PROKALSİTONİNİN
REHBERLİĞİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dr. Nihal YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANISMANI
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2015

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Prokalsitonin Rehberliğinde Antibiyotik Kullanımı"

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Nihal YILDIZ

Tez Savunma Tarihi : 04/05/2015

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Mutlu YÜKSEK

Doç.Dr. Mutlu YÜKSEK

Doç.Dr. Gonca ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Berna ŞAYLAN ÇEVİK

UYGUNDUR

04.05/2015

Prof.Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Dekan

ÖNSÖZ

Öncelikle tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince, benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen tüm değerli büyüklerime şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam esnasında, büyük emeği ve desteği olan, tanımakla onurlandığım, tez danışmanım, Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK'e,

Tez çalışmam esnasında, her daim emeğini ve bilgisini esirgmeden bana yardımcı ve destek olan saygıdeğer hocam Uzm. Dr. Mehmet KARACI'ya,

Birlikte çalışma olanağı bulduğum yetişmemde büyük katkıları olan; Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ'a, Doç. Dr. İ. Etem PIŞKİN'e, Doç. Dr. Cumhuriyet AYDEMİR'e, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK'e, Yrd. Doç. Dr. Zuhal ÖRNEK'e,

Tez çalışmama sağladığı katkılardan dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde birlikte çalışmaktan zevk aldığım, her zaman yanımda olan, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis hemşireleri ve sağlık personeline ve çok kıymetli geleceğin meslektaşısı intörn arkadaşlarıma,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, bana güvenen ve destek olan, her zaman olduğu gibi sonsuz özverileri için annem Şükran YILDIZ, babam Mustafa YILDIZ ve kardeşim Gökmil YILDIZ'a

Teşekkür ederim.

Dr. Nihal YILDIZ
ZONGULDAK, 2015

ÖZET

Yıldız. N. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Prokalsitoninin Rehberliğinde Antibiyotik Kullanımı. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2015.

Alt Solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Biz de, ASYE tanısı ile hastaneye yatırılan ya da ayaktan tedavi edilen çocuklarda prokalsitonin (PCT) cut off değerine göre bir algoritmayı antibiyotik tedavisi yönetiminde bir araç olarak kullanarak prokalsitoninin tanı ve prognozu belirlemedeki ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla çalışmaya ASYE tanısı alan 195 hasta alındı. Dosyaları retrospektif incelendi. Dosyadaki veriler ışığında bu hastalardan prokalsitonin düzeyi bakılan ve cut off değerinden (0.5 ng/ml) yüksek olup antibiyotik başlanarak tedavi edilen hastalar bir grupta toplandı. Diğer bir grup ise cut off değeri düşük olup antibiyotiksiz tedavi edilen ve antibiyotik ile tedavi edilen hastalardan oluşturuldu. Hastalar kontrol muayenesi için polikliniğe geldiklerinde tekrar değerlendirildi. ASYE bulgularının düzeliş düzelmediği değerlendirildi. Bu gruplar içinde olup çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından tanı ve tedavi için serviste ya da poliklinikte rutin olarak bakılan veriler kaydedildi. Klinik durum, fizik muayenede iyileşme günleri ile PCT ve CRP değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmaya yaşları 1 ile 180 ay arasında değişen, 88 (% 45,1) kız, 107 (% 54,9) erkek olmak üzere toplam 195 hasta alındı. Hastalar arasında demografik, klinik ve radyolojik tetkikleri arasında karşılaştırma yapıldı. Tüm hastalardan tedavi öncesi etkenlerin saptanması için nazal PCR sonuçları değerlendirildi. Çalışmamıza baktığımızda tüm gruplarda etken olarak viral etiyolojiler ön plandaydı.

Literatürden farklı olarak PCT cut off değeri 0,5 ng/ml alındı ve hastalar retrospektif olarak gruplandırıldı. Hastalarımızın 133 (% 68)'ünün antibiyotik tedavisi aldığı 62 (% 32)'sinin antibiyotik ile tedavi edilmediği saptandı. Antibiyotik tedavisi alan 60 (% 45) hastanın PCT değeri 0,5 ng/ml üzerindeydi. Çalışmamızda hastaların 3. , 7. ve tedavi bitiminde tetkik edilen PCT seviyeleri sistemde varsa kayıt edildi; çünkü hastalar literatürenden farklı olarak retrospektif olarak toplandı. Çalışmamızda PCT

düzeyi yüksek olan hastalarda antibiyotik kesilme süresi diğer antibiyotik alan grupla karşılaştırıldığında, tedavi süresinin daha uzun olduğu gösterildi. A grubundaki hastalarda tedavi süresi 10 ± 3 gün iken B grubundaki hastaların tedavi süreleri ortalama 10 ± 4 gün olarak saptandı. Bu veriler literatürle uyumlu değildi.

Çoğu hastanın akut faz reaktanları düşük olsa da klinik açıdan olasılıkla solunum sıkıntısının olması bizi yanlış olarak antibiyotik kullanmaya götürmüştü. Oysaki hastaların klinik durumları göz önüne alınıp, hastaları antibiyotik tedavisi vermeden izleme alabilmiş olsaydık belki de çalışmada antibiyotik kullanımına maruz kalmış hastalar korunup ve antibiyotik ilişkili yan etkilere ve gereksiz antibiyotik kullanımına maruziyetleri engellenebilirdi.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çıkan sonuçlar birbiriyle ve literatürle uyumlu bulunmadı. Bu durum tanı ve tedavi algoritmalarının olmaması, her hekimin değerlendirmesinin farklı olmasıyla açıklanabilir ve düzeltilmesi gereken bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

ASYE tanı ve tedavisinde rehberlerin algoritmalarının kullanımının yaygınlaştırılması ve sadece çocuk enfeksiyon/çocuk yoğun bakım uzmanlarına değil tüm çocuk doktorlarına mümkün olan her toplantıda öneminin anlatılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prokalsitonin, CRP, antibiyotik, enfeksiyon, ASYE

ABSTRACT

Yıldız N. Procalcitonin Guided Antibiotic Management in Lower Respiratory Tract Infections, Bülent Ecevit University Faculty Of Medicine, thesis in pediatric, Zonguldak, 2015

Lower respiratory tract infections are the most important cause of morbidity and mortality in all the world especially within improving countries. We aimed to determine procalcitonine levels' relationship between diagnose and prognose by using an algorithm that arranged to PCT cut off values for hospitalized children and outpatients that diagnosed LRTI to antibiotherapy management.

Our study included 195 patients with LRTI. Documents evaluated retrospectively. We determined one group with procalcitone levels cut-off 0.5 ng/dL and given antibiotherapy for LRTI. The other group with low PCT levels treated with antibiotics or not. Patients evaluated again when they went to clinics for control. It was evaluated that whether their sypmtomes and signs decreased or not. Patients' informations for diagnosis or treatment were recorded from their logs. We evaluated relationship between clinical states, recovery days that detected with physical examination; and PCT, CRP values.

In our study, ages were varied between 1 to 180 months (88 female 107 male, total 195 patients included). We made comparison between patients for their demographic differences, clinic and radiologic findings. Before treatment was started, all patients' nasal PCR results are evaluated for potential factors. Viral etiologies were the most common cause in our study group.

As distinct from the literature PCT cut-off value is accepted 0.5 ng/ml and patients are grouped retrospectively. It is obtained that 133 patients (% 68) was treated with antibiotics and 62 patients (% 32) was treated without any antibiotics. PCT value is found higher than 0.5 ng/ml in 60 patients (% 45) that was treated with antibiotics.

PCT values were recorded at 3th day, 7th day and at the end of the treatment if they were available in our logs, because patients are grouped retrospectively as distinct from the literature. In the study it is showed that antibiotherapy lasted longer in the patients who had high PCT values than other group. It is obtained that the treatment duraation in group A was 10±3 days whereas in group B was 10±4 days.

Although most of the patients' acute phase reactants' values are at lower rates, availability of clinically potential respiratory distress led us to use antibiotics unnecessarily. If we had observed the patients without treating without antibiotics with considering their clinical states, they could be protected from antibiotics' side effects and prevented from unnecessarily using of antibiotics.

Because of our study was retrospective, obtained results were incompatible with each other and literature. This can be explained with the absent of diagnose and treatment algorithm and the differences between every clinicians' considerations therefore it should be corrected.

Using LRTI diagnose and treatment algorithms should be widely accepted and its importance should be voiced in every meetings to not only pediatric infection disease or intensive care unit specialist but also to all pediatricians.

Keywords: Procalcitonin, CRP, antibiotic, Infection, LRTI

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanımlar	3
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.3 Klinik Bulgular	7
2.4 Tanı.....	13
2.4.1 Radyolojik Değerlendirme	13
2.4.2 Laboratuvar İncelemeleri.....	14
2.4.2.1 C- Reaktif Protein (CRP)	17
2.4.2.2 Prokalsitonin (PCT).....	18
2.5 Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. İstatistiksel Çalışma	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER.....	70
Ek 1: Etik Kurul Onayı	70

KISALTMALAR

AB	: Antibiyotik
ADV	: Adenovirüs
Ag	: Antijen
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BK	: Beyaz küre
CoV	: Koronavirüsler
CRP	: C-reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DFT	: Direkt Floresan Test
ELISA	: Enzym-linked Immunosorbent Assay
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ETA	: Endotrakeal aspirat
HBoV	: İnsan bokavirüsü
HRV	: İnsan rinovirüsleri
hMPV	: İnsan metapneumovirüsü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
INF-A	: İnfluenza A virüs
NaCl	: Sodyum Klorür
NFA	: Nazofarengeal aspirat
O ₂	: Oksijen
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PİV	: Parainfluenza virüs
RSV	: Respiratuvar sinsisyal virüs
RV	: Rhinovirüs
TGP	: Toplumda gelişen pnömoni

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 İnfluenza ve diğer respiratuvar virüslerin 2013-2014 sürveyans sonuçları..	7
Şekil 4.1 Grupların mevsimlere göre dağılımı	30
Şekil 4.2 Günlere göre BK değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı	36
Şekil 4.3 Günlere göre PCT değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	36
Şekil 4.4 Günlere göre CRP değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı	36

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1	ASYE için risk faktörleri.	5
Tablo 2.2	Çocuklarda toplumda gelişen pnömoninin sık görülen etkenleri.	6
Tablo 2.3	Yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri (DSÖ)	10
Tablo 2.4	Pnömoni şiddetinin yaşa göre derecelendirmesi.....	12
Tablo 2.5	Pnömonide Klinik Sınıflandırma	12
Tablo 2.6	ASYE tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları	14
Tablo 2.7	Toplumda gelişen pnömonilerde antibiyotik tedavisi.....	25
Tablo 2.8	Pnömonili çocuklarda hastaneye yatış kriterleri.....	26
Tablo 4.1	Gruplar arasında cinsiyet dağılımı karşılaştırılması	29
Tablo 4.2	Gruplara göre başvuru zamanları.....	29
Tablo 4.3	Solunum sistemi patolojik fizik muayene bulguları (Ral).....	32
Tablo 4.4	Solunum sistemi patolojik fizik muayene bulguları (Ronküs)	33
Tablo 4.5	Solunum sistemi patolojik fizik muayene bulguları	33
Tablo 4.6	Radyolojik grafi bulgularının dağılımının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.7	Gruplar arası nazal PCR da gösterilen viral etkenlerin dağılımı	34
Tablo 4.8	Gruplar arası Nazal PCR da gösterilen bakteriyel etkenlerin dağılımı. 35	
Tablo 4.9	Gruplar arası nazal PCR’da gösterilen viral ve bakteriyel etkenlerin d ağılımının karşılaştırılması	35
Tablo 4.10	Gruplar arası tedavi dağılımının karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.11	Gruplar arası fizik muayene bulgularında iyileşme ve tedavi sürelerinin karşılaştırılması.....	38

1.GİRİŞ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir ¹.

Endüstrileşmiş ülkelerde, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100çocuk/yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş altı çocuklarda 21-296 atak/100çocuk/yıldır ².

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin % 48,4' ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin % 42,1'inden pnömoniler sorumludur ³. Ayrıca Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı % 29 olarak saptanmıştır ⁴. Bu veriler, gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de, özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Alt solunum yolu enfeksiyonları klinik, radyolojik ve etiyolojik özellikleriyle pnömoni ve bronşiyolit olarak sınıflandırılır ve özellikle süt çocuklarında pnömoninin, akut bronşiyolitten ayırımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan "akut alt solunum yolu enfeksiyonu" tanımlaması kullanılmaktadır. Bu enfeksiyonların etkenleri yaşa göre değişkenlik gösterir. Virüsler beş yaş altında en sık patojenlerdir. Sıklıkla respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), influenza A ve B, parainfluenza virüs 1, 2, 3 (PIV1-3) ve adenovirüsler etken olarak saptanmaktadır. Son yıllarda insan metapneumovirüsü (human metapneumovirüs, hMPV), Bocavirüs gibi yeni patojenler de viral etkenler arasında bildirilmektedir ⁵. Klinik bulguların bazıları ortak olsa da farklı viral etiyolojilerde farklı klinikler de görülmektedir ve birçoğunda bakteriyel enfeksiyon tanısıyla gereksiz yere antibiyotik kullanılmaktadır.

Etken patojenlerin, toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermesi, akılcı bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini gerektirir.

Çocuklarda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tanımlanması oldukça güçtür. Enfekte akciğer dokusundan direkt kültür

tanıda altın standart olmasına karşın, örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofarengeal kültür, kan kültürü, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri tanımlamada ve gerçek prevalansı göstermede yetersiz kalmakta, olguların ancak % 24-85'inde etiyolojik etkenler belirlenebilmektedir⁶.

Bu çalışmada Ocak 2011 – Aralık 2014 dönemi arasında, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne ASYE tanısı ile yatırılan çocuklardaki viral etiyolojinin araştırılması, klinik durumlarının değerlendirilmesi, prokalsitoninin algoritması eşliğinde antibiyotik kullanımı ve hastaların tedavi sürelerinin değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubumuzda;

- 2011-2014 sezonunda akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan ya da ayaktan poliklinik takibi için başvuran çocuklarda etken olarak solunum virüslerinin varlığının, sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi,

- ASYE nedeni ile hastanemize başvuran vakaların yaşları, cinsiyeti, başvuru sırasındaki semptom ve bulguları, laboratuvar incelemeleri (akciğer grafisi, kan sayımında lökosit değeri ve C-reaktif protein düzeyi, prokalsitonin), ek hastalık varlığı, tedavi seçenekleri (bronkodilatör, steroid, antibiyotik vb), yatış sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

- Tanısal testlerin kullanılabilirliği ortaya konduğu zaman prokalsitonin (PCT) değerleri doğrultusunda alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren vakaların belirlenmesi, etkenin saptanması ve böylece gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasının sağlanması, hastalık yükünün azaltılması için koruyucu önlemleri alabilmek,

- Birçok ülkeden önemli bilgilerin elde edildiği, üzerine çalışmaların halen yürütüldüğü gereksiz yere çocuklarda her ASYE için antibiyotik kullanımının azaltılması adına pediatri kliniklerine yardımcı olmak hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Her yıl 11-20 milyon çocuğun ASYE nedeni ile hastaneye yatırıldığı ve 2 milyondan fazlasının da yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün % 19'undan ASYE sorumludur^{7,8,9,10,11}.

Önemli bir sağlık sorunu olan ASYE için dünyada çeşitli tanı ve tedavi rehberleri hazırlanmış ve hastanın erken tanısı, uygun ve etkin tedavisi için yol gösterici olmak hedeflenmiştir. Bu amaçla ülkemizde Türk Toraks Derneği'nin 2009 yılında "Çocuklarda Akut Bronşiyolit ve Toplumdan Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu", İngiliz Toraks Derneği'nin 2011 yılında "Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi Rehberi" ve Amerika Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu'nun 2011 yılında yayınladığı "3 Aydan Büyük Çocuklar için Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi Rehberi" bulunmaktadır^{12,13,14,15}.

2.1 Tanımlar

Çocuklarda toplumdan gelişen pnömoni ve bronşiyolit için hazırlanmış uzlaşısı rehberleri ışığında aşağıda tanımlar belirtilmiştir.

- **Akut bronşiyolit:** İki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı 'wheezing', öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır¹⁶.
- **Pnömoni:** Sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve intersitisyum) gelişen akut bir inflamasyondur. Ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur^{17,18,19-21}.
- **Bronkopnömoni:** Küçük bronşiyoller ve peribronşiyal alveollerin akut inflamasyonudur¹⁷.

- **Toplumda Gelişen Pnömoni (TGP):** Önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir ^{22,23,24}.
- **Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE):** Bronşit, bronşiyolit, pnömoni ya da her üç klinik tablonun herhangi iki bileşenini içeren tanımdır. Özellikle süt çocuklarında pnömoninin, akut bronşiyolitten ayırımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan “akut alt solunum yolu enfeksiyonu” tanımlaması kullanılmaktadır ¹⁷⁻²¹.

2.2 Epidemiyoloji

Yaşamın ilk 5 yılı ASYE'nin en sık görüldüğü dönemdir. Erkek çocuklarda ASYE insidansı ilk 10 yaşta daha yüksek (E/K=2/1) iken, ergenlik döneminde bu oran eşitlenir ²².

Daha çok bir yaşaltı olmak üzere özellikle düşük sosyoekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü alamayan bebeklerde sık görülür (Tablo 2.1) ^{25,26}.

Özellikle okul çağı çocukları, solunum yolu virüslerini eve taşıyarak, diğer kardeşler için enfeksiyon kaynağı oluştururlar ²³.

Tablo 2.1 ASYE için risk faktörleri.

Durum	Risk faktörü
Konağa bağlı durumlar	<ul style="list-style-type: none">• Prematürelilik• Düşük doğum ağırlığı• İlk altı ayda enfeksiyon• Doğumsal kalp hastalığı• Bronkopulmoner displazi• Kistik fibroz• İmmün yetersizlik
Çevresel faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Düşük sosyoekonomik durum• Kalabalık yaşam• Sigaraya maruziyet• Yetersiz beslenme• A vitamini ve çinko eksikliği• Kalabalık aile• Anne sütü alamama• Okula giden büyük kardeş• Kreşe gitme• Sigara dumanına maruziyet

Konvansiyonel veya deneysel tanı yöntemlerini kullanan sınırlı sayıdaki iyi tanımlanmış prospektif çalışmalarda çocuklardaki toplum kökenli pnömonilerin % 42-85'inin etkeni belirlenebilmiştir^{27,28,29}. Mevsim, coğrafi yerleşim, hastaların yaşı, hastalığın şiddeti, çalışmaya alınma kriterleri ve kullanılan test çeşidi gibi çalışma koşullarındaki değişkenlikler nedeniyle bu tür çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmektedir.

Toplumda gelişen pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların % 60'ı tipik bakterilerle oluşan enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), % 45'i viral nedenler ve % 23'ü karma bakteriyel ve viral ajanlar ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (Tablo 2.2)³⁰.

