

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

**PNÖMONİ TANILI HASTALARDA TNF- $\alpha$ , IL-33, IL-36 $\alpha$   
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem UĞUR

DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ

ŞANLIURFA

2020

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

**PNÖMONİ TANILI HASTALARDA TNF- $\alpha$ , IL-33, IL-36 $\alpha$   
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Özlem UĞUR

DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 21.11.2018 tarih,  
18251 protokol numarası ile desteklenmiştir/~~desteklenmemiştir.~~

ŞANLIURFA

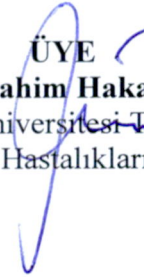
2020

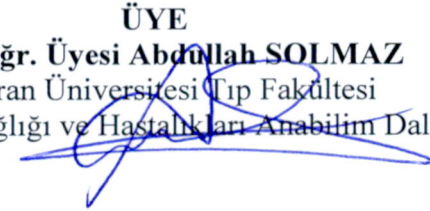
T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Özlem UĞUR'un hazırladığı "Pnömoni Tanılı Hastalarda TNF-a, IL-33, IL-36a Düzeyinin İncelenmesi" başlıklı çalışması 20/03/2020 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

  
**BAŞKAN**  
**Doç. Dr. Doğan KÖSE**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

  
**ÜYE**  
**Doç. Dr. İbrahim Hakan BUCAK**  
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

  
**ÜYE**  
**Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 26/03/2020 tarih ve 2020/14/7 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
**Prof. Dr. Mustafa DENİZ**  
Dekan Vekili  
**ONAY**  
26/03/2020  
**DEKAN**

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Dr. Öğr. Üys. Abdullah Solmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Çalık, Prof. Dr. M.Emin Boleken, Doç. Dr. Doğan Köse, Dr. Öğr. Üys. Ahmet Güzelççek, Dr. Öğr. Üys. Hüseyin Gümüş, Dr. Öğr. Üys. Halil Kazanasmaz, Dr. Öğr. Üys. Nurgül Ataş, Dr. Öğr. Üys. Özkan İlhan, Dr. Öğr. Üys. Meryem Karaca, Uzm. Dr. Meltem Bor, Uzm. Dr. Abit Demir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocam Doç. Dr. İsmail Koyuncu ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya ABD çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline, uzaklarda olsa da bir telefonla mesafeleri aştığım biricik cerrahım Dr. Fadime Kutluk'a, asistanlık sürecim boyunca bana sabır gösterdiği ve bana kattıkları için Dr. Ahmet Beytekin'e, manevi desteği için Dr. Müge Selin Çelik'e ayrıca teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim canım eniştem Prof. Dr. Mehmet Soydan ve canım teyzem Ecz. Fatma Soydan'a,

Bana bakan, beni büyüten, çocuk doktoru olmam için yıllarca dualarını benden esirgemeyen benim bitanem, güzeller güzeli yeşil gözlü canım anneanneme,

Varlığını hep yanımda hissettiğim, canımın içi güzel annem, ilk kahramanım canım babam ve hayatımdaki en büyük destekçim canım kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Özlem UĞUR**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pnömoni Tanısı	2
2.2. Pediatrik Pnömoni Etiyolojisi	5
2.2.1. Deneysel Tedavi Kılavuzu	7
2.2.1.1. Bireysel Vaka Yönetimine Yön Veren Tanısal Testler	8
2.2.1.2. Solunum Virüsleri ve Çoklu Etiyolojiye Sahip Pnömoni	8
2.2.1.3. Pnömoni ve Akciğer Enfeksiyonları	9
2.3. Pnömoni Patofizyolojisi ve Bağışıklık	11
2.3.1. Hipoksi	12
2.3.2. A Vitamini ve Çinko Takviyesi	13
2.3.3. Doğuştan Bağışıklık	14
2.4. Aşılama Yoluyla Pnömoniyi Önleme	15
2.4.1. Hib ve Pnömomoklara Karşı Konjuge Aşılar	15
2.4.2. Pnömomokok Pnömonisine Karşı Diğer Aşılar	17
2.4.3. RSV ile Enfeksiyonun Neden Olduğu Pnömoni ve Bronşiyolite Karşı Aşılama	18
2.5. Pnömoni Vakalarının Yönetimi	19
2.6. İnterlökin-33	21
2.7. İnterlökin-36 $\alpha$	22
2.8. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- $\alpha$ )	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	43

6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	66
<b>Ek-1:</b> Etik Kurul Kararı	66
<b>Ek-2:</b> Turnitin Orjinalik Raporu	67



<b>Tablo-1:</b> Toplum kökenli pnömonide yaşa göre etkenler	6
<b>Tablo-2:</b> Çocukluk çağı TKP'lerinin nedenleri	6
<b>Tablo-3:</b> Hasta grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları	27
<b>Tablo-4:</b> Kontrol grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları	28
<b>Tablo-5:</b> Hastaların laboratuvar sonuçlarının korelasyon analizine göre dağılımı	29
<b>Tablo-6:</b> TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımları	39
<b>Tablo-7:</b> TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın Bonferroni testine göre dağılımları	41
<b>Tablo-8:</b> TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın hasta ve kontrol gruplarının korelasyon analizine göre Dağılımı	42

<b>Şekil-1:</b> Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda şiddetli pnömoni etyolojisi	10
<b>Şekil-2:</b> Bakteriyel ve viral patojenlere karşı TLR ve sitokin yanıtı	15
<b>Şekil-3:</b> WBC ile Nötrofil arasındaki korelasyon eğrisi	30
<b>Şekil-4:</b> WBC ile Lenfosit arasındaki korelasyon eğrisi	30
<b>Şekil-5:</b> WBC ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi	31
<b>Şekil-6:</b> WBC ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi	31
<b>Şekil-7:</b> WBC ile RDW arasındaki korelasyon eğrisi	32
<b>Şekil-8:</b> WBC ile Nötrofil, Nötrofil%, Lenfosit Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi	32
<b>Şekil-9:</b> Nötrofil ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi	33
<b>Şekil-10:</b> Nötrofil ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi	33
<b>Şekil-11:</b> Nötrofil ile RDW arasındaki korelasyon eğrisi	34
<b>Şekil-12:</b> Nötrofil ile Nötrofil%, Lenfosit% ve RDW arasındaki korelasyon eğrisi	34
<b>Şekil-13:</b> Lenfosit ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi	35
<b>Şekil-14:</b> Lenfosit ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi	35
<b>Şekil-15:</b> Lenfosit ile Lenfosit% ve Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi	36
<b>Şekil-16:</b> Lenfosit% ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi	36
<b>Şekil-17:</b> Nötrofil% ile CRP arasındaki korelasyon eğrisi	37
<b>Şekil-18:</b> Nötrofil% ile Lenfosit% ve CRP arasındaki korelasyon eğrisi	37
<b>Şekil-19:</b> CRP ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi	38
<b>Şekil-20:</b> RDW ile Trombosit arasındaki korelasyon eğrisi	38
<b>Şekil-21:</b> Box plots analizine göre TNF- $\alpha$ hasta ve kontrol gruplarının değerleri	40
<b>Şekil-22:</b> Box plots analizine göre IL-36 $\alpha$ hasta ve kontrol gruplarının değerleri	40



## KISALTMALAR

<b>AcP</b>	: Accessory protein
<b>ADAM-17</b>	: A disintegrin and metalloprotease domain-17
<b>AM</b>	: Alveolar makrofaj
<b>AMP</b>	: Antimikrobiyal peptid
<b>ASYE</b>	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>BKS</b>	: Beyaz küre sayısı
<b>CD4+Th</b>	: CD4 T helper
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CLP</b>	: Çekal ligasyon ve ponksiyon
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>C.pneumoniae</b>	: Chlamydia pneumoniae
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>C.trachomatis</b>	: Chlamydia trachomatis
<b>CTL</b>	: Cytotoxic T lymphocytes
<b>CXCR2</b>	: C-X-C Motif Chemokine Reseptör
<b>DC</b>	: Dendritic Cell
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>E. coli</b>	: Escherichia coli
<b>EPIC</b>	: Etiology Of Pneumonia In The Community
<b>FADD</b>	: Fas-associated protein with death domain
<b>GAS</b>	: Grup A streptokok
<b>G-CSF</b>	: Granulocyte-colony stimulating factor
<b>GRK2</b>	: Gprotein bağlantılı reseptör kinaz 2
<b>H.influenzae</b>	: Haemophilus influenzae
<b>Hib</b>	: Haemophilus influenzae tip B
<b>HMGB1</b>	: High-mobility group protein 1
<b>hMPV</b>	: Human metapneumovirus
<b>HSV</b>	: Herpes simplex virus
<b>ICAM-1</b>	: Intercellular Adhesion Molecule-1
<b>IFN</b>	: Interferon
<b>Ig</b>	: Immunoglobulin

<b>IL</b>	: Interlokin
<b>IL-33</b>	: Interlokin-33
<b>IL-36<math>\alpha</math></b>	: Interlokin 36 $\alpha$
<b>IL-1Ra</b>	: Interlokin -1 reseptör antagonisti
<b>IL-1R/Acp</b>	: Interlokin- 1 reseptor accessory protein
<b>IL-36R</b>	: Interlokin-36 reseptörü
<b>IL-36Ra</b>	: Interlokin-36 reseptör antagonisti
<b>IL-36R/Acp</b>	: Interlokin-36 reseptor accessory protein
<b>ILC</b>	: Innate Lymphoid Cells
<b>IMCI</b>	: Integrated Management of Childhood Illness
<b>IP-10</b>	: Induced protein-10
<b>IPF</b>	: Idiopatik pulmoner fibrozis
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MAPK</b>	: Mitojen-activated protein kinaz
<b>MCAP-1</b>	: Monosit kemoatraktan protein-1
<b>M.catarrhalis</b>	: Moraxella catarrhalis
<b>MPL</b>	: Monofosforil Lipid
<b>MRSA</b>	: Methicilin resistant Staphylococcus aureus
<b>M.tuberculosis</b>	: Mycobacterium tuberculosis
<b>NADPHoksidaz2</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz 2
<b>NF-KB</b>	: Nuclear Factor Kappa B
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>NLRP3</b>	: The nod-like receptor family pyrin domain containing 3
<b>PAMPs</b>	: Pathogen associated molecular pattern
<b>PCR</b>	: Polimeraz chain reaction
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>PCV</b>	: Konjuge Pnömonokok aşısı
<b>P. gingivalis</b>	: Porphyromonas gingivalis
<b>Pht</b>	: Polihistidin
<b>PIV</b>	: Parainfluenza virüs
<b>Psa</b>	: Pnömonokok yüzey adhezyon
<b>Psp</b>	: Pnömonokok yüzey protein
<b>RSV</b>	: Respiratuar sinsityal virüs

<b>SARS-CoV</b>	: Sars corona virüs
<b>S. aureus</b>	: Stafilokok aureus
<b>S. pneumoniae</b>	: Streptokok pneumoniae
<b>S.pyogenes</b>	: Streptokok pyogenes
<b>sTREM</b>	: Miyeloid hücrelerde eksprese edilen çözünür tetikleyici reseptör
<b>ST2</b>	: Member of IL-1 reseptor family biomarker
<b>TACE</b>	: Tümör nekroz faktör Converting Enzim
<b>Th</b>	: T helper
<b>TIR</b>	: Toll-IL-1 reseptör
<b>TKP</b>	: Toplum kökenli pnömoni
<b>TLR</b>	: Toll like reseptör
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$
<b>TNFR-1</b>	: Tümör Nekroz Faktör Reseptör-1
<b>TNFR-2</b>	: Tümör Nekroz Faktör Reseptör-2
<b>TRADD</b>	: TNF reseptör associated death domain
<b>TRAF</b>	: TNF reseptör associated factor
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>VCAM-1</b>	: Vascular cell adhesion protein-1
<b>WBC</b>	: White Blood Cell

## ÖZET

### Pnömoni Tanılı Hastalarda TNF- $\alpha$ , IL-33, IL36- $\alpha$ Düzeyinin İncelenmesi

**Dr. Özlem UĞUR**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı; pnömoni tanısı alan çocuklarda TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$  düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları kliniğimize başvuran 6 ay-4 yaş arası fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilerek toplum kökenli pnömoni tanısı konulan 44 hasta grubu ile fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar bulgularında herhangi bir patolojiye rastlanmayan tamamen sağlıklı 44 bireyden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubu ve kontrol grubundan 3 cc biyokimya tüpüne kan örneği alınarak, santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra -80 derecede muhafaza edildi. Elde edilen serumlarda TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$  parametreleri Elisa yöntemi ile çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hasta grubunun 22'si (%50) erkek iken 22'si (%50) kız hastadır. Hasta grubunda 30'unun (%68,2) 6-12 ay arasında, 9'unun (%32,6) 13-24 ay arasında, 3'ünün (%6,8) 25-36 ay arasında ve 2'sinin de (%4,5) >37 ay ve üzeri olduğu, yaş ortalamasının  $15,56 \pm 9,94$  ay olduğu saptandı. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunun 27'si (%61,4) erkek iken, 17'si (%38,6) kızdır. Kontrol grubunun 27'sinin (%61,4) 6-12 ay arasında, 7'sinin (%15,9) 13-24 ay arasında, 3'nün (%6,8) 25-36 ay arasında, 7'sinin (%15,9) >37 ay olduğu saptandı. Hastaların klinik yatış süreleri incelendiğinde; %50'sinin ayaktan, %38,6'sının 1-10 gün arasında, %6,8'inin de 11-20 gün hastanede tedavi gördüğü saptandı. Hastaların TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın ve kontrol gruplarına göre dağılımları incelendiğinde; TNF- $\alpha$ 'nın ortalamasının hasta grubunda  $53,14 \pm 26,23$ , kontrol grubunda  $40,58 \pm 9,50$  olduğu görüldü. TNF- $\alpha$  için hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). IL-33 ortalamasının hasta grubunda  $118,11 \pm 78,90$ , kontrol grubunda  $98,65 \pm 19,90$  olduğu görüldü. IL-33 için hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ). IL-36 $\alpha$  ortalamasının hasta

grubunda  $86,50 \pm 30,21$ , kontrol grubunda  $63,06 \pm 15,49$  olduğu görüldü. IL-36 $\alpha$  için hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

Hasta grubunun TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın Bonferroni testine göre dağılımları incelendiğinde; TNF- $\alpha$  ile IL-33 ortalama farkının negatif yönde  $-64,963^*$  olduğu, ortalamasının ise  $86,50 \pm 30,21$  olduğu saptandı. TNF- $\alpha$  ile IL-33 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. TNF- $\alpha$  ile IL-36 $\alpha$  ortalama farkının negatif yönde  $-33,357^*$  olduğu, ortalamasının ise  $118,11 \pm 78,90$  olduğu saptandı. TNF- $\alpha$  ile IL-36 $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. IL-33 ile TNF- $\alpha$  ortalama farkının pozitif yönde  $64,963^*$  olduğu, ortalamasının ise  $53,14 \pm 26,23$  olduğu saptandı. IL-33 ile TNF- $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. IL-36 $\alpha$  ile TNF- $\alpha$  ortalama farkının pozitif yönde  $33,357^*$  olduğu, ortalamasının ise  $53,14 \pm 26,23$  olduğu saptandı. IL-36 $\alpha$  ile TNF- $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü.

**Sonuç:** Pnömoni, tüm dünyada özellikle 5 yaş altındaki çocuklar arasında halen morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan ciddi bir problem olmaya devam etmekte ve tespitinde yeni biyomarkerler kullanılmaktadır. Çalışmamızda pnömoni tanılı hastalarda TNF- $\alpha$  ve IL-36 $\alpha$ 'nın serum düzeyleri artmakta iken, IL-33 serum düzeyinde anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Pnömoni, Çocuk, TNF-  $\alpha$ , IL-33, IL-36 $\alpha$

## ABSTRACT

### Examination of TNF- $\alpha$ , IL-33, IL36- $\alpha$ levels in patients diagnosed with pneumonia

Özlem UĞUR, MD

Specialty Thesis, Department Of Pediatrics

**Introduction and Objective:** This study aims to investigate the relationship between TNF- $\alpha$ , IL-33 and IL-36 $\alpha$  levels in children diagnosed with pneumonia.

**Material and Method:** A group of 44 patients diagnosed with community-acquired pneumonia and a control group of 44 completely healthy individuals who did not have any pathology in the physical examination, radiological and laboratory findings were formed by evaluating the physical examination, radiological and laboratory findings together for the children between 6 months and 4 years of age, who admitted to Harran University Faculty of Medicine Pediatric Clinic. Blood samples from the patient and control groups were taken into 3 cc biochemistry tubes, the blood samples were centrifuged, and stored at -80 degrees after separating their serum. TNF- $\alpha$ , IL-33 and IL-36 $\alpha$  parameters were studied by the Elisa method on the serums.

**Results:** Of the patient group included in the study, 22 (50%) were male and 22 (50%) were female. Of the patient group, 30 (68.2%) were between 0-12 months, 9 (32.6%) were between 13-24 months, 3 (6.8%) were between 25-36 months, and 2 (4.5%) were >37 months and above, and the average age was 15.56 $\pm$ 9.94 months. Of the control group included in the study, 27 (61.4%) were male, and 17 (38.6%) were female. Of the control group, 27 (61.4%) were between 6-12 months, 7 (15.9%) were between 13-24 months, 3 (6.8%) were between 25-36 months, and 7 (4.5%) were >37 months and above. When the duration of hospitalization of the patients were examined, 50% was outpatient, 38.6% was hospitalized for 1-10 days, and 6.8% was found to be hospitalized for 11-20 days. When the distribution of TNF- $\alpha$ , IL-33 and IL-36 $\alpha$  averages in the patient and control groups were examined, the mean TNF- $\alpha$  values were found to be 53.14 $\pm$ 26.23 in the patient group and 40.58 $\pm$ 9.50 in the control group. There was a statistically significant difference between the patient and the control groups in terms of TNF- $\alpha$  (p<0.05). The average IL-

33 was  $118.11 \pm 78.90$  in the patient group, and  $98.65 \pm 19.90$  in the control group. There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of IL-33 ( $p > 0.05$ ). The average IL-36 $\alpha$  was  $86.50 \pm 30.21$  in the patient group, and  $63.06 \pm 15.49$  in the control group. A statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of IL-36 $\alpha$  ( $p < 0.05$ ).

When the distribution of TNF- $\alpha$ , IL-33 and IL-36 $\alpha$  of the patient group were examined according to the Bonferroni test, the mean difference between TNF- $\alpha$  and IL-33 was  $-64.963^*$  in the negative direction, and its mean was found to be  $86.50 \pm 30.21$ . There was a statistically significant difference between TNF- $\alpha$  and IL-33. The mean difference between TNF- $\alpha$  and IL-36 $\alpha$  was  $-33.357^*$  in the negative direction, and its mean was found to be  $118.11 \pm 78.90$ . There was a statistically significant difference between TNF- $\alpha$  and IL-36 $\alpha$ . The mean difference between IL-33 and TNF- $\alpha$  was found to be  $64.963^*$  in the positive direction, and its mean was found to be  $53.14 \pm 26.23$ . A statistically significant difference was found between IL-33 and TNF- $\alpha$ . The mean difference between IL-36 $\alpha$  and TNF- $\alpha$  was found to be  $33.357^*$  in the positive direction, and its mean was found to be  $53.14 \pm 26.23$ . A statistically significant difference was found between IL-36 $\alpha$  and TNF- $\alpha$ .

**Conclusion:** Pneumonia continues to be a serious problem with high morbidity and mortality all over the world, especially among children under 5 years of age, and new biomarkers are used for its diagnosis. In our study, while serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-36 $\alpha$  were found to increase in patients diagnosed with pneumonia, no significant difference was observed in serum levels of IL-33.

**Keywords:** Pneumonia, Child, TNF- $\alpha$ , IL-33, IL-36 $\alpha$

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pnömoni; ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal (alveol ve interstisyum) tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pnömoni tanımında, öksürük veya nefes almakta güçlük ve yaşa göre tanımlanan soluk sayısında artış birlikteliğini kullanmaktadır. Çocukluk çağı pnömonileri özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu nedenle çocukluk çağı pnömonilerinin erken tanı, doğru izlem ve etkin tedavisi özellikle 5 yaş altı çocuk ölümlerinin azaltılabilmesi için oldukça önemlidir.

Pnömoni öyküde yer alan nefes almakta güçlük, hırıltılı solunum, ateş gibi bulguların yanında eşlik eden fizik muayene bulgularından burun kanadı solunumu, göğüs duvarı çekilmeleri ve takipneye ek olarak radyolojik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği bir tablodur. Bu nedenlerle pnömoni tanısı öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisinin tanımlanması ile konulur. Etiyolojiye yönelik olarak mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testler yapılır. Bu amaçla kliniklerde laboratuvar bulgularından sıklıkla Beyaz küre sayısı (BKS), mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT) gibi belirteçler kullanılmaktadır. Bu belirteç seviyelerinin pnömoni dışında eşlik eden diğer inflamatuvar hadiselerde de artması nedeniyle klinisyenler inflamasyon varlığını tespit etmek ve şiddetini belirlemek amacıyla birçok biyobelirteç için çeşitli araştırmalar yapmıştır.

Son yıllarda araştırılan bu biyobelirteçler arasında; TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$  sayılabilir. Bu biyobelirteçler daha çok inflamasyonun göstergesi olarak düzeyleri artan belirteçleri içermektedir. Tümör Nekroz Faktör ailesine ait polipeptidler, immün sistemde apoptozu uyaran reseptörleri aktive ederek apoptozu gerçekleştirmektedir. TNF- $\alpha$ , bağışık cevabı oluşturacak sitokin kaskadının indüksiyonu için gereklidir. TNF- $\alpha$ , ayrıca, inflamasyonda, yara iyileşmesinde ve doku onarımında da görev alır. Ayrıca IL-33, hem Th1- hem de Th2- hücre aracılı bağışıklık yanıtlarında rol oynayarak hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar bir etki sergiler. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin gen dizilim veritabanlarında keşfedilmiş olan İnterlökin-36 (IL-36) sitokinlerinin inflamasyondaki fonksiyonel aktivitesi incelenmektedir.

Bu çalışmanın amacı; pnömoni tanısı alan çocuklarda TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$  düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pnömoni Tanısı

Pnömoni tanısı konulurken her ikisi de oldukça önemli olan iki aşama söz konusudur: ilk olarak, hastalık öyküsü, klinik muayene ve göğüs radyografisiyle hastalık belirtileri saptanır; ardından da laboratuvar testleriyle etyolojisi ortaya çıkarılır. Solunum sistemine odaklanarak kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Dikkatli bir gözlemlenme önemli bilgiler elde edilebilir ve özellikle çok küçük çocukların muayenesi zor olduğu için bu gözlem büyük önem taşımaktadır [1, 2].

Çocuğun sağlık öyküsü alınırken ateş, artmış solunum hızı ve halsizlik öyküsü, bebeklerde kötü beslenme, kusma veya ishal varlığı dikkat edilmesi gereken belirtilerden bazılarıdır. Ayrıca, yetersiz beslenme ve pasif sigaraya maruz kalma gibi pnömoni şiddetinde bir artışla ilişkili olduğu bilinen risk faktörleri hakkında da bilgi alınmalıdır. Hırıltılı göğüs ve solunum zorluğu gibi geçmiş göğüs belirtileri hakkında anne babadan bilgi alınmalıdır. Tekrarlayan pnömoni nöbeti vakalarında reaktif hava yolu hastalığına işaret edebileceği için verilen bu bilgiler çok yararlıdır. Gebelik sırasında Klamidyia geçiren annelerin 2 aydan küçük bebeklerinde afebril pnömoni gelişebilir [3, 4].

Fizik muayenede, çocuğun genel görünümünü değerlendirilmeli, solunum hızı ölçülüp, solunum ve göğüs oskültasyonu yapılmalıdır. Çocuğun genel görünümüne bakarak, bakteriyel bir hastalığın varlığı ve şiddeti gibi önemli potansiyel bilgiler elde edilebilir, bu nedenle, çevresini izleyip izlemediği, emme ve içme yeteneği, sürekli emip ememediği, çıkardığı sesler, gülümseme, renk ve sakinleştirilebilme gibi faktörler değerlendirilir [4].

Çocuk sakinken, uyurken veya besleniyorken 1 dakikalık bir süre boyunca göğüs duvarı hareketlerini gözlemlemek, solunum hızını ölçmenin en iyi yoludur. Bu işlem ölçüm hatalarını önlemek için yapılır. İki aydan küçük bebeklerde 60/dak'dan, 2 ila 12 aylık bebeklerde 50/dak'dan ve 12 aydan büyük çocuklarda 40/dak'dan büyük değerler solunum sayısının yüksek olduğuna işaret eder [4].