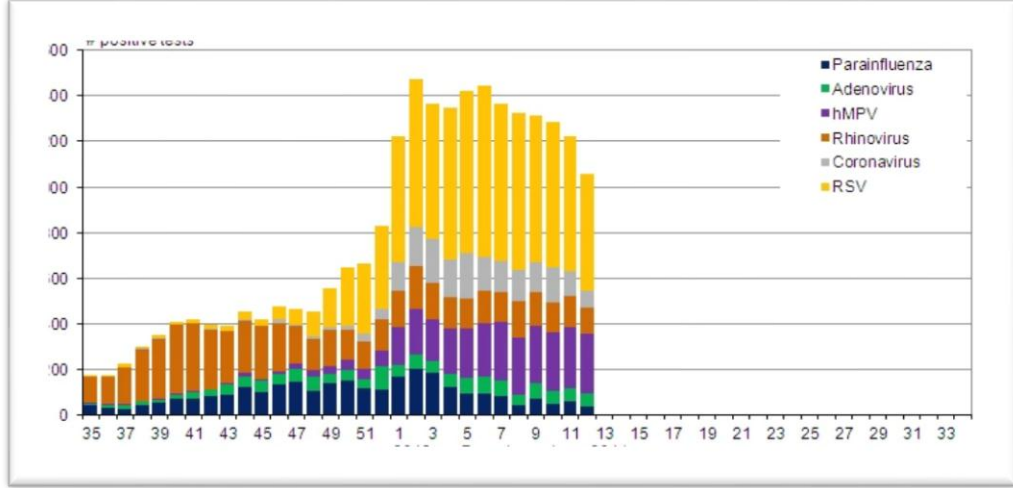
İnsanlar solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel ve viral etkenler için çoğunlukla tek kaynaktır. Birçok olguda bulaş, kaynak olgu ile ev içi yakın temas sonucu enfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla gerçekleşir. Kontamine yüzeylerle direk temas, viral etkenlerle, özellikle respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) bulaşında önemlidir^{23,31}.

Tablo 2.2 Çocuklarda toplumda gelişen pnömoninin sık görülen etkenleri.

Yaş	Etken
Doğum – 3 hafta	<ul style="list-style-type: none">• B grubu streptokok• Gram-negatif enterik basiller• Sitomegalovirüs• Listeria monocytogenes• Herpes simpleks virüs• Treponema pallidum• Genital Mycoplasma ve Ureoplasma
3 hafta – 3 ay	<ul style="list-style-type: none">• Chlamydia trachomatis• Respiratuvar sinsisyal virüs (RSV)• Parainfluenza virüsler (PİV), özellikle tip 3• Streptococcus pneumoniae• Bordetella pertussis
3 ay – 5 yaş	<ul style="list-style-type: none">• RSV, PİV, influenza, insan metapneumovirüsü, adenovirüs, rinovirüs• Streptococcus pneumoniae• Haemophilus influenzae• Staphylococcus aureus• Mycoplasma pneumoniae• Mycobacterium tuberculosis
5 – 14 yaş	<ul style="list-style-type: none">• M. Pneumoniae• Clamydophila pneumoniae

Varisella-zoster virüs, CMV ve HSV tipik olarak immün yetmezlikli çocuklarda ASYE'ye sebep olur.

Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve ilkbahar aylarında görülür. Viral pnömoniler ise mevsimsel bir dağılım gösterirler. Tüm dünyadaki respiratuvar virüslerin sürveyans sonuçlarının Şekil 2.1'de gösterdiği gibi sonbahar ve erken kış döneminde görülme sıklıkları artmaktadır ³².



Şekil 2.1 İnfluenza ve diğer respiratuvar virüslerin 2013-2014 sürveyans sonuçları³²

Virüsler tek başına çocukluk çağı ASYE'lerinin % 14-35'inden sorumludur. 2 yaş altında % 80, 2-5 yaşta % 58, 5 yaş ve üzerinde % 37 oranında saptanır³³.

Viral etkenler arasında RSV sıklıkla saptanmakla beraber; hMPV, PIV1-3, influenza virüs A ve B, adenovirüsler, rinovirüsler ve enterovirüsler de görülebilir.

2.3 Klinik Bulgular

Bronşiyolitte, ilk bulgular burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Viral enfeksiyon solunum yolu mukozası epitel hücrelerinde ağır tahribat yapar. Terminal bronşiyol epitel hücreleri viral enfeksiyonun esas hedefidir. Virüs invazyonu sonucu hücre nekrozu, peribronşiyoler bölgede lenfosit infiltrasyonu ve submukozal ödem, mukus salgısında artış ve tüm bunlara bağlı havayolları epitelinin dökülmesi sonucu tıkanma ve atelektazi gerçekleşir³⁴. Ekspiryum sırasında bronşiyoller daha da daralır ve hava hapsi gelişir. Böylece ekspiryum sonu akciğer hacmindeki artış ve kompliyans azalmasına bağlı solunum işi artar. Süt çocuklarının küçük havayolları adölesanlara kıyasla yedi kat daha yüksek havayolu direncine sahiptir. Bu nedenle minimal inflamasyonda bile bu çocuklarda hava akımı önemli ölçüde azalır. Akciğer epiteli 3-4 gün sonra rejenere olmaya başlar; fakat siliyaların oluşumu iki haftayı bulur. Tablo kendini sınırlandıramaz ise solunum sayısında artma ile beraber hışıltılı solunum, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal kaslarda çekilme ve yardımcı solunum

kaslarının da solunum işine katıldığı gözlenir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma olabilir³⁵.

Fizik muayenede solunum sayısı artmıştır, taşikardi vardır ve dinlemekle akciğerlerde sibilan ronkus ve raller duyulabilir. Konjunktivit, otit ve farenjit de bazı hastalarda eşlik edebilir. Karaciğer kosta kenarını geçebilir, bu bulgu akciğerlerdeki aşırı havalanmaya ya da kalp yetmezliğine bağlı olabilir. Hipoksemi ve hiperkapni ilerleyerek gaz değişiminin olmadığı sessiz akciğer ve ağır solunum yetersizliği hatta apne ortaya çıkabilir.

Pnömoni, patojen mikroorganizmaya karşı sistemik veya salgısal bağışıklığı bulunmayan konakta gelişir. Alt solunum yolları ve parankimin invazyonu viral enfeksiyon, kronik malnütrisyon ve çevresel kirleticilere maruz kalınması gibi normal savunma mekanizmalarının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar.

Akciğerlerin ASYE'ne karşı savunma mekanizmaları şunları içerir:

Fiziksel ve fizyolojik bariyerler: Ön burun deliklerinde bulunan burun kılları (10 µm üzerindeki partikülleri tutabilir), burun içi turbinatlar ve dar açılı yapan havayolları fiziksel bariyerlerdir. Üst havayollarının filtrasyon ve nemlendirme kapasiteleri, mukus tabakası, epiglot ve öksürük refleksi (2-10 µm çaplı partikülleri elimine edebilir) fizyolojik koruma sistemidir. Mukosilyer taşıma mikroskopik miktarlarda olan ve normalde de aspire edilen orofaringeal flora ve partiküllü maddeleri üst trakeobronşiyal ağaca doğru taşıyarak karina seviyesinin altına bakterilerin geçişini azaltır. Bununla birlikte, 1 µm'nin altındaki partiküller alt havayollarına kaçabilir.

Humoral ve hücreli bağışıklık: İmmünglobulin A (IgA) çok iyi antibakteriyel ve antiviral aktiviteye sahip, esas olarak üst hava yollarından salgılanan; IgG ve IgM ise alt hava yollarındaki koruyucu antikorlardır. Alveoler sıvıda bulunan sürfaktan, fibronektin, kompleman, lizozim ve demir bağlayan proteinler antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Hücreli bağışıklık özellikle Mycobacterium tuberculosis ve Legionella enfeksiyonlarında önem kazanmaktadır.

Fagositik aktivite: Alt solunum yolunda dört grup makrofaj bulunur. Bunlar arasında alveoler makrofajlar bakteriyi öldürmede önde gelen fagosit hücreleridir. Viral enfeksiyon (özellikle influenza virüsü ile oluşan), yüksek oksijen

konsantrasyonu, üremi ve alkol/ilaç kullanımı alveoler makrofajlarda işlev bozukluğu yapabilir ve pnömoniye eğilimi arttırabilir.

Viral akciğer enfeksiyonlarında üç patolojik durum söz konusudur: Bronşiyolit, interstisyel pnömoni ve parankim enfeksiyonu. İlk iki durum genellikle bir aradadır.

Patolojik olarak viral pnömonide hava yolu lümeninde nötrofil infiltrasyonu ve intersitisyum ve akciğer parankiminde lenfosit yığılımı gözlenir ³⁶. Kızamık, sitomegalovirüs enfeksiyonları ile immün yetersizlik durumlarında dev hücre oluşumu ortaya çıkar; adenovirüs pnömonisinde ise solunum hücrelerinin nükleuslarında viral inklüzyonlar dikkati çeker ³⁷.

Küçük hava yollarında tıkanmaya bağlı hava hapsi ve septa kalınlaşması sonucu oksijen difüzyon bozukluğu gelişir; sonuçta ventilasyon–perfüzyon oranı bozulur. Bronş ve bronşiyollerdeki nekroz fatal olacak kadar ağır halde olabilir.

Bakteriyel pnömonide başlıca beş patolojik durum gerçekleşir:

- 1) Bir lob veya lob segmentinde parankim enfeksiyonu / inflamasyonu / konsolidasyonu (lober pnömoni – *S.pnömonok* pnömonisinin klasik bulgusu)
- 2) Havayolları ve çevre intersitisyumun primer enfeksiyonu (bronkopnömoni – çoğunlukla *Streptococcus pyogenes* ve *S.aureus* pnömonisinin bulgusu)
- 3) Aspirasyon sonrası gelişen parankimal nekrotizan pnömoni
- 4) Tüberküloz pnömonisindeki gibi kazeöz granülomatöz hastalık
- 5) Sekonder parankim infiltrasyonunun geliştiği peribronşiyal ve interstisyel pnömoni; genellikle viral pnömoninin (influenza, kızamığa bağlı) bakteriyel enfeksiyonla komplike olması.

Bakteriyel pnömonide yaygın polimorfonükleer hücre infiltrasyonu gelişir. Hava yolları transüda ve eksüda salgılarıyla tıkanıldığından oksijen difüzyonu bozulur. Histolojik olarak alveollerin ve zengin akciğer damar yatağının birbirine yakınlığı nedeniyle bakteriyemi, septisemi ve şok gibi ciddi komplikasyon riski artmıştır.

Pnömonide ne yazık ki özgün patognomonik bulgu yoktur. Ani yükselen ateş, hızlı soluma ve öksürük pnömoninin klasik semptomlarıdır. Çok küçük çocuklarda klamidya ve boğmaca pnömonisinde ateş olmayabilir. Bazı çocuklarda hafif ateş ve burun akıntısının olduğu prodromal bulgular görülebilir. Takipne, burun kanadı

solunumu, solunum seslerinde azalma ve akciğerleri dinlemekle krepitasyon ve ral duyulması ASYE için tipik bulgulardır. Akciğer seslerinin oskültasyon ile değerlendirilmesi pnömoni tanısında ve olası komplikasyonların gelişimini izlemede büyük önem taşır. Akciğer parankiminde konsolidasyon varlığında fizik muayene bulguları;

- Solunum seslerinde azalma,
- Bronşiyal solunum,
- Bronkofoni,
- Vokal fremitusta artma,
- Perküsyonla matite.

Dehidratasyon varlığında oskültasyon bulguları olmayabilir. Lober pnömoninin iyileşme döneminde ve bronkopnömonide dinlemekle krepitan raller ya da sekretuar kaba raller duyulabilir. Oskültasyonda bronşiyal solunum olmaksızın hışıltı varlığı, alt solunum yolu enfeksiyonu etiolojisinde viral etkenleri ya da atipik bakteriyel etkenlerini düşündürür.

DSÖ tarafından gelişmekte olan ülkelerde pnömoninin klinik tanısı için düzenlenen rehberlerde takipne ve çekilmeler ASYE için en iyi iki belirteç olarak verilmektedir^{13,14,16}. (Tablo 2.3). Ancak unutulmamalıdır ki takipne astım, kalp hastalıkları ve metabolik asidozda da görülebilir.

Tablo 2.3 Yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri (DSÖ)

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	30-20

Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömonide, klinik bulguların özgüllük ve duyarlılıkları çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir³⁸.

Bir çalışmada solunum hızının >50 solunum/dk olması, oksijen doygunluğunun < % 96 ölçülmesi ve 12 ayın altındaki çocuklarda burun kanadı

solunumu varlığı radyografik olarak doğrulanmış pnömoniyle yüksek oranda uyumlu bulunmuştur. Pnömoni tanısında gözlemlenilen elde edilen bulgular akciğerlerin dinleme bulgularından daha yardımcı olmaktadır³⁹.

ASYE şüphesi durumunda hastanın yaşı, mevsimsel olarak toplumda dolaşan mikroorganizmalar (salgın varlığı), ateş ve/veya titreme, takipne, solunum güçlüğü belirtileri (göğüste çekilmeler, vb.), göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük, halsizlik, iştahsızlık, uykuya eğilim, bulantı/kusma, baş ağrısı, miyalji, burun akıntısı, farenjit, ishal, belirtilerin varlığı, belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablonun varlığı, beslenme ve sıvı alımı durumu, kreş bakımı, yatılı okul/yurtta konaklama öyküsü, son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü, aşılama öyküsü, tüberkülozlu kişi ile yakın temas öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Hastanın fizik muayenesinde genel görünüm, vital bulgular, solunum güçlüğü bulguları ve oksijen (O₂) gereksinimi, oskültasyon bulguları değerlendirilmelidir. Süt çocuklarında ve daha büyük çocuklarda hastanın genel görünümü, toksisite bulguları, bilinç durumu, çevreye ilgi ve aktivitesi, siyanoz varlığı, beslenme durumu, huzursuzluğunun olup olmadığı kliniğinin şiddetini belirlemede önemlidir.

Pnömonili çocuklarda ateş en sık saptanan bulgulardan biridir. Ancak süt çocuklarında *C.trachomatis* ve diğer patojenlerle ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Diğer taraftan, yüksek ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir²¹.

Beş yaşın altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ve lökositozu ($\text{BK} \geq 20000/\text{mm}^3$) olan çocukların % 26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir⁴⁰.

Takepne, hipoksemi (oda havasında, nabız oksimetresinde transkutanöz O₂ satürasyonu \leq % 92), göğüste çekilmeler (interkostal, subkostal veya suprasternal), burun kanadı solunumu, inleme gibi solunum güçlüğü bulguları olup olmadığı pnömoni şiddetini belirlemede önemlidir (Tablo 2.4). Süt çocuklarında huzursuzluk hipokseminin ilk belirtisi olabilir. Hipoksik süt çocukları ve çocuklar siyanotik görünmeyebilir. Solunum iş yükünün arttığı çocuklarla, özellikle huzursuz ya da uykuya eğilimli, aktivitesi azalmış çocuklar hipoksemi açısından mutlaka değerlendirilmelidir⁴¹.

Tablo 2.4 Pnömoni şiddetinin yaşa göre derecelendirmesi⁴¹

	Hafif	Ağır
Süt çocuğu	Ateş<38,5°C SS <50/dk Hafif çekilme Oral beslenir	Ateş >38,5°C SS >70/dk Orta/ağır çekilme Burun kanadı solunumu Siyanoz veya hipoksemi İntermittan apne İnleme Beslenemez
Çocuk	Ateş<38,5°C SS <50/dk Hafif solunum güçlüğü Kusma yok	Ateş >38,5°C SS >50/dk Ciddi solunum güçlüğü Burun kanadı solunumu Siyanoz veya hipoksemi İnleme Dehidratasyon

Pnömonide klinik sınıflandırma genel görünüm, beslenme isteği, uyarılara verilen yanıt ve fizik muayene bulgularına dayandırılır^{13,14,42}. Sınıflandırma; pnömoni, ağır pnömoni ve çok ağır pnömoni olarak yapılır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Pnömonide Klinik Sınıflandırma^(13,14,21,41,42)

	Pnömoni	Ağır Pnömoni	Çok Ağır Pnömoni
Bilinç durumu	Normal	Uykuya eğilim	Letarji/konfüzyon/olabilir Ağrılı uyarılara yanıtızsızlık
İnleme	Yok	Olabilir	Var
Renk	Normal	Soluk	Siyanotik
Solunum Hızı	Takipneik	Takipneik	Takipneik-Apneik
Göğüste Çekilme	Yok	Var	Var
Beslenme	Normal	Oral alımda azalma	Beslenemez
Dehidratasyon	Yok	Olabilir	Var (Şok bulguları)

2.4 Tanı

Çocuklarda ASYE tanısında geleneksel olarak iki evre vardır;

1. Klinik tablonun öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisi ile tanımlanması
2. Etiyolojinin mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testlerle belirlenmesi

DSÖ ASYE'yi, artan solunum sayısına, akut öksürük ya da solunum güçlüğü bulgularının eşlik ettiği klinik bir tablo olarak tanımlar. Bu tanımın amacı, ASYE insidansının çok yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde, büyük ölçüde, yaşam kurtarıcı antibiyotiklere erişimi sağlamaktır; ancak özgüllüğü düşük bir tanımdır. Ayrıca yine DSÖ'nün göğüs alt duvarında çökme bulgusunun temel alındığı ağır ASYE tanımı, bu ülkelerde, erken dönemde hastaneye yatışı gerçekleştirerek, ağır ASYE'ye bağlı ölümlerin azaltılmasını sağlamaya yönelik, özgüllüğü düşük bir tanımlamadır^{11,43}. Endüstrileşmiş ülkelerde ASYE tanısında altın standart akciğer grafisidir. ASYE; ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum olarak tanımlanır¹³.

2.4.1 Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisi, gelişmiş ülkelerde ASYE tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Yine de, yaş küçüldükçe grafinin yorumunda değişkenlik olduğu gösterilmiştir⁴⁴.

Normal akciğer grafisi pnömoni tanısını dışlamaz. Ateş ve takipne daha erken başladığından, radyolojik değişiklikler henüz görülebilir düzeyde değil iken bir hastada ASYE düşünülebilir. Aşağıda ASYE ile başvuran bir çocukta akciğer grafisi çekilmesinin yararlı olacağı durumlar yer almaktadır^{14,15,40}.