Göğüs duvarı hareketlerinin değerlendirilmesi, burun kanadının genişlemesi ve homurtu, enfeksiyonun şiddetini belirlemek için değerlendirilen solunum parametrelerinden bazılarıdır. Göğüs duvarı hareketleri arasında çocuğun göğsü tamamen açıkken ve çocuk nefes alırken en iyi

şekilde gözlenen göğüs altının içe doğru çekilme hareketi yer alır. Göğse yandan bakarak, her nefeste kaburgaların veya alt sternumun içe çekilmesi gözlenmelidir. Hoover işareti veya paradoksal veya tahterevalli tipi solunum (solunum sırasında karnın dışa ve göğsün içe doğru hareketi) gözlemlenebilir. Her zaman ciddi bir hastalığın belirtisi olan hırıltı varsa yaklaşmakta olan bir solunum yetmezliği olduğunu varsayabiliriz [4].

Göğüs dinlendiğinde, müzikal, yüksek veya düşük perdeli olabilen hışırtı, hışırtı veya krepatasyon (süreksiz veya ani sesler), hırıltı ve ronkuslar (solunum boyunca sürekli ses) gibi beklenmedik sesler duyulur. Hırıltılar küçük hava yolu tıkanıklığına işaret ederken, ronkuslar daha büyük bir hava yolu tıkanıklığını yansıtır. Oskültasyon çocuğun gözle muayenesinden sonra yapılmalıdır ve sesler sadece bir noktada duyulabileceğinden dolayı çocuğun göğsünün ön, arka ve yan taraflarını ayrı ayrı dinlemek önemlidir. Hırıltı çocuğun ağızından nefes sesini dinleyerek duyulabilir [4].

İnterstisyel ve alveolar olmak üzere iki ana pnömoni modeli olduğundan dolayı doğrulayıcı göğüs görüntülemesi almak önemlidir. Viral enfeksiyonlar diffüz interstisyel infiltrasyon, hiperenflasyon, alveolar filtrat ve peribronşiyal kalınlaşma ile ilişkilidir, bakteriyel pnömoni ise lobar infiltrasyon, alveolar infiltrat ve pulmoner abselerle ilişkilidir. Dairesel filtratlar ise pnömokok pnömonisinin erken evrelerinde görülür. Mikoplazma pnömonisi nodüler infiltrasyonlar, atelektazi, lobar konsolidasyon ve hiler adenopati ile ilişkilendirilmiştir.

Enfeksiyon ajanlarının tanımlanması ve enfeksiyonun kapsamı laboratuvar testleri yoluyla yapılır. Pnömoni şüphesi olan hastalarda tam beyaz kan hücresi (WBC) sayımı ve lökosit diferansiyasyonu düşünülmelidir. Bakteriyel pnömoni vakalarında, WBC genellikle polimorfonükleer hücrelerin baskınlığı nedeniyle artar. Hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde, standart yöntem olarak bakteriyel ve viral patojenleri belirlemek için kandaki kültürlerle bakılır. Düşük hassasiyete sahip olmakla beraber, altta yatan ajanları tanımlamada halen faydalı bir işlemdir [5].

Diğer tanı yöntemleri arasında, hızlı tanı sağlayabilen ve özellikle antibiyotik tedavisi öncesi hastalarda yararlı olan antijen tespit teknikleri yer alır. Bakterilerin aksine, virüsler hastalık yokken nadiren solunum yollarını kolonize eder, bu nedenle solunum yolu enfeksiyonlarının teşhisi için rutin olarak nazofaringeal mukusta yaygın solunum yolu virüslerinin (Respiratuar sinsityal

virüs (RSV), influenza A ve B, parainfluenza virüsü tip 1, 2 ve 3 ve adenovirüs) antijenleri aranır [6].

Gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk çağı pnömonisi, öksürüğe ve artmış solunum hızına dayalı klinik parametrelerle teşhis edilir. Çoğu pnömoni vakasında altta yatan ajanların araştırılması için kan kültürlerinden yararlanılır, ancak çok az vaka bakteriyel kökenli olup ve çoğu durumda hassas sonuç vermeyen bir testtir. Göğüs röntgeni ve laboratuvar testleri gibi teknolojilere sahip olmayan, kaynakları az ortamlarda, öksürük veya hızlı solunum varsa, çocuk ve bebeklerde pnömoni enfeksiyonu olduğu varsayılmaktadır [7].

Kan ya da plevral kültürlerde pozitif bulgu yetersizliği, idrar örnekleri gibi antijen testlerinin düşük özgüllüğü, antikor yanıtına bağımlılık, çocuklardan balgam örneği alma zorluğu, solunum yolu örneklerindeki kültürlerin yararsızlığı ve akciğer biyopsisi gibi invaziv muayenelerin uygulanabilir olmaması gibi nedenlerle çocuklarda pnömoni teşhisi yapmak zordur [8].

Pnömoni olan çocuklarda belirti ve semptomlar yaş, enfeksiyon, beslenme ve bağışıklık durumuna bağlı olarak değişmektedir. Bakteriyel pnömoni, yüksek ateş ve hızlı solunum ile ilişkili ciddi hastalıklara yol açarken, viral enfeksiyonlar yavaş yavaş başlar ve zamanla kötüleşir [7].

Çocuklarda ve bebeklerde görülen yaygın belirtiler arasında öksürük, ateş, titreme, iştahsızlık, hırıltı ve burun tıkanıklığı yer alır. Şiddetli pnömoni geçiren beş yaş altı çocuklarda, taşipne, göğsü içe çekme, hırıltı, solurken genişleyen burun kanadı, siyanoz ve solunum yorgunluğu ile karakterize solunum sıkıntısı görülebilir. Diğer belirtiler arasında konvülsiyonlar, bilinç kaybı, hipotermi, letarji yer alır. Tam olarak anlaşılamayan nedenlerden dolayı, ampiyem, özellikle patojen pnömokok etkenli pnömonili çocuklarda daha yaygın görülür [7].

Radyografi olanağının nadiren bulunduğu, eğitimli personel eksikliği olan ve pnömoni mortalitesinin yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde muayeneye pnömoninin teşhisinin yararlı olduğu belirtilmektedir [6]. Göğsün içe çekilmesi, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı pnömonisine dair oldukça yararlı bir göstergedir. Bununla birlikte, gelişmiş ülkelerde pnömoni belirtisi olarak taşipneye bakarken dikkatli olmak gerekir. Çünkü, takipne ile başvuran çocukların çoğunda pnömoni yerine bronşiolit veya astım gibi diğer solunum yolu hastalıkları bulunabilmektedir [6].

## 2.2. Pediatrik Pnömoni Etiyolojisi

Gelişmekte olan ülkelerdeki pediatrik pnömoni vakalarının çoğu bakteriyel nedenlerden kaynaklanmaktadır. Özellikle, toplum kökenli pnömoni vakalarının %30-50'sinde görülen en yaygın organizma *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*)'dir [9].

Yenidoğanlarda Grup-B streptokok ve gram negatif basiller, en sık görülen etkenlerdir. Yenidoğanlarda dikey bulaş yolu olup kaynak annenin genital florasıdır [10]. Bir-üç aylık dönemde bakteriler virüslere göre etken olarak daha sık karşımıza çıkmaktadır [11]. Ateşsiz pnömoni olarak isimlendirilen ve *chlamydia trachomatis* etkenli hastalık bu dönemde daha sık ortaya çıkmaktadır [12]. Üç ay-beş yaşları arasında etken olarak birinci sırada RSV yer almaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise %2-33 arasında değişen sıklıkla iki ya da daha fazla virüs etken olarak gösterilmiştir [10]. Beş yaş üzerinde ise daha belirgin olan etken *mycoplasma pneumoniae* olmakla beraber bazen de *chlamydia pneumoniae*'dir. Pnömoniye yenidoğan sonrası dönemde ise sıklıkla *S.pneumoniae* neden olur [10].

Toplum kökenli pnömonilerin çocukluk çağında bakteriyel sebepleri incelendiğinde; *S.pneumoniae*, *H.influenza*, *M.catarrhalis*, *S.aureus*, *S.pyogenes* ve *M.tuberculosis* ön planda yer almaktadır [13]. Atipik bakterilerden göze çarpanlar ise *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *C.trachomatis*'dir [14]. Toplum kökenli pnömonilerin viral sebepleri incelendiğinde ise *influenza A* ve *B*, RSV, *parainfluenza*, *adenovirüs* ve *rinovirüs* yer alır [15].

**Tablo-1:** Toplum kökenli pnömonide yaşa göre etkenler [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 12]

Yaş	Etken
Yenidoğan (<3hft)	GBS, Gr (-) bakteriler (E.coli, C.pneumoniae), L.monocytogenes, S.pneumoniae, H.influenzae, S.aureus, C.trachomatis, virüsler (CMV, HSV), anaerob bakteriler
3 hft-3 ay	Virüsler (RSV, rhinovirüs, influenza, parainfluenza, adenovirüs), S.pneumoniae, H.influenzae
4 ay-4 yaş	RSV, diğer respiratuar virüsler, S.pneumoniae, H.influenzae (tiplendirilmemiş), M.pneumonia, GAS
≥5 ve yaş üzeri	M.pneumoniae, S.pneumoniae, C.pneumoniae, H.influenza, Influenza, adenovirus ve diğer respiratuar virüsler, M. tuberculosis

\***GBS:** Grup B streptokok **CMV:** sitomegalovirüs **HSV:** herpes simplex virüs **RSV:** respiratuar sinsityel virüs, **GAS:** Grup A streptokok

**Tablo-2:** Çocukluk çağı TKP'lerinin nedenleri

Bakteriler	Atipik bakteriler	Virüsler
Streptococcus pneumoniae	Mycoplasma pneumoniae	Influenza A virüs, influenza B virüs
Haemophilus influenzae	Chlamydia pneumoniae	RSV
Moraxella catarrhalis	Chlamydia trachomatis	Parainfluenza tip 1, 2 ve 3
Staphylococcus aureus		Adenovirüs
Mycobacterium tuberculosis		Rinovirüs
		Human metapneumovirüs
		Avian influenza H5N1
		SARS-Coronavirüs
		Bocavirüs
		Kızamık virüsü
		Herpes simpleks virüsü
		Sitomegalovirüs

### 2.2.1. Deneysel Tedavi Kılavuzu

Gelişmekte olan ülkelerdeki etiyolojik araştırmaların başlıca amacı ampirik/deneysel tedavi kılavuzu hazırlayabilmektir. Çünkü hastalığı etkili bir şekilde yönetebilmek için kısa sürede laboratuvar olarak etyolojiyi belirlemek zordur. Ayrıca her hasta için etyolojiyi ayrı ayrı incelemek ciddi kaynak gerektirir. Karşılaşılan zorluklardan birincisi, alt solunum yolundan uygun numune elde etmek güçtür. Çocuklar normalde balgam üretemediklerinden akciğer aspirat çalışmalarında pnömoninin nedenselliğine ilişkin mikrobiyolojik en güçlü kanıtları sağlayacak en yararlı etyolojik veriler elde edilemez [23]. Üstelik akciğer aspiratları invaziv olduğundan, gelişmekte olan ülkelerde sadece az sayıdaki araştırma merkezlerinde yapılabilmektedir [24]. İkincisi, pnömoniye neden olan çoğu patojen zor gelişir ve büyüme veya replikasyon için gelişmiş laboratuvar kültür sistemleri gerektirir. Üçüncü olarak, pnömoniye neden olan patojenlerin çoğuna yönelik mevcut testler mükemmel olmadığından yeni teşhis metodlarını test etmek için mevcut bir altın standart yoktur.

Akciğer enfeksiyonu klinik bulgusuna sahip hastaların kanından izole edilen bakteriler, bakteriyel pnömoni için oldukça spesifik olmasına karşın, %15'ten daha az bir duyarlılığa sahiptir [25]. Hücre kültürü veya immünofloresan tekniklerle konvansiyonel viral pnömoni tanısı da düşük bir duyarlılığa sahiptir. Prokalsitonin (PCT) sayesinde patojen algılama duyarlılığı artırılabilirdiği gibi, multipleks polimeraz chain reaction (PCR) yoluyla da verimi artırılabilir [26]. Örneğin, MultiCode-PLx Solunum Testi (RMA; EraGen Biosciences), sekiz solunum virüsü grubunun (solunum sinsityal virüsü [RSV]; parainfluenza virüsü; influenza A ve influenza B; insan rinovirüsü; enterovirüsler; metapnömovirüs; adenovirüs B, adenovirüs C ve adenovirüs E; ve koronavirüsler) eşzamanlı olarak tanımlanması için mikrosfer akış sitometrisi ile tümleşik bir multipleks PCR kullanır. Geleneksel tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında, bu teknik patojen pozitif örneklerin sayısını yaklaşık 3 kat arttırmaktadır [27].

Benzer şekilde, kitle etiketi tekniği, hem bakteriyel hem de viral patojenler için multipleks PCR'yi, kitle etiketi olarak bilinen ve benzersiz moleküler ağırlıklara sahip kararlı organik moleküllerin saptanmasında kullanır [28]. Bu moleküller, PCR'de kullanılan oligonükleotidlere ultraviyole (UV) ile bölünebilir bağlayıcılar vasıtasıyla bağlanarak, amplifikasyon ürünlerinin saflaştırılmasından sonra kitle spektrometresi ile tespit edilir. Her oligonükleotid benzersiz bir kitle etiketine sahip olduğundan ve eşleştirilmiş kitle etiketlerinin varlığı pozitif sonuç olarak tanımlandığından, bu sonucun spesifik bir amplifikasyon reaksiyonunun sonucu olduğuna ilişkin güven daha yüksektir. Yeni mikrodizi ve kitle spektrometresi yöntemleriye, potansiyel

patojenlerin daha geniş yelpazede araştırılmasına olanak tanımaktadır [29]. Bu teknolojiler sayesinde epidemiyolojik araştırmalarda kan veya burun sekresyonlarında saptanan organizmaların pnömoni etiyolojisiyle olan nedensel ilişkisi belirlenebilmektedir.

#### **2.2.1.1. Bireysel Vaka Yönetimine Yön Veren Tanısal Testler**

Yeni bir tanısal testin gelişmekte olan bir ülkede etkili olabilmesi için hızlı, basit ve ucuz olması gerekir. Örneğın, yetişkinlerde, basit immünokromatografik şerit testleri yoluyla idrardaki bakteriyel polisakkaritler tespit edilebilerek hızlı tanı konabilmektedir [30]. Ne yazık ki, yetişkinlerin aksine, genellikle nazofarenkste solunum yolu patojenleri taşıyıp sıklıkla bakteriyel polisakkaritler salgıladıklarından dolayı bu yaklaşımın çocuklarda özgülüğü yoktur [31]. Örneğın, gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların %60-90'ı *S. pneumoniae* taşıyıcısıdır [32].

Bakteriyel pnömoniyi viral pnömoniden hızla ayırt edebilecek biyomarkerleri bulmak ve böylece antibiyotik tedavisine cevap verme olasılığına sahip vakalara odaklanmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin serum seviyesi pnömonide yükselir, ancak özgülükleri, duyarlılıkları ve yordayıcı değerleri çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermektedir [33]. Bununla birlikte, 40 mg/dl veya daha yüksek bir CRP seviyesi, klinik pnömoni tanısı ile birlikte değerlendirildiğinde, sadece klinik tanıya kıyasla pnömokok pnömonilerinin (pnömokok aşısı ile önlenabilen) büyük bir bölümü belirlenebilmektedir [34]. IL-1 reseptör antagonisti, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- $\alpha$  ve miyeloid hücrelerde (sTREM) eksprese edilen çözünür tetikleyici reseptör de dahil olmak üzere bir dizi sitokin ve kemokinin de ciddi bakteriyel enfeksiyonlardaki tanısal potansiyeli gösterilmiştir, ancak bunların hiçbirinin gelişmekte olan ülkelerde pnömoni tanısı için kullanılabilirliğı henüz doğrulanmamıştır [35].

#### **2.2.1.2. Solunum Virüsleri ve Çoklu Etiyolojiye Sahip Pnömoni**

Sanayileşmiş ülkelerde, H5N1 dışındaki influenza suşları çocuklarda genellikle hastaneye yatışla sonuçlanan pnömoni ve alt solunum yolu hastalıklarına sebep olur [36]. Ancak, gelişmekte olan ülkelerdeki mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi netleştirilmiş değildir. Tayland kırsalında yapılan bir çalışmada, pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan tüm hastaların yaklaşık %10'unda influenza virüsü saptanmış olup, bebek ve 75 yaş ve üzeri hastalar daha fazla risk altındadır [37]. İnfluenza virüsü enfeksiyonu yüzünden geçirilen pnömoni nedeniyle gelen yaşlı hastaların %26'sında altta yatan bir solunum yolu hastalığı bulunmuş olmakla birlikte, 5 yaşın altındaki

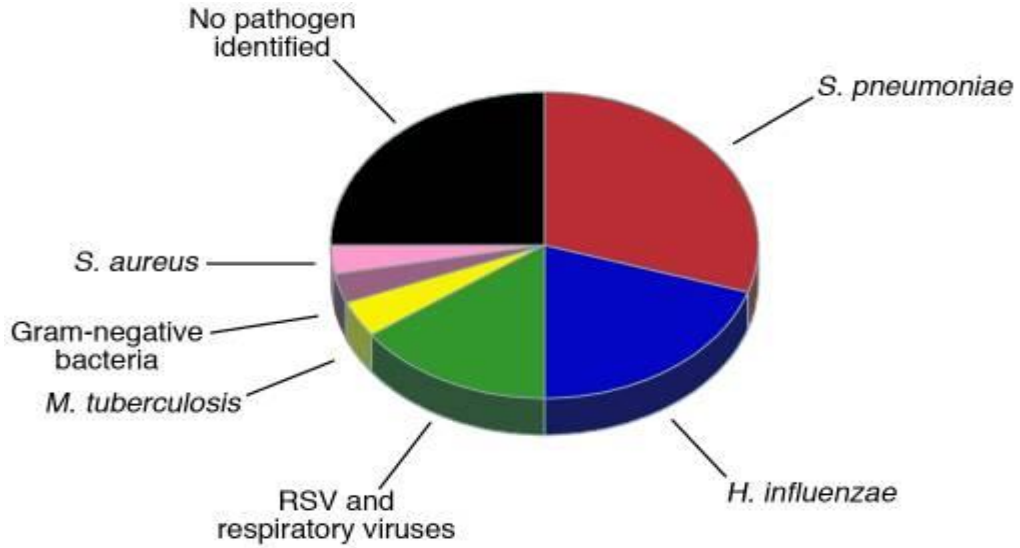
çocuklarda nadiren altta yatan bir hastalık görülmüştür [37]. Bakteri ve virüsler ayrı ayrı pnömoniye neden olabilsede, influenza ve *S. pneumoniae* etkileşime girerek şiddetli pnömoniye ve en az bir hayvan modelinde görüldüğü üzere ölümcül bir sinerjiye neden olabilir [38]. Özellikle, influenza nöraminidaz proteini, solunum yollarını kaplayan epitel hücrelerindeki reseptörlerin üzerinden sialik asiti elimine ederek pnömokok invazivliğini artırır. Bu reseptörlere bağlanan pnömokokların invazivliği artar. Patolojiye yol açan bu viral katkı genellikle gözden kaçmaktadır. Halbuki pnömokok, aşıyla viral enfeksiyonlardan kaynaklı pnömokok komplikasyonlarını önleyebilir ve solunum yolu virüslerinden kaynaklı enfeksiyonların neden olduğu pnömoniyle ilişkili morbidite azaltılabilir [39].

Moleküler tanı yöntemlerinin giderek daha çok uygulanır olması sayesinde, pnömoni de dahil olmak üzere akut solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) sahip hastaların solunum yollarında sıklıkla birden fazla virüs görüldüğü tespit edilmiştir [40]. Bu patojenlerin solunum patolojisinin oluşumuna göreceli katkısı ve bakteriyel patojenlerle olan etkileşimleri gelecekteki çalışmalar için potansiyel birer araştırma konusudur.

### **2.2.1.3. Pnömoni ve Akciğer Enfeksiyonları**

Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarla yapılan çalışmalarda, tüm pnömonilerin yaklaşık yarısının *H.influenzae* veya *S.pneumoniae*'den kaynaklandığı gösterilmiştir (Şekil 1). Bununla birlikte, nedensel patojeni tanımlamak her zaman mümkün değildir ve gelişmiş laboratuvar tekniklerine rağmen dünya genelindeki pnömoni vakalarının %25-33'ü herhangi bir patojenle ilişkilendirilememiştir [27, 41]. Pnömoni araştırmaları alanında henüz çözüme kavuşmamış bir sorun da, nedeni belirsiz bu vakaların mevcut tanı araçlarının bilinen patojenler karşısında duyarlılıklarının zayıf olduğunu mu gösterdiği, yoksa henüz karakterizasyonu yapılmamış yeni pnömoni patojenlerine mi işaret ettiği sorunudur [42]. Gerçekten de, yeni koronavirüslerle rinovirüslerin insanlardaki solunum yolu hastalığı ile ilişkisi, pnömoni etiyojisine yönelik araştırmalarda uyarlanabilir yeni bir yaklaşıma olan ihtiyacı göstermektedir. Yeni patojenlerin ortaya çıkmaya devam etmesi ve günümüzde baskın olan *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* gibi patojenlerin aşılama sonrası azalarak, pnömonide etiyojik profilin önemli ölçüde değişmesine neden olması muhtemeldir.





**Şekil-1:** Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda şiddetli pnömoni etyolojisi.

Çocukların aynı anda iki veya daha fazla akciğer patojeni tarafından enfekte edilmiş olabileceği unutulmamalıdır. Gelişmiş ülkelerde çocuklarla yapılan tek bir etyoloji çalışmalarında, tanı konulmamış vakaların en azından kısmen solunum virüsleri (adenovirüsler, influenza virüsleri, parainfluenza virüsü, insan metapnömovirüsü, sitomegalovirüs, rinovirüs, enterovirüsler ve koronavirüsler), Pnömosistis jirovecii, Mycoplasma pneumoniae, Klamidya trachomatis ve Klamidya pneumoniae nedeniyle kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Etiyoloji, küçük bebeklerde, HIV ile enfekte çocuklarda ve yetersiz beslenen çocuklarda ve bölgeye göre önemli ölçüde farklılık gösterir; örneğin, Şili'de yapılmış kapsamlı bir çalışmada pnömoni vakalarının dörtte biri *S. aureus* nedeniyle meydana gelmiştir [24, 43, 44, 45].

SARS coronavirus (SARS-CoV) ve kuş gribi H5N1 yeni ortaya çıkan akciğer enfeksiyonları nedeniyle karşılaşılan zorlukları en iyi gösteren patojenler arasındadır. Her iki virüs de çocuklarda ve yetişkinlerde pnömoniyeye neden olur. H5N1 kuş gribi çocuklarda şiddetli pnömoniyeye neden olurken, SARS-CoV henüz nedeni anlaşılmamış bir sebeple çocuklarda daha hafif bir hastalığa neden olmaktadır [46]. SARS salgını, erken teşhis ve ortaya çıkan patojenlere hızlı tepki verebilmek için taramaların ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Gerçekten de, SARS'ın kontrol altına alınmış olması dünya genelinde halk sağlığı için önemli bir zafer olup, aşı ve ilaçlar henüz piyasaya çıkmadan önce basit halk sağlığı önlemleri ile kazanılmış bir zaferdir. Ancak, bu başarı SARS-CoV virüsünün hastalığın ilk birkaç gününde pek bulaşıcı olmaması nedeniyle mümkün olabilmiştir [47].

Gelişmiş ülkelerde, muhtemelen aşı kontrolü pnömoniye neden olan patojenlere karşı savunmada önemlidir [48]. Gerçekten de, insanlardaki bir salgın durumunda daha kolay ve daha hızlı bir şekilde aşı geliştirebilmek amacıyla, gelecekteki SARS benzeri hastalıkların öncülü olabilecek hayvan koronavirüslerine karşı ve H5N1 kuş gribi suşlarına karşı aşı geliştirme konusunda yoğun bir çaba sarf edilmektedir. Ancak, hayvan koronavirüslerine ve H5N1 kuş gribinin mevcut suşlarına ilişkin antijen çeşitliliği göz önüne alındığında, aşularla hangi antijenleri hedef alacağımızı seçme konusu zorluk çıkarmaktadır [49].

Gelişmekte olan ülkelerde aşılara ve antiviral ilaçlara erişilememesi yüzünden, meydana gelen solunum yolu enfeksiyonları veya grip salgınlarını kontrol altına almanın tek yolu, sosyal uzaklaşma, maskeler ve el hijyeni gibi basit halk sağlığı önlemleridir. Şaşırtıcı bir şekilde, bu gibi müdahalelerin grip veya diğer solunum yolu virüslerinin bulaşıcılığı üzerindeki etkisine ilişkin az sayıda çalışma vardır [50]. Müdahalelerin popülasyon üzerindeki etkinliğini tahmin etmede matematiksel modellerin faydası olmasına karşın, bu modellerin doğruluğu bulaşma ve müdahale parametrelerinin doğruluğuna bağlıdır. Bu verilerse sadece iyi tasarlanmış, toplum temelli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilebilir. Modern tanı ekipmanları, genomik ve immünoloji sayesinde, 1960'larda yapılmış aile içi solunum yolu enfeksiyonlarında Virüs İzleme çalışmalarını artık tekrar gözden geçirebiliriz [51]. Modellerde ve epidemiyolojik çalışmalarda, SARS, kızamık ve çiçek hastalığında gözlenen bireysel bulaşıcılıkta heterojenlik de göz önünde bulundurulmalıdır. Matematiksel modellerle tahminlenen son derece hızlı yayılabilen ve insanlar arası etkileşimde olağanüstü bulaşıcı olaylardan kaynaklı salgınlar, neslin tükenmesine yol açabilmesine karşın paradoksal olarak bireysel kontrol altına alma önlemleriyle kolayca durdurulabilmektedir [52].