Tablo 2.6 ASYE tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları

<ul style="list-style-type: none">• Klinik bulgularda belirsizlik• Ağır ve çok ağır pnömoni bulguları• Komplikasyon gelişimi (plevral efüzyon, vb.),• Ayaktan standart tedaviye yanıtızlık ve uzamış klinik seyir• Hasta 5 yaşından küçük, >39°C odağı belli olmayan ateşi var ve beyaz küre sayısı 20.000/mm³ nin üzerinde ise• Yineleyen pnömoni varlığı• Akciğer tüberkülozu şüphesi• Yabancı cisim aspirasyonu şüphesi• Solunum güçlüğüne neden olan diğer nedenlerin dışlanması
--

Toikka ⁴⁵ ve arkadaşlarının 126 pnömonili hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada grafi bulgularını ikiye ayırmışlardır: Grup 1 (tüm akciğeri kapsamayan intertisyel infiltrasyon, hafif alveolar infiltrasyon, hiperaerasyon, perihiler pnömoni); Grup 2 (belirgin, tüm akciğeri kapsayan intertisyel değişiklikler, belirgin alveolar infiltrasyon, lobar alveolar infiltrasyon, plevral sıvı, apse formasyonu, atelektazi). Grup 1’de % 39 bakteriyel, % 45 viral etken saptanırken grup 2’de % 69 bakteriyel, % 18 viral etken saptanmıştır.

Akciğer grafisinde saptanan lobar konsolidasyon, plevral efüzyon veya parankimal nekroz (pnömosel, vb.) genellikle bakteriyel pnömoninin göstergesidir. Bronşiyolitte radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı (yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal hava mesafesinde artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektaziler görülebilir ²².

Radyolojik olarak difüz retikülonodüler infiltrasyon veya difüz buzlu cam görünümü ile karakterize intertisyel pnömonide etken çoğunlukla virüslerdir ²².

2.4.2 Laboratuvar İncelemeleri

Toplumda gelişen pnömonilerde, klinik ve radyolojik bulgular etiyolojik etkenin belirlenmesinde güvenilir yöntemler değildir. Pnömoni etkenlerini belirlemek için yapılan tanısal araştırmalar, sadece hastaneye yatırılan çocuklar için gereklidir ^{13,21}.

ASYE tanısında klinik değerlendirmenin yanında birçok laboratuvar testinden yararlanılmaktadır. Lökosit sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) enfeksiyon belirteçleri olarak kullanılmaktadırlar; fakat hiçbiri bakteriyel, viral veya karma (bakteriyel ve viral) enfeksiyonu ayırt ettiremez¹³⁻¹⁵.

Bakterilerle oluşan akciğer enfeksiyonlarının kesin tanısı, mikroorganizmanın kandan ya da alt solunum yolundan izolasyonu ile mümkündür. Çoğu kez kan kültürü negatif sonuçlanır ve diğer invazif işlemleri günlük uygulamada yerine getirmek mümkün olamamaktadır. Hastaneye yatırılan hastalarda kan kültürü pozitifliği oranı % 10-20 iken, bu oran parapnömonik efüzyonlu veya ampiyemli hastalarda % 30-40'a çıkmaktadır⁴⁶. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında kültür için örnekler balgam, indüklenmiş balgam, nazofarengeal aspirat (NFA), entübe çocuklarda endotrakeal aspirat (ETA) ve bronko alveoler lavaj (BAL) sıvısından elde edilebilir. Ancak bu örneklerden elde edilen mikroorganizmalar, nazofarengeal flora ile kolonizasyonu gösterebilir. Bu nedenle, DSÖ düşük gelirli ülkelerde klinik parametrelere dayanarak pnömoni tanısının konmasını önermektedir. Mulholland ve arkadaşları, bu parametrelerin özgüllük ve duyarlılıklarının hem gelişmekte olan (örneğin Filipinler) hem de gelişmiş (örneğin İsviçre) ülkelerde benzer olduğunu ortaya koymuştur⁴⁷.

Beş yaşın altında, ateşin $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olduğu ve odağın saptanamadığı durumlarda hastayı değerlendirmede tam kan sayımından yararlanılabilir. Bu durumda lökosit sayısı $15,000/\text{mm}^3$ 'ün, özellikle de $20,000/\text{mm}^3$ üzerinde ise bakteriyel nedenler ön planda düşünülmelidir⁴¹. Korppi⁴⁸ ve arkadaşlarının 132 olguda lökosit sayısı, sedimentasyon, prokalsitonin (PCT) seviyesi ve akciğer grafi bulgularının pnömokokal ile viral etiyolojiyi ayırmada üstünlüğünü araştırdıkları çalışmalarında; $\text{CRP} > 80 \text{ mg/L}$, lökosit $> 17,000$, $\text{PCT} > 0.8 \text{ ng/ml}$, $\text{ESH} > 63 \text{ mm/saat}$ birlikteliğinin pnömoni etkeni olarak pnömokokları öngörme duyarlılığı % 61, özgüllüğü % 65 olarak bulunmuştur. Eğer bu kombinasyona akciğer grafisinde alveolar infiltrat da eklenirse duyarlılık % 82, özgüllük % 34 olarak saptanmıştır⁴⁸.

Enfekte epitel hücreleri içeren nazofarengeal aspirat örneklerinin immünfloresan yöntemle incelenmesi ve viral antijen bakılması, viral etkenlerin belirlenmesi için kullanılan duyarlı testlerdir. Materyal uygun şekilde alınmaz ve laboratuvara taşınmazsa yanlış negatif sonuç elde edilebilir. Uygun mevsimde, RSV,

PIV tip 1, 2, 3, influenza A, influenza B, adenovirüs ve rinovirüs enfeksiyonlarının hızlı tanısı için nazofarengeal aspiratta özgül viral antijenler (Ag) aranabilir. Viral antijen arayan testler, özellikle hastanede yatan hastalarda, elde edilecek sonuç tedavi kararını değiştirecek ise (gereksiz antibiyotik tedavisini önlemek) yapılmalıdır. Ancak bu grupta viral pnömonilere eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olasılığı da (% 30-40) akılda tutulmalıdır ⁴⁹. M. pneumoniae ve C.pneumoniae'nin nazofarengeal aspiratta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit çoğaltma teknikleri ile gösterilmesi tanısal değeri yüksek araştırmalardır.

ASYE Tanısında Kullanılan Enfeksiyon Belirteçleri

Fizik muayene ve akciğer grafisinin pnömoniye tahmin etmedeki katkısı azdır. Kesin tanı mikrobiyolojik kanıt gerektirir fakat spesifik etyolojiyi belirlemek sıklıkla mümkün değildir. Bakteriyel kültürler en az 24-48 saat gerektirmektedir ve bu süre antibiyotik tedavisi başlanması kararını desteklemek için oldukça uzun bir süredir.

Bu kısıtlamalar araştırmacıları potansiyel objektif enfeksiyon belirteçleri bulunması için inflamatuvar kaskatları incelemeye yöneltmiştir ⁵⁰.

İdeal bir serum belirtecinin özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir ⁵¹:

- a) Hasta enfekte değilse tespit edilmemeli
- b) Enfeksiyon ile eş zamanlı olarak ortaya çıkmalı ya da enfeksiyonun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce yükselmeli
- c) Başarılı antibiyotik tedavisi ile ortadan kaybolmalı ya da enfeksiyon tedaviye dirençli ise yüksek kalmalıdır.

Ciddi enfeksiyonlar ile enfeksiyöz nedenlere bağlı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanılarının yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azalması mümkün olabilecektir ⁵³. İnflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok parametre vardır. Bazı özgül laboratuvar testleri, devam eden inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır ⁵⁴.

2.4.2.1 C- Reaktif Protein (CRP)

CRP, hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyonun oldukça sensitif bir göstergesidir. CRP'nin en önemli rolü kompleman sistemlerle reaksiyona girerek vücudun immunolojik savunma mekanizmalarına yardımcı olmaktır. CRP, bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere doku hasarı bulunan birçok hastalıkta serum seviyesinde hızlı yükselme gösterir. CRP düzeyi; cerrahi sonrası, multi travma, tümör, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak da belirgin şekilde yükselmektedir. Bu nedenle CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan inflamasyonu, diğerlerinden ayırt etmede kullanılamaz⁵⁵.

CRP düzeyi klinik olarak hastalığın başlamasıyla 10 saat içinde artar. Yarılama süresi yetişkinlerde 19 saat, yeni doğanlarda 12 saattir. CRP düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik inflamasyonun gerilemesinden ve hastanın klinik olarak iyileşmeye başlamasından birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam eder. CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilen bir belirteçtir. Ancak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilir. CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, transplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda da yükselebilmektedir⁵⁴.

Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir. Ayrıca akut bakteriyel enfeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır^{54,56}.

Sonuçta, CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; özgül olmayan uyaranlarla da indüklenmektedir⁵⁴.

CRP'nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımının yapılmasında, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesinde ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir^{57,58}.

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır^{58,59,60}. Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirüs, sitomegalovirüs, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir⁵⁸.

Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır⁶¹.

Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez⁵⁸.

CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESH ve beyaz küre sayısından daha değerlidir^{57,62,63}.

2.4.2.2 Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), yeni bir enfeksiyon belirtecidir. PCT, kalsitonin öncülü olan 116 aminoasitten oluşan ve ağırlığı 13 kilo dalton olan bir proteindir. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 aminoasitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilo dalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur. Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 aminoasitlik PCT ve daha sonra 32 aminoasitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar^{54, 59, 60}.

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi

sonrasında üretilir ve salgılanır^{54,64}. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur^{54,66}.

Enfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır⁶⁶.

Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır^{54,66,67}. Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF-alfa, en güçlü PCT indükleyicileridir^{54,68}. Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini enjeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Endotoksin enjeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonrasına kadar yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner^{54,65}.

PCT, *invivo* koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır⁵⁰. PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına *in vitro* endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir⁶⁹. PCT'nin bir belirteç olarak tanımlanmasını; oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması kolaylaştırmaktadır^{54,70}.

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0,05 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir⁵⁴.

İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı düşünülmektedir^{54,56,68}. Pulmoner hasar ve enfeksiyonlarda bronşiyal epitelyumdaki pulmoner nöroendokrin hücrelerden veya mononükleer hücrelerden salınan sepsis ilişkili sitokinlere cevap olarak PCT konsantrasyonları ve diğer kalsitonin prekürsörleri hızla artar⁷¹.

1980'li yılların sonlarında tiroid kanserleri ve bazı akciğer karsinomalarında kalsitonin gibi PCT'nin de arttığı gösterilmiştir. Yine aynı yıllarda ciddi enfeksiyonu olan hastalarda immunoreaktif kalsitonin değerlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat olasılıkla bu yükseklik kalsitoninden çok, özgül tanımlama yöntemi olmaması nedeniyle saptanamayan PCT yüksekliği ile ilişkili olarak düşünülmektedir ⁷⁰.

1992'de yanık hastalarında, PCT salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olanlarda kalsitonin değerleri normalken, PCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir ⁶⁹.

İlk kez 1993 yılında Assicot ve arkadaşları ⁷² ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiğini ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğünü saptamışlar. Bunu izleyen pek çok çalışmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır. Buna karşın viral enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur ⁵⁴.

PCT'nin neden bakteriyel enfeksiyonlarda artıp viral enfeksiyonlarda artmadığının araştırıldığı bir çalışmada ⁷⁰ hücrelerin bir tarafta IL1 beta ile diğertarafta IL1 beta ve IFN gama ile inkübe edilmiş, sonuçta her iki sitokinle birlikte inkübe edilen hücrelerin PCT sentezleyemediği görülmüştür. Bunun sebebi virüsler tarafından enfekte edilen hücrelerin IFN gama salgılaması ve bu sitokinin PCTsentezi üzerine direkt etkisinin olmasıdır. Bu bulgular PCT'nin bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırmada kusursuz bir araç olduğu gerçeğini açıklamayı sağlamıştır.

1998'de Nylen ve ark. ⁷³, deneysel olarak sepsis oluşturulmuş sıçanlarda yüksek PCT seviyelerinde mortalitenin % 43'den % 93'e çıktığını göstermişlerdir. Anti PCT antikoları ile tedavi sonrasında mortalite % 62'den % 6'ya düşmüştür. PCT sadece sinyal transdüksiyonunda biyobelirteç olarak rol oynamaz, ek olarak septik süreçte önemli bir biyolojik ajan olarak rol oynamaktadır. PCT; vücut ısısı,

CRP, lökosit sayısı gibi diğer inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir. PCT değişimlerinin tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilmesi gösterilmiştir⁵⁴.

Yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/ml'yi aşabileceği) buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda PCT serum konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumu gibi gözlemlendiği bildirilmektedir^{70,72}.

Ortatatlı ve ark.'ın yaptığı çalışmada⁷⁴ SIRS semptomları bulunan hastalarda PCT değerlerine bakılmış ve bakteriyel enfeksiyona bağlı SIRS olan hastalarda elde edilen PCT değerleri ile viral enfeksiyon ve diğer sebeplere bağlı SIRS olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş⁷⁴.

Enfeksiyon Esnasında Prokalsitonin

Sistemik belirtilerle birlikte olan ciddi, jeneralize bakteriyel, parazitik ya da fungal enfeksiyonlar PCT artışları ile birliktedir. Bunun aksine, ciddi viral enfeksiyonlarda ya da nonenfeksiyöz orijinli inflamatuvar reaksiyonlarda PCT seviyeleri ya hiç artmaz ya da çok az artar. Ciddi enfeksiyonu bulunan hastalara verilen antibiyotik tedavisi, enfeksiyonun gerilemesini sağlamakla birlikte PCT seviyelerinde de azalma meydana getirir. Sistemik belirti vermeyen lokal bakteriyel enfeksiyonlarda ve viral enfeksiyonlarda çok az bir PCT düzeyi artışı (0.3-1.5 ng/ml) görülür. Kalsitonin ise, yüksek PCT düzeylerine rağmen ölçülemeyecek düzeydedir.

CRP prokalsitoninle karşılaştırıldığında:

- PCT enfeksiyon sırasında CRP'den daha hızlı artar ve daha hızlı azalır⁵⁴. Buna karşın, sistemik belirtileri olmayan enfeksiyonlarda prokalsitonin artmazken CRP yüksektir⁷⁵.

- PCT genel olarak CRP'ye göre enfeksiyon tanısında daha sensitif ve spesifiktir. Bu yüzden PCT CRP'ye göre enfeksiyonda daha prognostik bir faktördür.
- PCT'in CRP'den daha kısa yarı ömrü vardır. Bu da enfeksiyon sırasında antibiyotiğe olan cevabın daha iyi takibini sağlar.
- PCT viral ve otoimmün rahatsızlıklarda yükselmezken CRP'de artış görülür⁷⁵.
- CRP cerrahi sonrası enfeksiyondan bağımsız olarak 48 saatte pik yapar, bifazik bir azalma gösterir ve 12 günde normal değerine iner. Buna karşın PCT postoperatif 12-24 saatte pik değerine ulaşır ve hızlı bir şekilde düşerek 5.günde normal seviyelerine geriler⁵⁴.

2.5 Tedavi

Ana prensip oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi ve etken mikroorganizmanın temizlenerek klinik hastalığın iyileşmesidir.

Hipoksemik çocuklarda mortalite riski yüksektir. Hipoksemik hastalarda, oksijen gereksinimini tam olarak değerlendirmede ve hastanın izlenmesinde transkütanöz nabız oksimetresi kullanılır. Transkütanöz nabız oksimetresi çocuk sakin iken uygulanmalıdır. Hastanın dolaşım bozukluğu varsa, transkütanöz nabız oksimetresi doğru sonuç vermeyebileceğinden arteriyel kan gazı alınması uygun olur⁷⁶.

Oda havasında, transkütanöz nabız oksimetresinde O₂ saturasyonu \leq % 92 ise ya da transkütanöz nabız oksimetresi bulunmadığı koşullarda santral siyanoz varlığı, göğüs duvarında çekilmeler, inleme, huzursuzluk, solunum hızı süt çocuklarında $>$ 70 /dk, daha büyük çocuklarda $>$ 50/dk ise oksijen tedavisi uygulanmalıdır⁷⁷.

Ağrı, pnömonilerde plevra (plevral efüzyon) ya da üst solunum yollarının tutulumu ile birlikte ortaya çıkar. Ağrı ya da rahatsızlık duygusu, metabolik hızı ve O₂ gereksinimini arttırması nedeniyle, solunumsal fonksiyonları ciddi oranda kötüleştireceğinden tedavi edilmelidir^{13,14,15}.

Ağrı için en sık parasetamol (15 mg/kg/doz) kullanılır ve gereksinime göre günde 4-6 kez verilebilir. Aspirin ağrı tedavisinde viral enfeksiyonu olan olgularda Reye sendromu ile ilişkisi nedeniyle kullanılmaz. Hastaların mümkün olduğu kadar

az rahatsız edilmesi (fizik muayene, kan alma, vb.), metabolik hızı azaltarak, gereksiz O2 tüketimini engeller.

Solunum sıkıntısı ya da yorgunluğu olan hastalar sıvı alamayabilirler. Bu nedenle sıvı tedavisi enteral ya da intravenöz yolla yapılabilir. Uygunsuz ADH riski nedeniyle serum elektrolitleri kontrol edilmelidir⁷⁸.

Özellikle solunum iş yükü artan pnömonili çocuklarda uygun kalorinin sağlanması ile artan enerji gereksinimi karşılanır. Anne sütü alan bebeklerde emzirme, hastanın durumu uygunsa sürdürülür. Malnütrisyonu olan ve pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklarda çinko (Zn) kullanımı iyileşmeyi hızlandırarak, hastanede yatış süresini kısaltmaktadır⁷⁹. Nazogastrik sondalar, solunumu daha da bozabildikleri için, çok ağır pnömonilerde ve nazal pasajı dar olan bebeklerde kullanılmamalıdır. Kullanılacak olursa, en küçük sonda tercih edilmelidir.

Tüm bunların yanında bilinmektedir ki komplikasyon gelişmemiş toplumda gelişen pnömonilerde hava yolu temizlenmesi için, göğüs fizyoterapisinin tedaviye ek katkısı kanıtlanmamıştır. Öksürük (mukolitik, ekspektoran, dekonjestan, öksürük kesiciler) şurupları ise önerilmemektedir¹³⁻¹⁶.

Daha güvenilir ve hızlı tanısal testler geliştirilene kadar, çocuk hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik tedavisi ampiriktir. Ampirik tedavi, yaşa göre en sık görülen olası patojenler ve yerel mikrobiyolojik veriler temel alınarak düzenlenir. Tedavinin seçimi; hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci bilgileri ve direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörlerine dayandırılmalıdır. Bu verilerin dikkate alınarak hazırlandığı pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine uyulması morbidite ve mortaliteyi azaltır.

Yenidoğanlarda ampisilin ve gentamisin uygulanır; klamidyalar için makrolid eklenebilir. Daha büyüklerde amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefuroksim aksetil ve sefdinir kullanılabilir. Beş yaş üzerindeki çocukların atipik pnömonisinde makrolid veya doksisisiklin (>7 yaş) seçilebilir. Hastaneye yatırılan ve komplike olmayan pnömonilerde intravenöz ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, seftriakson veya sefotaksim uygundur. Tedaviye yanıt olmaması, beta-laktam alerjisi ve metisiline dirençli S.aureus varlığında teikoplanin, vankomisin, klindamisin veya linezolid

uygun olabilir. Özgün bakteriyel etken saptandığında antibiyoterapi için gereği yapılmalıdır^{13,14,15}.