Hem SARS hem de kuş gribi H5N1 zoonotik kökenli olduğundan, evcil ve vahşi hayvanlardaki mikrobiyal ekolojiyi daha iyi anlamaya ve insani, tarımsal ve yaban hayatı alanlarındaki bilim insanları arasında daha yakın bir işbirliği sağlamaya ihtiyaç vardır. Bu patojenlerin türler arası bulaşmasına izin veren veya kısıtlayan viral, genetik ve çevresel belirleyicilerin ortaya çıkarılması önemli bir araştırma konusudur.

### **2.3. Pnömoni Patofizyolojisi ve Bağışıklık**

Pnömoninin patofizyolojisi ve akciğer enfeksiyonuna karşı inflamatuvar cevaptaki bağışıklığın regülasyonu tam olarak anlaşılammış olup, ciddi hastalığa veya ölüme neden olan faktörlerden yalnızca birkaçı tanımlanabilmiştir. Hipoksinin giderilmesi ve çinko takviyesi etkili

olduğu kanıtlanmış iki ayrı müdahaledir; yine de, inflamasyonun kontrolüne yönelik araştırmalar da daha iyi bir sonuç elde etmek açısından umut verici bir potansiyele sahiptir.

### 2.3.1. Hipoksi

Solunum havasındaki oksijen azlığı (vücutun yeterli oksijen sağlayamaması) hipoksi olarak bilinir. Şiddetli ocukluk ağı pnömonisi, alt göğüs duvarının ie çekilmesi ve sık görülen hipoksi ile birlikte solunum güçlüğüyle karakterizedir. Küçük ocuklarda, yumuşak bir sternum, yatay kaburga ve zayıf interkostal kas gelişimin olduğu için alt göğüs duvarı ie çekilir; konsolidasyon ve alt hava yolu tıkanıklığı nedeniyle akciğerleri şişirmek için daha fazla negatif basınç üretmeye çalıştıklarında, alt göğüs duvarı içe doğru çöker. Hava akımı direnci, yarıçapın karesinin karesine ters orantılı olarak arttığından, inflamasyonun bir sonucu olarak hava yolu çapındaki küçük değişiklikler hava akışını önemli ölçüde azaltır. Gelişmekte olan ülkelerde pnömonili çocuklar az bir miktarda oksijenle tedaviye cevap veriyor olmasına karşın, hipoksinin öncelikle ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğundan kaynaklandığı düşünölmektedir. Hipoksi giderilmezse, hipoksi ve asidoz solunum yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanır [53].

Pnömonili ocuklarda hipoksi prevalansı tahminleri hastaneye yatış politikalarına ve bulunulan irtifaya göre değişiklik göstermektedir. Başvuran ocukların %59 kadarında periferik oksijen (SPO2) doyunluğunun %90'dan daha düşük olduğu (orta derece hipoksi) ve %29 kadarında da SPO2 seviyesinin %70'den daha düşük olduğu (şiddetli hipoksi) bulunmuştur [54]. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan Kenyalı ocuklar arasında, hipoksi olmayanlara kıyasla hipoksis olanlarda dört kat daha fazla mortalite görölmüştür. Pnömoninin klinik belirtileriyle çocuklardaki hipoksi pek fark edilemez [55]. Papua Yeni Gine'de, sadece klinik semptomlar yerine nabız oksimetresi kullanarak oksijen tedavisine başlanması sayesinde mortalitede %35 oranında bir düşüş sağlanmıştır [54]. DSÖ, aşağıdaki belirtilerden herhangi birine sahip tüm çocuklara burun veya kateter yoluyla oksijen verilmesini tavsiye etmektedir: Bunlar orta derecede hipoksi, siyanoz, beslenememe veya dakikada 60 nefesten daha yüksek bir solunum hızıdır [56]. Ancak, gelişmekte olan ülkelere bu yaklaşım pek benimsenmemiştir. Yetersiz oksijen kaynağı, gelişmekte olan ülkelere uygun nabız oksimetrelerin özelliklerinin yanlış anlaşılması, maliyet etkinliği verilerinin bulunmaması ve hipoksemi prevalansının ve dağılımının bilinmemesi gibi çeşitli nedenler bu durumun sebepleri arasındadır [57]. Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerdeki hastanelerin çoğu, daha ekonomik oksijen konsantratörlerine yatırım yapmaktan ziyade daha pahalı olan tüplerle oksijen

satın almaktadır [58]. Bu etkili, düşük maliyetli müdahalenin çocuk ölüm oranı üzerindeki potansiyel etkisine dair yapılacak araştırmalara oldukça çabuk ihtiyaç vardır.

### 2.3.2. A Vitamini ve inko Takviyesi

Gözlemsel alışmalarda, A vitamini eksikliği görölen çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoniden ölüm riskinin 2 kattan daha yüksek olduğu bildirilmektedir [59]. Ancak farklı bir çalışmada A vitamini takviyesi, kızamık virüsü ile enfeksiyonu takiben 2 yaşın altındaki çocuklar arasında mortaliteyi azaltsa da, pnömoninin tedavisinde veya önlenmesinde belirgin bir yararı olmadığı görölmüştür [60]. Pnömoni ve A vitamini eksikliği arasında gözlenen ilişki, aynı toplumda meydana gelen solunum yolu enfeksiyonları kapma riskiyle de ilişkili olan çinko eksikliği gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Gerçekten de, çinko takviyesi pnömoni insidansını %40 kadar azaltmakta ve hastanede yatış süresini %25 kısaltmaktadır [61]. Ayrıca, şiddetli pnömoni üzerindeki etkisi sayesinde iki yaş altı ocuk ölümlerini önemli ölçüde azaltır; oranlardaki bu azalma 5 yaşına kadar devam eder [62].

Çinko takviyesinin pnömoni insidansını ve şiddetini nasıl azalttığı bilinmemektedir, ancak enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtının akut fazı boyunca etki ettiğini gösteren kanıtlar vardır. Akciğer enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisinin akut fazında makrofajlar, lenfositler, (Natural Killer) NK hücreleri ve antikör bağımlı sitotoksikite rol oynar. Çinko eksikliği, hava yolunda inflamasyona neden olarak hücresel hasarı arttırdığından dolayı, çinko takviyesi enfeksiyona bağlı akciğer inflamasyonunu doğrudan azaltır. Hayvan modellerinde, çinko varlığında hem bakteriyel büyüme inhibisyonu hem de konakçı hücre rejenerasyonu artmaktadır [63]. Bu etkiler patojenden bağımsız olduğu için, çinko takviyesi, sınırlı kaynaklar yüzünden etiyoloji belirleme işleminin zor olduğu gelişmekte olan ölkelerde pnömoniye bağlı ocuk ölümlerini azaltmada umut verici çözümdür.

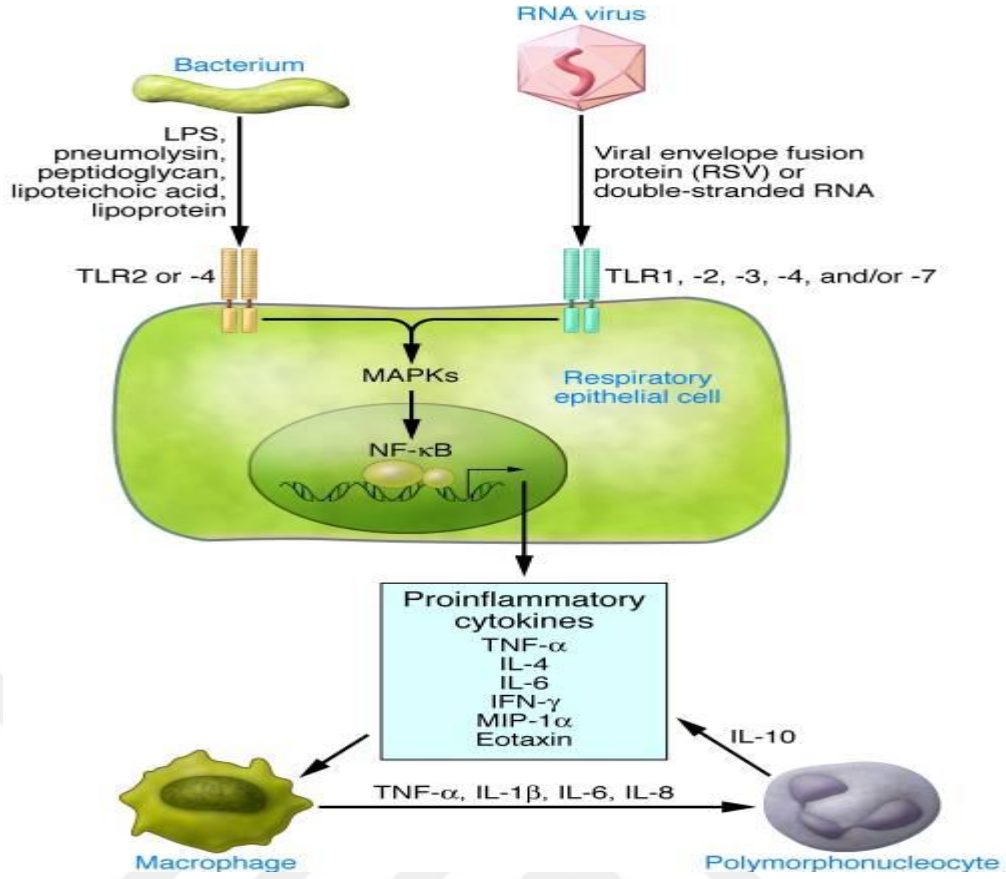
Pnömoni önlemede çinko takviyesinin faydasına ilişkin önemli bir kısıtlamaysa, hem sıtma hem de HIV yüzünden çinkonun koruyucu etkisinin farklı olabileceği Afrika'dan elde edilen verilerin göreceli olarak yetersizliğidir. Lesotho'da yapılan tek bir çalışmada, çinko takviyesinin ciddi ölçüde protein-enerji alamayan, yetersiz beslenen sınırlı sayıdaki çocuklarda pnömoni morbiditesinde az bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [64]. Sıtma için holoendemik olan Zanzibar'da yapılan bir başka çalışmadaysa, çinko takviyesi alan çocuklar arasında pnömoni ile ilgili mortalitede istatistiksel olarak anlamlı olmayan %12'lik bir azalma [65] ve Güney Afrika'da 6-60

aylık HIV-1 ile enfekte çocuklar arasında yapılan bir çinko takviyesi çalışmasında, HIV-1 viral yükünde bir artış olmadığı ve ishal insidansında istatistiksel olarak anlamlı %14'lük bir azalma olduğu bildirilmiştir [66]. Ancak, bu çalışmaların hiçbirinde pnömoni sıklığı üzerindeki etkisi bildirilmemiştir.

Farklı metodolojiler kullanan hastane temelli çalışmaların tutarsız sonuçları yüzünden çinkonun pnömoni tedavisindeki rolü de belirsizdir [67]. Ayrıca, pnömoni çoğu çocuğun tedavi edildiği poliklinik ortamlarındaki çinko takviyesi kullanımını hiç araştırılmamıştır. Özetle, çinko takviyesi pnömoni insidansını profilaktik olarak azaltırken, pnömoni ile ilişkili mortalite riskini de azaltır. Pnömoni tedavisi olarak kullanımındaki akut etkilerini belirlemek için daha fazla kanıt gereklidir.

### **2.3.3. Doğuştan Bağışıklık**

Pnömoni araştırmalarında, edinilmiş bağışıklık üzerine önemli ölçüde odaklanılmış, ama özellikle şiddetli çocukluk çağı pnömonisi ile ilgili doğuştan gelen bağışıklığın rolü üzerinde durulmamıştır. Hayvan modellerinde, Toll like reseptör (TLR)'lerin bakterilere ve virüslere karşı doğuştan gelen bağışıklık için gerekli olduğu ve sitokin aracılı inflamasyonu teşvik ettiği gösterilmiştir [68]. Makrofaj enflamatuar protein-1 $\alpha$  ve eotaksin, TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8 de dahil olmak üzere sitokinler ve kemokinler inflamasyon ve patojen klirensini teşvik eder. IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinler daha sonra inflamasyonu azaltır (Şekil 2). İnflamasyon antiinflamasyon ile dengelenmediğinde, alt hava yolu tıkanıklığı ile hücresel hasara neden olur ve hatta bakteriyel büyümeyi kolaylaştırabilir [69]. H5N1 influenza enfeksiyonunun neden olduğu akciğer hasarının şiddeti ve yüksek mortalite ile 1918 pandemik influenza suşu, in vitro ortam ve deney maymunlarında bu virüsler tarafından indüklenebilen dengesiz enflamatuar yanıtlarla açıklanabilir. Çinko, TLR ve sitokinlere benzer şekilde akciğer inflamasyonunu modüle eder [70]. Sitokin, kemokin ve TLR mekanizmalarındaki inflamasyon-antiinflamasyon dengesinin anlaşılması, çinko etki mekanizmasının açıklanmasına yardımcı olarak inflamasyonu kontrol edebilecek, şiddeti azaltabilecek ve mortaliteyi önleyebilecek yeni müdahalelerin önünü açabilir.



**Şekil-2:** Bakteriye ve viral patojenlere karşı TLR ve sitokin yanıtı.

## 2.4. Aşılama Yoluyla Pnömoniye Önleme

Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında pnömoniden ölüm vakalarını azaltmada aşı büyük bir potansiyele sahiptir. Parainfluenza virüsü, Staphylococcus aureus ve Mycobacterium tuberculosis de dahil olmak üzere pnömoniye neden olan birkaç patojene karşı aşı geliştirilmektedir [71]. Burada, yalnızca en yaygın pnömoniye neden olan patojenlere karşı aşılarda ele alıyoruz: H. influenzae tip b (Hib), pnömokok ve RSV.

### 2.4.1. Hib ve Pnömokoklara Karşı Konjuge Aşılar

Hib veya yedi pnömokok serotipinin neden olduğu hastalıkları önlemek için polisakkarit-protein konjuge aşılarının lisansı sanayileşmiş ülkelerde sırasıyla 1990 ve 2000 yıllarında alınmış, popülasyonda hedeflenen serotipin neden olduğu hastalığı neredeyse tamamen ortadan kaldırmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde Hib aşısı ile yapılan ilk denemeler de etkinliğini doğrulamıştır. Bu konjuge aşıların kullanımı sayesinde pnömoni epidemiyolojisi konusunda önemli bilgiler elde

edilmiştir. Örneğin, Gambiya'da, kan ve akciğer aspirat kültürleri üzerindeki ilk çalışmaların sonuçlarında, Hib'in pnömoni vakalarının yaklaşık %7'sinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür [43]. Daha sonra, rastgele kontrollü bir çalışmada, radyolojik olarak teyit edilmiş pnömoniye karşı Hib konjuge aşısının gözlenen etkinliği %21 olarak bulunmuş, en azından bu oranda bir pnömoninin Hib yüzünden meydana geldiği gösterilmiştir [72]. Dokuz serotip pnömokokun kapsüller antijenlerini içerdiğinden dolayı 9-valent pnömokok konjugat aşısı (PCV) adı verilen aşıyla Gambiya'da yapılan bir çalışmada, bu pnömokok serotiplerinin neden olduğu radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni oranı %37 olarak bulunmuştur [25]; Gambiya'da, radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni vakalarının %50'sinden fazlasını sebebi Hib ve dokuz pnömokok serotipidir.

PCV'ler, serumda IgG'yi nötralize ederek aşılana çocuklarda koruma sağlar. Ayrıca, muhtemelen serum IgG mukozal yüzey boyunca yayıldığı için aşısındaki pnömokok serotiplerinin nazofarinjeal olarak taşınma prevalansını da azaltırlar (aşı tipi pnömokoklar). Küçük çocukların nazofarenksi başlıca pnömokok rezervuarı olduğundan, nazofarenkse yayılma ne kadar az olursa bulaşma riski de o kadar az olmakta ve aşılammış bireylerde pnömokok hastalığında bir düşüş görülmektedir [73]. Amerika'da aşı tipi pnömokok hastalığı vakalarında, doğrudan bağışıklama ile önlenen her biri vaka için aşılammış bireyler arasında iki vaka önlenmiştir [74].

Aşısındaki pnömokok serotipleri tarafından boşaltılan mukozal bölgeyi artık diğer serotipler doldurduğundan, PCV ile aşılama sonrası nazofarinjeal pnömokok taşınmasına dair genel prevalans hemen hemen sabit kalır. Aşı dışındaki çoğu pnömokok serotipi aşı serotiplerinden daha az invaziv olmakla beraber, yine de pnömoni dahil olmak üzere hastalığa neden olabildiğinden, serotip-replasman hastalığı Amerika Birleşik Devletleri'nde bağışıklama işleminin faydasını yaklaşık altıda bir oranında azaltmıştır [74]. Bununla birlikte, Alaska'nın yerlisi 2 yaşın altındaki çocuklar arasında görülen serotip replasman hastalığı daha dramatik bir görünüm arz etmiş ve aşılamanın doğrudan faydasını %50 oranında azaltmıştır [75]. Konjugasyonun karmaşıklığı ve 91 farklı potansiyel serotip bu yaklaşımın fizibilitesini sınırlamasına rağmen, aşı valansını arttırmak bu sorunun üstesinden gelecektir. PCV'nin sağladığı ciddi orandaki doğrudan korumaya ilişkin kanıtlar göz önüne alındığında, Aşı ve Bağışıklama Küresel İttifak piyasada mevcut tek formülasyon olan 7-valent PCV'nin, Gambiya ve Kenya yapılacak operasyonel etkinlik çalışmaları ile birlikte 2008 yılında gelişmekte olan birçok ülkede kullanımına sıcak bakmaktadır. Bu çalışmalarda gözlemlenen serotip-replasman hastalığının ve popülasyon koruma işleminin göreceli büyüklüğü, bu programın değerinin güçlü bir belirleyicisi olacaktır.

## 2.4.2. Pnömonokok Pnömonisine Karşı Diğer Aşılar

Gelişmekte olan ülkelerdeki immünoepidemiolojik çalışmalarda, nazofarinjeal taşıma ve aralıklı pnömokok istilası yoluyla çocukluk çağında bu virüslere maruz kalmış olma sayesinde, kapsüller olmayan antijenlere karşı bağışıklık yanıtı geliştiği gösterilmiştir [76]. Bu durum, kapsüller polisakkarit PCV'nin sınırlı serotip kapsamının üstesinden gelebilecek ortak yüzey proteinlerini bulmaya yönelik araştırmalara yol açmıştır. Aday proteinler arasında pnömolizin, kolin bağlayıcı bir fonksiyona sahip iki pnömokok yüzey proteini (PspA ve PspC), bir metal bağlayıcı taşıyıcı, pnömokok yüzey adhesin A (PsaA) ve iki pnömokok histidin triad proteini (PhtB ve PhtE) yer almaktadır. Her protein, hayvan modellerinde sistemik zorluğa karşı koruma sağlayan antikoları ortaya çıkarır ve proteinlerin kombinasyonu ile koruma artar. Ters aşılama (pnömokok genomundan antijenler türetilmesi) de yeni tespit edilen pnömokok pili de dahil olmak üzere yeni yüzey ekspresyonu antijenleri de ortaya çıkarmıştır [77]. PspA, farelerde ölümcül intravenöz pnömokoklara karşı koruyucu olduğu bulunmuş antikoları insanlarda da tetiklemektedir, ancak insanlarda protein aşıları kullanarak başarılı bir koruma sağlanıp sağlanmadığına ilişkin henüz bir rapor yoktur [78].

İlginçtir ki, inaktive, kapsüllenmemiş, bütün hücreli pnömokoklar sahip bir aşı kullanan fare çalışmalarında [79], konjenital olarak CD4+ T hücrelerinden yoksun olan farelerde ve CD4+ T hücreleri alınmış farelerde monoklonal antikolar kullanarak korunma sağlandığı gösterilmiştir, bu durum pnömokok kolonizasyonuna karşı korumada CD4+ T hücrelerinin aracılık ettiğini düşündürmektedir [80]. İnsanlarda buna ilişkin doğrudan deneysel bir kanıt olmamasına rağmen, bakteriyel solunum yolu patojenlerine karşı bağışıklık tepkilerinin daha iyi anlaşılması, aşı geliştirme konusunda yeni olanaklar sağlayacaktır.

Küçük bebeklerde pnömokok pnömonisini önlemek için alternatif bir yaklaşım, anneyi bağışıklamak ve plasenta veya anne sütü yoluyla bebeğe geçecek pnömokokal spesifik antikor seviyesini arttırmaktır. Papua Yeni Gine'de anneleri doğum sırasında 14 valent pnömokok polisakkarit aşısı denemesine katılan bebeklerin sonuçlarını analiz edildiğinde. Anneleri kayıtlı ve bu nedenle muhtemelen emzirilen 1-17 ay yaşlarında olan çocuklardaki pnömoni insidansı, aşılanmış annelerin çocukları arasında kontrol grubundaki annelerin çocuklarından daha düşük bulunmuştur (1.000 kişi başına 254'e karşı 303 / gözlem yılı [81]). Ardından yapılan bir dizi çalışmada, gebelik sırasında yapılan pnömokok polisakkarit aşılarının güvenliğini doğrulamış ve bebek serumu ve anne sütünde yararlı oranda antikor seviyeleri belgelenmiştir [82]. Küçük



bebeklerde pnömokok pnömonisini önlemek için önemli bir potansiyele sahip bir strateji olan bu işlem, Kuzey Avustralya'da aktif olarak incelenmektedir.

### **2.4.3. RSV ile Enfeksiyonun Neden Olduğu Pnömoni ve Bronşiolite Karşı Aşılama**

RSV, aşı gelişimi için oldukça karmaşık, zorluk çıkarıcı ve pnömoniye neden olan bir patojendir. Özellikle 3 aydan küçük bebeklerde burun akıntısından bronşiolite ve alveolar pnömoniye kadar uzanan geniş yelpazede bir şiddete sahip hastalıklara neden olur. Gambiya'da RSV, alt solunum yolu enfeksiyonu (LRTI) nedeniyle hastanelere başvuran çocukların beşte birinde görülür [83]. RSV'nin neden olduğu şiddetli pnömoninin yıllık insidansı, gelişmekte olan birçok ülkede 5 yaşın altındaki 1.000 çocuk başına 5-10'dur [84] ve etkili bir RSV aşısı çocukluk çağı pnömonisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir.

Ne yazık ki, ilk çalışmaların beklenmedik sonuçları yüzünden RSV aşılara ilişkin araştırmalar ciddi şekilde sekteye uğramıştır [85]. 1960'lı yıllarda çocuklara uygulanan formalinle inaktive edilmiş RSV içeren bir aşı sadece enfeksiyona karşı koruma sağlamada başarısız olmakla kalmamış, aynı zamanda doğal enfeksiyonu takiben pulmoner hastalığın sıklığını ve şiddetini arttırmıştır [85]. Bir çalışmada, %5'i hastaneye kaldırılan kontrol grubu çocuklara kıyasla aşılı çocukların yaklaşık %80'i alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye kaldırılmıştır [85]. Ayrıca, bir RSV enfeksiyonunun temizlenmesini takiben kazanılan bağışıklık, hastalığın şiddetinde bir azalmaya ve hastalığın alt solunumdan üst solunum yoluna geçmesini sağlamasına rağmen, yeniden bulaşmayı engellememektedir [86]. Bağışıklık enfeksiyonun farklı aşamalarında hem humoral hem de hücre yoluyla aracılık eder; F ve G glikoproteinlerine özgü nötralize edici antikorlar enfeksiyona karşı koruma sağlamakta ve RSV'ye özgü sitotoksik T lenfosit (CTL)'ler enfektif bir epizodu sonlandırmaktadır. RSV'ye doğal yoldan maruz kalma, hem proinflamatuvar Th1 hücreleri (IFN- $\gamma$  salgılanması) hem de antiinflamatuvar Th2 hücreleri (IL-10 salgılanması) ile birlikte dengeli bir CD4+ Th hücre yanıtını uyarır. Bununla birlikte, formalinle inaktive edilmiş RSV içeren bir aşı uygulanan bebekler arasında hastalığın görülmesine açıklama getiren bir hipoteze göre, aşı yüzünden bağışıklık sistemi bir önyargı kazanmakta ve ileride virüse maruz kaldıktan sonra ağırlıklı olarak Th2 yanıtı üretmektedir [87]. İdeal olarak, RSV hastalığına karşı aşılama, doğal bağışıklıktaki gibi aynı derecede dengeli bir Th1/Th2 tepkisine neden olmalıdır. Ayrıca antijenik olarak farklı grup olan RSV A ve RSV B'yi de kapsamalıdır.

Bu immünolojik zorluğa rağmen, özellikle alt birim (saflaştırılmış F glikoprotein, G glikoprotein ve matris proteinleri) ve zayıflatılmış canlı aşular ile de ümit verici gelişmeler elde edilmiştir. Küçük çocuklarda hafif solunum yolu hastalığına neden olan RSV'nin soğuk geçişli (cp) bir türevi, sıcaklığa duyarlı (ts) RSV suşları üretmek üzere kimyasal mutagenез ile daha da zayıflatılmıştır. Bunlardan, RSV-seronegatif çocuklarda oldukça zayıflatılmış olan cpts248/404 formunun, küçük bebeklere (1-2 aylık) intranasal olarak verildiğinde immünojenik olduğu kanıtlanmış olmakla birlikte kabul edilemez derecede bir burun tıkanıklığına neden olmuştur [88]. Yinelemeli bir test sürecinde, optimal immünojenite ve kabul edilebilirliğe sahip olacağı umulan bir aşı geliştirmek üzere bu suşun değiştirilmesi amacıyla rekombinant teknoloji kullanılmaktadır [89].

## 2.5. Pnömoni Vakalarının Yönetimi

Pnömoni vakalarının etkili yönetimi, özellikle daha ciddi vakalarda oksijen ile birlikte uygulanan antibiyotik tedavisine ve destekleyici bakıma dayanır. DSÖ, toplum sağlığı çalışanı ve birinci basamak sağlık kurumu düzeyinde vaka yönetimini desteklemektedir [90]. İlk tedavi ya kotrimoksazol veya amoksisilin ile yapılır. Dispne, konvülsiyon veya dehidratasyon gibi ciddi hastalık belirtileri taşıyanlar, yatarak bakım için bir hastaneye sevk edilir. Toplumda eğitilmiş sağlık çalışanları yoluyla ağızdan antibiyotik ile pnömoni tedavisine ilişkin yapılan saha çalışmaları üzerine gerçekleştirilmiş bir meta analizde, yapılan müdahalelerin herhangi bir sebepten bebek ölümleri üzerine şaşırtıcı bir şekilde %20 etkisi olduğunu ve yenidoğan ve 1-5 yaşındaki çocuklardaysa mortalite oranı üzerindeki etkisinin daha büyük olduğu sonucuna varılmıştır [91]. Bununla birlikte, bu etki, müdahaleden önce antibiyotiklere erişimin çok sınırlı olduğu ortamlarda görülmüştür; dolayısıyla böyle bir etki, antibiyotik tedavisinin zaten yaygın olarak bulunduğu ortamlara genelleştirilemez.

1992 yılından bu yana, çocukluk çağı pnömonisi vakalarının yönetimi, DSÖ tarafından geliştirilen ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda hasta çocuklara yönelik standart bakım olarak kullanılan Çocukluk Çağı Hastalıklarının Entegre Yönetimi (IMCI) olarak bilinen daha geniş bir stratejiyle gerçekleştirilmektedir. Şimdiye kadar, IMCI sadece sağlık hizmetlerine zaten erişim olanağı bulunan toplumlarda uygulanmış, dolayısıyla ölüm riski en yüksek olan çocuklar kapsam dışında kalmıştır. Oldukça yoksul topluluklardaki çocuklar pnömoni gibi hastalıklar açısından oldukça yüksek bir risk altındadır, ve çocuk sağlığında haksız bir eşitsizliğe neden olacak şekilde müdahalelere erişebilme olasılıkları çok düşüktür. Toplum sağlığı çalışanlarına IMCI'nin uygulanması konusunda eğitim vererek, DSÖ, mevcut sağlık hizmetlerinin ötesine ulaşarak,

olanaklara erişimde bir eşitlik sağlamayı amaçlamaktadır. Eşitlik alanında yapılan çalışmalar genellikle bir nüfusun en zengin dilimi ile en fakir dilimini karşılaştırarak [92], müdahalelere erişim olanakları ve zengin kesimdeki ölüm riski ile karşılaştırmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Çoğu ortamda, finansal değil, coğrafi veya etnografik olabilecek riskin ana belirleyicileri gözden kaçmaktadır. Eşitlik parametrelerini tanımlamak ve değişiklikleri izlemek için gerekli sistemleri geliştirmek üzere daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Antimikrobiyal direncin çocukluk çağı pnömonisinin yönetimi üzerindeki etkisi belirsizdir. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* suşlarının kotrimoksazol direnci oranları, özellikle HIV ile enfekte olan birçok çocuk ve yetişkinde, Pnömosistis jirovecii'nin neden olduğu pnömoniye önlemek için kotrimoksazol ile uzun süreli tedavi gördüğü Güney Afrika'da değişken olmakla birlikte genellikle çok yüksektir [93]. Çalışmalarda, kotrimoksazol direnci ile pnömoni tedavisine cevap verememe arasında bir bağlantı kurulamamış olmasına rağmen, daha ciddi vakalarda amoksisilin ile daha iyi sonuç alındığı bulgusu üzerine artık pnömoni için birinci basamak tedavi olarak amoksisilin tercih edilmektedir [94].

Ne yazık ki, amoksisilin direncine işaret eden penisilin direnci, *S. pneumoniae* suşları arasında da yaygınlaşmaktadır. Asya, Afrika ve Orta Doğu'da yapılan bazı çalışmalarda, suşların %50'sinde bir dereceye kadar direnç bildirilirken [95], bazı başka çalışmalarda daha düşük bir prevalans bildirilmiştir [96]. Dirençli suşlardan kaynaklı pnömoni geçiren çocukların oranı PCV'ler sayesinde düşebilir, ancak etkinin geçici olması muhtemeldir. Orta kulak enfeksiyonları üzerine yapılan çalışmalarda [97], penisilin dirençli pnömokok nedeniyle meydana gelen çoğu vakada çoğu durumda amoksisilin etkili olduğu, ama bakteriyolojik başarısızlık oranının (sürekli antibiyotik tedavisi sonrası gelişen enfeksiyon) penisiline duyarlı izolatlarla kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle amoksisilin, pnömoni tedavisinde tercih edilen antibiyotik olarak kullanılmaya devam etmektedir, ancak penisiline duyarsızlığın yüksek olduğu ortamlarda yüksek dozlarda kullanma gerekli olabilir, ki bu durum lokal ve bölgesel olarak antibiyotik direncini izlemenin önemine dikkat çekmektedir.

IMCI yoluyla yapılan pnömoni vaka yönetimi sayesinde mortaliteyi düşürebilmek, hastaneye sevk edilecek ciddi vakaların belirlenebilmesine bağlıdır. Ne yazık ki, gelişmekte olan ülkelerde yatarak bakım kalitesi son derece değişken olup, yoksul hastanelerde şiddetli pnömoniden kaynaklı ölüm oranlarının yüksek olmasına yol açmaktadır. Bunun sebebi, yetersiz oksijen ve antibiyotiğin yanı sıra nozokomiyal enfeksiyon veya intravenöz problemler gibi komplikasyonlar

olabilir. Oral amoksisilinin şiddetli pnömoni yönetiminde parenteral antibiyotiklere eşdeğer olduğuna dair son bulgular neticesinde, bazı kuruluşlar şiddetli pnömoninin evde tedavi edilmesini önermiştir [98]. Ancak, bu durumda sadece hastanelerde mevcut olan oksijen tedavisinin ve diğer destekleyici tedavilerin potansiyel faydası göz ardı edilmiş olacağından henüz toplum genelinde tavsiye edilemez. Bunun yanı sıra, günümüzde DSÖ'nün hastanede pediatrik bakım kalitesini arttırmaya yönelik çabaları, çocukluk çağı pnömonisinde mortaliteyi azaltmak için gereklidir.

## 2.6. İnterlökin-33

İnterlökin-33 (IL-33), endotel ve epitel hücrelerinin çekirdeklerinde yapısal olarak eksprese edilen bir sitokindir [139, 140, 141]. IL-33'ün tam uzunluktaki formu olan pro-IL-33 [99], çekirdeklerde lokalize bir gen regülatörü olarak hizmet ederken, matür IL-33 doku hasarının başlangıcında hücre dışı boşluğa salındıktan sonra bir sitokin görevi görmektedir [100, 101, 102]. Matür IL-33, IL-1 ailesinin nispeten yeni bir üyesidir [100]. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın aksine, IL-33 fonksiyonaltesinde, The nod-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflamasyonunun aktivitesi yer alır. [103]. Buna karşılık, pro-IL-33'ün kaspaz-19 veya apoptotik kaspazlarla (kaspaz 3 ve kaspaz 7) bölünmesi inaktivasyonuna yol açmaktadır [104, 105]. Pro-IL-33 (33 kDa) hücre dışı boşluğa salındığında, pro-inflamatuar, matür IL-33'a (18 kDa) dönüşecek şekilde kalpain, katepsin G veya nötrofil elastaz gibi proteazlar tarafından bölünür [106]. High-mobility group protein 1 (HMGB1) ve IL-1 $\alpha$  gibi IL-1 ailesinin diğer üyelerine benzer şekilde, IL-5, IL-13, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler üretmek için IL-33 de makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller, doğal katil hücreler, T hücreleri, dolaşımdaki CD34(+) kök hücreleri, epitel hücreleri ve endotel hücreleri gibi bağışıklık hücrelerine de sinyal gönderip etkinleştirebilmektedir [107, 108, 109, 110, 111]. IL-33, hem Th1- hem de Th2- hücre aracılı bağışıklık yanıtlarında rol oynayarak hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar bir etki sergiler [100]. Bir pro-inflamatuar sitokin olarak, IL-33 doğuştan gelen bağışıklık, alerjik inflamasyon ve doku yaralanmalarında önemli bir rol oynar [112, 113, 114, 115, 116]. Astım, KOAH, idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) veya romatoid artritli (RA) hastaların serum veya dokularında da artmış IL-33 salınımı tespit edilebilir [117, 118, 119, 120, 121, 122]. Nötralize edici IL-33 antikor veya IL-33 indirgeme reseptörünün uygulanması yoluyla IL-33'ün inhibisyonu, astımlı, KOAH ve akciğer hasarlı murin modellerinde akciğer inflamasyonunu zayıflatır [123]. Tersine, IL-33 eksikliği olan farelerde lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı sepsis modelinde sitokin salınımı ve mortalitenin azalmış olması, IL-33'ün doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarında kritik bir rol oynadığına işaret etmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, IL-33'ün antiviral T helper1(Th1) hücre yanıtlarını teşvik eden yeni bir fonksiyonu ortaya konulmuştur.

Viral enfeksiyon sırasında IL-33 doğrudan etki eder ve antiviral CD4+ Th1 efektör T hücrelerinin ve sitokinin üretimini artırır [124].

## 2.7. İnterlökin-36 $\alpha$

İnterlökin-36 (IL-36) sitokinleri, ilk olarak IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile homologilerinin bir sonucu olarak gen dizilim veritabanlarında keşfedilmiştir [125]. IL-1 ailesindeki diğer sitokinlere benzer şekilde, her 3 agonistik sitokin de, IL-36R [daha önce IL-1RL2 veya IL-1R ile ilgili protein 2 (IL-1Rrp2) olarak adlandırılmıştır] ve Interlokin- 1 reseptor accessory protein(IL-1R/AcP)'den oluşan heterodimerik bir reseptör aracılığıyla sinyal gönderir. Accessory protein(ACP) IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-33 arasında paylaşılırken, birincil reseptör bağlayıcı alt birimi olan IL-36R ise IL-36'ya özgüdür. IL-36R'ya bağlandıktan sonra, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  veya IL-36 $\gamma$  AcP'yi kullanarak aşağı yönlü sinyalizasyon olaylarının başlatılması için gerekli olan membran reseptörlerinin her birinden sitoplazmik Toll-IL-1 reseptör (TIR) alanlarının aktivasyonuna neden olur. IL-36, Mitojen-activated protein kinaz (MAPKs) ve transkripsiyon faktörü Nuclear Factor Kappa B(NF-Kb) de dahil olmak üzere diğer IL-1 aile üyelerine benzer benzer şekilde aşağı yönlü sinyal yollarını aktive eder [126]. IL-1'e benzer şekilde, IL-1Ra'ya benzer şekilde hareket eden bir IL-36Ra (daha önce IL-1F5 olarak adlandırılıyordu) da mevcuttur. IL-36Ra IL-36R'ye bağlanarak IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  ve IL-36 $\gamma$ 'nın bağlanmasını önler; bununla birlikte, IL-36R'ye bağlanan IL-36Ra, AcP'nin kullanılmasını tetiklemediğinden bir sinyal tepkisi başlatmaz [127]. Bu şekilde, IL-36Ra, her 3 agonistik IL-36 ligandının doğal bir antagonisti olarak davranmış olur [128]. IL-36 agonisti IL-36 $\gamma$ 'nın kristal yapısı ilk kez yakın zaman önce rapor edilirken, IL-36Ra'nın yapısı birkaç yıl önce yayınlanmıştı [129]. IL-36 $\gamma$  ve IL-36Ra benzer yapılara sahip olup, 11 halkayla bağlı 12- $\beta$ -zincirlerinden oluşan diğer tüm IL-1 ailesi üyelerinde gözlenen tipik  $\beta$ -üçlü yonca kıvrımı yapısı sergiler [128]. Bu yapıların ve IL-1R1/AcP veya IL-1R2/AcP kompleksi içinde çözülmüş IL-1 $\beta$  kristal yapılarının kullanımı sayesinde IL-36 $\gamma$  veya IL-36Ra'nın IL-36R/AcP ile etkileşimi modellenmiştir. Bu modele göre, IL-36 $\gamma$  ve IL-36Ra'nın kimerik versiyonları üretilmiş, ve IL-36R/AcP heterodimer'ine bağlanması ve fonksiyonel aktivitesi incelenmiştir. IL-36 agonistleri tıpkı IL-1'e benzeyen aynı ilkeleri takip etmekle beraber, aktivasyon için farklı, spesifik etkileşimlerden yararlanır. Aynı şekilde, IL-36Ra'nın etki şekli IL-1Ra'ya benzerken, antagonizmin kesin mekanizması oldukça farklıdır. Modellemede, IL-36'daki  $\beta$ 4/5 ve  $\beta$ 11/12 halkalarının doğrudan AcP ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. IL-36Ra ve IL-36 $\gamma$  arasındaki konformasyonel en büyük farklılık bu 2 döngüde bulunur ve IL-1'in üçlü kompleksi üzerine bindirilen IL-36Ra yüzünden AcP ile önemli ölçüde

çakışma yaşanır. Bu veriler, IL-36 agonistlerinin AcP'nin kullanılmasını nasıl sağladığını açıklayacak ilk yapısal verileri sağlarken, IL-36Ra bunu sağlamadığından bir antagonisttir [128].

## 2.8. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- $\alpha$ )

1975 yılında Lloyd Old ve arkadaşları fare ve tavşanlarda “Basil Calmette - Guerin” (BCG) ile retiküloendotelial sistemin uyarılması ile lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu sonucu dolaşıma bir proteinin salındığını bulmuşlar ve bunu da Tümör Nekrozis Faktör (TNF) olarak adlandırmışlardır [130]. TNF'nin alfa ve beta olmak üzere iki yapısal formu mevcut olup TNF-alfa çoğunlukla monosit/makrofajlardan, TNF-beta ise çoğunlukla T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden salınmaktadır. Bu iki form moleküler açıdan birbirlerine çok benzemekte ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir [131].

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), kaşektin olarak da adlandırılan ve 17-70 kDa ağırlığında bir sitokindir [132]. Homotrimer bir yapıya sahip olan TNF- $\alpha$ , özellikle makrofajlar ve monositler olmak üzere fibroblast, endotel hücreler, adipositler, B hücreleri gibi birçok hücre tarafından sentezlenmektedir [133, 134, 135]. TNF- $\alpha$  geni 6. kromozomun kısa kolunda lokalizedir [136]. 233 aminoasit prekürsörünün işlenmesi ile 157 aminoasitlik polipeptid kodlanır [137]. Genin promotor bölgesinin pozisyon -308'de guaninin adeninle yer değiştirdiği tek bir baz değişiminin olduğu tanımlanmıştır. Birçok çalışma göstermiştir ki mutant allelin fonksiyonel varyantı A-308 alleli tarafından genin transkripsiyonel aktivitesini artırır. TNF- $\alpha$  A alleli, G alleleine göre daha güçlü transkripsiyonel aktivatördür ve yüksek TNF- $\alpha$  düzeylerine neden olur (8). G alleli çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [138].

1985 yılında ilk kez insan kaynaklı TNF- $\alpha$  klonlanmıştır ve daha sonra antiTNF- $\alpha$  antikolar ile solubl TNF reseptörleri üretilmiş ve birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [139]. TNF- $\alpha$  çok sayıda sitokin tarafından oluşturulan peptid mediyatör ailesinin bir üyesidir. Bu aileye ait diğer üyeler arasında lenfotoksin-  $\alpha$ , Fas ligand ve CD40 ligand yer alır. TNF- $\alpha$  doğal ve kazanılmış immünite, hücre proliferasyonu ve apoptoziste rol oynayan ve önemli proinflamatuvar özelliklere sahip olan bir sitokindir [140].

TNF-alfa'nın daha çok iltihabi olaylarda önemli rol oynadığı, enfeksiyöz ajan varlığında veya doku hasarında 4- 8 saat içinde TNF artışı gözlenip 16- 24 saatte en üst düzeye ulaştığı ve uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği rapor edilmektedir [131].

TNF- $\alpha$  hücre içinde N terminali olan tip II transmembranöz bir proteindir. Başlangıçta plazma membranında mevcut 26 kDa molekül ağırlığında pro- TNF- $\alpha$ 'nin hücre dışı domaini TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE, ADAM- 17) tarafından kesilir ve 17 kDa molekül ağırlığında solubl form oluşur. Biyolojik aktiviteleri birbirlerinden tamamen farklı olan bu iki tip TNF- $\alpha$ 'nın trimerik formları aktiftir [141]. TNF- $\alpha$ 'nin sinyal iletim yolları oldukça karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. TNF- $\alpha$  sinyal iletimindeki en önemli faktörlerden biri transkripsiyon faktörü NFkB aracılığı ile düzenlenmesidir. TNF- $\alpha$  - NFkB yolağını kontrol eden 300 civarında moleküler bağlantı tespit edilmiştir [142].

TNFR1 ve TNFR2 olarak adlandırılan iki çeşit TNF reseptörü bilinmektedir ayrıca reseptörlerinin hemen hemen bütün hücre tiplerinde var olduğu da gösterilmiştir [143, 144].

TNFR1 eritrositler dışında hemen her hücre tipinde mevcuttur ve ligandı solubl TNF- $\alpha$ 'dır. TNFR2 ise asıl olarak hematopoetik hücrelerde eksprese olur ve ligandı membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'dır. TNF reseptörlerinin ekspresyonları farklı hücre tiplerinde ve normal ya da hastalıklı dokularda farklı olabilmektedir. TNF reseptörleri hücre membranına bağlı halde bulunabileceği gibi TACE tarafından kesilmiş solubl halde de bulunabilir. Solubl TNF reseptörü bir TNF- $\alpha$  bağlayıcısı gibi davranır ve TNF- $\alpha$ 'ya bağlanıp onun biyolojik aktivitesini inhibe etmek için hücre yüzey molekülü ile yarışır. Bu etkisinin tersine solubl-TNF reseptörü ayrıca trimerik TNF- $\alpha$ 'ya bağlanıp onu stabilize eder. Böylece hem TNF- $\alpha$ 'nın yarılanma ömrünü uzatır hem de TNF- $\alpha$ 'nın yavaş salınımını sağlayan bir kaynak gibi davranır [140]. TNF- $\alpha$ 'nın TNFR1 ve TNFR2'ye bağlanma afinitesi ve bağlandıktan sonra aktive edilen hücre içi sinyal yolları birbirinden oldukça farklıdır. Uyarıldıktan sonra TNFR1'in hücre içi domeni TNF reseptör assosiyasyon ölüm domain (TRADD) proteinine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda ya Fas assosiyasyon ölüm domain (FADD) proteini aracılığıyla apoptozis indüklenir veya TNF reseptör assosiyasyon faktör 2 (TRAF-2) ile proinflamatuvar yolak uyarılır ve NFkB aktivasyonu meydana gelir. Ancak TNFR2 TRADD/FADD yolağını aktive edemez. Etkisini yalnızca TRAF2 aracılığı ile gösterir. Sonuç olarak bir hücrede TNF- $\alpha$  ile uyarılma ile ortaya çıkan net sonuç bu iki reseptörün birbiri ile iletişimi sonucu belirlenir [141].

TNF'nin in vivo ve in vitro olarak en önemli indükleyicilerinden birinin LPS olduğu bilinmektedir. Yüksek dozda LPS veya gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar septik şoka neden olmaktadır. TNF ile ön uygulama ya da TNF'ye karşı antikor kullanılarak fare ve baboonlarda yapılan çalışmalar TNF'nin septik şokta hayati bir rol oynadığını göstermiştir [145, 146, 147].

Lökositler ve endotelyal hücreler inflamasyonun regülasyonu ile aktivitelerine bağlı olmak üzere proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar sitokinler üretirler. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneziinde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir [148]. Her ne kadar TNF reseptörleri birçok hücre ve dokuda eksprese olsa da TNF- $\alpha$ 'nın birçok proinflamatuvar etkisi vasküler endotel ve endotel-lökosit etkileşimi üzerinden olmaktadır. TNF- $\alpha$  IL-8, MCP-1 ve IP-10 gibi çeşitli kemokinlerin sentezini ve endotel hücrelerinde E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Sonuç olarak TNF- $\alpha$  antijenden tamamen bağımsız olarak birçok farklı lökosit grubunu harekete geçirir [149].





### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada iki örnek grubu kullanılmıştır. Birinci grup, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları kliniğimize başvuran 6ay-4 yaş arası fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilerek herhangi bir patolojiye rastlanmayan tamamen sağlıklı 44 bireyden oluşan kontrol grubudur. İkinci grup ise, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları kliniğimize ayaktan başvuran, servis veya yoğunbakım tarafından takip edilen 6 ay-4 yaş arası fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek pnömoni tanısı konmuş 44 hastadan oluşmaktadır. Çalışma planımız hastanemiz etik kurulu tarafından incelenerek onaylandı. Çalışmaya katılacak olan gönüllülere, yapılacak araştırma ile ilgili bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak imzalatılmıştır.

Pnömoni tanısı alan olgulardan tedavi öncesi 3 cc Biyokimya tüpüne kan örneği alınarak ve alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra -80 derecede muhafaza edildi. Elde edilen serumlarda TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$  parametreleri Elisa yöntemi ile çalışıldı. Kontrol grubu olgularda da benzer olarak 3 cc Biyokimya tüpüne kan örneği alındı ve alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra -80 derecede muhafaza edildi.

#### 3.1. İstatistiksel Analiz

Bu araştırmadan elde edilen veriler SPSS Version 25 programında değerlendirilmiştir. Verilerin kalite değerlendirmesi, programa girişi ve analizleri araştırmacının kendisi tarafından yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student-t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 44 hastanın 22'si (%50) erkek iken 22'si (%50) kız hastadır. Toplam 44 hastanın 30'unun (%68,2) 6-12 ay arasında, 9'unun (%32,6) 13-24 ay arasında, 3'ünün (%6,8) 25-36 ay arasında ve 2'sinin de (%4,5) >37 ay ve üzeri olduğu, yaş ortalamasının  $15,56 \pm 9,94$  ay olduğu saptandı. Çalışmaya alınan 44 sağlıklı kontrol grubunun 27'si (%61,4) erkek iken, 17'si (%38,6) kızdır. Toplam 44 kontrol grubunun 27'sinin (%61,4) 6-12 ay arasında, 7'sinin (%15,9) 13-24 ay arasında, 3'nün (%6,8) 25-36 ay arasında, 7'sinin (%15,9) >37 ay olduğu saptandı. Hastaların klinik yatış süreleri incelendiğinde; %50'sinin ayaktan, %38,6'sının 1-10 gün arasında, %6,8'inin de 11-20 gün hastanede tedavi gördüğü saptandı.