Viral pnömonide bakteriyel süperenfeksiyon gelişebilir. Bununla birlikte hastanede yatan viral pnömonili çocuklarda antibiyotiklerin kullanılmaması, ampirik antibiyotik tedavisi kadar güvenli bulunmuştur⁸⁰. Özellikle influenza pnömonisinde tedavi belirtilerin başlamasından sonra ilk 48 saat içinde verilirse etkindir⁸¹.

Bronşiyolitte bronkodilatör tedavinin yeri tartışmalıdır. İngiltere’de ipratropium bromid, ABD’de ise genellikle salbutamol tercih edilmektedir; ancak bu ajanların kısmi etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Bronşiyolitte semptomlar astıma benzediği için tedavide ilk kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur, ancak inhale salbutamolün hafif ve orta ağırlıktaki bronşiyolitlerde klinik skoru düzeltmede kısa süreli orta derecede etkili olduğu, fakat oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engellemede ve hastaneden çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çünkü mukozal ödem, sekresyonların artışı, intralüminal inflamatuvar hücreler ve bronkospazm gibi faktörlerin tümünün bronşiyolitte obstrüksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. İn hale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını arttırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır¹³.

Rasemik epinefrin (D ve L formu 1:1 karışımli epinefrin) hem alfa adrenerjik etkisiyle bronşiyol duvarında vazokonstrüksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır hem de β2-agonist etkisiyle bronkodilatör etki sağlar. Bu çift etkisinden dolayı bronşiyolit tedavisinde inhale olarak denenmeye başlanmıştır. İlk çalışmalarda etkisi olumlu bulunurken, daha sonraki daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı, ancak daha sonraki klinik skor, oksijen durumu, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, rölaps oranı üzerine plasebo ya da salbutamol tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir⁸²⁻⁸⁵.

Bu çalışmalar sonucunda, bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiyolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilir. Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmamaktadır, yerine adrenalin (L-epinefrin, 1/1000’lik adrenalin ampul, 1

mg/1cc) taşikardi, aritmi ve hipertansiyon yapıcı etkilerine dikkat edilerek nebulizatörle verilebilir.

İnhale ve oral steroidler hışıltı gibi semptomları azaltmak için verilmektedir. Tekrarlayan hışıltılı ve astımlı bebeklerde yararlı olabilir. Steroidler inflamasyon yanıtını baskılamakla birlikte viral çoğalma ve atılımın uzamasına yol açar. Klinik çalışmalarla yararı her zaman kanıtlanamadığından rutin kullanımı önerilmez⁸².

Tablo 2.7 Toplumda gelişen pnömonilerde antibiyotik tedavisi^{13,17-20}

Yaş	Ayaktan Tedavi	Hastanede Tedavi	
		Ağır pnömoni	*Çok ağır pnömoni
0-2 ay	Hastaneye yatır	Ampisilin IV+Aminoglikozit	§AmpisilinIV+Sefotaksim ±Aminoglikozit
3 hafta-3 ay	**(<i>C.trachomatis</i> için) Oral makrolid (azitromisin, aritmisin, eritromisin)	Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid (<i>C. trachomatis</i> için)	Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid (<i>C. trachomatis</i> için)
2 ay-5 yaş	*** Penisilin veya Amoksisilin	***Penisilin G/ Ampisilin-sulbaktam/ amoksisilin-klavulonat/ Sefuroksim#	§Sefotaksim/Seftriakson #
>5 yaş	***Penisilin/Amoksisilin ve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid

*Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral ampiyem, pnömosel veya piyopnömotoraks varsa

**Hasta afebril, hipoksemi ve toksisite bulguları yok, ancak boğulur tarzda öksürüğü varsa

***Olası etken *S. pneumoniae* ise, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon saptanmışsa

§Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda, *S. pneumoniae* suşlarında beta laktam direncinde veya MRSA'ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle

#Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle

Tablo 2.8 Pnömonili çocuklarda hastaneye yatış kriterleri ^{13,14,18-21,41}

- 2 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek
- Hipoksemi (SpO₂ ≤% 92)
- Solunum güçlüğü bulguları
- Takipne varlığı (SS >70/dk, süt çocuğu; SS >50/dk, büyük çocuk)
- Bilinç düzeyinde bozulma
- Ağızdan beslenememe
- Dehidratasyon / önemli miktarda kusma
- Toksik görünüm
- Ağızdan verilen antibiotiklere yanıtızlık (Ayaktan tedavi sırasında klinik ilerleme)
- Akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömosel, plevral efüzyon
- Hızlı radyolojik ilerleme
- Tedavi uyumsuzluğu (Anne / babanın tedaviye uymaması)
- Sosyal endikasyon (Ailenin evde bakım koşullarının yetersizliği)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2011 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisine yatırılan ya da acil ve poliklinikte izlenen Toraks Derneği Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi doğrultusunda alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısı konularak tedavisi yapılmış ve kontrole gelmiş hastalar dahil edildi.

Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine yatan ve kontrole gelen ya da ayaktan tedavi verilip kontrole gelen 1 aydan büyük ve 16 yaşından küçük 195 hastanın dosyası incelendi. Dosyadaki veriler ışığında bu hastalardan prokalsitonin düzeyi bakılan ve cut off değerinden (0.5 ng/ml) yüksek olup antibiyotik başlanarak tedavi edilen hastalar A grubunda, prokalsitonin cut off değeri düşük olup antibiyotik verilenler B grubunda ve antibiyotik verilmeden takip edilen hastalar C grubunda sınıflandırıldı.

Hastalar kontrol muayenesi için polikliniğe geldiklerinde tekrar değerlendirildi. ASYE bulgularının düzeliş düzelmediği rutin olarak bakıldı. Bu gruplar içinde olup çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından tanı ve tedavi için serviste ya da poliklinikte rutin olarak bakılan veriler kaydedildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, mevsimsel olarak toplumda dolaşan mikroorganizmalar (salgın varlığı), hastaların yatış anında ya da poliklinik başvurusunda mevcut olan semptomları ateş ve/veya titreme, hızlı solunum, solunum güçlüğü belirtileri (göğüste çekilmeler, vb.), göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük (balgamlı, balgamsız, boğmaca benzeri), halsizlik, iştahsızlık, uykuya eğilim, bulantı/kusma, baş ağrısı, miyalji, burun akıntısı, farenjit, ishal belirtilerin varlığı, belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablonun varlığı, beslenme ve sıvı alımı durumu, kreş bakımı, yatılı okul/yurtta konaklama öyküsü, son 6 ayda antibiyotik kullanım öyküsü, aşılanma öyküsü, tüberkülozlu (TB'li) kişi ile yakın temas öyküsü, alтта yatan ek sistemik hastalıkları, annenin gebelikte sigara içme öyküsü, pasif sigara içme öyküsü, prenatal ve postnatal bilgileri, yenidoğan yoğun bakım servisinde yatış öyküsü, oksijen tedavisi alım öyküsü, ek gıdaya geçiş zamanı, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, daha önceden ASYE nedeni ile yatış öyküsü, eşlik eden kronik hastalık varlığı, yoğun bakım servisi ya da çocuk

hastalıkları servisinde yatarak takip edildi ise kalış süreleri, önceden antibiyotik kullanımı, semptomlarının kontrole geldiğinde nüksünün varlığı, yeniden antibiyotik kullanım gerekliliği, antibiyotik kullandı ise yan etkisi olup olmadığı, tedavi süresi, ateş varlığında kaç günde ateşin gerilediği gibi parametreleri kaydedildi.

ASYE düşünülen hastaların ateş, nabız, tansiyon, solunum sayısı, oksijen saturasyonu kaydedildi. CRP, tam kan sayımı, prokalsitonin düzeyleri kaydedildi. Nazal PCR ve periferik kan kültürü sonuçları kaydedildi.

Hastaların alt solunum yolu enfeksiyon bulguları ve akciğer grafisinde mevcut olan bulgular ve antibiyotik dışında almakta oldukları tedaviler kaydedildi.

Hastanemizde serum PCT düzeyleri BRAHMS KRYPTOR cihazında BRAHMS Sensitive Kryptorkiti (BRAHMS Diagnostica, Berlin, Germany) kullanılarak, immünoassay yöntemiyle non radyatif enerji transferine dayalı bir yöntem olan TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) teknolojisi kullanılarak ölçülmektedir.

3.1. İstatistiksel Çalışma

İstatistiksel veri analizi için SPSS 18,0 programı kullanıldı. Veriler arasında karşılaştırma yaparken Mann-Whitney U, Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact testlerinden yararlanıldı. p değeri < 0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1 ile 180 ay arasında değişen, 88 (% 45,1) kız, 107 (% 54,9) erkek olmak üzere toplam 195 hasta alındı. Bu hastalardan prokalsitonin düzeyi bakılan ve cut off değerinden (0.5 ng/ml) yüksek olup antibiyotik başlanarak tedavi edilen hastalar A grubunda, prokalsitonin cut off değeri düşük olup antibiyotik verilenler B grubunda ve prokalsitonin değeri 0,5 ng/ml nin altında olup antibiyotik verilmeden takip edilen hastalar C grubunda sınıflandırıldı.

Hastaların 60'ı (% 30,8) A, 73'ü (% 37,4) B, 62'si (% 31,8) C grubunda olacak şekilde gruplandırıldı. A grubundaki hastaların 29'u (% 48,3) kız, 31'i (% 51,7) erkek, B grubundaki hastaların 31'i (% 42,5) kız, 42'si (% 57,5) erkek, C grubundaki hastaların 28'i (% 45,2) kız, 34'ü (% 54,8) erkekti. Grupların yaş ortalaması A grubunda $38 \pm 3,5$ ay, B grubunda $27 \pm 1,5$ ay, C grubunda $27 \pm 3,1$ olarak saptandı. Bu üç ana grup yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından incelendiğinde gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,074, p=0,299$).

Tablo 4.1 Gruplar arasında cinsiyet dağılımı karşılaştırılması

CİNSİYET	A grubu (n: 60)	B grubu (n: 73)	C grubu (n : 62)
Kız n: 88 (% 45,1)	29 (% 48,3)	31 (% 42,5)	28 (% 45,2)
Erkek n: 107 (% 54,9)	31 (% 51,7)	42 (% 57,5)	34 (% 54,8)

Hastaların başvuru zamanındaki yaşları detaylı incelendiğinde % 86,1'inin yaşamının ilk 5 yılında başvurdukları saptandı.

Tablo 4.2 Gruplara göre başvuru zamanları

Başvuru yaşı	A grubu	B grubu	C grubu	Total n:195 (% 100)
İlk 5 yaş	48 (% 28,5)*	64 (% 38)*	56 (% 33,3)*	168 (% 86,1)
6-10 yaş	6 (% 35,2)**	6 (% 35,2)**	5 (% 29,4)**	17 (% 8,7)
>10 yaş	6 (% 60)***	3 (% 30)***	1 (% 10)***	10 (% 5,1)

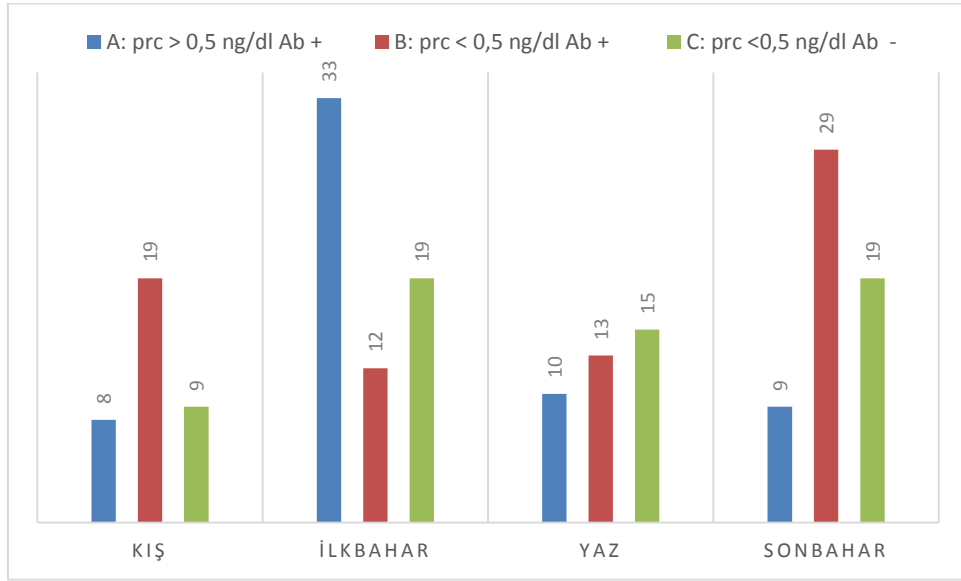
* İlk 5 yaş içinde başvuran hastalar arasındaki yüzde

** 6-10 yaş içinde başvuran hastalar arasındaki yüzde

*** >10 yaş sonrası başvuran hastalar arasındaki yüzde

Tabloda 168 (% 86,1) hastanın ilk 5 yaşta başvurduğu görüldü. Bu hastaların gruplar arasında dağılımlarına detaylı bakıldığında A grubunda 48 (% 28,5), B grubunda 64 (% 38), C grubunda 56 (% 33,3) hastanın ilk 5 yaşta başvurduğu saptandı.

Hastaların başvurdukları aylar ve yıllar kayıt edildi. Aylara göre hastaların dağılımı aşağıda grafik olarak verildi.



Şekil 4.1 Grupların mevsimlere göre dağılımı

Hastaların natal özelliklerine bakıldığında 108 (% 55,4) hasta sezeryan ile 87 (% 44,6) hasta normal doğum ile dünyaya geldiği saptandı. Toplam 6 (% 3,1) hastanın annesinin hamilelikte sigara içtiği, 57 (% 29,2) hastanın annesinin ise hamilelik esnasında pasif sigara içimine maruz kaldığı görüldü. Gruplar arasında gebelikte annenin sigaraya aktif veya pasif olarak maruz kalması arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,55$, $p=0,20$).

Tüm gruplar içinde 29 (% 14,9) hasta prematür idi ve bu hastaların 19'u (% 65,5) B grubunda idi. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,003$). B grubundaki hastalarda saptanan prematürite oranı tüm gruplar arasında en yüksekti ve bu hastaların prokalsitonin değeri düşük olmasına rağmen prematür olmaları ASYE için risk faktörüydü ve antibiyotik kullanımına ihtiyaç duyuldu.

Tüm gruplar içinde 50 (% 25,6) hastanın yenidoğan yoğun bakım servisinde yattığı, 33 (% 16,9) hastanın yenidoğan döneminde oksijen tedavisi aldığı görüldü.

Yenidoğan yoğun bakım servisinde yatarak tedavi görmek ve oksijen tedavisi alımının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı yoktu (sırasıyla $p=0,79$, $p=0,16$).

Hastaların 177'sinin (% 90,8) anne sütü aldığı, 54 (% 27,7) hastaya da bir yaşından önce inek sütü başlandığı öğrenildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,90$, $p=0,58$).

Tüm gruplar içinde 18 (% 9,2) hastanın rutin çocukluk çağı aşılarının eksik olduğu saptandı. Aşılama ile gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi.

ASYE için risk faktörleri incelendiğinde gruplar içinde 67 (% 34,4) hastanın daha önceden alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastanede yatış öyküsünün olduğu görüldü. A grubunda 24 (% 30) , B grubunda 31 (% 38,8) , C grubunda 25 (% 31,3) hastanın ASYE tanısı ile hastaneye yatış öyküsü olması ASYE riskini saptamada da istatistiksel açıdan yardımcı olamayacağı görüldü ($p=0,95$).

Hastaneye yatırılan hastaların 150'sinde (% 76,9) beslenmenin devam ettiği, 45 (% 23,1) hastada ise oral alım bozukluğu olduğu saptandı. Antibiyotik alan hastalar içinde A grubundaki 20 (% 44,4) hastada ve B grubundaki 16 (% 35,6) hastada beslenme bozukluğu olduğu ve bunun gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptandı ($p=0,03$). İstatistiksel farkın A grubundaki hastalarda beslenme bozukluğu gelişiminin diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü.

Tüm gruplar içinde ASYE risk faktörleri açısından okula giden başka çocuklarla teması olan 95 (% 48,7) hasta, diğer risk faktörü olan aynı ev içinde yaşayan diğer çocukla teması olan 99 (% 50,8) hasta saptandı. Ancak istatistiksel açıdan gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,73$, $p=0,11$).

Hastaların 104'ünün (% 53,3) evde soba, 91'inin (% 46,7) kalorifer ile ısındığı gözlemlendi ($p=0,53$). Tüm hastaların gruplar arasında 122'sinin (% 62,6) şehirde, 73'ünün (% 37,4) köyde yaşadığı saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,87$).

Hastaların 71'inde (% 36,4) ev içi sigara maruziyeti olduğu saptandı. Sigara içimi olmayan evlerde gruplar arası istatistiklere bakıldığında sayıların çok yakın olması nedeni ile de anlamlı fark bulunmadı ($p=0,453$). Tüm gruplar içinde 112 (% 57,4) hastanın ailesinde sigara içimi mevcuttu. Bunların 19'unda (% 9,7) annenin,

101'inde (% 51,8) babanın, 17'sinde (% 8,7) dedenin veya evde yaşayan diğer kişilerin sigara içtiği saptandı.

Hastaların 78'inde (% 40) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü mevcut idi. A grubunda 22 (% 28,2) , B grubunda 26 (% 33,3) , C grubunda 30 (% 38,5) hastada ÜSYE öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında ÜSYE öyküsünün varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,262).

Hastaların alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı nedeni ile bakılan fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kayıt edildi. Tüm gruplar içinde 129 hastada ral duyuldu. A grubunda 44 (% 34,1) , B grubunda 54 (% 41,9) , C grubunda 31 (% 24) hastada ral mevcuttu. Hasta grupları içinde ral olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,005). C grubundaki hastalarda, A ve B grubuna göre daha az ral duyuldu.

Tablo 4.3 Solunum sistemi patolojik fizik muayene bulguları (Ral)

Ral	A grubu	B grubu	C grubu	Total
Yok Sayı	n: 16	n: 19	n: 31	n: 66
% Ral	% 24,2	% 28,8	% 47	% 100
% Grup içi	% 26,7	% 26	% 50	% 33,8
Var Sayı	n: 44	n: 54	n: 31	n: 129
% Ral	% 34,1	% 41,9	% 24	% 100
% Grup içi	% 73,3	% 74	% 50	% 66,2
Total Sayı	n: 60	n: 73	n: 62	n: 195
% Ral	% 30,8	% 37,4	% 31,8	% 100
% Grup içi	% 100	% 100	% 100	% 100

Ancak gruplar prokalsitonin cut off değeri açısından iki ayrı grup olarak alındığında prokalsitonin değeri yüksek (>0,5 ng/ml) olan gruptaki 44 (% 34,1) hastada ral varken prokalsitonin düşük olan gruptaki 85 (% 65,9) hastada ral olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0,158).