**Tablo-3:** Hasta grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları

		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	22	50,0
	Erkek	22	50,0
<b>Yaş (Ay)</b>	6-12	30	68,2
	13-24	9	20,5
	25-36	3	6,8
	>37	2	4,5
	Ayaktan	22	50,0
<b>Klinik Yatış Süresi (Gün)</b>	1-10	17	38,6
	11-20	3	6,8
	>20	2	4,5

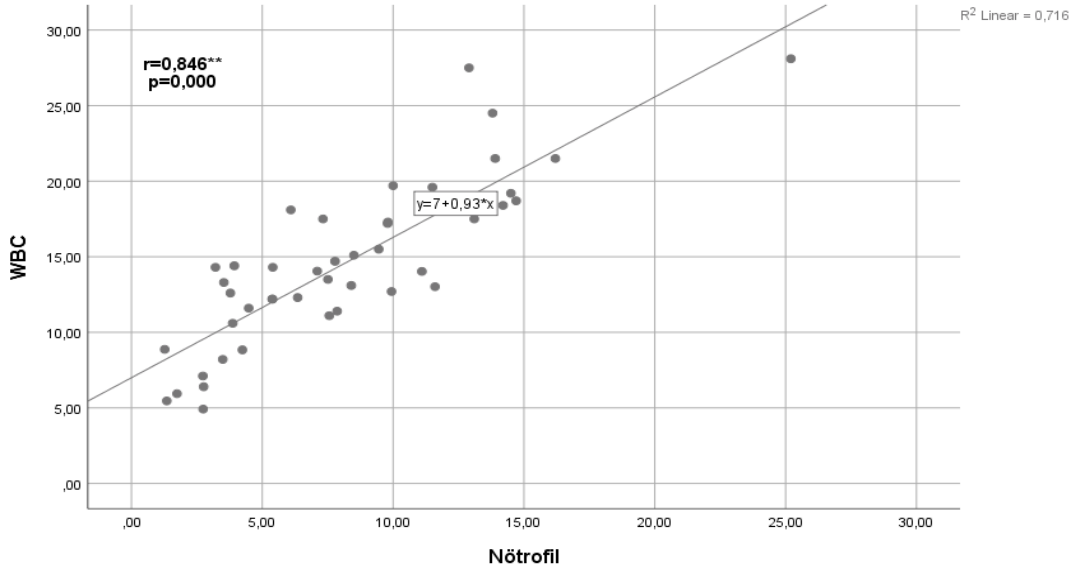
**Tablo-4:** Kontrol grubunun demografik özelliklerine göre dağılımları

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kontrol Cinsiyet</b>	Kadın	17	38,6
	Erkek	27	61,4
<b>Kontrol Yaş (Ay)</b>	6-12	27	61,4
	13-24	7	15,9
	25-36	3	6,8
	>37	7	15,9

**Tablo-5:** Hastaların laboratuvar sonuçlarının korelasyon analizine göre dağılımı

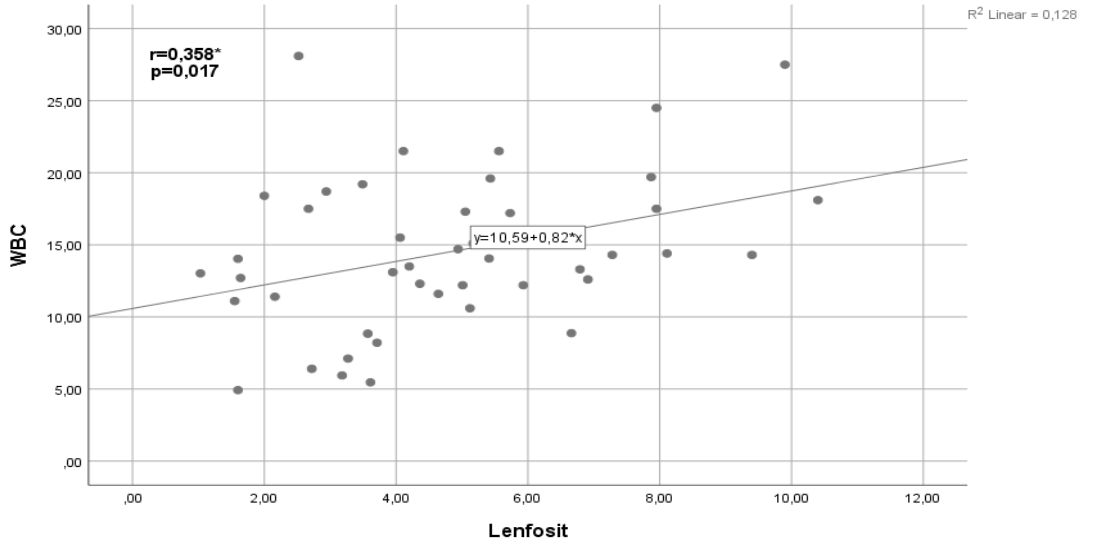
		WBC	Nötrofil	Lenfosit	Nötrofil%	Lenfosit%	RDW	MPV	Trombosit	CRP
WBC	r	1	<b>0,846**</b>	<b>0,358*</b>	<b>0,446**</b>	<b>-0,423**</b>	<b>-0,305*</b>	-0,192	0,251	0,139
	p		0,000	0,017	0,002	0,004	0,044	0,212	0,100	0,369
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Nötrofil	r	<b>0,846**</b>	1	-0,181	<b>0,818**</b>	<b>-0,776**</b>	<b>-0,305*</b>	-0,149	0,213	0,243
	p	0,000		0,241	0,000	0,000	0,044	0,333	0,165	0,112
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Lenfosit	r	<b>0,358*</b>	-0,181	1	<b>-0,619**</b>	<b>0,632**</b>	0,008	-0,134	0,177	-0,191
	p	0,017	0,241		0,000	0,000	0,958	0,385	0,249	0,213
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Nötrofil%	r	<b>0,446**</b>	<b>0,818**</b>	<b>-0,619**</b>	1	<b>-0,977**</b>	-0,253	-0,045	-0,014	<b>0,345*</b>
	p	0,002	0,000	0,000		0,000	0,098	0,770	0,926	0,022
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Lenfosit%	r	<b>-0,423**</b>	<b>-0,776**</b>	<b>0,632**</b>	<b>-0,977**</b>	1	0,285	-0,007	,097	<b>-0,346*</b>
	p	0,004	0,000	0,000	0,000		0,060	0,966	0,533	0,021
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
RDW	r	<b>-0,305*</b>	<b>-0,305*</b>	0,008	-0,253	0,285	1	0,127	<b>0,353*</b>	-0,071
	p	0,044	0,044	0,958	0,098	0,060		0,411	0,019	0,645
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
MPV	r	-0,192	-0,149	-0,134	-0,045	-0,007	0,127	1	-0,198	0,032
	p	0,212	0,333	0,385	0,770	0,966	0,411		0,197	0,839
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Trombosit	r	0,251	0,213	0,177	-0,014	0,097	<b>0,353*</b>	-0,198	1	-0,164
	p	0,100	0,165	0,249	0,926	0,533	0,019	0,197		0,288
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44
CRP	r	0,139	0,243	-0,191	<b>0,345*</b>	<b>-0,346*</b>	-0,071	0,032	-0,164	1
	p	0,369	0,112	0,213	0,022	0,021	0,645	0,839	0,288	
	n	44	44	44	44	44	44	44	44	44

Hastaların WBC ile Nötrofil arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 3).



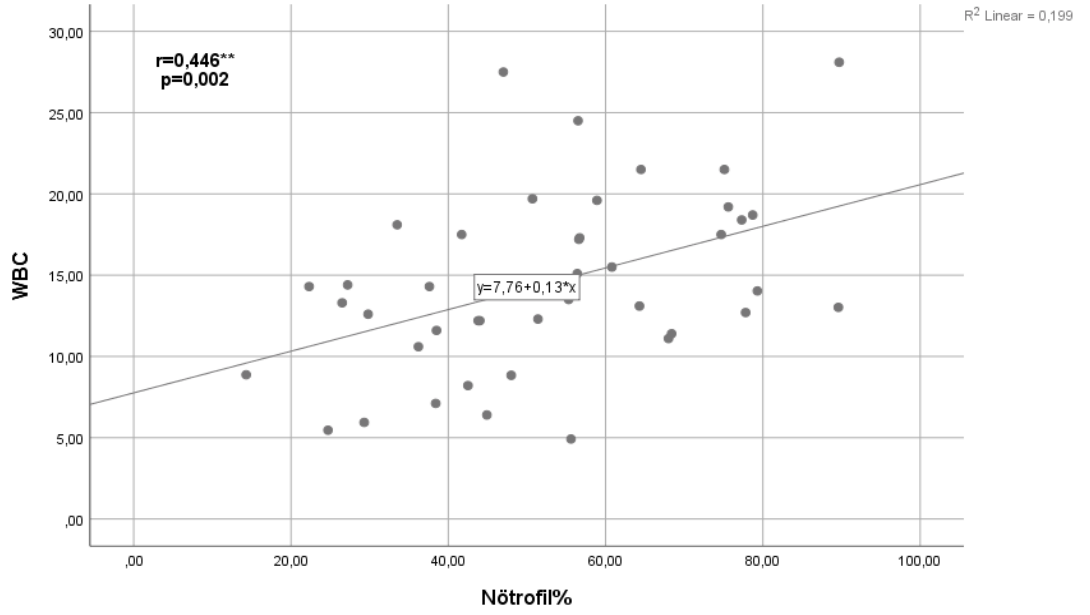
Şekil-3: WBC ile Nötrofil arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların WBC ile Lenfosit arasında normal düzeyde pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 4).



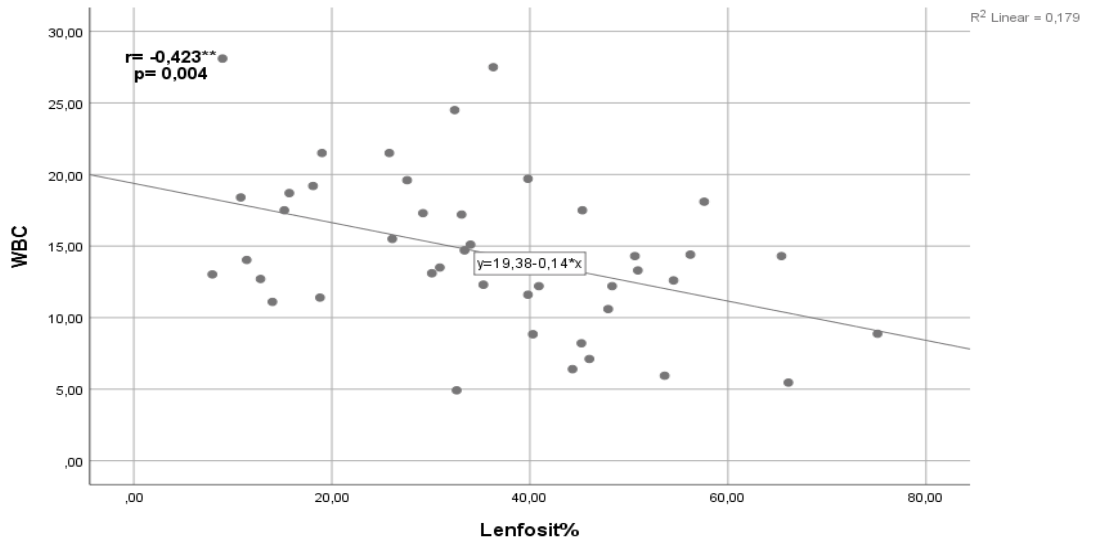
Şekil-4: WBC ile Lenfosit arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların WBC ile Nötrofil% arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 5).



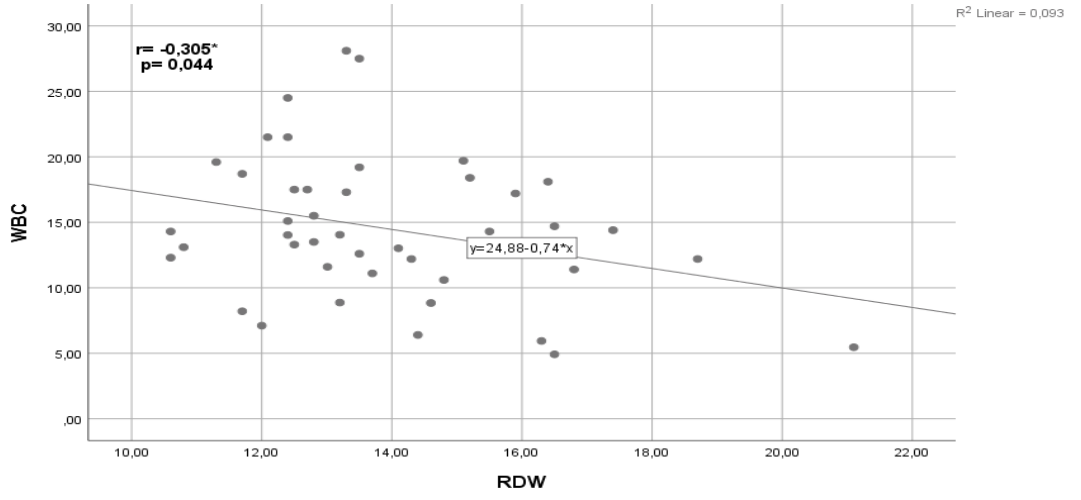
Şekil-5: WBC ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların WBC ile Lenfosit% arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 6).

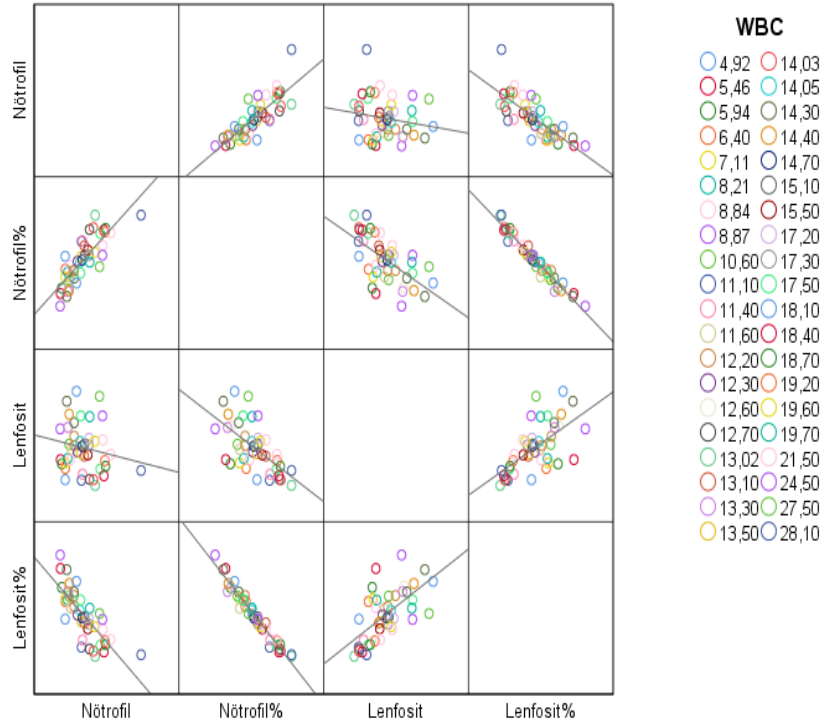


Şekil-6: WBC ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların WBC ile RDW arasında normal düzeyde pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 7).

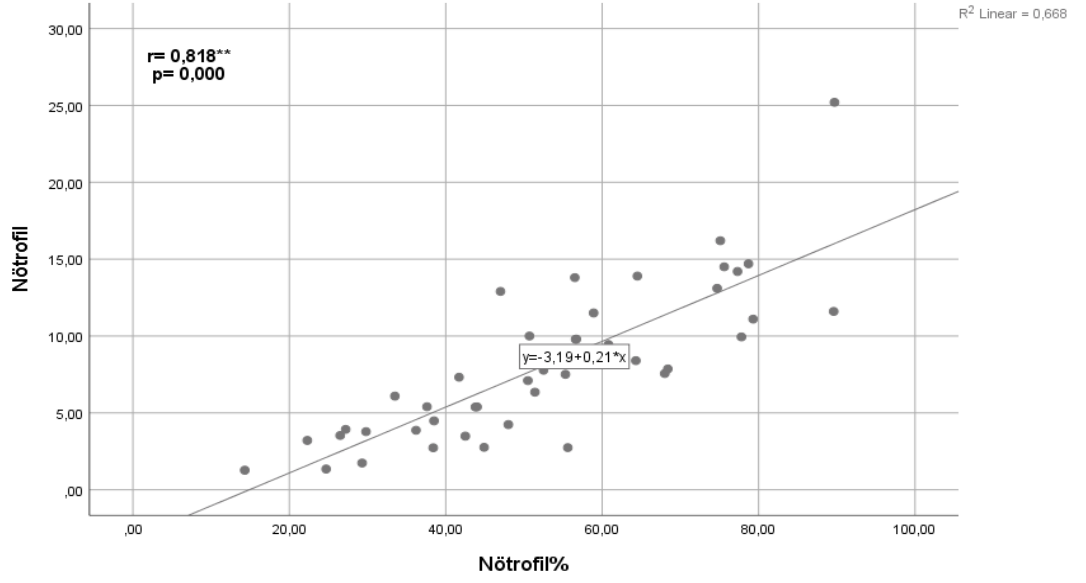


Şekil-7: WBC ile RDW arasındaki korelasyon eğrisi



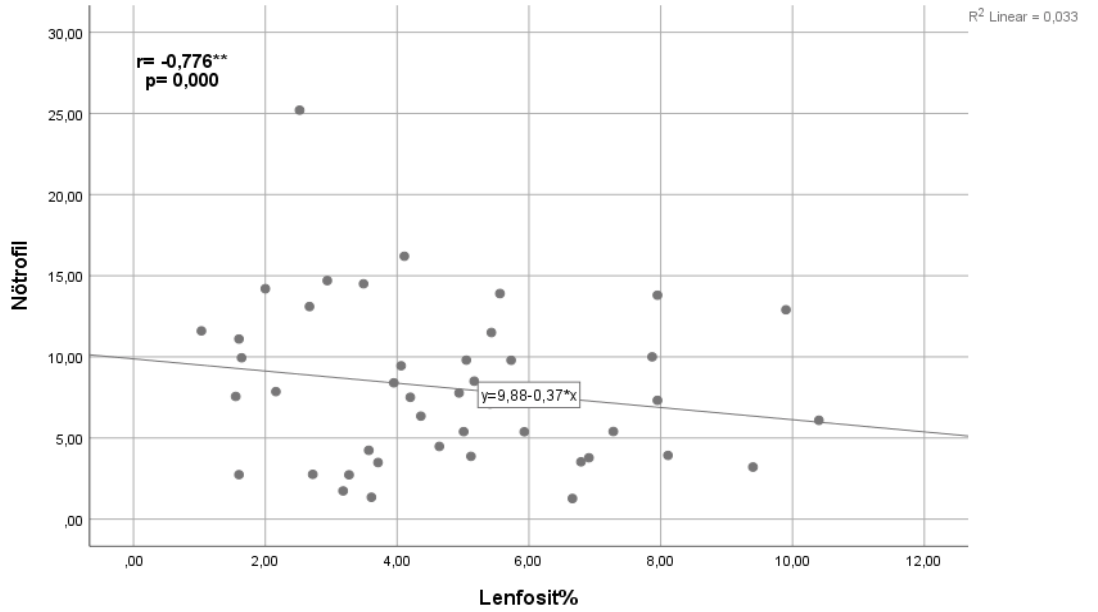
Şekil-8: WBC ile Nötrofil, Nötrofil%, Lenfosit Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların Nötrofil ile Nötrofil% arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 9).



Şekil-9: Nötrofil ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi

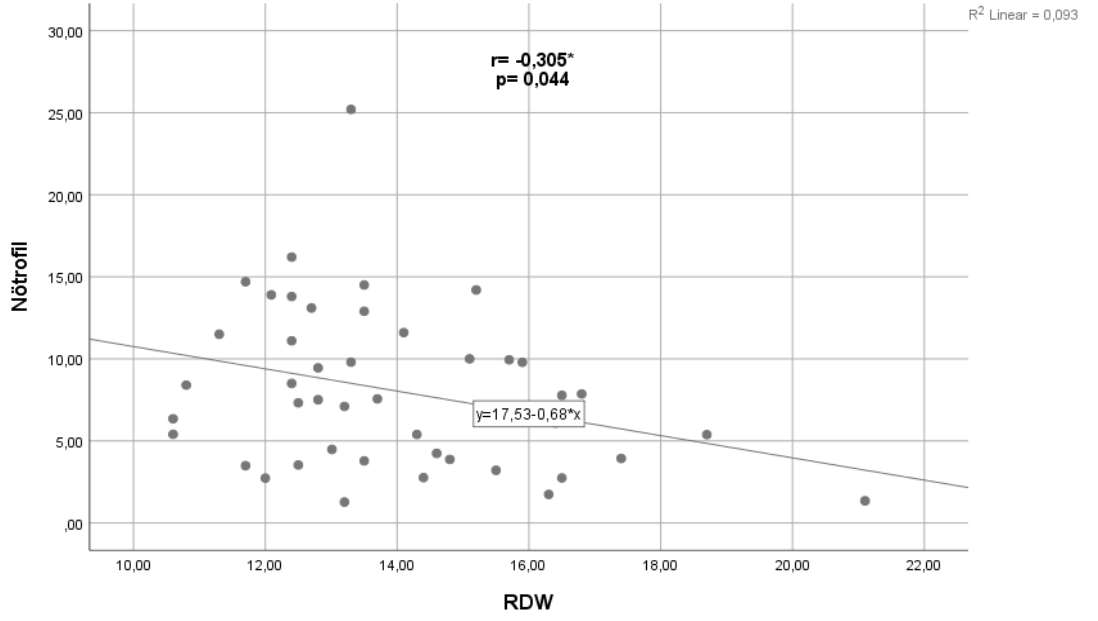
Hastaların Nötrofil ile Lenfosit% arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 10).



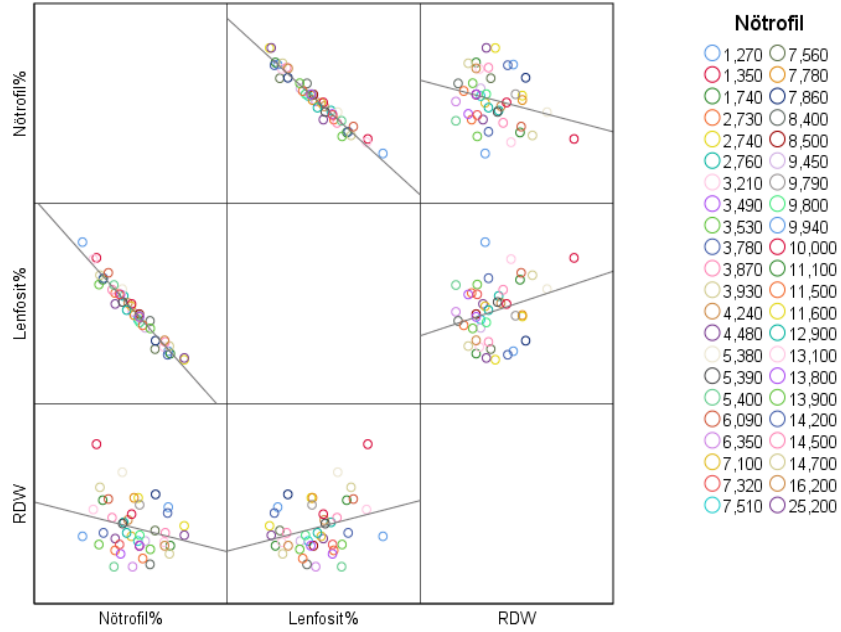
Şekil-10: Nötrofil ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi



Hastaların Nötrofil ile RDW arasında normal düzeyde pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 11).

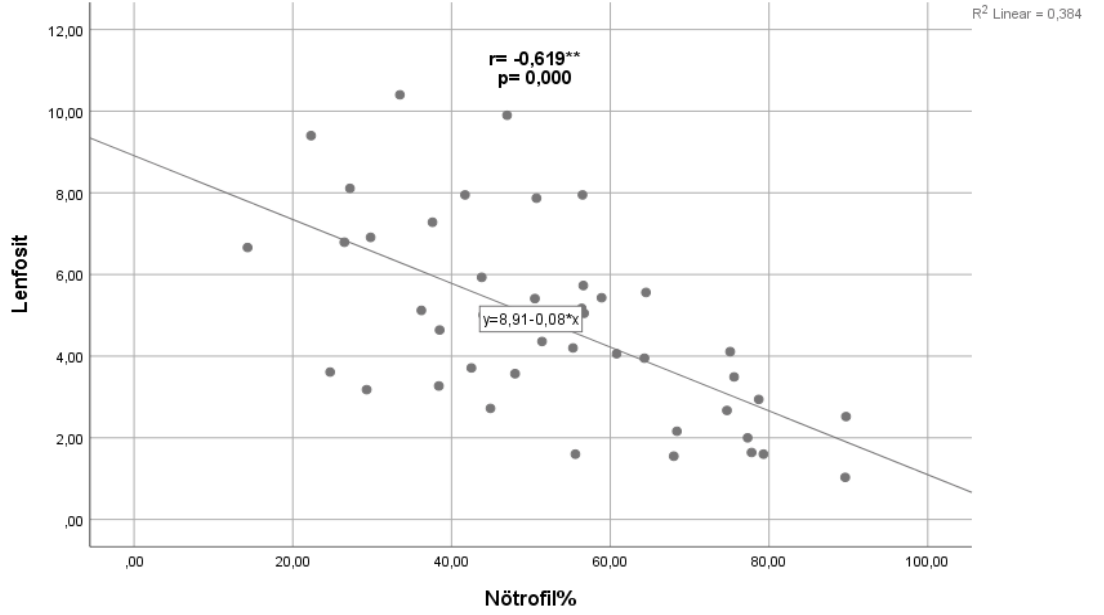


Şekil-11: Nötrofil ile RDW arasındaki korelasyon eğrisi



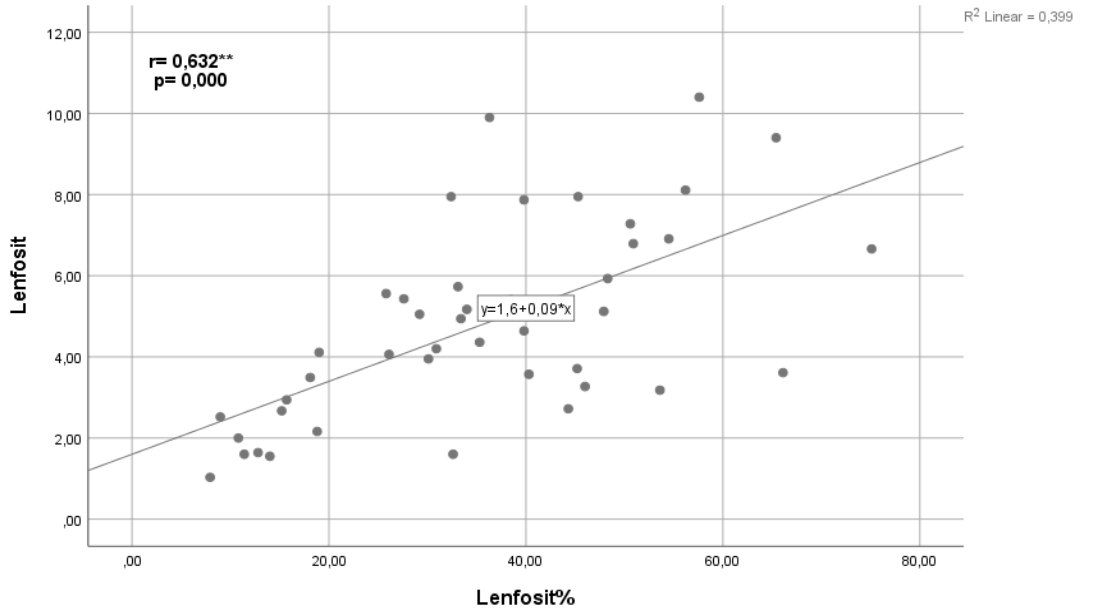
Şekil-12: Nötrofil ile Nötrofil%, Lenfosit% ve RDW arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların Lenfosit ile Nötrofil% arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 13).

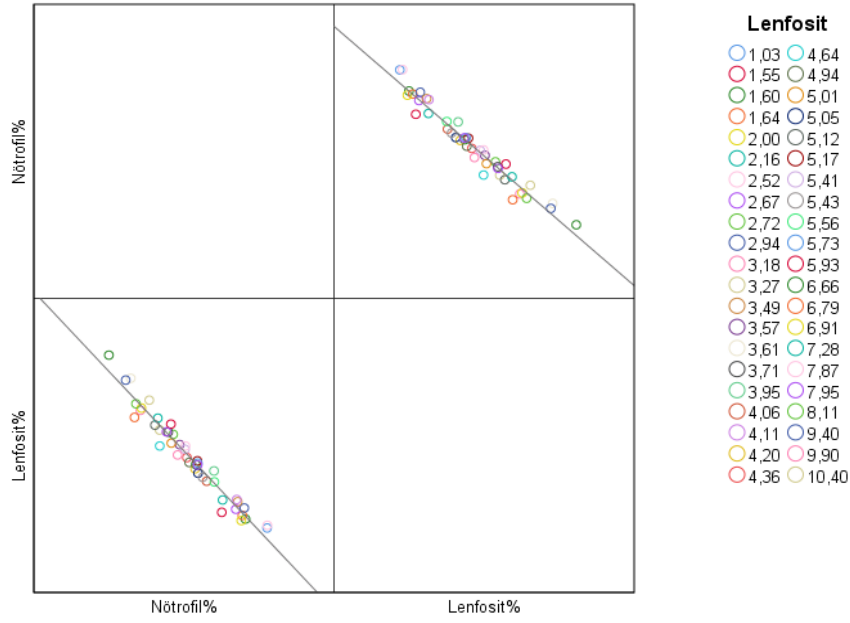


Şekil-13: Lenfosit ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların Lenfosit ile Lenfosit% arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 14).

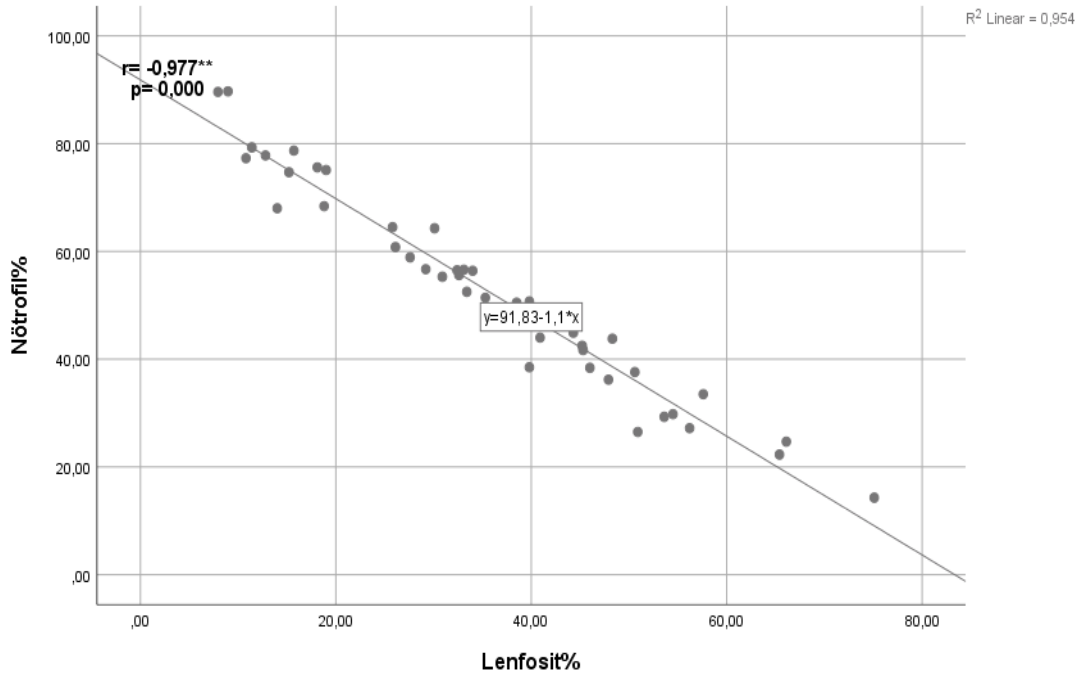


Şekil-14: Lenfosit ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi



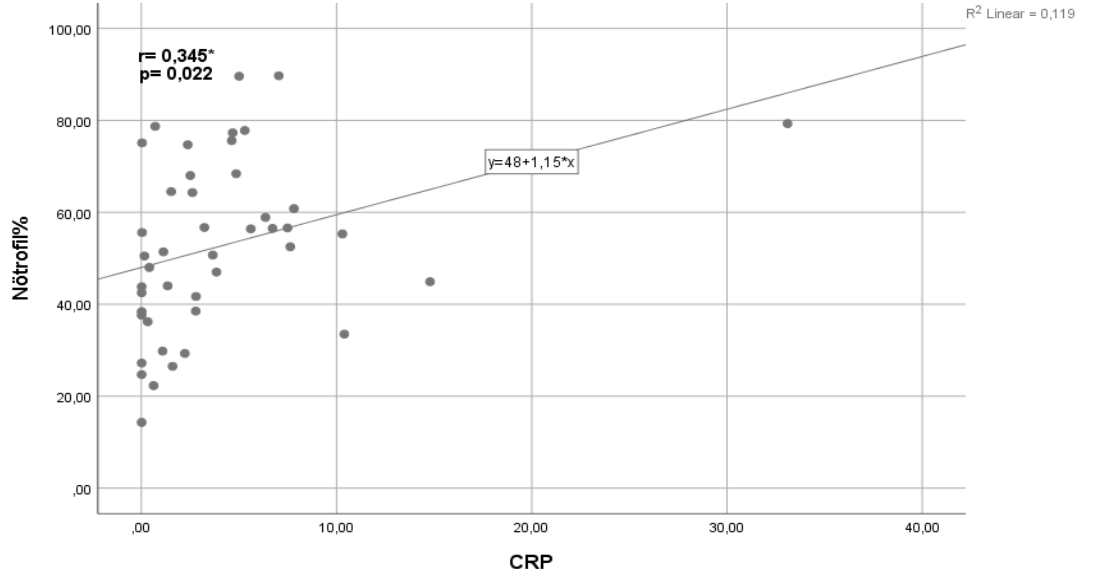
**Şekil-15:** Lenfosit ile Lenfosit% ve Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların Nötrofil% ile Lenfosit% arasında ileri derecede pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 16).

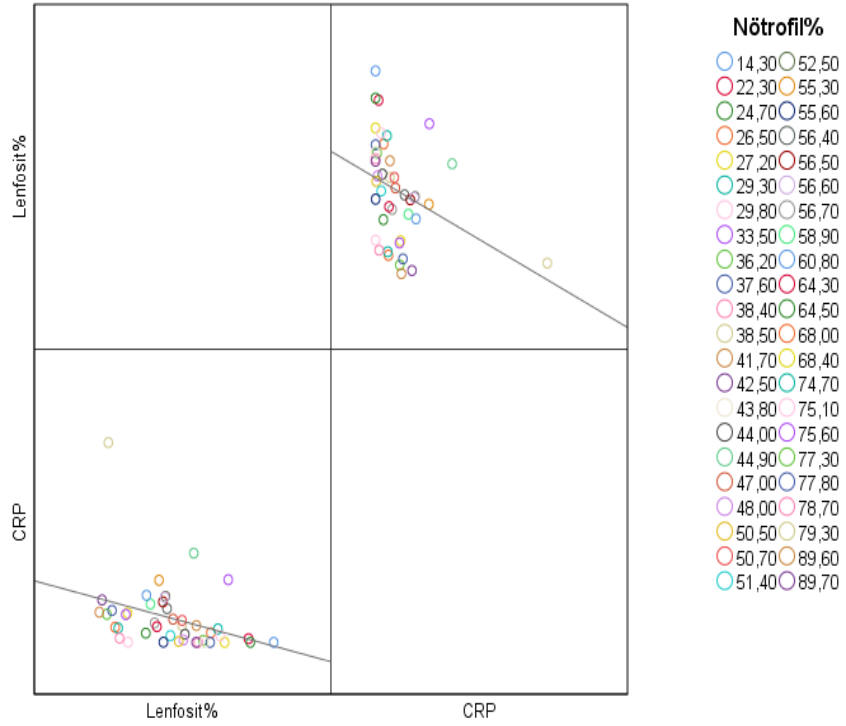


**Şekil-16:** Lenfosit% ile Nötrofil% arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların Nötrofil% ile CRP arasında normal düzeyde pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 17).

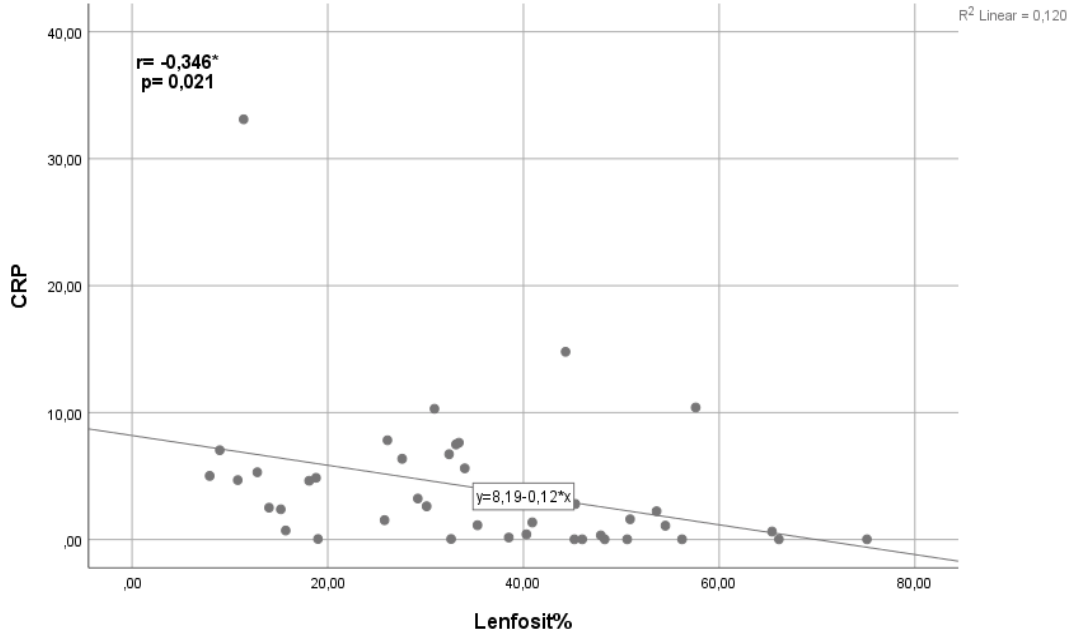


Şekil-17: Nötrofil% ile CRP arasındaki korelasyon eğrisi



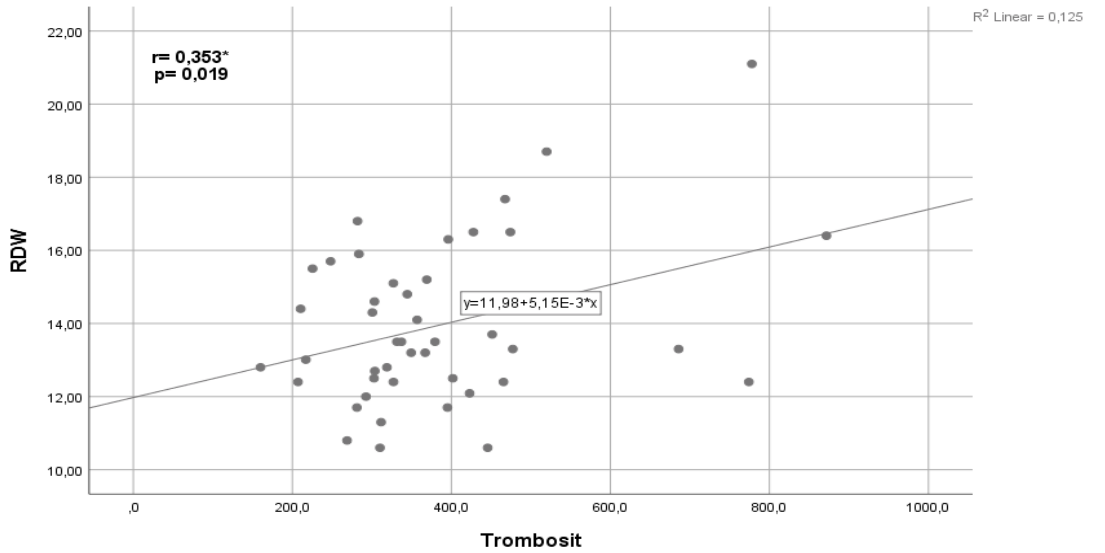
Şekil-18: Nötrofil% ile Lenfosit% ve CRP arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların CRP ile Lenfosit% arasında normal düzeyde pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 19).



Şekil-19: CRP ile Lenfosit% arasındaki korelasyon eğrisi

Hastaların RDW ile Trombosit arasında normal düzeyde pozitif yönde anlamlı bir fark olduğu saptandı (Şekil 20).

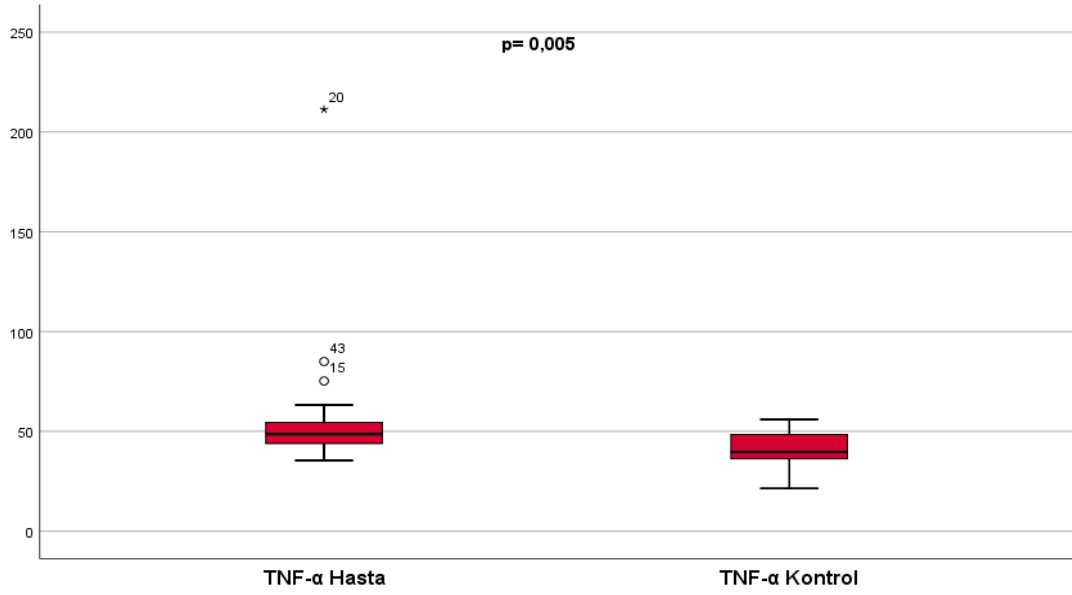


Şekil-20: RDW ile Trombosit arasındaki korelasyon eğrisi

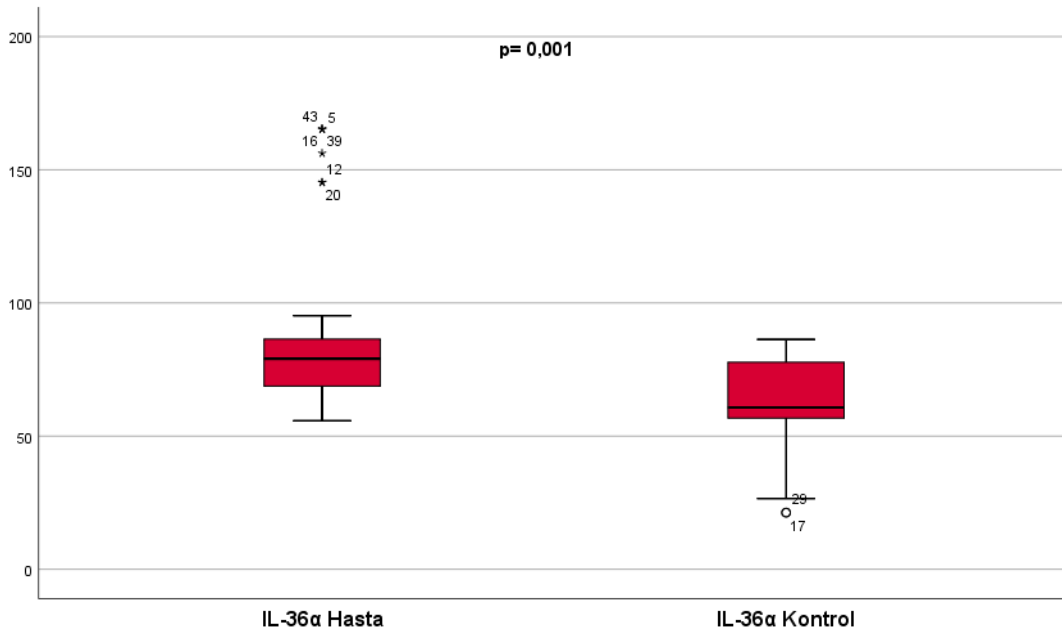
Hastaların TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın ve kontrol guruplarına göre dağılımları incelendiğinde; TNF- $\alpha$ 'nın hasta grubu ortalamasının 53,14 $\pm$ 26,23, TNF- $\alpha$  kontrol grubunun ortalamasının 40,58 $\pm$ 9,50 olduğu görüldü. TNF- $\alpha$  hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). IL-33 hasta grubu ortalamasının 118,11 $\pm$ 78,90, IL-33 kontrol grubunun ortalamasının 98,65 $\pm$ 19,90 olduğu görüldü. IL-33 hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ). IL-36 $\alpha$  hasta grubu ortalamasının 86,50 $\pm$ 30,21, IL-36 $\alpha$  kontrol grubunun ortalamasının 63,06 $\pm$ 15,49 olduğu görüldü. IL-36 $\alpha$  ile IL-36 $\alpha$  hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

**Tablo-6:** TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın hasta ve kontrol guruplarına göre dağılımları

	<b>n</b>	<b>Ort<math>\pm</math>S.S</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> Hasta</b>	44	53,14 $\pm$ 26,23	2,943	<b>0,005</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> Kontrol</b>	44	40,58 $\pm$ 9,50		
<b>IL-33 Hasta</b>	44	118,11 $\pm$ 78,90	1,586	0,120
<b>IL-33 Kontrol</b>	44	98,65 $\pm$ 19,90		
<b>IL-36<math>\alpha</math> Hasta</b>	44	86,50 $\pm$ 30,21	4,488	<b>0,000</b>
<b>IL-36<math>\alpha</math> Kontrol</b>	44	63,06 $\pm$ 15,49		



**Şekil-21:** Box plots analizine göre TNF- $\alpha$  hasta ve kontrol gruplarının değerleri



**Şekil-22:** Box plots analizine göre IL-36 $\alpha$  hasta ve kontrol gruplarının değerleri

Hastaların TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın Bonferroni testine göre dağılımları incelendiğinde; TNF- $\alpha$  ile IL-33 ortalama farkının negatif yönde -64,963\* olduğu, ortalamasının ise  $86,50 \pm 30,21$  olduğu saptandı. TNF- $\alpha$  ile IL-33 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü.

TNF- $\alpha$  ile IL-36 $\alpha$  ortalama farkının negatif yönde -33,357\* olduğu, ortalamasının ise  $118,11 \pm 78,90$  olduğu saptandı. TNF- $\alpha$  ile IL-36 $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü.

IL-33 ile TNF- $\alpha$  ortalama farkının pozitif yönde 64,963\* olduğu, ortalamasının ise 53,14±26,23 olduğu saptandı. IL-33 ile TNF- $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü.

IL-36 $\alpha$  ile TNF- $\alpha$  ortalama farkının pozitif yönde 33,357\* olduğu, ortalamasının ise 53,14±26,23 olduğu saptandı. IL-36 $\alpha$  ile TNF- $\alpha$  arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü.

**Tablo-7:** TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın Bonferroni testine göre dağılımları

(I)	(J)	Ortalama Fark (I-J)	Ort±S.S	p
TNF- $\alpha$	IL-33	-64,963*	118,11±78,90	<b>0,000</b>
	IL-36 $\alpha$	-33,357*	86,50±30,21	<b>0,000</b>
IL-33	TNF- $\alpha$	64,963*	53,14±26,23	<b>0,000</b>
	IL-36 $\alpha$	31,606*	86,50±30,21	0,024
IL-36 $\alpha$	TNF- $\alpha$	33,357*	53,14±26,23	<b>0,000</b>
	IL-33	-31,606*	118,11±78,90	0,024



**Tablo-8:** TNF- $\alpha$ , IL-33 ve IL-36 $\alpha$ 'nın hasta ve kontrol gruplarının korelasyon analizine göre dağılımı

		TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ Kontrol	IL-33	IL-33 Kontrol	IL-36 $\alpha$	IL-36 $\alpha$ Kontrol
<b>TNF-<math>\alpha</math> Hasta</b>	r	1	-0,046	<b>0,921**</b>	-0,018	<b>0,383*</b>	0,028
	p		0,765	0,000	0,906	0,010	0,859
	n	44	44	44	44	44	44
<b>TNF-<math>\alpha</math> Kontrol</b>	r	-0,046	1	-0,101	0,288	-0,010	0,110
	p	0,765		0,512	0,058	0,947	0,475
	n	44	44	44	44	44	44
<b>IL-33 Hasta</b>	r	<b>0,921**</b>	-0,101	1	0,000	<b>0,303*</b>	0,055
	p	0,000	0,512		0,999	0,045	0,725
	n	44	44	44	44	44	44
<b>IL-33 Kontrol</b>	r	-0,018	0,288	0,000	1	-0,013	0,170
	p	0,906	0,058	0,999		0,932	0,270
	n	44	44	44	44	44	44
<b>IL-36<math>\alpha</math> Hasta</b>	r	<b>0,383*</b>	-0,010	<b>0,303*</b>	-0,013	1	-0,050
	p	0,010	0,947	0,045	0,932		0,749
	n	44	44	44	44	44	44
<b>IL-36<math>\alpha</math> Kontrol</b>	r	0,028	0,110	0,055	0,170	-0,050	1
	p	0,859	0,475	0,725	0,270	0,749	
	n	44	44	44	44	44	44

## 5. TARTIŞMA

Pnömoni, tüm dünyada 5 yaş altındaki çocuklar arasında morbidite ve mortalite için önemli bir nedendir. Her yıl, 5 yaş altında yeni pnömoni vakası tanımlanmaktadır. Beş yaşından küçük çocuklarda akut ASYE sebebiyle hastaneye yatış oranı 18/1000 civarındadır. Ülkemizde bu yaş grubunda ASYE geçirme oranı yaklaşık %30'dur. Özellikle bir yaşın altında olma, erkek cinsiyet daha yüksek hastaneye yatış oranları ile ilişkili bulunmuştur. Yaşa bağlı faktörler pnömonili çocuklarda yatış endikasyonlarını belirlerken önemli rol oynar. Süt çocukları ve küçük çocuklarda pnömoniler daha ağır seyretme eğilimindedir; solunum yetmezliği daha sık gelişir ve daha fazla hastaneye yatış gerekir [150].