Tüm gruplar içinde 118 hastada ronküs duyuldu. A grubunda 25 (% 21,2) , B grubunda 44 (% 37,3), C grubunda 49 (% 41,5) hastada ronküs mevcuttu. Hasta grupları içinde ronküs olması da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,005). Ayrıca yine gruplar prokalsitonin cut off değeri açısından iki ayrı grup olarak alındığında prokalsitonin değeri yüksek (> 0,5 ng/ml) olan gruptaki 25 (% 21,2)

hastada ronküs varken prokalsitonin düşük olan gruptaki 93 (% 78,8) hastada ronküs olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,005$). Prokalsitonin değeri düşük olan gruplarda (B ve C grubu) ronküs ön planda olduğu görüldü.

Tablo 4.4 Solunum sistemi patolojik fizik muayene bulguları (Ronküs)

Ronküs	A grubu	B grubu	C grubu	Total
Yok Sayı	n: 35	n: 29	n: 13	n: 66
% Ronküs	% 45,5	% 37,7	% 16,9	% 100
% Grup içi	% 58,3	% 39,7	% 21	% 39,5
Var Sayı	n: 25	n: 44	n: 49	n: 118
% Ronküs	% 21,2	% 37,3	% 41,5	% 100
% Grup içi	% 41,7	% 60,3	% 79,0	% 60,5
Total Sayı	n: 60	n: 73	n: 62	n: 195
% Ronküs	% 30,8	% 37,4	% 31,8	% 100
% Grup içi	% 100	% 100	% 100	% 100

Tablo 4.5 Solunum sistemi patolojik fizik muayene bulguları

Bulgu/ Grup	A grubu	B grubu	C grubu	p değeri
Ral (n : 129)	44 (% 34,1)	54 (% 41,9)	31 (% 24)	0,005
Ronküs (n : 118)	25 (% 21,2)	44 (% 37,3)	49 (% 41,5)	0,005

Göğüs radyografilerinin değerlendirilmesi havalanma artışı, interstisyel infiltrasyon, retikülonduler infiltrasyon, lobar tutulum, atelektazi, kavitasyon, parakardiyak infiltrasyon şeklinde yapıldı. Olguların % 28'inde havalanma artışı, % 50,8'inde interstisyel infiltrasyon, % 50'sinde parakardiyak infiltrasyon, % 38,5'inde retikülonduler infiltrasyon, % 12,3'ünde lobar tutulum olduğu görüldü.

Tablo 4.6 Radyolojik grafi bulgularının dağılımının karşılaştırılması

Radyolojik grafi bulgusu	Sıklık	p değeri
Havalanma artışı	% 28	0,007
İnterstisyel infiltrasyon	% 50,8	0,63
Parakardiyak infiltrasyon	% 50	0,024
Retikülonduler infiltrasyon	% 38,5	0,104
Lobar tutulum	% 12,3	0,001

Radyolojik grafi bulguları tüm gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Havalanma artışı özellikle C grubundaki % 48,2 hastada mevcuttu. Lober tutulum ile uyumlu grafi bulguları ise A grubundaki % 62,5 hastada saptandı. Prokalsitonin değerleri baz alınarak gruplar karşılaştırıldığında prokalsitonin yüksek olan A grubundaki % 62,5 hastada; B ve C grubunda ise % 37,5 hastada lober tutulum olduğu saptandı. Parakardiyak infiltrasyon tutulumuna gruplar arasında bakıldığında istatistiksel olarak fark saptandı. Bunun sebebi ise B grubunda bulunan % 44,4 hastanın akciğer grafisi bulgusu olmasıydı. Diğer gruplara bakıldığında yine A grubundaki hastaların % 32,3'ünde parakardiyak infiltrasyon izlendiği ancak % 29,2 hastada ise parakardiyak infiltrasyon olmadığı saptandı. C grubunda da zaten % 62,9 hastada parakardiyak infiltrasyon yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların nazal PCR sonuçları kayıt edildi. Hastalarda gösterilen viral ve bakteriyel etkenler gruplara göre kayıt edildi. Tablo 4.7 ve 4.8 te gruplara göre nazal PCR'da saptanan viral ve bakteriyel etkenlerin sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.7 Gruplar arası nazal PCR da gösterilen viral etkenlerin dağılımı

VİRÜS	A grubu	B grubu	C grubu
RSV A n: 41 (% 21)*	n: 10 (% 24,4)**	n: 17 (%41,5)**	n: 14 (% 34,1)**
RSV B n: 21 (% 10,8)*	n: 3 (% 14,3)**	n: 11 (% 52,4)**	n: 7 (% 33,3)**
INF- A n: 1 (% 0,5)*	n: 1 (% 100)**	n: 0 (% 0,0)**	n: 0 (% 0,0)**
RV n: 31 (% 15,9)*	n: 7 (% 22,6)**	n: 16 (% 51,6)**	n: 8 (% 25,8)**
PİV 3 n: 9 (% 4,6)*	n: 1 (% 11,1)**	n: 4 (% 44,4)**	n: 4 (%44,4)**
CoV n: 3 (% 1,5)*	n: 1 (% 33,3)**	n: 2 (% 66,7)**	n: 0 (% 0,0)**
ADV n: 7 (% 3,6)*	n: 2 (% 28,6)**	n: 2 (% 28,6)**	n: 3 (% 42,9)**
hMPV n: 2 (% 1)*	n: 2 (% 100)**	n: 0 (% 0,0)**	n: 0 (% 0,0)**

*Toplam hasta içindeki sayı (n) ve yüzde (%)

**Etken gösterilen toplam hasta içindeki sayı (n) ve yüzde (%)

Tablo 4.8 Gruplar arası Nazal PCR da gösterilen bakteriyel etkenlerin dağılımı

BAKTERİ	A grubu	B grubu	C grubu
S. pneumonia n: 28 (% 14,4) *	n: 7 (% 25) **	n: 12 (% 42,9) **	n: 9 (% 32,1) **
H.influenza n: 34 (% 17,4) *	n: 10 (% 29,4) **	n: 14 (% 41,2) **	n: 10 (% 29,4) **
B.pertusis n: 2 (% 1) *	n: 0 (% 0,0) **	n: 1 (% 50) **	n: 1 (% 50) **
Legionella n: 1 (% 0,5) *	n: 0 (% 0,0) **	n: 1 (% 0,0) **	n: 0 (% 0,0) **
Mycoplasma n: 1 (% 0,5) *	n: 1 (% 100) **	n: 0 (% 0,0) **	n: 0 (% 0,0) **
Klamidya n: 3 (% 1,5) *	n: 0 (% 0,0) **	n: 2 (% 66,7) **	n: 1 (% 33,3) **

*Toplam hasta içindeki yüzde (%) ve sayı (n)

**Etken gösterilen toplam hasta içindeki yüzde (%) ve sayı (n)

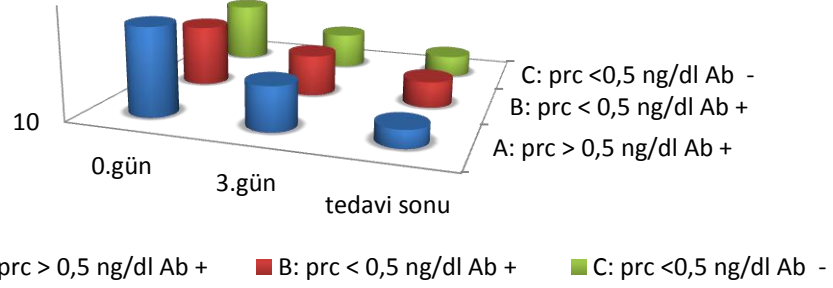
A grubunda 24 (% 40,8) hastada viral, 15 (% 25) hastada bakteri, B grubunda 38 (% 52,1) hastada viral, 25 (% 34,2) hastada bakteri, C grubunda 28 (% 45,2) hastada viral, 19 (% 30,6) hastada bakteriyel etken gösterildi. A grubunda 7 (% 11,7), B grubunda 14 (% 19,2), C grubunda 14 (% 22,6) hastada hem viral hem bakteriyel etkeninin birlikte gösterildiği saptandı. Tablo 4.9 da gruplar arasındaki nazal PCR'da gösterilen etkenlerin ilişkileri verildi.

Tablo 4.9 Gruplar arası nazal PCR'da gösterilen viral ve bakteriyel etkenlerin dağılımının karşılaştırılması

	Etken gösterilemeyen	Bakteri	Virüs	Virüs ve Bakteri
A grubu	28 (% 46,7)	8 (% 13,3)	17 (% 28,3)	7 (% 11,7)
B grubu	24 (% 32,9)	11 (% 15,1)	24 (% 32,9)	14 (% 19,2)
C grubu	29 (% 46,8)	5 (% 8,1)	14 (% 22,6)	14 (% 22,6)

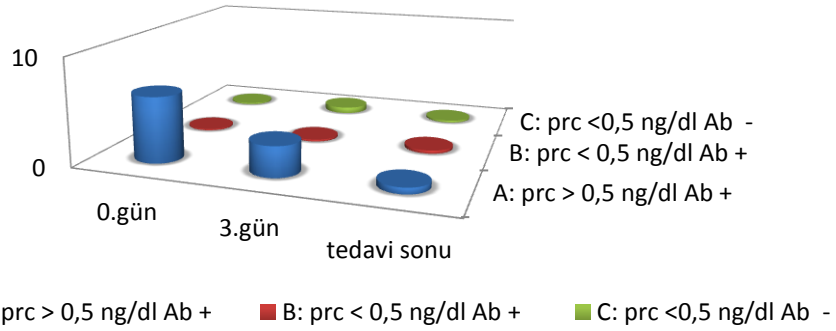
Hastaların başvurdukları ilk gün (0.gün) ve takiplerindeki 3.gün ve tedavi/takip süresinin bitiminde (10 ±4 gün) bakılmışsa BK, PCT, CRP değerleri kaydedildi. Günlere göre bu değerlerin gruplara arasında dağılımı şekil 4.2, 4.3 ve 4.4 de gösterilmiştir.

GÜNLERE GÖRE BK DEĞERLERİ



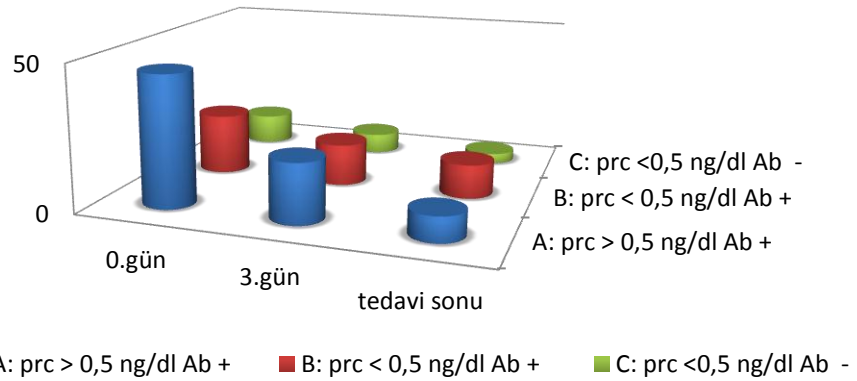
Şekil 4.2 Günlere göre BK değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

GÜNLERE GÖRE PCT DEĞERLERİ



Şekil 4.3 Günlere göre PCT değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

GÜNLERE GÖRE CRP DEĞERLERİ



Şekil 4.4 Günlere göre CRP değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Tüm gruplar içinde hastaların mevcut tedavileri incelendi. Antibiyotik tedavilerinin yanı sıra destekleyici tedaviler aldıkları gözlemlendi. Hastaların 47'si (% 24,1) ipratropium bromid, 147'si (% 75,4) salbutamol nebül, 50'si (% 25,6) prednizolon, 12'si (% 6,2) n-asetil sistein nebül, 6'sı (% 3,1) adrenalin nebül, 13'ü (% 6,7) hipertonic sodyum klorür nebül tedavisi aldığı görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında tedavi dağılımı tablo 4.10 da verilmiştir.

Salbutamol alan hastalara detaylı bakıldığında A grubunda 36 (% 24,5), B grubunda 54 (% 36,7) ve C grubunda 57 (% 38,8) hastanın salbutamol ile ek tedavi aldığı saptandı (p=0,001). Burada istatistiksel olarak anlamlı fark olmasının sebebi C grubunda bulunan % 91,9 hastanın salbutamol ile tedavi edilmesiydi. Prokalsitonin değerlerine göre hastaları iki grup olarak sınıflandırdığımızda da yine B ve C grubundaki hastaların 135'inin (% 69,2) salbutamol aldığı görüldü.

Hipertonik NaCl kullanımının ise C grubunda hiç olmaması nedeni ile istatistiksel olarak anlam buldu. Oysaki ikili gruplama yapıldığında istatistiksel açıdan bir fark gözlemlenmedi; çünkü A grubunda 4 (% 30,8) B grubunda 9 (% 69,2) hasta hipertonic NaCl tedavisi aldığı saptandı.

Tablo 4.10 Gruplar arası tedavi dağılımının karşılaştırılması

Verilen tedavi	A grubu	B grubu	C grubu	P değeri
İpratropium bromid	11 (% 23,4)	20 (% 42,6)	16 (% 34)	0,44
Salbutamol	36 (% 24,5)	54 (% 36,7)	57 (% 38,8)	0,001
<i>Prednizolon</i>	14 (% 28)	17 (% 34)	19 (% 38)	0,55
<i>Adrenalin nebül</i>	2 (% 33,3)	2 (% 33,3)	2 (% 33,3)	0,97
<i>N-asetil sistein</i>	5 (% 41,7)	5 (% 41,7)	2 (% 16,7)	0,44
<i>Hipertonik NaCL</i>	4 (% 30,8)	9 (% 69,2)	0 (% 0,0)	0,001

Tüm grupların tedavi süreleri ve fizik muayene bulgularının iyileşme günleri kaydedildi. Tedavi süresi A grubunda ortalama 10,73± 3,7gün, B grubunda 10,42± 4,51 gün, C grubu 3,18± ,69 gün idi. Fizik muayenede iyileşme süresi ise A grubunda 5,22± 10,85, B grubunda 4,12± 4,62, C grubunda 2,29± 1,41 gün olarak saptandı. İki parametrede de gruplar arasında istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğu görüldü (p=0,001).

Tablo 4.11 Gruplar arası fizik muayene bulgularında iyileşme ve tedavi sürelerinin karşılaştırılması

		Tedavi süresi	Fizik muayene bulgularında iyileşme günü
A grubu	N	60	60
	Mean	10,73	5,22
	Std. Deviasyon	3,723	10,852
	Median	10,0	4
	Minimum	0	0
	Maximum	21	85
B grubu	N	73	73
	Mean	10,42	4,12
	Std. Deviasyon	4,512	4,622
	Median	10,0	3
	Minimum	5	0
	Maximum	35	30
C grubu	N	62	62
	Mean	3,18	2,29
	Std. Deviasyon	1,694	1,419
	Median	3	2
	Minimum	0	0
	Maximum	10	7
Total	N	195	195
	Mean	8,22	3,87
	Std. Deviasyon	4,958	6,708
	Median	10,0	3
	Minimum	0	0
	Maximum	35	85

Tabloya bakıldığında B grubunda bulunan bir hastanın tedavi süresinin maximum 35 gün olduğu ve yine aynı hastanın fizik muayene bulgularında iyileşme süresinin 30 gün olduğu görüldü. Bu hastanın nazal PCR sonucunda RSV B saptandığı ve prematür doğum öyküsü olup hastanemize 15 aylık iken yattığı görüldü. Aynı şekilde A grubunda bulunan bir hastanın tedavi süresi 21 gün iken fizik muayene bulgularında iyileşme 85. gününde saptandığı kayıt edildi. Başvurduğunda 48 aylık olan hastanın 90 gün hastanemizde yattığı, nazal PCR’da

etken olarak rhinovirüs görüldü. Her iki hastanın alınan kan kültürlerinde üreme olmadığı saptandı.

Hastaların kontrole geldiği 3. ve 14. günlerde tekrar klinik ve kan bulgularının değerlendirilmeleri yapıldı. Muayenede 35 (% 18,1) hastada iyileşme gözlemlenmezken 158 (% 81,9) hastada iyileşme kaydedildi. Gruplar arasında ise anlamlı fark bulunamadı ($p=0,413$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Ocak 2011 – Aralık 2014 dönemi arasında, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne ASYE tanısı ile hastaneye yatırılan ya da ayaktan tedavi edilen çocuklarda prokalsitonin (PCT) cut off değerine göre bir algoritmayı, antibiyotik tedavisi yönetiminde bir araç olarak kullanarak prokalsitoninin tanı ve prognozu belirlemedeki ilişkisini değerlendirmeyi amaçlandı.

Juven ve arkadaşları²⁷ tarafından çocukluk çağında ASYE tanısı ile takip edilen hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların % 56'sının erkek, % 44'ünün kız; Van de Pol ve ark.⁸⁶ tarafından yapılan çalışmada hastaların % 59'unun erkek, % 41'inin kız; Michelow ve ark.⁶ yaptıkları çalışmada hastaların % 62'sinin erkek, % 38'inin kız olduğunu tespit edilmiştir. ASYE en sık yaşamın ilk 5 yılında görülmektedir. ASYE insidansı erkeklerde kızlara göre ilk 10 yaşta daha yüksek iken ergenlikte bu oran eşitlenir²². Çalışmamıza alınan hastaların % 54,9'u erkek , % 45,1'i kızdı. Literatüre benzer olarak erkek cinsiyet oranı daha yüksek saptandı. Hastalarımızın başvurdukları yaşlara baktığımızda literatüre uyumlu olarak % 86,1'inin yaşamının ilk 5 yaşında başvurduğu görüldü.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı % 29 olarak saptanmıştır. Bu veriler, gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de, özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermiştir⁴. Çok ağır pnömonisi olan hastalar ve yoğun bakım servisinde takip edilen ve exitus olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu nedenle mortalite açısından bir sonuç saptanamadı.

Daha önce yapılan çalışmalar ev içi hava kirliliği, ebeveynlerin sigara içmesi, kötü sosyoekonomik durum, kalabalık aile ortamı gibi faktörlerin ve kentte yaşamının özellikle erken çocukluk çağında ASYE için risk faktörü olduğunu göstermiştir^{87,88}. Nascimento-Carvalho ve ark.⁸⁹ yaptıkları çalışmada hastaların % 44,5'inde pasif sigara içiciliği saptanmıştır. Hastalarımızın büyük çoğunluğu ise (% 62,6) kentte yaşıyordu. Çalışmamızda da 71 (% 36,4) hastanın ailesinde en az bir kişinin evde sigara

kullandığını tespit edildi. Hastalarımızda ASYE için literatürde bildirilen risk faktörleri vardı.