Debnath ve ark. [151] ağır pnömoni vakalarını 2-12 ay yaş grubunda %38,2 olarak bulurken, 12-60 ay grubunda %29,9 olarak bulmuştur. Banstola ve ark. [150] da bir yıl-beş yıl yaş grubuna kıyasla, bir yaşın altındaki pnömoni sıklığını daha fazla olarak bulmuştur. Çalışmamızdaki ağır ve çok ağır pnömoni hastalarının çoğu, bir başka deyişle 21'i 6-12 ay yaş grubundadır. Hastaların 8'i ise 13-24 ay yaş grubunda yer almaktadır. Literatür ile uyumlu olarak 1 yaş altındaki çocuklarda pnömoni sıklığı bizim çalışmamızla uyumludur. Bir yaştan küçük yaş grubundaki ağır pnömoni vakalarının sıklığındaki artış, düşük bağışıklık, daha küçük ve daha dar hava yolları ve enfeksiyona sık maruz kalma, kötü beslenme ve bebeklerin viral ve genel enfeksiyonlara karşı daha fazla duyarlı olmalarına bağlanabilir [152].

Debnath ve ark. [151] Hindistan'da Pune şehrinde yaptıkları çalışmada erkek-kadın oranı 1,4:1 olarak bulunmuştur. Banstola ve ark. [150] Nepal'de yaptıkları çalışmadaki erkek-kadın oranı 1,5:1'dir. Hindistan'da Karnataka eyaletinde Divyarani ve ark. [153] tarafından yapılan benzer bir çalışmada, vakaların %62,6'sının erkek ve %37,4'ünün kadın olduğu görülmüştür (oran 1,67:1).

Tapısız ve arkadaşlarının [154] Ankara'da TKP'li 501 hastayı kapsayan geriye dönük çalışmada, cinsiyete göre karşılaştırmada, olguların %55,3'ü erkek, %44,7'si kız ve erkek/kız oranı 1,15 olarak bulunmuştur. Kız çocuklardaki daha düşük insidans, Libert ve ark.'nın makalesine göre genotipleriyle birlikte sahip oldukları ekstra 'X' kromozomu nedeniyle kazanılan bazı doğal bağışıklıklar nedeniyle olabilir [155]. Beş yaşın altındaki yaş grubunda da pnömoni tedavisi için daha çok erkek vaka başvurmaktadır. Bunun nedeni, aile içinde tercihen erkek çocukların tedavi ettirilmesi olabilir. Bir başka olasılık ise erkek çocukların dış ortama daha fazla maruz kalmalarıdır, yine de beş yaş altı erkek ve kız çocuklar genellikle dış ortama eşit derecede maruz kalırlar. Bizim

çalışmamızda ise hastaların %50'sinin erkek olduğu, erkek/kız oranı 1,1 olarak saptandı. Literatürden farklı olarak çıkan bu sonucun nedeni çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı olabilir. Her ne kadar literatürde erkek hasta oranı yüksek olsa da gruplar sayısal olarak birbirine yakındır.

Pnömoni tespitinde kullanılan daha yeni biyomarkerler arasında C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) yer alır. Bu biyobelirteçler, bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada lökosit sayısından daha iyi performans gösterebilmekle beraber ilgili klinik kesme noktalarını tanımlamak halen bir sorun olmaya devam etmektedir [156]. Pnömoninin etiyolojik tanısında CRP'nin etkisini değerlendirmek amacıyla, viral veya bakteriyel toplum kökenli pnömonisi olan 1200'den fazla çocukla yapılan 8 ayrı çalışmanın meta-analizinde, 40 ila 60 mg/L'ye eşit veya daha yüksek CRP düzeyinin bakteriyel pnömonili çocukları teşhis etmede sadece %64'lük bir pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir [157].

Klinik olarak bakteriyel ve viral pnömoni arasında ayırım yapmak oldukça zordur ve bu durum önemli bir antibiyotik kullanımına yol açmaktadır [158]. CRP diğer klinik ortamlarda iyi bir ayırıcı özelliğe sahip olmasına rağmen, bir bakteriyel enfeksiyon belirteci olarak ayırıcı olmadığından dışlanmış [159]. Hem radyolojik hem de inflamatuvar belirteç çalışmaları, çocuklarda patojenleri güvenilir bir şekilde tanımlamanın zorlu engeline takılmaktadır. Yüksek (>100 mg/l) CRP bakteriyel pnömoni açısından iyi bir özgüllüğe sahipken, düşük bir CRP bunu dışlamadığından dolayı birçok çalışmada çok düşük bir CRP seviyesi kullanılmıştır [160, 161]. CRP değerine baktığımız pnömonili çocukların üçte birinde CRP'nin >100 mg/l seviyesinden yüksek olduğunu saptadık. Bu seviyede viral etiyoloji pek olası değildir ve bu da bakteriyel enfeksiyon için iyi bir belirteçtir. İlginçtir ki, bu durum pnömonilerin yaklaşık %30'unun pnömokok etkenli pnömoni olduğunu ileri süren ABD'deki pnömokok konjuge aşı çalışmaları ile tutarlıdır [162]. Serum CRP düzeyinin hastalık şiddetiyle ilişkili olmadığı ve hastalık şiddetinin de etiyolojiye bağlı olmadığı görüşüyle tutarlıdır.

Proinflamatuvar sitokin tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), inflamatuvar ve bakterisidal süreçlerde önemli bir başlatıcı faktördür [163]. Bakteriyel pnömonide, makrofaj kaynaklı TNF- $\alpha$  yükselir ve inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgelerine geçmesine neden olur [164]. Ancak, TNF- $\alpha$ 'nın önemli bir antiviral rolü yoktur ve serum seviyesi viral pnömoni sırasında önemli ölçüde değişmez [165]. Pnömoni hastalardaki serum TNF- $\alpha$  seviyesi daha az biliniyor olup, bazı çalışmalarda yüksek seviyeler bildirilirken diğer bazılarında bir fark gözlenmemiştir [166, 167].

TNF- $\alpha$  normal inflamatuvar reaksiyonlarla bağışıklık tepkilerinde yer alır ve bakterisidal süreçler için çok önemlidir [168, 164]. Serum TNF- $\alpha$  seviyesi genellikle bakteriyel pnömonide yükselirken, viral pnömonide pek değişmez [169]. Bulgularımız, pnömonili çocuklardaki serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, patojenle inflamatuvar süreçler yoluyla mücadele etmek için pnömoni tanılı çocuklarda büyük miktarda TNF- $\alpha$ 'nın sistemik olarak salındığını göstermektedir. Pnömoni ve diğer bakteriler enfeksiyonlarda inflamatuvar yanıtların benzer sinyallerle tetiklendiğini düşünüyoruz. Farklı pediatrik pnömoni alt gruplarındaki serum TNF- $\alpha$  düzeylerine ilişkin sınırlı çalışmalar nedeniyle, ayrıntılı istatistiksel bir analiz yapılabilecek yeterli veri elde edemedik; bu durum nedeniyle, serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin refrakter ve refrakter olmayan pnömoni 'de farklı olmadığı sonucuna ulaşmış olabiliriz. Sonuçlarımız, pnömoni enfeksiyonu sırasındaki serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin, pnömoniyeye neden olan diğer bakteriyel ve viral patojenler nedeniyle meydana gelen bir enfeksiyon sırasında gözlemlenenlerden farklı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, pediatrik pnömonideki serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin, bu patojenden kaynaklı enfeksiyona ilişkin potansiyel bir tanı belirteci olabileceğini düşünüyoruz.

ST2 ve IL-1 reseptör aksesuar proteini (IL-1Racp) içeren heterodimerik bir reseptörle etkileşime giren IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi de IL-33'dür [170]. Son çalışmalar, viral, bakteriyel, fungal ve protozoan enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarda IL-33'ün rol oynadığını ileri sürmektedir [171]. IL-33, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa ve Candida albicans gibi bakterilere ve mantarlara karşı koruyucudur. Ayrıca, yüksek düzeyde çözünür (s) ST2, sepsis patogeneziyle ilişkili bulunmuştur ve kötü prognoza dair bir belirteç olarak kullanılabilir [172]. Çekum ligasyon ponksiyonuyla indüklenen sepsisli deney farelerinde, IL-33 tedavisi, enfeksiyon bölgesinde G protein bağlantılı reseptör kinaz 2'ye (GRK2) bağımlı yollarla CXCR2'nin upregülasyonu yoluyla nötrofillerin birikimini arttırarak septik farelerde mortaliteyi ve sistemik proinflamatuvar yanıtı azaltabilmektedir [173]. IL-33/ST2 aksı, insanlarda ve hayvanlarda viral ve paraziter enfeksiyonlarda da önemli bir role sahiptir ve IL-33/ST2 aksının işlevi, çeşitli bulaşıcı hastalıklarda terapötik kullanımına ilişkin bir fikir verebilir [171].

IL-33 ve ST2 (member of IL-1 reseptör family biomarker)'nin enfeksiyonlar sırasındaki katkısına dair bilgilerimiz artmakla birlikte, bunların rolü zamana, dokuya ve modele bağlı görünmektedir. Örneğin, ST2'nin sepsisteki etkisi modele ve araştırma tasarımına bağlı olarak farklılık göstermiştir. ST2'nin sepsis sırasında bağışıklık baskılanmasına katkıda bulunduğu da ileri sürülmüştür [174]. Bir fare modelinde çekal ligasyon ve ponksiyon (CLP) ile indüklenen sepsis

durumunda, ST2 silindiğinde, ikincil pnömoni ile mücadele eden farelerde daha iyi bir sağkalım ve daha verimli bakteriyel atılım elde edilmiştir [174].

Önceden geçirilen bir gripin ikincil bakteriyel süper enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttırdığı iyi bilinir. Her ne kadar, *Streptococcus pneumoniae*, grip enfeksiyonunu büyük olasılıkla zorlaştıran bakteri olarak biliniyorsa da, sekonder bakteriyel pnömoni sırasında kültürlen en baskın patojenik organizma *Staphylococcus aureus*'tur [175]. Grip enfeksiyonu sırasında, çoklu hücre tipleri IL-33 eksprese ederek, ILC'ler yolula IL-13 ve amphiregulin üretimine yol açar [176, 177, 178]. MRSA etkenli dermatitlerde, MRSA'ya bağlı IL-33 upregüle olur ve eksojen IL-33 de yara iyileşmesi ve nötrofillerin çoğalmasıyla CXCR ekspresyonunu teşvik eder [179]. IL-33, mikrobisidal nitrik oksijen salınımını indüklemek üzere dermal makrofajlara etki etmektedir. Gram-pozitif bakterilere ek olarak, gram-negatif bakteriler de influenza sonrasında bakteriyel süper enfeksiyona neden olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibroz gibi kronik solunum yolu hastalığına sahip hastalarda genellikle gram-negatif bakteri kolonizasyonu olur ve grip gibi viral enfeksiyonlar bakteriyel yükün artmasına ve hastalığın alevlenmesine neden olabilir [180]. IL-33'ün, *Pseudomonas aeruginosa* keratit sırasında makrofajları alternatif aktif makrofaj fenotipine (M2a) polarize ettiği, bakteri yükünü azalttığı ve nötrofil infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir [181]. Ayrıca, önceden geçirilmiş bir grip, bakteriyel mücadele sırasında IL-33 başlatımını zayıflatmaktadır. Grip enfeksiyonundan önce bakteri kaynaklı IL-33'ün bastırılması hem *Acinetobacter* hem de *Klebsiella* pnömonisi sırasında ortaya çıkan gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerden kaynaklı akut solunum yolu enfeksiyonları sırasında korunmuş bir mekanizmayı işaret ediyor olabilir.

Ayrıca, monositlerde IL-33'ün TNF- $\alpha$  regülasyonunu araştırmamıza karşın, bu sitokinlerin IL-33 ekspresyonu üzerindeki etkisini anlamlı olarak gördük. Daha önce, insan primer akciğer fibroblastları yanı sıra dermal fibroblastlarda ve keratinositlerdeki IL-33 ekspresyonunun, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  kombinasyonu ile arttığı gösterilmiştir [182]. Ayrıca, tek başına TNF- $\alpha$  veya IL-1 $\beta$  ile kombinasyonu, insan primer sinovyal fibroblastlarda IL-33 ekspresyonunu artırır [183]. Ancak, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin farelerde kardiyak fibroblast veya fare kardiyomiyositlerinde IL-33 ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur [184]. Bu tutarsızlıkların nedeni kesin olarak belli değildir, ancak verilere göre farklı hücre tiplerinin farklı yanıtlarından kaynaklanıyor olabilir.

IL-36 sitokinleri, IL-18 ve IL-33 hariç diğer tüm IL-1 ailesi sitokinlerine yönelik genleri içeren aynı lokusta, insan kromozomu 2'de kümelenmiştir. IL-36R ayrıca insan kromozomu 2'deki

IL-1 aile lokusunda bulunur ve sentromerik tarafta IL-1R1 ve IL-1R2, ve telomerik tarafta IL-33R, IL-18R ve IL-18RAP (aksesuar proteini) ile çevrilidir [185, 186, 187]. IL-1Ra hariç tüm IL-1 aile üyeleri gibi IL-36 sitokinleri sinyal peptidi olmaksızın sentezlenir ve bu nedenle endoplazmik retikulum-Golgi yoluyla salgılanmaz. IL-36 sitokinlerinin hücrelerden nasıl salındığı belli değildir; bununla birlikte, tüm IL-36 üyelerinin tam agonist veya antagonist aktivitesi için post-translasyonel işlemin gerekli olduğu açıktır. Bu işlem olmadığında, IL-36Ra artık antagonist bir aktivite gösteremez, ve ayrıca tam uzunluktaki IL-36 agonistleri de, düzgün kesilmiş formlarından birkaç kat daha az bir aktivite gösterir [127]. Aktif formun eldesi için, IL-36 üyelerinin tam olarak doğru noktadan kesilmelidir, yoksa 1 eksik ya da 1 fazla amino asitin çıkarılması, tam uzunlukta protein ile karşılaştırılabilir bir aktiviteye sahip bir proteinle sonuçlanır. IL-36 sitokinlerinin işlenmesi için gerekli enzim(ler) bilinmemekte olup, kaspaz-1 için bir bölünme alanına işaret eden bir aspartat kalıntısı veya diğer özellikler yoktur. Ayrıca, bölünme noktası civarındaki bölgede IL-36 izoformları arasında çok az bir dizilim homolojisi vardır, bu da tek her 3 IL-36 agonistinin işlenmesinden tek bir enzimin sorumlu olma ihtimalinin düşük olduğunu düşündürmektedir [186, 187]. Tam agonist veya antagonist aktivite için IL-36'nın işlenmesinin gerektiği açık olmakla beraber, bu ligandların insanlarda patolojik koşullar altında kesildiğini gösteren bir kanıt yoktur. IL-36 ligandlarının ne zaman ve nasıl işlendiği konusu halen araştırılmaktadır.

IL-36 sitokinlerinin ekspresyonu, özellikle cilt, özofagus, bademcik, akciğer, bağırsak ve beyin olmak üzere birçok farklı dokuda düşük seviyelerdedir. IL-36 ayrıca monositler/makrofajlar ve T hücreleri de dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri tarafından da eksprese edilebilir [188, 189, 190]. IL-36 ailesi üyeleri, sitokinler, TLR agonistleri veya sedef hastalığı gibi patolojik koşullar da dahil olmak üzere birçok ajan tarafından deride kuvvetle upregüle olur [191, 192]. Bronşiyal epitel hücreleri, IL-36 sitokinlerini eksprese ederken, özellikle IL-36 $\gamma$ , sitokinler, bakteriler, rinovirüs enfeksiyonu ve sigara da dahil olmak üzere bir dizi uyarana yanıt olarak yüksek oranda indüklenir [193, 194, 195]. IL-36 $\alpha$  mRNA, adipoz doku ile ilişkili makrofajlar tarafından üretilir ve in vivo LPS uyarımıyla ekspresyon seviyeleri artar [196]. Öte yandan, IL-36R düşük seviyelerde de yaygın olarak eksprese edilirken, yüksek bir seviyede regüle edilmez [126, 188].

Bu çalışmada, pnömonide IL-36'nın rolünü de inceledik. Yapılan araştırmalarda IL-36'nın, akciğerde seçici olarak indüklendiğini ve enfeksiyon sırasında ağırlıklı olarak membrana bağlı veziküllerden alveolar boşluğa salgılandığını gördük. Ayrıca, IL-36 eksikliği, akciğerde bakteriyel atılımı bozukluk ve bakteriyel yayılımı artırarak sonuçlanır, bu da mortalitenin artmasına neden olur. Son olarak, IL-36'nın bakteriyel pnömoninin gelişimi sırasında DC'lerden tip-1 sitokinleri

kuvvetli bir şekilde indüklediğini ve klasik (M1) makrofaj aktivasyonunu teşvik ettiğini gözlemledik.



## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda pnömoninin 5 yaş altı çocuklar arasında halen önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu ve 1 yaş altı çocuklarda literatürle uyumlu olarak sıklığının arttığı gözlemlenmiştir.

Dünya genelinde daha önce yapılmış birçok çalışmada pnömonide cinsiyete göre karşılaştırmada erkek/kız oranının erkek cinsiyet lehine yüksek olduğu görülmekteyken çalışmamızda erkek/kız oranı eşit bulunmuştur.

Pnömoni tanısında önemli bir belirteç olan C-reaktif protein (CRP) >100 mg/l olması bakteriyel enfeksiyon düşündürse de diğer patojenleri dışlamamakta ve CRP hastalığın şiddeti ile korele bulunmamıştır.

Sonuçlarımız, pnömoni tanılı çocuklarda TNF-  $\alpha$  düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu, pnömoni enfeksiyonu sırasındaki serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin, TNF-  $\alpha$ 'nın diğer birçok inflamatuvar hastalığın belirteci olarak kullanıldığı serum TNF- $\alpha$  düzeylerinden farklı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla pediatrik pnömonideki serum TNF- $\alpha$ 'nın potansiyel bir tanı belirteci olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuçlarımızda hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-33'ün pnömoni tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Süperenfeksiyon sırasında IL-33'ün bastırılıyor olması bu durumu açıklar. Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın IL-33 ekspresyonu üzerindeki etkisi anlamlı olarak görülmüştür. Ancak IL-33'ün salınım ve etki mekanizması yeteri kadar aydınlatılmadığı için daha detaylı çalışmalara, hasta potansiyeli yüksek saha çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, pnömonide IL-36 $\alpha$ 'nın rolünü de inceledik. Pnömoni tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum IL-36 $\alpha$  düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu tespit ettik. Bu nedenle pediatrik pnömonideki serum IL-36 $\alpha$ 'nın potansiyel bir tanı belirteci olduğunu düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Katie B. Pediatrics: a clinical guide for nurse practitioners. USA: Elsevier Science Limited, 2004; 170-5.
2. Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, Holtzman D, Mulholland EK. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *Journal of clinical investigation*, 2008;118:1291-9.
3. Kyle T, Kyle T. Essentials of pediatric nursing. USA: Lippincot Williams and Wilkins, 2007; 545-6.
4. Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *Journal of the American Medical Association*, 2006;279:308-13.
5. Medina SL, Applegate KE, Blackmore CC. Evidence-based imaging in pediatrics: optimizing imaging in pediatrics. Seventeenth edition. USA: Springer Science Business Media, 2009; 47-51.
6. Lahti E. Childhood community acquired pneumonia. *Medical Microbiology and Immunology*, 2008;11-38.
7. Wardlaw T, Johansson EW, Hodge M. Pneumonia: The forgotten killer of children. *Bulletin of World Health organization*, 2006;7:4-44.
8. Don M. Pediatric community acquired pneumonia. A serological study on etiology, with special focus on newly identified agents, 2009;16-157.
9. Singh V, Aneja S. Pneumonia management in the developing world. *Pediatric Respiratory Reviews*, 2011;12:52-9.
10. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J* 1998;9:217-33.
11. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community Acquired Pneumonia in Infants and Children *Am Fam Physician* 2004;70:899-908.
12. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population based study in primary care settings. *APMIS* 2003;111:945-50.
13. Wolf J, Daley AJ. Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: typical pathogens. *Pediatr Respir Rev.* 2007;8:204-11.
14. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2.nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003;219-25.

15. McIntosh K. Community acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002;346:429-37.
16. Gaston B. Pneumonia. *Pediatrics in Rev* 2002;23:132-40.
17. Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004;260-73.
18. 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;273-84.
19. Stein RT, Marostica PJC. Community-Acquired Pneumonia: A review and recent advances. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:1095-103.
20. Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Pediatr Res Rev* 2006;7:145-54.
21. Kesson AM. Respiratory Virus Infection. *Paediatr Resp Rev*, 2007;8:240-48.
22. Sinanotis CA, Sinanotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:218-25.
23. Scott JA, Hall AJ. The value and complications of percutaneous transthoracic lung aspiration for the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Chest*. 1999;116:1716–32.
24. Adegbola RA, et al. The etiology of pneumonia in malnourished and well-nourished Gambian children. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 1994;13:975–82.
25. Cutts FT, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–46.
26. Mahony J, et al. Development of a Respiratory Virus Panel (RVP) test for the detection of twenty human respiratory viruses using Multiplex PCR and a fluid microbead-based assay. *J. Clin. Microbiol*. 2007;45:2965–70.
27. Lee WM, et al. High-throughput, sensitive, and accurate multiplex PCR-Microsphere flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses. *J. Clin. Microbiol*. 2007;45:2626–34.
28. Briese T, et al. Diagnostic system for rapid and sensitive differential detection of pathogens. *Emerg. Infect. Dis*. 2005;11:310–3.

29. Palacios G, et al. Panmicrobial oligonucleotide array for diagnosis of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 2007;13:73–81.
30. Leeming JP, Cartwright K, Morris R, Martin SA, Smith MD. Diagnosis of invasive pneumococcal infection by serotype-specific urinary antigen detection. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43:4972–6.
31. Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS, Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001;32:824–5.
32. Hill PC, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers. *Clin. Infect. Dis.* 2006;43:673–9.
33. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005;331:26-7.
34. Madhi SA, Kohler M, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. Usefulness of C-reactive protein to define pneumococcal conjugate vaccine efficacy in the prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):30-6.
35. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350(5):451-8.
36. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WH, Peiris JS. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2097-103.
37. Katz MA, Tharmaphornpilas P, Chantra S, Dowell SF, Uyeki T, Lindstrom S, et al. Who gets hospitalized for influenza pneumonia in Thailand Implications for vaccine policy. *Vaccine.* 2007;25(19):3827-33.
38. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):571-82.
39. Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med.* 2004;10(8):811-3.
40. Jennings LC, et al. Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital: role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):1003-7.

41. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):345-51.
42. Lamson D, et al. MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis*. 2006;194(10):1398-402.
43. Forgie IM, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children: I. Acute lower respiratory tract infections in infants presenting at the hospital. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 1991;10:33-41.
44. McNally LM, et al. Effect of age, polymicrobial disease, and maternal HIV status on treatment response and cause of severe pneumonia in South African children: a prospective descriptive study. *Lancet*. 2007;369:1440-51.
45. Mimica I, Donoso E, Howard JE, Ledermann GW. Lung puncture in the etiological diagnosis of pneumonia. A study of 543 infants and children. *Am. J. Dis. Child*. 1971;122:278-82.
46. Chen JM, Chen JW, Dai JJ, Sun YX. A survey of human cases of H5N1 avian influenza reported by the WHO before June 2006 for infection control. *Am J Infect Control*. 2007;35(5):351-3.
47. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300(5627):1966-70.
48. Gillim-Ross L, Subbarao K. Emerging respiratory viruses: challenges and vaccine strategies. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):614-36.
49. Yang ZY, Werner HC, Kong WP, Leung K, Traggiai E, Lanzavecchia A, et al. Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(3):797-801.
50. Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):81-7.
51. Fox, JP, Hall CE. *Viruses in families: surveillance of families as a key to epidemiology of virus infection*. PSG Publishing Company. Littleton, Massachusetts, USA. 1980; 441-2.
52. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005;438(7066):355-9.

53. Weber MW, et al. Comparison of nasal prongs and nasopharyngeal catheter for the delivery of oxygen in children with hypoxemia because of a lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;127(3):378-83.
54. Duke T, Mgone J, Frank D. Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(6):511-9.
55. Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr*. 1998;18(1):31-40.
56. Informal consultation on clinical use of oxygen. Meeting report 2–3 October 2003. *Child and Adolescent Health and Development*. WHO. Geneva, Switzerland. 2004; 18-9.
57. Wandt F, Peel D, Duke T. Hypoxaemia among children in rural hospitals in Papua New Guinea: epidemiology and resource availability--a study to support a national oxygen programme. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26(4):277-84.
58. L'Her P, Tchoua R, Hutin R, Soumbou A, Yos P, Saissy JM. [The problem of oxygen in developing countries]. *Med Trop (Mars)*. 2006;66(6):631-8.
59. Bloem MW, et al. Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory tract diseases and diarrhea in preschool and school children in northeastern Thailand. *Am J Epidemiol*. 1990;131(2):332-9.
60. Grotto I, Mimouni M, Gdalevich M, Mimouni D. Vitamin A supplementation and childhood morbidity from diarrhea and respiratory infections: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2003;142(3):297-304.
61. Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S, Black RE. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1683-8.
62. Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ*. 2002;325(7372):1059-60.
63. Cho YH, Lee SJ, Lee JY, Kim SW, Lee CB, Lee WY, et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):576-82.
64. Makonnen B, et al. A randomized controlled study of the impact of dietary zinc supplementation in the management of children with protein-energy malnutrition in Lesotho. I: Mortality and morbidity. *J Trop Pediatr*. 2003;49(6):340-52.

65. Sazawal S, et al. Effect of zinc supplementation on mortality in children aged 1-48 months: a community-based randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9565):927-34.
66. Bobat R, et al. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1862-7.
67. Howie S, Zaman SM, Omoruyi O, Adegbola R, Prentice A. Severe pneumonia research and the problem of case definition: the example of zinc trials. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):242-3.
68. Miettinen M, Sareneva T, Julkunen I, Matikainen S. IFNs activate toll-like receptor gene expression in viral infections. *Genes Immun*. 2001;2(6):349-55.
69. Renckens R, Roelofs JJ, Knapp S, de Vos AF, Florquin S, van der Poll T. The acute-phase response and serum amyloid A inhibit the inflammatory response to *Acinetobacter baumannii* Pneumonia. *J Infect Dis*. 2006;193(2):187-95.
70. Knapp S, et al. Toll-like receptor 2 plays a role in the early inflammatory response to murine pneumococcal pneumonia but does not contribute to antibacterial defense. *J Immunol*. 2004;172(5):3132-8.
71. Andersen P. Tuberculosis vaccines - an update. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(7):484-7.
72. Mulholland K, et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet*. 1997;349:1191-7.
73. Goldblatt D, et al. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: A longitudinal household study. *J. Infect. Dis*. 2005;192:387-93.
74. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep*. 2005;54:893-7.
75. Singleton RJ, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297:1784-92.
76. Laine C, et al. Age-specific immunoglobulin g (IgG) and IgA to pneumococcal protein antigens in a population in coastal Kenya. *Infect. Immun*. 2004;72:3331-5.
77. Barocchi MA, et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2006;103:2857-62.

78. Briles DE, et al. Immunization of humans with recombinant pneumococcal surface protein A (rPspA) elicits antibodies that passively protect mice from fatal infection with *Streptococcus pneumoniae* bearing heterologous PspA. *J. Infect. Dis.* 2000;182:1694–701.
79. Malley R, et al. Intranasal immunization with killed unencapsulated whole cells prevents colonization and invasive disease by capsulated pneumococci. *Infect. Immun.* 2001;69:4870–3.
80. Malley R, et al. CD4+ T cells mediate antibody-independent acquired immunity to pneumococcal colonization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005;102:4848–53.
81. Lehmann D, Pomat WS, Riley ID, Alpers MP. Studies of maternal immunisation with pneumococcal polysaccharide vaccine in Papua New Guinea. *Vaccine.* 2003;21:3446–50.
82. Report of a meeting on maternal and neonatal pneumococcal immunization. January 26–27. WHO. Geneva, Switzerland. 1998; 61-2.
83. Weber MW, et al. An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. *Bull. World Health Organ.* 2002;80:562–8.
84. Nokes DJ, et al. Respiratory Syncytial Virus infection and disease in infants and young children studied from birth in Kilifi District, Kenya. *Clin. Infect. Dis.* 2007;46:50–7.
85. Kim HW, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 1969;89:422–34.
86. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.* 1991;163:693–698.
87. van Drunen Littel-van den Hurk S, Mapletoft JW, Arsic N, Kovacs-Nolan J. Immunopathology of RSV infection: prospects for developing vaccines without this complication. *Rev. Med. Virol.* 2007;17:5–34.
88. Wright PF, et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J. Infect. Dis.* 2000;182:1331–42.
89. Karron RA, et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J. Infect. Dis.* 2005;191:1093–104.
90. Handbook IMCI integrated management of childhood illness. Department of Child and Adolescent Health and Development. WHO. Geneva, Switzerland. 2000; 173-4.
91. Sazawal S, Black RE. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect. Dis.* 2003;3:547–56.

92. Victora CG, et al. Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. *Lancet*. 2003;362:233–241.
93. Buie KA, et al. Gender as a risk factor for both antibiotic resistance and infection with pediatric serogroups/serotypes, in HIV-infected and -uninfected adults with pneumococcal bacteremia. *J. Infect. Dis.* 2004;189:1996–2000.
94. Straus WL, et al. Antimicrobial resistance and clinical effectiveness of co-trimoxazole versus amoxicillin for pneumonia among children in Pakistan: randomised controlled trial. *Lancet*. 1998;352:270–4.
95. Dobay O, Rozgonyi F, Amyes S. Virulence factors, antibiotic resistance mechanisms and the prevalence of resistance worldwide in *Streptococcus pneumoniae*. *Rev. Med. Microbiol.* 2004;15:27–39.
96. Benbachir M, et al. Two-year surveillance of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in four African cities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:627–629.
97. Dagan R. Treatment of acute otitis media — challenges in the era of antibiotic resistance. *Vaccine*. 2000;19(1):9–16.
98. Addo-Yobo E, et al. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalency study. *Lancet*. 2004;364:1141–8.
99. Choi YS, Park JA, Kim J, Rho SS, Park H, Kim YM, Kwon YG. Nuclear IL-33 is a transcriptional regulator of NF-kappaB p65 and induces endothelial cell activation. *Biochem Biophys Res Comm.* 2012;421(2):305–11.
100. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nature Rev Immunol.* 2010;10(2):103–10.
101. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol.* 2007;37(10):2779–86.
102. Lunderius-Andersson C, Enoksson M, Nilsson G. Mast Cells Respond to Cell Injury through the Recognition of IL-33. *Front Immunol.* 2012;3:82-3.
103. Lefrancais E, Cayrol C. Mechanisms of IL-33 processing and secretion: differences and similarities between IL-1 family members. *Eur Cytokine Network.* 2012;23(4):120–7.
104. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2009;106(22):9021–6.



105. Luthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, Brumatti G, Taylor RC, Kersse K, Vandenabeele P, Lavelle EC, Martin SJ. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*. 2009;31(1):84–98.
106. Lefrancais E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard JP, Cayrol C. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2012;109(5):1673–8.
107. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, Liu YJ, Howie KJ, Denburg JA, Gauvreau GM, Delespesse G. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):472–8.
108. Drube S, Heink S, Walter S, Lohn T, Grusser M, Gerbaulet A, et al. The receptor tyrosine kinase c-Kit controls IL-33 receptor signaling in mast cells. *Blood*. 2010;115(19):3899–906.
109. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1484–90.
110. Smithgall MD, et al. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol*. 2008;20(8):1019–30.
111. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. ST2 protein induced by inflammatory stimuli can modulate acute lung inflammation. *Biochem Biophys Res Comm*. 2002;299(1):18–24.
112. Mjosberg JM, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type-2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nature Immunol*. 2011;12(11):1055–62.
113. Walker JA, McKenzie AN. Development and function of group 2 innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(2):148–55.
114. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel ‘alarmin’? *PloS One*. 2008;3(10):3331-2.
115. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nature Med*. 2007;13(7):851–6.

116. Cho KA, Suh JW, Sohn JH, Park JW, Lee H, Kang JL, Woo SY, Cho YJ. IL-33 induces Th17-mediated airway inflammation via mast cells in ovalbumin-challenged mice. *Am J Physiol Lung Cell Molec Physiol*. 2012;302(4):429–40.
117. Luzina IG, et al. Interleukin-33 potentiates bleomycin-induced lung injury. *Am J Respir Cell Molec Biol*. 2013;49(6):999–1008.
118. Xia J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Molec Physiol*. 2015;308(7):619–27.
119. Pushparaj PN, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2009;106(24):9773–8.
120. Raeiszadeh Jahromi S, et al. Serum levels of IL-10, IL-17F and IL-33 in patients with asthma: a case-control study. *J Asthma*. 2014;51(10):1004–13.
121. Prefontaine D, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol*. 2009;183(8):5094–103.
122. Matsuyama Y, et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):18–25.
123. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2010;107(43):18581–6.
124. Baumann C, et al. T-bet- and STAT4-dependent IL-33 receptor expression directly promotes antiviral Th1 cell responses. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2015;112(13):4056–61.
125. Dunn E, Sims JE, Nicklin MJ, O'Neill LA. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family. *Trends Immunol*. 2001;22(10):533–6.
126. Towne JE, Garka KE, Renshaw BR, Virca GD, Sims JE. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs. *J Biol Chem*. 2004;279(14):13677–88.
127. Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, Lipsky BP, Shen M, Gabel CA, et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$ ) or antagonist (IL-36Ra) activity. *J Biol Chem*. 2011;286(49):42594–602.
128. Günther S, Sundberg EJ. Molecular determinants of agonist and antagonist signaling through the IL-36 receptor. *J. Immunol*. 2014;193:921–30.

129. Dunn EF, Gay NJ, Bristow AF, Gearing DP, O'Neill LA, Pei XY. (2003) High-resolution structure of murine interleukin 1 homologue IL-1F5 reveals unique loop conformations for receptor binding specificity. *Biochemistry* 2003;42:10938–44.
130. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975;72: 3666-70.
131. Neta R, Oppenheim JJ, Gillis S. The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1.5. *Immunol* 1987;139:1861-2.
132. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. *Advanced Immunology*, St Louis, C.V. Mosby, 1996; p. 7-17.
133. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1994.
134. Anderson WH, Davidson TM, Broide DH. Mast cell TNF mRNA expression in nasal mucosa demonstrated by in situ hybridization: a comparison of mast cell detection methods. *J Immunol Methods* 1995;145-155.
135. Callard R, Gearing A. *The Cytokine Facts Book*. Orlando, Academic Press, 1994; 157 – 162.
136. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet* 1992;1(5):353-4.
137. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci* 1997;1;94(7):3195-9.
138. Trabace S, Brioli G, Lulli P, Morellini M, Giacobazzo M, Ciccirelli G, Martelletti P. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache* 2002; 42(5):341-5.
139. Pennica D, Hayflick JS, Bringman TS, Palladino MA ve Goeddel DV. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the cDNA for murine tumor necrosis factor. *The Proceedings of the National Academy of Science* 1995;82:6060-4.
140. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology* 2008;214:149-60.
141. Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW ve Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research* 2007;48:751-62.

142. Bouwmeester T, Bauch A, Ruffner H, Angrand PO, Bergamini G et al. A physical and functional map of the human TNF- $\alpha$ /NF $\kappa$ B signal transduction pathway. *Nature Cell Biology* 2004;6:97-105.
143. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Third Edition. W.B. Saunders: Philadelphia, 1997;250-77.
144. Babu KS. Role of tumor necrosis factor alpha in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(4):583-97.
145. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet.* 1987;1(8529):355-7.
146. Cerami A, Beutler B. The role of cachectin/TNF in endotoxic shock and cachexia. *Immunol. Today.* 1988;9:28-31.
147. Tracey KJ, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor and other cytokines in infectious disease. *Curr. Opin. Immunol.* 1989;1(3):454-61.
148. Lee DCW and Lau ASY. Effects of Panax ginseng on Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Mediated Inflammation: A Mini-Review. *Molecules.* 2011;16:2802-16.
149. Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Current Rheumatology Reports* 2000;2:216-24.
150. Banstola A, Banstola A. The Epidemiology of Hospitalization for Pneumonia in Children under Five in the Rural Western Region of Nepal: A Descriptive Study. *PLoS ONE.* 2013;8(8):71311-2.
151. Debnath D, Wanjpe A, Kakrani V, Singru S. Clinical and epidemiological study of acute respiratory infection cases in children below twelve years of age in a tertiary care teaching hospital in Pune, India. *Med J of Dr D Y Patil University.* 2012;5(2):125–28.
152. Madhi SA, Levine OS, Hajjeh R, Mansoor OD, Cherian T. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. *Bull World Health Organ.* 2008;86:365–72.
153. Divyarani DC, Goudappa R Patil, Ramesh K. Profile on risk factors of pneumonia among Under-five age group at a Tertiary care hospital. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences.* 2014;3(6):750–54.
154. Tapısız A, Özdemir H, Çiftçi E, Belet N, Ince E, Doğru Ü. Ampicillin/sulbactam for children hospitalized with community-acquired pneumonia, *J Infect Chemother,* 2011;17:504-9.

155. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(8):594–604.
156. Berg AS, Inchley CS, Fjaerli HO, et al. Clinical features and inflammatory markers in pediatric pneumonia: a prospective study. *Eur J Pediatr*. 2017;176(5):629–38.
157. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):95–9.
158. British Thoracic Society of Standards of Care Committee BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57:1–24.
159. Peltola H M J, Jaakkola M. Serious bacterial infections. C-reactive protein as a serial index of severity. *Clin Pediatr (Phila)* 1988;11:532–7.
160. Toikka PM, et al Diagnosis and management of pneumonia in children. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):924–8.
161. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997;10(5):1125–9.
162. Black SBM, Shinefield HRM, Ling SMM, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):810–5.
163. O'Brien DP, Briles DE, Szalai AJ, Tu AH, Sanz I, Nahm MH. Tumor necrosis factor alpha receptor i is important for survival from *Streptococcus pneumoniae* infections. *Infection and Immunity*. 1999;67(2):595–601.
164. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43(6):729–38.
165. Narita M, et al. Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of gamma interferon. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2000;7(6):909–14.

166. Teng NY. Detection of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 levels in serum of children with *Mycoplasma pneumoniae* and its clinical significance. *Chinese Journal of Nosocomiology*. 2012;22:533–5.
167. Qiao HM, Pang HX, Zhang YF, et al. Changes of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Journal of Clinical Pediatrics*. 2012;1:59–61.
168. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2003;16(3):193–8.
169. Wang CM, Tang RB, Chung RL, Hwang BT. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 profiles in children with pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1999;32(4):233–8.
170. Keisuke O, Ohno T, Kajiwara N, Saito H, Nakae S. 2010. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergology International* 2010;59(2):143–60.
171. Rostan O, Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Robert-Gangneux F, Gangneux JP, Samson M. Crucial and diverse role of the interleukin-33/ST2 axis in infectious diseases. *Infection and Immunity* 2015;83(5):1738–1748.
172. Hoogerwerf JJ, Tanck MW, van Zoelen MA, Wittebole X, Laterre PF, van der Poll T. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Medicine* 2010;36(4):630–7.
173. Alves-Filho JC, Sonogo F, Souto FO, Freitas A, Verri WA, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, et al. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection. *Nature Medicine* 2010;16(6):708–12.
174. Hoogerwerf JJ, Leendertse M, Wieland CW, de Vos AF, de Boer JD, Florquin S, et al. Loss of suppression of tumorigenicity 2 (ST2) gene reverses sepsis-induced inhibition of lung host defense in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:932–40.
175. Rynda-Apelle A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and bacterial superinfection: Illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infect Immun*. 2015;83:3764–70.
176. Chang YJ, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2011;12:631–8.
177. Le Goffic R, et al. Infection with influenza virus induces IL-33 in murine lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45:1125–32.
178. Monticelli LA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol*. 2011;12:1045–54.

179. Li C, et al. Interleukin-33 Increases Antibacterial Defense by Activation of Inducible Nitric Oxide Synthase in Skin. *PLoS Pathog.* 2014;10-1.
180. Hendricks MR, Bomberger JM. Digging Through the Obstruction: Insight into the Epithelial Cell Response to Respiratory Viral Infection in Cystic Fibrosis. *J Virol.* 2016;90:4258–61.
181. Hazlett LD, et al. IL-33 shifts macrophage polarization, promoting resistance against *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1524–32.
182. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23:479–90.
183. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:738–49.
184. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117:1538–49.
185. Sims JE. IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family. *Curr. Opin. Immunol.* 2002;14:117– 22.
186. Nicklin MJ, Barton JL, Nguyen M, FitzGerald MG, Duff GW, Kornman K. A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. *Genomics* 2002;79:718–25.
187. Taylor SL, Renshaw BR, Garka KE, Smith DE, Sims JE. Genomic organization of the interleukin-1 locus. *Genomics* 2002;79:726– 33.
188. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10:89– 102.
189. Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, Martin P, Talabot-Ayer D, Rodriguez E, et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood.* 2011;118(22):5813-23.
190. Gresnigt MS, Rösler B, Jacobs CW, Becker KL, Joosten LA, van der Meer JW, Netea MG, Dinarello CA, van de Veerdonk FL. The IL-36 receptor pathway regulates *Aspergillus fumigatus*-induced Th1 and Th17 responses. *Eur J Immunol.* 2013;43(2):416-26.
191. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2011;131(12):2428-37.


- 192.** Blumberg H1, Dinh H, Dean C Jr, Trueblood ES, Bailey K, Shows D, et al. IL-1RL2 and its ligands contribute to the cytokine network in psoriasis. *J Immunol.* 2010;185(7):4354-62.
- 193.** Chustz RT, Nagarkar DR, Poposki JA, Favoreto S, Avila PC, Schleimer RP, et al. Regulation and function of the IL-1 family cytokine IL-1F9 in human bronchial epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011;45:145– 153.
- 194.** Bochkov YA, Hanson KM, Keles S, Brockman-Schneider RA, Jarjour NN, Gern JE. Rhinovirus-induced modulation of gene expression in bronchial epithelial cells from subjects with asthma. *Mucosal Immunol.* 2010;3(1):69-80.
- 195.** Vos JB, van Sterkenburg MA, Rabe KF, Schalkwijk J, Hiemstra PS, Datson NA. Transcriptional response of bronchial epithelial cells to *Pseudomonas aeruginosa*: identification of early mediators of host defense. *Physiol Genomics.* 2005;21(3):324-36.
- 196.** Van Asseldonk EJ, Stienstra R, Koenen TB, van Tits LJ, Joosten LA, Tack CJ, Netea MG. The effect of the interleukin-1 cytokine family members IL-1F6 and IL-1F8 on adipocyte differentiation. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(11):2234-6.



## 8. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı

<b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı</b>	
<b>TARİH</b>	: 05.07.2018
<b>OTURUM</b>	: 07
<b>SAAT</b>	: 13:00

18/07/13	<p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ'ın yürütücüsü olduğu "Pnömoni Tanılı Hastalarda TNF-a, IL-33 VE IL-36a düzeyinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"><b>ASLI GİBİDİR</b>  <b>Prof. Dr. Zehra YILMAZ</b> Etik Kurul Başkanı</p>
----------	---

## Ek-2: Turnittin Orjinalik Raporu



### TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

#### Öğrencinin

T.C. : 41857207464  
Adı, Soyadı : Özlem UĞUR  
Anabilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Tezin Adı : Pnömoni Tanılı Hastalarda TNF-a, IL-33, IL-36a Düzeyinin İncelenmesi

#### MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen Pnömoni Tanılı Hastalarda TNF-a, IL-33, IL-36a Düzeyinin İncelenmesi çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 77 sayfalık kısmına ilişkin, 10.03.2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 8'tir. Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 24./03/2020

#### Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Özlem UĞUR

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 24./03./2020

#### Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr.Üyesi Abdullah SOLMAZ

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

## Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik  
Raporu

İşleme konu: 10-Mar-2020 22:26 +03

NUMARA: 1273160955

Kelime Sayısı: 10631

Gönderildi: 1

Pnömoni Tanılı Hastalarda  
TNF-alfa,IL-33 ve I... Özlem  
Uğur tarafından

Benzerlik Endeksi

%8

## Kaynağa göre Benzerlik

Internet Sources:	%5
Yayınlar:	%2
Öğrenci Ödevleri:	%5

[alıntılar çıkar](#)[bibliyografyayı çıkar](#)[küçük eşleşmeleri çıkar](#)

mod:

raporu hızlı görüntüle (klasik)

Change mode

[yazdır](#)[yenile](#)[indir](#)

1% match (25-Eyl-2019 tarihli öğrenci ödevleri)  
[Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi on 2019-09-25](#)



1% match (25-May-2015 tarihli internet)  
<http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080>



1% match (01-Haz-2015 tarihli internet)  
<http://library.cu.edu.tr>



<1% match (22-Şub-2016 tarihli internet)  
<http://deneyseltip.istanbul.edu.tr>



<1% match (05-Kas-2019 tarihli öğrenci ödevleri)  
[Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi on 2019-11-05](#)



<1% match (15-Kas-2017 tarihli öğrenci ödevleri)  
[Submitted to Dicle University on 2017-11-15](#)



<1% match (21-Eki-2015 tarihli öğrenci ödevleri)  
[Submitted to Dumlupınar University on 2015-10-21](#)



<1% match (13-May-2018 tarihli internet)  
<http://zehirlenme.blogspot.com.cy>



<1% match (21-Ağu-2015 tarihli internet)  
<http://www.toraks.dergisi.org>



<1% match (06-Nis-2018 tarihli internet)  
<http://hemsirelik.ege.edu.tr>



<1% match (24-Haz-2015 tarihli internet)  
<http://sagens.erciyes.edu.tr>



<1% match (07-Nis-2016 tarihli internet)



<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">http://www.ncbi.nlm.nih.gov</a>	✘
<1% match (20-Kas-2015 tarihli internet) <a href="http://kutuphane.pamukkale.edu.tr">http://kutuphane.pamukkale.edu.tr</a>	✘
<1% match (08-Tem-2010 tarihli internet) <a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">http://www.istanbulsaglik.gov.tr</a>	✘
<1% match (yayınlar) <a href="#">KAYGUSUZ, Sedat, KÖKSAL, İftihar, KOSTAKOĞLU, Uğur, KAYA, Selçuk and BAYRAKTAR, Özlem. "Solunum yolu infeksiyonlarında atipik etkenlerin araştırılması", Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001.</a>	✘
<1% match (07-Ara-2017 tarihli internet) <a href="https://documents.mx/download/link/tjtes-2016-4">https://documents.mx/download/link/tjtes-2016-4</a>	✘
<1% match (30-Ağu-2016 tarihli internet) <a href="https://www.scribd.com/doc/313056439/BAP-Proje-Ozetleri-Kitab%C4%B1">https://www.scribd.com/doc/313056439/BAP-Proje-Ozetleri-Kitab%C4%B1</a>	✘
<1% match (yayınlar) <a href="#">Håns Fredlund, Lennart Bodin, Erik Bäck, Hans Holmberg, Aud Krook, Hans Rydman. "Antibiotic Therapy in Pneumonia: A Comparative Study of Parenteral and Oral Administration of Penicillin", Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2009</a>	✘
<1% match (16-Ara-2019 tarihli internet) <a href="http://sagens.erciyes.edu.tr">http://sagens.erciyes.edu.tr</a>	✘
<1% match (18-May-2015 tarihli internet) <a href="http://www.archivesofrheumatology.org">http://www.archivesofrheumatology.org</a>	✘
<1% match (16-Haz-2016 tarihli internet) <a href="http://www.hvtd.org">http://www.hvtd.org</a>	✘
<1% match (14-Eyl-2019 tarihli internet) <a href="https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01300173">https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01300173</a>	✘
<1% match (05-Eyl-2018 tarihli internet) <a href="http://www.turkiyeklinikleri.com">http://www.turkiyeklinikleri.com</a>	✘
<1% match (08-Mar-2016 tarihli internet) <a href="http://www.erginciftci.com">http://www.erginciftci.com</a>	✘
<1% match (25-Şub-2016 tarihli internet) <a href="http://www.solunum.org.tr">http://www.solunum.org.tr</a>	✘
<1% match (31-Ağu-2017 tarihli internet) <a href="https://doaj.org/article/4c3d3c7501024ea6840023c467e563e3">https://doaj.org/article/4c3d3c7501024ea6840023c467e563e3</a>	✘
<1% match (yayınlar) <a href="#">Nwafor Chukwuemeka Charles, Akhiwu Wilson Oberaifo. "Assault pattern: Characteristics of victims seen at a police clinic", European Journal of Therapeutics, 2017</a>	✘
<1% match (yayınlar) <a href="#">İNCEBİYİK, Adnan and UYANIKOĞLU, Hacer. "Adneksiyal Torsiyonlu Hastaların Tanısında Mean Platelet Volümün Rolü Var mıdır?", Dicle Üniversitesi, 2017.</a>	✘
<1% match (yayınlar) <a href="#">ÇELİKKAYA, Tekin. "Sosyal bilgiler öğretmen adaylarının kullandıkları öğrenme stratejileri", Ahi Evran Üniversitesi, 2010.</a>	✘