Bakteriyel etkenlere bağlı ASYE tanılı hastaların her mevsimde başvurdukları bilinse de kış ve ilkbahar aylarında bu sıklığın arttığı bilinmektedir. Viral etkenlere bağlı ASYE ise mevsimsel bir dağılım gösterir. Bu mevsimler ise sonbahar ve erken kıştır³². Çalışmamızdaki hastaların başvurdukları aylara baktığımızda antibiyotik alıp PCT yüksek olan gruptaki hastaların daha çok ilkbahar mevsiminde kliniğimize geldikleri görüldü.

DSÖ tarafından gelişmekte olan ülkelerde pnömoninin klinik tanısı için düzenlenen rehberlerde takipne ve çekilmeler ASYE için en iyi iki belirteç olarak verilmiştir^{13,14,16}. Bizim hastalarımızda takipne ve buna eşlik eden subkostal ya da interkostal çekilmeden en az biri mevcuttu. Çalışmada hastalar ASYE tanısı ile izleme alındı ancak bu hastalar arasında pnömoni, bronşiolit ve bronkopnömoni gibi sınıflama yapılmadı.

Çocuklarda ASYE tanısında geleneksel olarak iki evre tanımlanmıştır. Bunlar klinik tablonun öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisi ile tanımlanması ve etiyolojinin mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testlerle desteklenmesi olarak belirtilmiştir⁴².

DSÖ ASYE'yi, artan solunum sayısına, akut öksürük ya da solunum güçlüğü bulgularının eşlik ettiği klinik bir tablo olarak tanımlamıştır. Bu tanımın amacı, ASYE insidansının çok yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde, büyük ölçüde, yaşam kurtarıcı antibiyotiklere erişimi sağlamaktır; ancak özgüllüğü düşük bir tanım olmuştur. Ayrıca yine DSÖ'nün göğüs alt duvarında çökme bulgusunun temel alındığı ağır ASYE tanımı, bu ülkelerde, erken dönemde hastaneye yatışı gerçekleştirerek, ağır ASYE'ye bağlı ölümlerin azaltılmasını sağlamaya yönelik, özgüllüğü düşük bir tanımlama olmuştur^{11,43}. Endüstrileşmiş ülkelerde ASYE tanısında altın standart akciğer grafisidir. ASYE; ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum olarak tanımlanmıştır¹³. Bizim çalışmamızda da bu kriterler göz önüne alınarak hastalarda ASYE tanısı konuldu.

Juven ve ark.⁹⁰ tarafından 2003 yılında 296 TGP'li çocuk üzerinde yapılan üç yıllık prospektif bir çalışmada en yaygın tespit edilen belirtilerden ateş % 96, öksürük % 76, burun akıntısı % 48, dispne % 37, huzursuzluk % 31 olduğunu yayınlamıştır. Korppi

ve ark.⁹¹ tarafından yapılan çalışmada ise belirtilerden öksürük % 89, ateş % 88, burun akıntısı % 28, solunum sıkıntısı % 18 ve göğüs ağrısı % 15 oranlarında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada en az bir solunum belirtisi 24 aydan küçük çocuklarda hastaların % 100'ünde, iki ile dört yaş arasındaki hastaların % 91'inde, beş yaşından büyük çocukların % 71'inde saptanmıştır. Yine çalışmada⁹¹ kusma % 30, beslenmeyi reddetme % 28, karın ağrısı % 25 oranlarında saptanmıştır. Altı yaşından küçük 311 TGP'li çocuk üzerinde yapılan çalışmada hastaların % 43,7'si hastanede yatırılarak tedavi edilmiştir. Hastaların % 95,4'ünde ateş, % 94,4'ünde öksürük tespit edilmiştir⁹². Cevey-Macherel ve ark.⁹³ tarafından yapılan çalışmada hastaların % 97'sinde öksürük, % 81'inde beslenme güçlüğü, % 45'inde kusma, % 17'sinde karın ağrısı saptanmıştır. Çalışmamızda sık görülen şikayetler sırasıyla öksürük (% 86,2), ateş (% 46,2), hırıltılı solunum (% 45,6), huzursuzluk (% 45,1), halsizlik (% 44,6), solunum sıkıntısı (% 44,1), burun akıntısı (% 40), iştahsızlık (% 35,4), kusma (% 27,7), karın ağrısı (% 12,8), ishal (% 6,7), gözde sulanma (% 4,6), morarma (% 3,1) idi. Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak hastalarımızın %100'ünde en az bir anormal solunum bulgusuna rastlandı. Bu bulgular literatürle uyumluydu.

Juven ve ark.⁹⁰ yaptıkları çalışmalarında ortalama en yüksek ateşi 39,3°C saptamıştır. Hastaların % 24'ünde ral, % 15'inde solunum seslerinde azalma, % 20'sinde hışıltı, % 33'ünde ronküs; fakat hastaların % 28'inde normal dinleme bulgusu saptamıştır. Korppi ve ark.⁹¹ tarafından yapılan çalışmada hastaların % 49'unda ral, % 58'inde solunum seslerinde azalma saptanmış; takipne ise 2 yaşın altında % 61,2 yaşından büyüklerde % 26 saptanmıştır. Altı yaşından küçük 311 TGP'li çocuk üzerinde yapılan araştırmada hastaların % 58,2'sinde takipne ve % 90,2'sinde anormal dinleme bulgusu saptanmıştır⁹². Cevey-Macherel ve ark.⁹³ tarafından yapılan çalışmada hastaların % 79'unda solunum sesleri anormal bulunmuş ve hastaların % 26'sında dehidratasyon bulgusu saptanmıştır. Takipne göğüs filmiyle doğrulanan pediatrik TGP vakalarında % 50-80 olarak bildirilmiştir⁹⁴. Takipnenin pnömoniyi göstermedeki duyarlılığı % 50-81, seçiciliği % 54-70 bulunmuştur^{95,96}. Pnömoni tanısı için rallerin duyarlılığı ise % 43-76'dır^{97,98}. Bilkis ve ark.⁹⁹ tarafından yakın zamanda yapılan çalışma ateşin, lokalize rallerin, azalmış solunum seslerinin, takipnenin dördünün birlikte olduğu çocuklarda pnömoniyi göstermedeki duyarlılıkları % 93,8 olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki en yüksek ateş 39,7°C saptandı. Çalışmamızda 195 hastanın

128'inde ral (% 66,2), 122'sinde takipne (% 62,6), 118'inde (% 60,5) ronküs, 94'ünde (% 48,2) göğüs duvarında subkostal çekilme, 75'inde (% 38,5) interkostal çekilme, 40'ında (% 3,1) siyanoz, 34'ünde (% 17,4) inleme tespit edildi. Çalışmamızda takipne sıklığı literatür ile uyumlu iken ral sıklığı literatürde bildirilenden daha yüksek idi.

Yapılan çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde orta ve ağır derecede malnütrisyonun ASYE için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir¹⁰⁰. Çalışmamızda ise hastaların 43'ünde (% 22,1) gelişme geriliği tespit edildi. Ancak hastaların z skorları retrospektif çalışma olması nedeni ile hesaplanamadı sadece persentil değerleri doğrultusunda gelişme geriliği gösterildi.

ASYE ile yatırılan çocuklarda klinik olarak etiolojide etkene has özel bir bulgu bulunmamıştır^{101,102}. Çalışmamızda bulunan hastalarda kusma, ishal, morarma, göğüs ağrısı, öksürük, takipne, oskültasyonda ral ya da ronküs duyulması literatürlere benzer şekilde etkene spesifik bulgu olarak değerlendirilmedi.

Juven ve ark.⁹⁰ yaptıkları araştırmada ronküsün viral etkene bağlı ASYE tanılı hastalarda daha sık olduğunu saptamıştır. Göğüs ağrısı, baş ağrısı ve solunum seslerinde azalma bakteriyel etkene bağlı ASYE tanılı hastalarda daha yaygın bulunmuştur. Bu çalışma ile viral nedenli ASYE klinik bulguların bakteriyel nedenli ASYE'den biraz daha farklı olduğu ancak klinik belirti ve bulgular ile ASYE'de viral ve bakteriyel etiolojinin ayırt edilmesi olasılığının az olduğu gösterildi. Çalışmamızda ronküs varlığı viral etken saptanan hastalarda daha sık olduğu saptandı (% 78,8). Bu bulgular literatürle uyumlu idi.

ASYE'de radyolojik tetkikler ile etkeni ayırt ettirici bulguları araştıran çalışmalar yapılmıştır. Ancak hiçbirinde viral ya da bakteriyel etkene ait spesifik bir görüntü tespit edilememiştir^{45,103}. Radyolojik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ASYE'de, alveoler infiltrasyonu olan hastaların % 74'ünde etkenin bakteriyel olduğu gösterilmiştir. İnfluenza pnömonisi olan çocukların da % 25'inde alveoler infiltrasyon saptanmıştır. Bunun yanında viral pnömoniler için intertisyel infiltrasyon daha özgül bilirse de Toikka ve arkadaşları bakteriyel pnömonilerde de benzer görüntü olabileceğini göstermişlerdir⁴⁵. Toikka⁴⁵ ve arkadaşlarının 126 pnömonili hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada grafi bulgularını ikiye ayırmışlardır: Grup 1 (tüm akciğeri kapsamayan intertisyel infiltrasyon, hafif alveolar infiltrasyon, hiperaerasyon, perihiler pnömoni); Grup 2 (belirgin, tüm akciğeri kapsayan intertisyel değişiklikler, belirgin alveolar infiltrasyon,

lober alveolar infiltrasyon, plevral sıvı, apse formasyonu, atelektazi). Grup 1’de % 39 bakteriyel, % 45 viral etken saptanırken grup 2’de % 69 bakteriyel, % 18 viral etken saptanmıştır. Radyolojik olarak difüz retikülonodüler infiltrasyon veya difüz buzlu cam görünümü ile karakterize intertisyel pnömonide etken çoğunlukla virüslerdir ²². Bizim çalışmamızda A grubundaki hastalarda alveolar infiltrasyon varlığı % 32,3 idi. C grubunda ise % 69,2 hastada infiltrasyon bulgusuna rastlanmadı. Hastalarımızda çoğunlukla nazal PCR da etken olarak virüsler saptandı. A ve C grubuna baktığımızda da literatüre uyumlu olarak etken çoğunlukla virüslerdi. Radyolojik tetkiklerin klinisyenlere etkene spesifik ayırıcı tanı sağlayamadığını bu çalışmada da gösterildi.

Alt solunum yolu enfeksiyonları klinik, radyolojik ve etiyolojik özellikleriyle pnömoni ve bronşiyolit olarak sınıflandırmıştır. Özellikle süt çocuklarında pnömoninin, akut bronşiyolitten ayırımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan “akut alt solunum yolu enfeksiyonu” tanımlaması kullanılmıştır. Bu enfeksiyonların etkenleri yaşa göre değişkenlik göstermiştir. Virüsler beş yaş altında en sık patojenler olup sıklıkla respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), influenza A ve B, parainfluenza virüs 1, 2, 3 (PİV1-3) ve adenovirüsler etken olarak saptanmıştır. Son yıllarda insan metapneumovirüsü (human metapneumovirüs, hMPV), Bocavirüs gibi yeni patojenler de viral etkenler arasında bildirilmiştir ⁵. Bizim çalışmamızda 2 (% 1) hastada metapneumovirüs; 1 (% 0,5) hastada INF-A etiolojide etken olarak gösterildi. Çalışmaya alınan hastaların % 58,9’unda viral etken; % 35,3’ünde bakteriyel etken gösterildi. Bu da akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında virüslerin major patojen olduğunu bir kez daha göstermemizi sağladı.

Klinik bulguların bazıları ortak olsa da farklı viral etiyolojilerde farklı klinikler de görülmüş ve bir çoğunda bakteriyel enfeksiyon tanısıyla gereksiz yere antibiyotik kullanmıştır ⁶. Çalışmamıza baktığımızda tüm gruplarda viral etiyolojiler ön plandaydı. Çoğu hastanın akut faz reaktanları düşük olsa da klinik açıdan olasılıkla solunum sıkıntısının olması bizi yanlış olarak antibiyotik kullanmaya götürdü. Oysaki hastaların klinik durumları göz önüne alınıp, hastaları antibiyotik tedavisi vermeden izleme alabilmiş olsaydık belki de çalışmada antibiyotik kullanımına maruz kalmış hastalar korunup ve antibiyotik ilişkili yan etkilere ve gereksiz antibiyotik kullanımına maruziyetleri engellenebilirdi.

Birçok pediatri kliniğinde ASYE tanısı alan çocuklarda bulgu ve semptomlar hafiften ağıra gidecek şekilde değişiklik göstermiştir. Çocuklardan etken elde etmek için kullanılan yöntemler genellikle güvenilir değil, etkeni kesin olarak saptayacak yöntemler ise etik olarak fazla invazif olmuştur. Bu nedenle hastalığa neden olacak mikroorganizmalar gösterilememiştir. Toplumda gelişen pnömonilerde sıkça etken belirlenemediği için (en sık viral etkenlerin neden olduğu bilinse de) neredeyse tüm çocuklar antibiyotik tedavisine maruz kalmıştır. Bu nedenle yeni çalışmalarda etiyojisi bilinmeyen ASYE tanılı çocuklarda antibiyotik tedavisi prokalsitonin cut off değerini baz alan algoritmalar kullanılarak incelenmiştir^{103,104}. Önemli bir sağlık sorunu olan ASYE için dünyada çeşitli tanı ve tedavi rehberleri hazırlanmış ve hastanın erken tanısı, uygun ve etkin tedavisi için yol gösterici olmak hedeflenmiştir. Bu amaçla ülkemizde Türk Toraks Derneği'nin 2009 yılında "Çocuklarda Akut Bronşiyolit ve Toplumdan Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu", İngiliz Toraks Derneği'nin 2011 yılında "Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi Rehberi" ve Amerika Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu'nun 2011 yılında yayınladığı "3 Aydan Büyük Çocuklar için Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi Rehberi" bulunmaktadır^{12,13,14,15}. Bizim kliniğimizde temel olarak Türk Toraks Derneği'nin 2009 yılında yayınlanan "Çocuklarda Akut Bronşiyolit ve Toplumdan Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu" göz önüne alınarak tanı konulmuş ve tedavi verilmiştir. Çalışmamızda gruplar, antibiyotik tedavilerine algoritma doğrultusunda başlanan ya da klinik olarak takibe alınan hastaların dosyaları prokalsitonin değerleri baz alınarak retrospektif inceleme ile oluşturuldu.

Yapılan çalışmalarda prokalsitonin cut off değerinin 0,25 ng/ml olarak alınması klinik olarak anlamlı fark bulunamamasına yol açmıştır^{104,105-109}. Düşük değerler ele alındığında bakteriyel, viral veya miks enfeksiyonlar birbiriyle ilişkili olabileceği için sensitivite ve spesifite düşük bulunmuştur¹⁰¹. Yine bir çalışmada ASYE'de prokalsitoninle karşılaştırılmalı antibiyotik tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmiş ve prokalsitonin cut off değeri 0,1 ng/ml olarak alınmıştır¹⁰⁹. Bu nedenle birçok çalışmada viral ve bakteriyel etiyojinin ayrımı için cut off değerinin 0,5 ve 2 ng/ml arasında alınması gerektiği gösterilmiştir^{45,110-115}. Bizim çalışmamızda da gruplarımız oluşturulurken prokalsitonin cut off değeri 0,5 ng/ml olarak kabul edildi.

Klinikte pratik olarak bakteriyel ve bakteriyel olmayan ASYE ayırıcı tanısında ateş, pürülan balgam, CRP değerleri ve lökosit değeri kullanılmaktadır ancak bunlar spesifik değildir ve etiyolojik ayırım için yetersiz değerler olmuştur. Hastaların çoğu ateşsiz ve atipik semptomlarla başvurmuştur. Bu nedenle antibiyotiklerle ampirik olarak tedavi yapılmıştır ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸. Bakteriyel etkene bağlı oluşan ASYE’de hastalık başlangıcından sonraki dört saat içinde antibiyotik başlandığında mortalite azalmıştır ^{104,105,108,109}. Ancak bakteriyel kaynaklı olmayan ASYE’de ise gereksiz antibiyotik kullanımı antibiyotik direncinin artmasına ve yan etkilerin oluşumuna neden olmuştur ¹⁰⁹. Bu nedenle yapılan çalışmalarda prokalsitonin algoritması ele alınarak bu etkiler incelenmiştir. Esposito ve arkadaşlarının ¹⁰⁴ ASYE’ de antibiyotik tedavisine rehberlik için PCT ölçümleri yaptığı çalışmada hastaneye yatırılan 319 çocuk algoritma baz alınarak tedavi ve takibe alınmıştır. Çalışma prospektif yapıp gruplar randomize olarak oluşturulmuştur. Hastalardan, PRC değeri 0,25 ng/ml altında olan hastalara antibiyotik verilmezken, PCT değeri 0,25 ng/ml üzerinde olan tüm hastalara antibiyotik tedavisi beklenmeden başlanmış ve bu değer altına inene kadar tedaviye devam edilmesi planlanmıştır. Hafif klinik tabloda olan 4 yaş ve altındaki çocuklara oral amoksisilin; 4 yaş üzerindeki çocuklara ise oral klaritromisin tedavisi verilmiştir. Daha ağır tabloda ise yaş gözetilmeksizin oral amoksisilin-klavulunik asit ya da intravenöz sefotaksime ek olarak oral yada intavenöz klaritromisin tedavisi verilmiştir. Kontrol grubundaki hastalarda ise hafif vakalarda tekli antibiyotik, ağır vakalarda beta-laktam ve makrolid tedavisi uygulanmış ve hastalığın şiddetine göre tedavi süresi 7-14 gün arasında verilmiştir. Çalışmanın 3.gününde tedavi başlanmayan olgularda klinik semptom ve bulgularında gerileme olmadığında, PCT seviyesi gözetilmeksizin antibiyotik tedavisi başlanmış ve tedavinin 14 ve 28. günlerinde hastalar kontrol edilmiştir. PCT seviyesi düşük olan ve hiç tedavi almamış hastaların takiplerinde ek solunum sistemi bulgusuna rastlanmamıştır. PCT grubunda olup antibiyotik veirlen hastalar maksimum 8 gün tedavi alırken; kontrol grubundaki hastaların ise en az 7 gün tedavi aldıkları gözlemlenmiştir. Böylece hem antibiyotik kullanım sıklığının hem de süresinin azaldığı belirgin olarak gösterilmiştir. Çalışmada çoğu zaman ASYE etiyolojisinde virüslerin ön planda olması nedeni ile gereksiz antibiyotik alımı ve antibiyotik kullanımına bağlı bakteriyel direncin artmasını engellemek için algoritma yöntemin etkili olabileceği gösterildi ¹⁰⁴. Aynı amaçlarla Long ve ark. ¹⁰⁸ yaptığı randomize kontrollü çalışma protokolünde ise PCT

grubu; PCT değeri 0,1 ng/ml altında ise bakteriyel etken olamayacağı ve kesinlikle antibiyotik tedavisine başlama yada devam etmekten uzaklaşılmasına, PCT 0,1-0,5 ng/ml arasında ise yine bakteriyel etken olmasından ve antibiyotik başlama ve devam etmeden uzaklaşılmasına, PCT 0,25 ng/ml ve üzerinde ise bakteriyel etken olabileceği bu nedenle antibiyotik başlanmasına gereklilik olmasına göre oluşturulmuştur. PCT düzeyleri antibiyotik başlanmayan tüm hastalarda 6-12. saatinde kontrol edilmiştir. Ayrıca PCT düzeyi yine 3,6 ve 8 günlerde de bakılmış ve algoritma doğrultusundaki değerleri gözönüne alarak antibiyotik tedavileri kesilmiştir. PCT grubundaki hastaların tedavi sürelerinin kontrol grubuna göre 2 gün kısa olduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle PCT grubundaki hastaların 7. günde PCT seviyelerinin tamamen gerilediği gösterilmiştir. PCT algoritması sayesinde standart tedavi olarak antibiyotik kullanım oranı % 15 den % 2,5'e gerileyebileceğinden bahsedilmiştir. Çalışmada ayrıca akciğer filminde infiltrasyona akut solunumsal semptomların eşlik ettiği hastalarda tekrarlanan ölçümlerde PCT düzeyi düşük saptanıyorsa takip edilmesi ya da antibiyotik tedavisinin erken kesilmesini ve diğer ayırıcı talarında yapılmasını önerilmiştir. Çalışmada, son rehberlerin tedavi süresini 7-10 gün kadar önerdiği ancak klinisyenlerin genellikle 10-14 güne tedaviyi tamamladığı ve uzun süreli antibiyotik alımının yan etkilerin oluşumuna yol açtığı da vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada PCT rehberliği ile antibiyotik tedavi süresinin ortalama 5 güne kısaltılabileceği ve diğer rehberlere oranla tedavi süresinin daha kısa sağlanabileceği söylenmiştir. Bu nedenle de mevcut rehberlerin 7-10 gün süreli tedavi önerisinin de güncelleştirilmesi gerekliliği belirtilmiştir. Werner ve arkadaşlarının¹⁰⁹ 2013'de ASYE' de antibiyotik tedavisine rehberlik için PCT kullanımının güvenilirliği ve etkililiğini araştırdığı çok merkezli çalışmasında, komplikasyon riskini artırmadan PCT algoritması ile antibiyotik kullanımını azaltmada etkililiği gösterilmiştir. Bu çalışmada da PCT 0,1 ng/ml altında ve PCT 0,1-0,25 ng/ml ise antibiyotik tedavisi verilmeyen grupta 6-24 saat içinde tekrar PCT ölçülmüştür. PCT 0,26-0,5 ng/ml ve 0,5 ng/ml ise antibiyotik tedavisi verilmiş 3, 5, 8.günlerde yine PCT düzeyleri kontrol edilmiştir. Çalışmada algoritma kullanılarak ASYE tedavi edildiğinde antibiyotik kullanım süresinin % 25 den % 20'a gerilediği ve ortalama 5 ile 7 gün olduğu gösterilmiştir. Tek bir PCT ölçümünün antibiyotik tedavisini % 41,6 azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda antibiyotik kullanım süresinin 1,2 gün kadar değişiklik gösterdiği,

bu farkın immun yetmezlikli hastaların çalışmaya alınmaması ve algoritma dışında tutulmasına bağlı olduğu açıklanmıştır. Yine çalışmada veriler ile uyumlu olan tek merkezli çalışmalara da yer verilmiş ve antibiyotik tedavisinin PCT algoritması doğrultusunda kullanılmasının güvenilirliği benzer bulunmuştur. PCT rehberliğinde antibiyotik kullanımının antibiyotik ilişkili yan etkileri belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Schuetz ve arkadaşlarının¹⁰⁵ antibiyotik tedavisi kararında, PCT algoritmasının kullanımına yönelik yaptığı randomize kontrollü çalışmasında 4467 hasta içeren 14 çalışmanın sistemik derlemesi yapılmıştır. Tıpkı Esposito¹⁰⁴, Werner¹⁰⁹, Long¹⁰⁸,un çalışmalarına benzer sonuçlar bulunmuş, benzer hedefler göz önüne alınmıştır. Schuetz¹⁰⁵ çalışmasında seri PCT ölçümleri ve aktivite kısıtlılığını incelerken, Burkhardt ve arkadaşları¹³⁸ tek bir PCT değeri ve belirgin sağlık problemi eşlik edip etmediğine bakmışlar ve her iki çalışmada antibiyotik tedavisi 14 günde tamamlanmış olduğunu göstermiştir. Çalışmada birçok farklı görüş ve sonuç tespit edilmiştir. İlk olarak, çok ağır pnömoni tanılı hastalarda PCT algoritmasını antibiyotik başlamak için değil de antibiyotik tedavisine devamlılık kararı açısından kullanılması gerektiği belirtilmiştir. İkinci sonuç, PCT seviyesinin azalması, antibiyotik tedavisinin bakteriyel enfeksiyonlara yeterli cevabının olduğunu göstermiştir. Üçüncü sonuç, bronşiyolit gibi tüm hafif tablolarda PCT değerinin antibiyotik reçete edilme gerekliliğine ışık tutabileceği vurgulanmıştır. Avrupada birçok çalışmada ASYE’de PCT rehberliğinde antibiyotik kullanımı davranış modeli olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda da bu amaçlar doğrultusunda hastalar toplandı. Literatürden farklı olarak PCT cut off değeri 0,5 ng/ml alındı; ve hastalar retrospektif olarak gruplandırıldı. Hastalarımızın 133 (% 68)’ünün antibiyotik tedavisi aldığı 62 (% 32)’si antibiyotik ile tedavi edilmediği saptandı. Antibiyotik tedavisi alan 60 (% 45) hastanın PCT değeri 0,5 ng/ml üzerindeydi. Çalışmamızda hastaların 3., 7. ve tedavi bitiminde tetkik edilen PCT seviyeleri sistemde varsa kayıt edildi; çünkü hastalar literatürenden farklı olarak retrospektif olarak toplandı. Yine dosyadaki verilere göre hastaların tedavi günleri not edildi. Çalışmamızda PCT düzeyi yüksek olan hastalarda antibiyotik kesilme süresi diğer antibiyotik alan grupla karşılaştırıldığında, tedavi süresinin daha uzun olduğu gösterildi. A grubundaki hastalarda tedavi süresi 10± 3 gün iken B grubundaki hastaların tedavi süreleri ortalama 10± 4 gün olarak saptandı. Bu veriler literatürle uyumlu değildi. Çalışmamızda C grubundaki hastaların antibiyotik kullanımı yokken destekleyici tedaviler ile klinik

düzelmesi ortalama $3,18 \pm 1$ gün olarak bulundu. A grubundaki hastalarda 3.günde, B grubundaki hastalarda tedavi bitiminde prokalsitonin düzeylerinin gerilediği gözlemlendi. Bazı hastaların standart algoritmalar doğrultusunda tedavilerinin yapıldığı ve tedavilerinin 7-10 güne tamamlandığı görüldü. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çıkan sonuçlar birbiriyle ve literatürle uyumlu bulunmadı. Bu durum tanı ve tedavi algoritmalarının olmaması, her hekimin değerlendirmesinin farklı olmasıyla açıklanabilir ve düzeltilmesi gereken bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

ASYE etiolojisinde bakteriyel ya da viral etkenlerin yanı sıra bakteri ve viral veya birden fazla viral etkenin de rol oynadığı gösterilmiştir. Michelow ve arkadaşlarının³⁰ yaptıkları çalışmada % 34 oranında bakteriyel, % 16 oranında tek viral, % 23 oranında bakteri ve viral, % 3 oranında karma viral, % 3 oranında karma bakteriyel etken saptanmış ve % 21 oranında da etken patojen gösterilememiştir. Başka bir çalışmada ise RSV + HRV, RSV +HMPV, HBoV + İNF, hMPV + İNF+RSV gibi birden fazla viral etken % 56 oranında tespit edilmiştir^{117,118}. ASYE tanısı ile hastaneye yatırılan çocukların dahil edildiği çalışmalarda etiyojik etkenlerin tespit edilmesi için farklı yöntemler kullanılmıştır, bu yüzden etiyojik etkenlerin insidansı farklı oranlarda bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde 1989'dan itibaren yapılan, 100'den daha fazla ASYE'li çocuğun dahil edildiği ve en az 12 ay süren farklı çalışmalarda pnömokok insidansı % 16-44, mikoplazma enfeksiyonu insidansı % 2-16, klamidya enfeksiyon insidansı % 0-9 bildirilirken miks enfeksiyon insidansı % 8-51 olup bunlardan viral-viral enfeksiyon % 0-14, viral bakteriyel enfeksiyon % 4-30, bakteriyel-bakteriyel enfeksiyon % 1-14 olarak bildirilmiştir¹¹⁹⁻¹²¹. Gelişmekte olan ülkelerden Güney Afrika'da ise yaşları 2 ay ile 60 ay arasındaki 1215 ASYE'li çocuğu kapsayan çalışmada en yaygın izole edilen bakteriler S. pnömonia (% 10.1), H.influenza tip b (% 5.3) ve S. aureus (% 2.5) iken virüslardan % 30 ile RSV % 40 ile hMPV en sık oranda tespit edilmiştir¹²². İsviçre'de 2009 yılında ASYE sebebiyle yatırılarak tedavi edilen çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada 99 hastanın % 53'ünde bakteri, % 67'sinde viral etken, %33'ünde miks enfeksiyon olmak üzere hastaların toplam % 86'sında etken tespit edilirken hastaların % 14'ünde etken tespit edilememiştir. Aynı çalışmada S. pnömonia hastaların % 46'sında saptanmıştır. Viral etkenlerden sıklık sırasına göre rinovirüs % 20, influenza A ve B % 14, PIV 1-3 % 13, hMPV % 13 ve RSV % 13 oranlarında saptanmıştır⁹³. Amerika'dan

Michelow ve ark.⁶ tarafından 2004 yılında bildirilen çalışmaya göre yaş aralığı 2 ay-17 yaş aralığındaki ASYE sebebiyle yatırılarak takip edilen 144 hastanın toplam % 79'unda etken tespit edilmiş olup bakteri % 60, virüs % 45, miks bakteriyel-viral enfeksiyon % 23'ünde tespit edilmiştir. Bu çalışmada bakterilerden en sık % 17 oranında H.influenza , % 14,4 oranında S.pnömonia tespit edilmiştir, ayrıca RSV A, B, RV, PIV 1-3 en sık tespit edilen virüsler olup sırasıyla % 21, % 10,8, % 15,9 , % 4,6 oranlarında bulunmuştur. Mahony¹²³ 2008 yılında moleküler yöntemlerin kullanıldığı çalışmaları içeren analizinde, solunum yolu viral etkenlerin prevalansını sırasıyla influenza A ve B % 6-40, PIV % 15-30, RSV % 10-30, adenovirüs % 2-4 ve hMPV % 1.5-30 oranlarında bildirmiştir. Laundry ve ark.¹²⁴ 2003 yılında İngiltere'de yaş aralığı 2 hafta ile 4.8 yıl olan ASYE'li 51 hasta üzerinde yaptıkları 6 aylık prospektif bir çalışmada % 49 oranında etiyolojik etken tespit etmişler, hastaların % 43'ünde viral etken saptarken tüm vakaların % 18'inde RSV, % 16'sında influenza A, % 6'sında PIV ve % 6'sında adenovirüs saptamışlar. Bonzel ve ark.¹²⁵ tarafından 2008 yılında Almanya'dan 254 akut ASYE'li yaş aralığı 14 gün ile 16.5 yıl arasında olan çocuk üzerinde yapılan, RT-PCR yönteminin kullanıldığı 10 aylık prospektif bir çalışmada viral etkenlerden RSV % 44.1, insan bocavirüs % 19.3, rinovirüs % 6.7 oranlarında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada viral koenfeksiyon ise hastaların % 33'ünde bildirilmiştir. Finlandiya'dan Juven ve ark.²⁷ tarafından 2000 yılında ASYE'li 254 çocuk üzerinde yapılan üç yıllık, serolojik yöntemlerin kullanıldığı prospektif bir çalışmada hastaların % 85'inde etiyolojik etken tespit edilmiş olup bunların % 53'ünde bakteri, % 62'sinde viral etken, % 30'unda viral-bakteriyel koenfeksiyon tespit edilmiştir. S. pnömonia % 37, RSV % 29 ve rinovirüs % 24 ve PIV % 10 oranlarında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada iki yaşından küçük ve büyük hastalar kıyaslandığında viral enfeksiyonlar iki yaşından küçük çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. Japonya'da Tajima ve ark.¹²⁶ tarafından 2006 yılında ASYE'li yaş aralığı 1 ay ile 13 yıl olan 157 çocuk üzerinde yapılan, bir yıllık prospektif bir çalışmada etiyolojik etken % 80,3 oranında tespit edilmiş olup tek başına viral enfeksiyon % 17,8, tek başına bakteriyel enfeksiyon % 26,8, miks viral-bakteriyel enfeksiyon % 17,8, mikoplazma enfeksiyonu % 17,2 oranlarında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada RSV % 17,8, influenza A % 7,6, PIV 3 % 5,1, adenovirüs % 5,1 oranlarında tespit edilmiş. En sık tespit edilen bakteriyel etken S.pnömonia olmuştur. Brezilya'dan Nascimento-Carvalho ve ark.¹²⁷ tarafından

2008 yılında beş yaş altındaki ASYE'li 184 çocuk üzerinde yapılan serolojik ve PCR yöntemlerinin kullanıldığı 20 aylık prospektif bir çalışmada % 78 oranında etken tespit edilmiştir. Viral etken % 60, bakteriyel etken % 42, miks bakteriyel-viral enfeksiyon % 28 oranlarında tespit edilmiştir. Virüslardan rinovirüs % 21, PIV % 17, RSV % 15, influenza A ve B % 9, adenovirüs % 3 oranlarında saptanmış. İki yaşından küçük ve büyük olan hastalar kıyaslandığında viral ya da bakteriyel enfeksiyon sıklığı bakımından her iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İspanya'dan Cilla ve ark.¹²⁸ tarafından 2008 yılında üç yaşından küçük ASYE'li 315 çocuk üzerinde yapılan moleküler ve immüno kromatografik yöntemlerin kullanıldığı, iki yıllık prospektif bir çalışmada % 66,9 oranında en az bir virüs, % 27'sinde ise aynı anda iki ya da daha fazla virüs tespit edilmiş. Aynı çalışmada en sık tespit edilen virüsler sırasıyla RSV, insan bocavirüs, hMPV ve PIV idi. Aynı çalışmada viral koenfeksiyon bir yaşından küçük çocuklarda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Bu çalışma viral koenfeksiyonu olan hastalarda hastaneye yatış sıklığı daha fazla olduğundan, tek viral enfeksiyonu olan hastalara göre viral koenfeksiyonlu hastaların daha ciddi olduğunu göstermiştir. Meksika'dan Noyola ve ark.¹²⁹ tarafından 2004 yılında 15 yaşından küçük ASYE'li 285 çocuk üzerinde yapılan sekiz aylık prospektif bir çalışmada % 47,2 oranında viral etken tespit edilmiştir. Virkki ve ark.¹³⁰ tarafından Finlandiya'da yaş aralığı 0.1 ile 15.6 yıl olan ASYE'li çocuklar üzerinde yapılan çalışmada % 84 oranında etken tespit edilmiştir. Bakteri % 20, viral enfeksiyon % 33, miks viral-bakteriyel etken % 31 oranlarında bulunmuş. Etkenlerden S.pnömonia % 37, RSV % 31, rinovirüs % 18, adenovirüs % 9, PIV 1-3 % 8, tiplendirilmeyen H.influenza % 8, M. pnömonia %5, K. pnömonia % 2, influenza A ve B % 2 oranlarında bildirilmiştir. Wolf ve ark.¹³¹ tarafından beş yaşından küçük 1296 çocuk üzerinde yapılan, dört yıllık prospektif bir çalışmada RSV % 23,1, hMPV % 8,3, adenovirüs % 3,4, influenza A % 2,9 ve PIV % 2,9 oranlarında tespit edilmiştir. Ülkemizde ASYE'li çocuklarda bakteri ve/veya viral etkenlerin insidansı ile ilgili yapılmış çalışma çok azdır. 1991 yılında İstanbul'da Yılmaz ve ark.nın¹³² yaptıkları çalışmada çocuklardan alınan 176 nazofarinks aspirasyon sıvısının 23'ünde (% 13) indirekt immünfloresan ile virüs saptanmış olup % 11 RSV, % 1 influenza A ve % 0,6 adenovirüs saptanmıştır. Ankara'da Tanır ve ark.¹³³ 2000 yılında ASYE'li iki yaşından küçük 81 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada nazofaringeal aspiratta enzim immüno assay ile RSV antijeninin ve serumda enzim immüno assay ile RSV IgM

antikorunun saptanması yöntemlerini kullanmış ve hastaların 36'sı (% 44.4) RSV enfeksiyonu tanısı almıştır. Bizim çalışmamızda çocukluk çağı ASYE'de hMPV literatürdeki kadar sık saptanmazken, diğer sonuçlarımız literatüre benzer bulundu. Çalışmamızda literatürlere benzer olarak A grubundaki 17 (% 28,3) hastada viral etken, 8 (% 13,3) hastada bakteriyel etken, 7 (% 11,7) hastada miks viral ve bakteriyel etken; B grubundaki 24 (% 32,9) hastada viral etken, 11 (% 15,1) hastada bakteriyel etken, 14 (% 19,2) hastada miks viral ve bakteri etken; C grubundaki 14 (% 22,6) hastada viral etken, 5 (% 8,1) hastada bakteriyel etken, 14 (% 22,6) hastada miks viral ve bakteriyel etken birlikteliği gösterildi. Prokalsitonin düzeyi yüksek olup antibiyotik alan grupta bakteriyel etkenin daha çok olmasını beklerken tüm gruplarda viral etkenler daha sık olarak izole edildi. Hastalarımızın % 58,9'unda viral etken, bunlar arasında en sık RSV, RV, PIV 3 saptanırken; bakteriyel etken gösterilen % 35,3 hastada sıklık sırasıyla H. İnfluenza, S. Pnömonia ve K. Pnömonia saptandı. Çalışmamızda literatürlerde saptanmayan viral etkenlerden CoV 3 (% 1,5) hastada, bakteriyel etkenlerden B. Pertusis 2 (% 1) hastada, Legionella ve Mikoplazma 1 (% 0,5) hastada tespit edildi. Çalışmamıza alınan örnekler uygun koşullarda saklanmış olsa da RSV enfeksiyonu literatürde bildirilen orandan daha düşük çıktı ve nedenini açıklayamadık. PIV insidansı literatürde bildirilen verilerle uyumlu iken adenovirüs insidansı ise literatürde bildirildiğinden daha az olarak saptandı. Bakteriyel etkenlerin saptanmasında PCR yöntemi çok kullanılan bir yöntem değildir. Bizim çalışmamızın eksiklerinden bir tanesi de PCR yönteminin, bakteriyel kültür ve serolojik testlerle desteklenmemiş olmasıdır.

Akut faz reaktanlarının ASYE'nin etiolojisinde ya da şiddetini değerlendirmesinde rolünü inceleyen pek çok araştırma yapılmıştır ¹³⁴⁻¹³⁶. Bu çalışmalarda prokalsitonin, CRP, lökosit sayısı tek başına ya da kombinasyon şeklinde değerlendirilmiştir. Korppi ⁴⁸ ve arkadaşlarının ¹³⁷ yaptığı bir çalışmada lökosit sayısı, sedimantasyon, prokalsitonin seviyesi ve akciğer grafi bulgularının pnömokokal ile viral etiyojyiyi ayırmada üstünlüğü araştırdıklarında; CRP > 80 mg/L lökosit > 17000 PCT > 0.8 ng/ml ESR > 63mm/saat birlikteliği pnömone etkeni olarak pnömokok öngörme özgüllüğü % 61, spesifikliğı % 65 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda da lenfosit sayısı ile viral etken saptanma arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak bizim çalışmamızda her grupta viral etken saptanma yüzdesi özellikle RSV saptanması nedeni

ile gruplar arasında viral bakteriyel değerlendirme açısından anlamlı değerlendirme yapılamamasına neden olmuştur.

ASYE etiyolojisinde rol olan solunum yolu virüslerinin çeşitliliği hastaneye ASYE tanısıyla yatırılan çocukların diğerlerinden izolasyonunun sağlanması ve diğer çocuklarda nozokomiyal viral ASYE'nin önlenmesini gerektirmektedir. Son alışmalar göstermiştir ki özellikle beş yaş altında geçirilen ASYE'nin astım gelişimine eğilimi arttırmaktadır ¹¹⁹. Tüm bunları göz önüne alırsak günümüzde hastanede aynı tanılarla hastaların birlikte yatırılması “kohortlanması” ya da koğuş sisteminden uzaklaşılmasını gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmamız retrospektif olması, belli algoritmalar kullanılmamış olması nedeniyle beklenenden farklı sonuçların da ortaya çıkmasına neden olmuştur. Daha iyi sonuçlar alınması için ASYE tanısı ile yatan tüm hastaların tedavi öncesinde prokalsitonin düzeyi çalışılmalı, cut off değer belirlenmeli ve yeniden değerlendirme günleri belirlenmelidir. Türk Toraks Derneği rehberlerine göre tanı ve tedavinin yönlendirileceği daha iyi planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

ASYE tanı ve tedavisinde rehberlerin algoritmalarının kullanımının yaygınlaştırılması ve sadece çocuk enfeksiyon/ocuk yoğun bakım uzmanlarına değil tüm ocuk doktorlarına mümkün olan her toplantıda öneminin anlatılmasını gerektirmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ocak 2011 – Aralık 2014 dönemi arasında, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne ASYE tanısı ile yatırılan yada ayaktan takip ve tedavi edilen çocuklarda klinik, fizik muayene, radyolojik bulgularının yanında etiyolojinin araştırılması, klinik durumlarının değerlendirilmesi, prokalsitoninin algoritması eşliğinde antibiyotik kullanımı ve hastaların tedavi sürelerinin değerlendirildiği çalışmamızda;

- 1) ASYE tanısı ile takip edilen hastaların en sık ilk 5 yaşta başvurduğu ve hastaların ağırlıklı olarak erkek olduğu saptandı.
- 2) ASYE'da sık görülen şikayetler sırası ile öksürük, ateş, hırıltılı solunum, huzursuzluk, solunum sıkıntısı, burun akıntısı, iştahsızlık, kusmaydı.
- 3) Tüm gruplar arasında solunum bulguları değerlendirildi. En sık % 66 oranında ral duyuldu. ASYE fizik muayene bulgularına bakıldığında PCT değeri yüksek olan grupta ağırlıklı olarak ral duyulurken; PCT değeri düşük olan grupta ronküs saptanması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.
- 4) Çalışmamızda takipne sıklığı literatürle uyumlu iken ral sıklığı literatürde belirtilenden daha sık olduğu görüldü.
- 5) ASYE grafî bulgularında PCT değeri yüksek olan grupta lobar tutulum olması, PCT değeri düşük olan grupta ağırlıklı olarak havalanma artışı olması istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Ancak çalışmada literatürlere uyumlu olarak radyolojik tetkiklerin klinisyenlere spesifik ayırıcı tanı saptamada yardımcı olmadığı gösterildi.
- 6) ASYE etiyolojide daha çok viral etkenlerin önplanda olduğu saptandı. Literatürle uyumlu olarak RSV'nin daha sık rastlanan viral etken olduğu görüldü. Bakteriyel olarak en sık gösterilen etkenler ise S.pneumonia ve H.influenza idi. Ayrıca literatürle uyumlu olarak hastalarda virüs ve bakterinin miks olarak ASYE'de etken olabileceği gösterildi.
- 7) Hastaların antibiyotik tedavilerinin literatürlere uygun olarak PCT seviyesi doğrultusunda verildiği gözlemlendi. Tedavi süreleri literatürle örtüşmedi. Bu da çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeniyle olduğu düşünüldü.

Ancak yine de PCT seviyesinde düşme ile hastaların antibiyotik tedavilerinin kesildiği görüldü.

- 8) Çalışmamızda kontrol grubu olmaması, hastaların dosyalarının retrospektif olarak bakılması nedeni ile yeterli veri toplanamadı. Bu konuda daha sağlıklı veriler elde edilebilmesi için prokalsitonin düzeyinin takibin 3. ve 7.günlerde de bakıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 9) Hastaların fizik muayenede iyileşme günlerine bakıldığında PCT değeri yüksek olan grupta bu süre daha uzun iken; PCT değeri düşük olan grupta daha kısa olduğu gözlemlendi.

Sonuçlar ve literatürler doğrultusunda bakteriyel etkene bağlı oluşan ASYE’de hastalık başlangıcından sonraki dört saat içinde antibiyotik başlandığında mortalitenin azalmakta olduğunu; ancak bakteriyel kaynaklı olmayan ASYE’de ise gereksiz antibiyotik kullanımı antibiyotik direncinin artmasına ve yan etkilerin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir.

Prokalsitonin rehberliğinde antibiyotik kullanımı hem gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmaya hem de antibiyotiklere bağlı oluşan yan etki ve direnç gelişimini önlemeye yardımcı olacaktır. PCT algoritması ile tedavi süresinin standart tedavilere nazaran daha kısa olacağı saptanmıştır. Ayrıca antibiyotik tedavi süresinin kısalması ve antibiyotik kullanımının azalması ile tedavi maliyetlerinde de belirgin bir azalma sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1 Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112: 4-12.
- 2 McIntosh K, Harper M. Lower Respiratory Tract Infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2012: 231-252.
- 3 T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu Aralık 2000: 103-185
- 4 Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Ankara: Türkiye 2004: 136-139.
- 5 Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 569-584.
- 6 Michelow IC. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
- 7 Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 895-903
- 8 Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147-1152.
- 9 Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, et al. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006; 368: 1048-1050.
- 10 WHO. *The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival, growth and development*. Geneva: World Health Organization 2005; 127-143.

- 11 Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, et al. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest* 2008; 118: 1291- 1300
- 12 Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N ve ark. Türk Toraks Derneği Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Turk Toraks Der* 2009; 10: 1-7
- 13 Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F ve ark. Türk Toraks Derneği Çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Turk Toraks Der* 2009; 10: 1- 24
- 14 British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2011; 26 (Suppl 2):1-23.
- 15 Bradley SJ, 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. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (7): 617-630 doi:10.1093/cid/cir625.
- 16 American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793.
- 17 McIntosh K, Harper M. Acute uncomplicated pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2003: 219-225.
- 18 Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician* 2004; 70: 899-908.
- 19 McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002; 346: 429- 437.
- 20 Stein RT, Marostica PJC. Community-acquired pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 136-137.

- 21 Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 20.01.2012.
- 22 Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004: 273-284.
- 23 Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatrics Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004: 260-73.
- 24 Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 4-7.
- 25 Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF (Eds). *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 2006: 423-432.
- 26 Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: a numbrrella review. *Evid-Based Child Health I* 2006: 939-947.
- 27 Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293–298.
- 28 Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 25-32.
- 29 Murphy TF, Henderson FW, Clyde WA Jr, et al. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 12-21
- 30 Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
- 31 Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1432-35.

- 32 Influenza and other respiratory viruses under surveillance, 2010-2012. Ulasim: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_flu.asp Subat 2013.
- 33 Kesson AM. Respiratory Virus Infection. *Paediatr Resp Rev* 2007; 8: 240-248.
- 34 Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 101-109
- 35 Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 26335 (8700): 1259-1261.
- 36 Aherne W, Bird T, Court SD, et al. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23: 7-18.
- 37 Anderson VM, Turner T. Histopathology of childhood pneumonia in developing countries. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 6): S470-476.
- 38 Donnelly LF. Practical issues concerning imaging of pulmonary infection in children. *J Thoracic Imaging* 2001; 16: 238-250.
- 39 Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279: 308-313
- 40 Bachur R, Perr H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 166-173.
- 41 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 age Guideline 14, pages 1-16, 2005. Nisan 2012.
- 42 World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. In: practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva, 1995. https://apps.who.int/chd/publications/ari/mgt_ari/ws28095m.htm, 17.12.2011.

- 43 WHO Program for Control of Acute Respiratory Infections. Acute respiratory infections in children. Case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. WHO: Geneva, Switzerland. Bulletin of World Health Organization 1996; 74: 501-507.
- 44 Davies HD, Wang EE, Manson D, et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15, 600-604
- 45 Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598e602.
- 46 Hickey RW, Bowman MJ, Smith GA. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 721-725
- 47 Mulholland EK, Simoes EA, Costales MO, McGrath EJ, Manalac EM, Gove S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 77-81.
- 48 Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004;46: 545-550.
- 49 Mahdi SA, Klugman KP and the Pneumococcal Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10: 811-813.
- 50 Pavao P. Serum markers in community acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2008, 21: 157-162.
- 51 Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ Jr, Faist E, Reinhart K. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31:1560-1567.

- 52 Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 398-404,
- 53 Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196 -200.
- 54 Meisner M. Procalcitonin - a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition (Thieme, Stuttgart, New York),2000.
- 55 Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, molecular biology, and actions. *Principles of Bone Biology*. Academic Press Inc.1996;1: 471-4.
- 56 Ortatatlı M, Özgüven V, Sengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; 4: 151-155.
- 57 Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orth J* 2002; 15: 13-6.
- 58 Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
- 59 Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15: 74-80.
- 60 Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15: 81-8.
- 61 Kono T, Otsuka M, Ito M et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9
- 62 Valmari P. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in meningitis: Magnitude of the response related to bacterial species. *Infection* 1984; 12: 328-30.

- 63 Thomas NG. Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice. *Br J Hosp Med* 1997; 58: 521-3.
- 64 Oczenski W, Fitzgerald RD and Swarcz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *European Journal of Anesthesiology* 1998; 15: 202-209.
- 65 Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9.
- 66 Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
- 67 Oberhoffer M, Waheedullah K, Meier-Heliman A, Bagel D, Fabbinder J, Reinhard K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. *CritCare Med* 1999; 27 (9):1814-18.
- 68 Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49 (1): 57-S61.
- 69 Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-35.
- 70 Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-688.
- 71 Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172-2176.
- 72 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.

- 73 Nylen ES, Whang KT, Strider RH Jri, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive toprocalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1010
- 74 Ortatatlı M, Dizer U, Beker C, Özgüven V. Ciddi bakteriyel infeksiyonların tanıve takibinde prokalsitonin, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2006; 7 (1): 23-30.
- 75 Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.
- 76 World Health Organization. Therapy for acute respiratory infections in young children in developing countries. WHO 1993. erisim:<http://www.who.int/chd/publications/ari/ooxygen.htm>. Subat 2013
- 77 Kumar RM, Kabra SK, Singh M. Efficacy and acceptability of different modes of oxygen administration in children: implications for a community hospital. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 47-49.
- 78 Dhawan A, Narang A, Singhi S. Hyponatraemia and the inappropriate ADH syndrome in pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12: 455-462
- 79 Brooks WA, Yunus M, Santosham M, et al. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1683-1688
- 80 Hall CB, Powell KR, Schanbel KC, et al. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1998; 113: 266-271
- 81 Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al, Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-133.
- 82 Kirstiansson S, Lodrup CKC, Wennergren G, et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-654.

- 83 Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomised trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1996; 126: 1004-1007.
- 84 Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 27-35.
- 85 Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs. salbuterol in the ED treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 113-118.
- 86 Van de Pol AC, Wolfs TF, Jansen NJ, van Loon AM, Rossen JW. Diagnostic value of real-time polymerase chain reaction to detect viruses in young children admitted to the paediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection. *Crit Care* 2006;10:R61.
- 87 Moustaki M, Nicolaidou P, Stefos E, Vlachou V, Patsouri P, Fretzayas A. Is there an association between wheezing and pneumonia? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(1):47
- 88 Cardoso MR, Cousens SN, de Góes Siqueira LF, Alves FM, D'Angelo LA. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in young children? *BMC Public Health* 2004;4: 19.
- 89 Nascimento-Carvalho CM, Rocha H, Benguigui Y. Effects of socio economic status on presentation with acute lower respiratory tract disease in children in Salvador, Northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol* 2002;33: 244-8.
- 90 Juvén T, Ruuskanen O, Mertsola J. Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children. *Scand J Prim Health Care* 2003;21: 52-6.
- 91 Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;97: 943-7.

- 92 Giménez Sánchez F, Sánchez Marenco A, Battles Garrido JM, López Soler JA, Sánchez-Solís Querol M. Clinicoepidemiological characteristics of community acquired pneumonia in children aged less than 6 years old. *An Pediatr (Barc)*2007;66: 578-84.
- 93 Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168:1429-36.
- 94 Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Munoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*.2000;82: 415.
- 95 Berman S, Simoes EA. Respiratory rate and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1991;66: 81-4.
- 96 Taylor JA, Beccaro MD, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:2837.
- 97 Grossman LK, Caplan SE. Clinical, laboratory, and radiological information in the diagnosis of pneumonia in children. *Ann Emerg Med* 1988;17: 43-6.
- 98 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* 1986;15: 792-6.
- 99 Bilkis MD, Gorgal N, Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC, et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care* 2010;26: 399-405.
- 100 Chisti MJ, Tebruegge M, La Vincente S, Graham SM, Duke T. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries - mortality risk, aetiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. *Trop Med Int Health* 2009;14: 1173-89.

- 101 March M, Sant'Anna CC. Signs and symptoms indicative of community-acquired pneumonia in infants under six months. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 150-5
- 102 Klig JE. Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 71-76
- 103 Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002; 57(5):438-41.
- 104 Esposito S, Tagliabue C, Piccioli Irene, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia, *Respiratory Medicine* 2011; 105:1939-1945
- 105 Schuetz P, MD, MPH; Chiappa V, MD, et al. Procalcitonin algorithms for antibiolytic therapy decisions, *Arch Intern Med/Vol 171 (No:15)*, Aug 2011; 8: 22
- 106 Michael S. Niederman, Biological Markers to determine Eligibility in trials for community-acquired pneumonia: A focus on procalcitonin, *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47: S127-32
- 107 Vugt Saskia, Broekhuizen Berna, et al. Use of serum c reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study, *BMJ* 2013; 346: f2450
- 108 Long W, Deng X, Zhang Y, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiolytic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia, *Respirology* 2011; 16: 819-824
- 109 Albrich Werner C, Dusemund F, et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in 'Real Life', *Arch Intern Med/Vol 172 (No:9)*, 2012
- 110 Peter Berg, Lindhardt B, The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia-a systemic review, *DMJ*,2012

- 111 Nagata K, Tomii K, et al. Serum procalcitonin is a valuable diagnostic marker in acute exacerbation of interstitial pneumonia, *Respirology* 2013;18: 439-446
- 112 F Moulin, J Raymond, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia, *Arch Dis Child* 2001; 84: 332-336
- 113 Lopez A, Cubells C, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of multicenter study and utility of rapid qualitative test for this marker, *Pediatr Infect Dis J*,2003;22: 895-903
- 114 Ahmed E, Rania S. Swelem, et al. Etiological and prognostic values of procalcitonin in hospital-acquired pneumonia, *The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis*,2014;63: 201-206
- 115 Richard Pierce, Michael T. Bigham, et al, Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2014,26: 292-298
- 116 Liliana Simon, et al. Serum procalcitonin and CRP levels as markers of bacterial infection: A systemic review and meta analysis *CID* 2004; 39: 206-215
- 117 Silva ER, Pitrez PM, Arruda E, et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 41.
- 118 García-García ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 458-464.
- 119 Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17: 986-91.
- 120 Claesson BA, Trollfors B, Brodin I, Granström M, Henrichsen J, Jodal U, et al. Etiology of community acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 856-62.

- 121 Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M, Halonen P, et al. Aetiology of community- acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993;152: 24-30.
- 122 Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, van Niekerk N, Cutland C, Klugman KP. Seasonality, incidence, and repeat human metapneumovirus lower respiratory tract infections in an area with a high prevalence of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 693-9.
- 123 Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev* 2008;21: 716-47.
- 124 Laundry M, Ajayi-Obe E, Hawrami K, Aitken C, Breuer J, Booy R. Influenza A community-acquired pneumonia in East London infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S223-7.
- 125 Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 589-94.
- 126 Tajima T, Nakayama E, Kondo Y, Hirai F, Ito H, Iitsuka T, et al. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother* 2006;12: 372-9.
- 127 Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 939-41.
- 128 Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008;80: 1843-9.

- 129 Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martínez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 118-23.
- 130 Virkki R, Juven T, Mertsola J, Ruuskanen O. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2005;40: 223-7.
- 131 Wolf DG, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Bar-Ziv J, Dagan R. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 2010;156:115-20.
- 132 Yılmaz G, Bozkaya E, Türkoğlu S, Badur S, Çetin ET, Salman N, ve ark. Çeşitli Viral Etkenlerin Nazofarinks Aspirasyon Sıvısında İndirekt İmmunofluoresans Yöntemi ile Saptanması. *Klimik Derg* 1991;4: 74-6.
- 133 Tanır G, Doğru Ü, Uzunali Ö, Akar N. Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Bulguları Olan Bebeklerde “Respiratory Syncytial Virus” (RSV) Enfeksiyonlarının Sıklığı ve Klinik Özellikleri. *T Klin Pediatri* 2000;9: 93-7.
- 134 Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary health care settings. *Pediatr Pulm* 2003;35: 56-61.
- 135 Michelow IC, Katz K, McCracken GH, et al. Systemic cytokine profile in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulm* 2007; 42: 640-5.
- 136 Don M, Valent F, Korppi M, et al. Differentiation of bacterial and viral community acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009; 51: 91-6.
- 137 Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community acquired pneumonia in children. Version 15.2 erişim: [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Nisan 2012.
- 138 Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al procalcitonin guidance and reductions of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2010; 36(3):601-607

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı