

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**PNÖMONİLİ ÇOCUKLARDA TİYOL DİSÜLFİT DENGESİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Büşra ÇEVİRGEN

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Abdullah SOLMAZ

ŞANLIURFA
2018

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**PNÖMONİLİ ÇOCUKLARDA TİYOL DİSÜLFİT DENGESİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Büşra ÇEVİRGEN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 01.06.2018 tarih ve 18160 protokol numarası ile desteklenmiştir

ŞANLIURFA
2018

(Tezin Kabul ve Onay Belgesi)
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Büşra ÇEVİRGEN'in "Pnomonili Çocuklarda Thiol / Disülfid Dengesinin İncelenmesi" başlıklı tezi **12./11./2018** tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Üye
Doç. Dr. 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

ONAY

14./11./2018

Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili
DEKAN



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr.Öğr.yesi Abdullah Solmaz'a, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerini bizlerle paylaőan değerli hocalarım; Doç. Dr. Mustafa ÇALIK, Doç.Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Doğan KSE, Dr.Öğr.yesi Ahmet GZELIEK, Dr.Öğr.yesi Mahmut DEMİR, Dr.Öğr.yesi Hüseyin GÜMÜŐ, Dr.Öğr.yesi Halil KAZANASMAZ, Dr.Öğr.yesi Meryem KARACA, Dr.Öğr.yesi zkan İLHAN 'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Tez çalıőmalarımda desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocalarıma ve asistanlarına, Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıőtıęım değerli asistan arkadaşlarıma, pediatri kliniği hemőirelerine ve personellerine teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Büşra ÇEVİRGEN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.1.1. Pnömoni Tanımı	3
2.1.2. Toplum Kökenli Pnömoni (TKP)	3
2.1.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE)	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Tanı	7
2.4.1. Öykü	7
2.4.2. Fizik Muayene Bulguları	7
2.4.3. Radyolojik Değerlendirme	9
2.4.4. Laboratuvar Bulguları	10
2.5. Ayırıcı Tanı	11
2.6. Tedavi	12
2.7. Korunma	15
2.8. Oksidatif Stres ve Antioksidan Mekanizma	17
2.8.1. Moleküler Oksijen ve Özellikleri	17
2.8.2. Reaktif Oksijen Türleri(ROS)	17
2.8.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri	18
2.8.4. Antioksidanlar	19

2.8.5. Tiyol Disülfit Dengesi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi ve Yönetimi	22
3.2. Plazma Örneklerinin Alınması ve Çalışılması	23
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	23
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	39
KAYNAKÇA	40
7. EKLER	46
Ek-1: Etik Kurul Kararı	46
Ek-2: Turnitin Raporu	47

Tablo-1: Alt Solunum Yolları Enfeksiyonlarına Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri	5
Tablo-2: Hasta Yaşına Göre Gruplandırılmış Etiyolojik Ajanlar (34)	6
Tablo-3: Yaşa Göre Solunum Sayıları ve Takipne Ölçütleri	8
Tablo-4: Pnömonide Klinik Sınıflandırma	9
Tablo-5: Pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları	9
Tablo-6: Hastaneye yatış ölçütleri	12
Tablo-7: Yoğun bakım ünitesine yatış ölçütleri	12
Tablo-8: Toplum kökenli pnömonilerde antibiyotik tedavisi	15
Tablo-9: İnfluenza aşısı için yaşa göre önerilen aşı dozları ve aşı takvimi	16
Tablo-10: Ekzojen antioksidanlar	20
Tablo-11: Endojen antioksidanlar	20
Tablo-12: Tüm Olguların Native Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Ölçümlerine İlişkin Dağılımlar	24
Tablo-13: Hasta Grubu Hemogram Ölçümlerine İlişkin Dağılımlar	24
Tablo-14: Hasta Grubu Pnömoni Derecelerinin Dağılımları	25
Tablo-15: Gruplara Göre Native Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Ölçümlerinin Değerlendirmesi	26
Tablo-16: Disülfid / Native Tiyol, Disülfid / Total Tiyol ve Native Tiyol / Total Tiyol İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	28
Tablo-17: Pnömoni Varlığı ile Disülfid / Native Tiyol, Disülfid / Total Tiyol ve Native Tiyol/ Total Tiyol Kesme Değerlerinin İlişkisi	31
Tablo-18: Hasta Grupta Pnömoni Dereceleri ile Native Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Ölçümlerinin İlişkisi	32
Tablo-19: Hasta Grupta Pnömoni Dereceleri ile Hemogram Ölçümlerinin İlişkisi	33

Şekil-1: Gruplara göre Disülfit / Native Tiyol oranlarının dağılımları	27
Şekil-2: Gruplara göre Disülfit / Total Tiyol oranlarının dağılımları	27
Şekil-3: Gruplara göre Native Tiyol / Total Tiyol oranlarının dağılımları	28



Grafik-1: Dünyada 2004 yılı 5 yaş altı çocuk ölümü nedenleri	4
Grafik-2: Hasta grubu olguların pnömoni derecelerinin dağılımları	25
Grafik-3: Pnömoni varlığına göre Disülfid / Native Tiyol düzeyine ilişkin ROC eğrisi	29
Grafik-4: Pnömoni varlığına göre Disülfid / Total Tiyol düzeyine ilişkin ROC eğrisi	30
Grafik-5: Pnömoni varlığına göre Native Tiyol / Total Tiyol düzeyine ilişkin ROC eğrisi	30



KISALTMALAR

- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
CRP : C- reaktif protein
-SH : Sülfidril grubu
AIDS : Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
TKP : Toplum Kökenli Pnömoni
ASYE : Alt solunum yolu enfeksiyonu
ABD : Amerika Birleşik Devleti
RSV : Respiratuvar Sinsityal Virüs
PCT : Prokalsitonin
ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı
CAT : Katalaz
SOD : Süperoksit dismutaz
HSV : Herpes Simpleks Virüsü
Fe⁺² : Ferröz demir
Fe⁺³ : Ferrik demir
Cu : Bakır
Mn : Mangan
ROS : Reaktif oksijen türleri
H₂O₂ : Hidrojen peroksit
O₂•- : Süperoksit radikali
OH• : Hidroksil radikali
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
VAP : Ventilatörle ilişkili pnömoni
OSİ : Oksidatif stres indeksi
NLR : Nötrofil/Lenfosit oranı
ETZ : Elektron transport zinciri
ATP : Adenosin trifosfat
NO : Nitrik oksit

ÖZET

Pnömonili Çocuklarda Tiyol Disülfid Dengesinin İncelenmesi

Dr. Büşra ÇEVİRGEN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

AMAÇ: Çocuk acil servisi ve genel çocuk polikliniğine başvuran pnömonili çocuklarda tiyol disülfid dengesinin incelenmesi, pnömonide oksidatif stresin rolü ve tiyol ölçümlerinin pnömoni tanısında yeni biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasını amaçladık.

METERYAL VE METOD: Çalışmamızda Ocak 2017 – Şubat 2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Acil Servisi ve Genel Çocuk Polikliniğine başvuran 6 ay – 4 yaş arası toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 45 hasta ve aynı yaş grubunda tamamen sağlıklı 45 çocuk olgu olmak üzere toplam 90 olgu dahil edildi. Bu hastalar yaş, cinsiyet, başvuru anındaki semptom ve fizik muayene bulguları, native tiyol, total tiyol, disülfid değerleri açısından incelendi. Hasta grup pnömoni derecesine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere sınıflandırıldı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grupları cinsiyetleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında native tiyol, total tiyol ve disülfid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Hasta grubunda native tiyol ve total tiyol düzeyleri düşük, disülfid düzeyleri yüksek saptandı. Disülfid/total tiyol, disülfid/native tiyol, native tiyol/total tiyol parametrelerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Disülfid/total tiyol ve disülfid/native tiyol parametreleri hasta grubunda yüksek saptandı. Native tiyol/total tiyol oranı ise kontrol grubunda yüksek saptandı. Pnömoni derecesi ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Çocukluk yaş grubunda pnömonili olgularda native tiyol, total tiyol, disülfid ve oranlarının anlamlı bir ilişki içinde olduğu saptanmıştır. Pnömoni patogenezinde oksidatif stresin

önemli bir rolü olduğu görülmüştür. Pnömoni tanısında tiyollerin kullanılması klinisyenlere yol gösterici olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Çocukluk çağı pnömoni, tiyol disülfid dengesi, oksidatif stres



ABSTRACT

Investigation Of Thiol-Disulfide Balance In Children With Pneumonia

Büşra ÇEVİRGEN, MD

Specialty Thesis, Department of Child Health and Diseases

OBJECTIVE: We aimed to investigate the thiol-disulfide balance, role of oxidative stress in pneumonia and role of measurement of thiol as a new biological marker for the diagnosis of pneumonia in children with pneumonia who admitted to pediatric emergency service and general pediatric polyclinic.

MATERIAL AND METHOD: In our study, patients between 6 months and 4 years of age, who admitted to the Pediatric Emergency Department and General Pediatric Polyclinic of Harran University Research and Practice Hospital between January 2017 and February 2018 with a diagnosis of community-acquired pneumonia, were evaluated prospectively. A total of 90 patients were included in the study, including 45 patients and 45 healthy children in the same age group. These patients were examined for age, gender, symptoms and physical examination findings, native thiol, total thiol and disulfide values. The patient group was classified as mild, moderate and severe according to the degree of pneumonia.

RESULTS: There was no significant difference between the patient and control groups in terms of gender. Statistically significant difference was observed between native thiol, total thiol and disulfide values between patient and control group ($p<0,05$). In the patient group, the levels of native thiol and total thiol were low and disulfide levels were found to be high. There was a significant difference between patient and control group in terms of disulfide / total thiol, disulfide / native thiol and native thiol / total thiol parameters ($p<0,05$). Disulfide / total thiol and disulfide / native thiol parameters were high in the patient group. Native thiol / total thiol ratio was found to be high in the control group. There was no significant relationship between the severity of pneumonia and these parameters.

CONCLUSION: In children with pneumonia; native thiol, total thiol, disulfide and ratio were found to be significantly correlated. It was found that oxidative stress has an important role in the pathogenesis of pneumonia. The use of thiols in the diagnosis of pneumonia may guide clinicians.

KEYWORDS: Childhood pneumonia, thioldisulfide balance, oxidative stres



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni, akciğer parankiminin akut bir inflamasyonu olup sıklıkla bakteriler tarafından olmak üzere enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan etkenlere bağlı gelişir (1-4). Pnömoni tablosu; solunumsal bulgular, radyolojik bulgular, ateş ve akciğer parankim tutulumunun fizik muayene bulguları ile tanımlanan klinik bir tablodur (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pnömoni tanımında, öksürük veya nefes almakta güçlük ve yaşa göre tanımlanan soluk sayısında artış birlikteliğini kullanmaktadır (5).

Pnömoni dünyada çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümlerinden sorumlu en önemli nedenlerden olan ishale yarışacak düzeydedir (6). DSÖ'nün 2005 yılı raporuna göre dünyada her yıl beş yaşın altında 10.6 milyon çocuk önlenebilir ve tedavi edilebilir beş hastalık sebebiyle hayatını yitirmektedir. Bu ölümlerin %19'undan pnömoniler sorumludur (6). Yenidoğan döneminde görülen ölümlerin %10'undan sorumlu olan şiddetli enfeksiyonlar (pnömoni/sepsis) da eklenecek olursa, beş yaş altı çocuk ölümlerinin %29'u pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir (6).

Türkiye'de solunum yolu enfeksiyonlarının 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda ise %6.5 oranında mortaliteye neden olduğu Sağlık Bakanlığı'nın 2002-2004 yıllarını kapsayan Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'nda bildirilmiştir (7). Bu veriler pnömoninin çocukluk yaş grubunda yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan hastalıklardan biri olduğunu ve pnömoninin erken tanı ve doğru tedavisinin özellikle 5 yaş altı çocuk ölümlerinin azalmasındaki önemini anlatmaktadır.

Pnömoni genellikle viral ve bakteriyel mikroorganizmalardan kaynaklansa da gıdaların ve mide içeriğinin aspirasyonu, yabancı cisim, hidrokarbon ve lipoid maddeler gibi enfeksiyöz olmayan sebeplerle ve hipersensitivite reaksiyonu, ilaç veya radyasyon bağımlı pnömoni de gelişebilmektedir (8). Pnömoni tanısı hastanın başvuru anındaki semptomları, fizik muayene bulguları, radyolojik bulgular ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (3). Pnömoninin viral yada bakteriyel kaynaklı olmasına göre değişken derecelerde ateş tabloya eşlik eder (8). Pnömoninin en önemli klinik bulgusu takipnedir (3).

Göğüs duvarı çekilmeleri, yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve burun kanadı solunumu görülebilir. Patolojik akciğer dinleme bulguları ve radyolojik bulgular sıklıkla pnömoni

tablosuna eşlik eder. Pnömonide tanıda ve etiyojolojiyi araştırmada mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testler yapılır (3). Genellikle beyaz küre sayısı, C- reaktif protein (CRP), mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) gibi belirteçler pnömoni tanısını desteklemek için kullanılan laboratuvar testleridir. Ancak bu belirteçlerin seviyelerinin pnömoni dışında diğer inflamatuvar olaylarda da artması bunların pnömoni tanısındaki etkinliğini azaltmaktadır (9). Bu nedenle pnömoni tanısında ve şiddetini belirlemede kullanılmak amacıyla yeni biyobelirteçler bulmak için çeşitli araştırmalar yapılmıştır (10).

Tiyoller karbon atomuna bir sülfür ve hidrojen atomunun bağlanması ile oluşmuş sülfidril (-SH) grubu içeren, alkollerin kükürt analoglarıdır. ‘Merkaptanlar’ olarak da isimlendirilmelerinin nedeni ise civayı bağlama özelliğinden gelir. Tiyoller aynı zamanda plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanları arasındadır. Tiyoller (RSH) çeşitli oksidanlar tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğratıldıklarında disülfid (RSSR) bağları meydana gelir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir, böylece dinamik tiyol/ disülfid dengesi devam ettirilir (11).

Disülfidler ise bitişik çift kükürt atomu içerir. Dinamik tiyol/disülfid dengesinin başta antioksidan reaksiyonlar, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitesi regülasyonu, transkripsiyon, sinyal iletim mekanizmaları olmak üzere birçok mekanizmada rolü vardır (12,13). Dinamik tiyol/disülfid dengesinin birçok hastalıkta etkilendiğine yönelik yapılan bazı çalışmalar vardır; bunlar diyabet (14), kardiyovasküler hastalıklar (15), kanserler (16) , romatoid artrit (17), kronik böbrek hastalıkları (18), edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) (19), Parkinson Hastalığı (20), Alzheimer Hastalığı, Freidreich Ataksisi, Multiple Skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz (21,22) ve karaciğer hastalıkları (23) ve bazı diğer hastalıklarla ilgili yapılmış çalışmalardır. Bu çalışmanın amacı toplum kökenli pnömonili olgularda tiyol disülfid düzeyleri ile oksidatif stresin hastalık varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin araştırılması ve tiyol disülfid dengesinin pnömoni tanısında yeni biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. Pnömoni Tanımı

Pnömoni, akciğer parankiminin akut bir inflamasyonu olup sıklıkla etken bakteriler olmak üzere enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan etkenlere bağlı gelişir (1-4). Pnömoni tablosu; solunumsal bulgular, radyolojik bulgular, ateş ve akciğer parankim tutulumunun fizik muayene bulguları ile tanımlanan klinik bir tablodur (3). DSÖ pnömoni tanımında, öksürük veya nefes almakta güçlük ve yaşa göre tanımlanan soluk sayısında artış birlikteliğini kullanmaktadır (5). Sıklıkla bakteriler ve viruslar gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlerin neden olduğu akciğer parankiminde meydana gelen akut bir inflamasyondur (3). Toplum kökenli ve hastane kökenli pnömoni olmak üzere iki gruba ayrılır (3,24).

2.1.2. Toplum Kökenli Pnömoni (TKP)

Öncesinde sağlıklı olan çocuklarda hastane kökenli olmayan bir enfeksiyon nedeniyle gelişen pnömonidir (24). Öncesinde sağlıklı olan ve yakınmalarının başlangıcından itibaren 14 gün öncesinde hastanede yatışı olmayan çocukta meydana gelen pnömoni tablosudur (3).

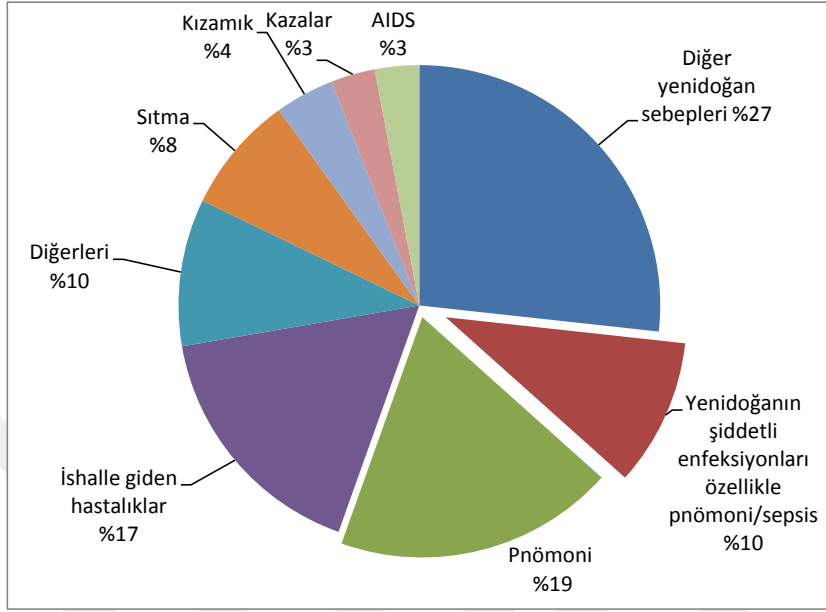
2.1.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE)

Pnömoni, bronşit ve bronşiolit tablolarından herhangi ikisini içeren tanımlamadır. Süt çocukluğu döneminde pnömoninin bronşiolitten ayrımı güçtür ve iki hastalığı birlikte tanımlayan “akut alt solunum yolu enfeksiyonu” terimi kullanılmaktadır (3).

2.2. Epidemiyoloji

Çocukluk yaş grubunda pnömoniler önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümlerinden sorumlu ishalle yarışacak düzeydedir (şekil 1). 2008 yılı DSÖ raporunda, her yıl gerçekleşen 9 milyon 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %19'unun nedeninin pnömoniler olduğu bildirilmiştir (6). Yeni doğan döneminde mortalitenin %10'undan sorumlu şiddetli enfeksiyonlar (özellikle pnömoni/sepsis) da birlikte değerlendirilirse, beş yaş altında

dünyada çocuk ölümlerinin %29'u pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir (6). Türkiye'de solunum yolu enfeksiyonlarının 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda ise %6.5 sıklıkla mortaliteye neden olduğu Sağlık Bakanlığı'nın 2002-2004 yıllarını kapsayan Türkiye Hastalık Yükü Çalışması'nda bildirilmiştir (7).



Grafik-1: Dünyada 2004 yılı 5 yaş altı çocuk ölümü nedenleri (6)

Pnömoni insidansı gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre yaklaşık 10 kat artmıştır, pnömoni kaynaklı ölümler ise gelişmekte olan ülkelere göre yaklaşık 67 kat fazladır (5). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde antibiyotik kullanımının yaygınlaşması, aşılama ve çocuklarda sağlık sigortasının daha sık kullanılması ile çocuklarda pnömoni kaynaklı mortalite belirgin oranda azalmıştır (8).

Ülkemizde de Haemophilus influenzae tip b ve konjuge pnömokok aşılıarı 2008 yılından itibaren rutin aşı takvimimize girmişlerdir. 2010 yılı verilerine göre ülkemizde 6.4 milyon 5 yaş altı çocuk bulunduğu, 172 bin yeni TKP tanısı (insidans: 0.027) aldığı ve pnömoniye bağlı 2212 ölüm vakası olduğu bildirilmiştir (5).

Yaşamın ilk beş yılı pnömonilerin en sık görüldüğü dönemdir. Erkek çocuklarda pnömoni insidansı ilk on yaşta daha yüksek (Erkek/Kız = 2/1) iken, ergenlik dönemine doğru bu oranın

eşitlendiği görülür (25). Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve ilkbahar aylarında görülür, ancak salgın oluşturmazlar. Hastalığın insidansı viral enfeksiyon salgınları sırasında artar (1). Alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Alt Solunum Yolları Enfeksiyonlarına Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri (1,26)

Konak Faktörleri:	Sosyal/Çevresel Faktörler:
-Yaş (<1 yaş)	-Anne sütü ile beslenememe
-Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum	-Düşük sosyoekonomik düzey
-Malnutrisyon	-Kalabalık yaşam koşulları (kreş bakımı, kalabalık aile vb)
-Altta yatan hastalık varlığı (doğumsal kalp hastalıkları vb)	-Sağlık hizmetlerine ulaşamama
-D vitamini eksikliği	-Anne yaşı ve annenin eğitimi
	-Başta sigara olmak üzere hava kirliliği
	-Yetersiz bağışıklama
	-Kış mevsimi

2.3. Etiyoloji

Pnömoniler genellikle enfeksiyöz mikroorganizmalardan kaynaklanır. Bu enfeksiyöz nedenler bakteriyel, viral, fungal veya paraziter olabilir. Her ne kadar sıklıkla enfeksiyöz mikroorganizmalar kaynaklı olsa da, gıda ve mide içeriğinin aspirasyonu, yabancı cisim, hidrokarbon ve lipoid maddeler gibi enfeksiyöz olmayan sebepler ve hipersensitivite reaksiyonu ilaç veya radyasyon bağımlı pnömoni ile de oluşabilir (8,27).

Bulaşma çoğu olguda damlacık enfeksiyonu yoluyla olmaktadır. Kalabalık yaşam koşulları, kapalı alanlarda yaşam enfekte damlacıkların inhalasyon yoluyla bulaşımı artırır (28).

Pnömoni etiyojisini tespit etmek zordur çünkü akciğer dokusundan direk kültür örneği almak invazif bir işlemdir. Üst hava yollarından veya balgamdan yapılan kültür testleri ise alt solunum yolları enfeksiyonunun etkenini kesin olarak gösteremez (8). Çocuklarda etiyojiden

sorumlu mikroorganizmalar yaşa göre değişiklik göstermektedir. Streptococcus pneumonia (pnömokok) 3 hafta ile 4 yaş arasındaki çocuklarda en sık pnömoni etkeni iken, 5 yaş ve üzeri çocuklarda en sık görülen pnömoni etkenleri Mycoplasma pneumonia ve Chlamydomphila pneumonia'dır (29).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda karma enfeksiyonların pnömoni etiolojisinde %50'ye varan oranlarda olabileceği bildirilmiştir (30). Toplum kökenli pnömonilerde bakteriyel ve viral (S.pneumoniae ve virüs), ya da bakteriyel ve atipik bakteriyel (S. Pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae ya da S.pneumoniae ve Chlamydomphila pneumoniae) ya da ikili viral etken (Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) ve influenza) ile oluşan karma enfeksiyonlar %16-34 oranında bildirilmektedir (30,31). Hastanın yaşına göre sık görülen pnömoni etkenleri tablo 2'de gösterilmiştir. Pnömoniye bağlı ölümlerde ise olguların 3/4'ünde etiolojide bakteriyel veya karma ajanlar sorumlu tutulmaktadır (31-33).

Tablo-2: Hasta Yaşına Göre Gruplandırılmış Etiyolojik Ajanlar (34)

Yaş grubu	Sık Görülen Etkenler
İlk 3 hafta	Grup B streptokoklar, Escherichia coli ve diğer Gram (-) basiller, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae
3 hafta – 3 ay	RSV, diğer respiratuvar virüsler (parainfluenza, influenza, adenovirüs), S. Pneumoniae, H. İnfluenza, eğer hasta afebril ise Chlamydia trochomatis'i düşündürür
4ay-4 yaş	RSV, diğer respiratuvar virüsler (parainfluenza, influenza, adenovirüs), S. Pneumoniae, H. İnfluenza, M. Pneumoniae, grup A streptokoklar
≥ 5 yaş	M. Pneumoniae, S. Pneumoniae, C. Pneumoniae, H. İnfluenza, influenza virüs, adenovirüs, diğer respiratuvar virüsler, Legionella, Chlamydomphila pneumoniae

2.4. Tanı

Pnömoni; solunumsal bulgular, radyolojik bulgular, ateş ve akciğer parankim tutulumunun fizik muayene bulguları ile tanımlanan klinik bir tablodur (3). DSÖ pnömoniyi; solunum sayısındaki artışa eşlik eden öksürük veya solunum sıkıntısı bulgularının olduğu klinik tablo şeklinde tanımlamıştır (35). Ancak bu tanımlama spesifik değildir. Pnömoni tanısında ve şiddetinin derecelendirilmesinde klinik değerlendirme büyük önem taşır (3).

2.4.1. Öykü

Hastanın yaşı, ateş ve/veya titreme varlığı, hızlı soluma, solunum güçlüğü varlığı, göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük, halsizlik, iştahsızlık, uykuya meyil, bulantı, kusma, burun akıntısı, baş ağrısı, kas ağrısı, ishal varlığı sorgulanmalıdır. Bu belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablo varlığı, beslenme durumu, kreş bakım öyküsü varlığı, son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü, aşılama öyküsü ve tüberkülozlu kişi ile yakın temas öyküsü varlığı sorgulanmalıdır (1,28). Viral ve bakteriyel pnömoni sıklıkla günlerdir mevcut olan öksürük ve rinit gibi bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında gelişir (8). Bulunulan mevsim ve mevsimsel olarak o toplumda dolaşan mikroorganizmalar (salgın varlığı) yönünden anamnez derinleştirilir.

2.4.2. Fizik Muayene Bulguları

Öncelikle hastanın genel görünümü, bilinç durumu, toksik görünüm varlığı, vital bulguları, siyanoz varlığı, oksijen gereksinimi değerlendirilir (36). Hastanın aktivite düzeyi, çevreye ilgisi, beslenme durumu incelenir ve huzursuzluğu olup olmadığı kontrol edilir (37). Ateş pnömonili çocuklarda sıklıkla saptanabilir. Viral pnömonilerde genellikle ateş vardır ancak derecesi bakteriyel pnömoniyeye göre daha düşük seyreder (8). Ateş pnömonili çocuklarda bazen tek bulgu olabilir. Beş yaşın altında, lökositozu (beyaz küre sayısı $\geq 20000/\text{mm}^3$) olan ve yüksek ateş ($\geq 39^\circ\text{C}$) dışında pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan çocukların %26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir (38).

Fakat özellikle süt çocukluğu döneminde Chlamydia. trachomatis ve bazı diğer patojenlerle ateşin eşlik etmediği pnömoni tablosuna yol açabilir (34). Pnömoninin en önemli klinik bulgusu takipnedir (8). Solunum sayısı çocuk sakin ve ateşi normal aralıkta iken 60 saniye süreyle

sayılmalıdır. Takipnenin bulunmaması pnömoniyi dışlamada tek değerli bulgudur. Çocuklarda normal dakika solunum sayıları ve takipne sınırları DSÖ verilerine göre Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Yaşa Göre Solunum Sayıları ve Takipne Ölçütleri (6)

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

İnterkostal, subkostal ve suprasternal çekilmelerin, burun kanadının ve yardımcı solunum kaslarının kullanılması, solunum iş yükünün artmasına işaret eder ve pnömoninin derecesine göre sık görülebilen bulgulardandır (8). Süt çocukluğu döneminde huzursuzluk hipokseminin ilk belirtilerinden olabilir. Dudak çevresinde siyanoz görülebileceği gibi, siyanoz bulgularına rastlanılmayabilir. Huzursuzluğu olan, uykuya meyilli, aktivitesi azalmış ve solunum iş yükü artmış çocuklar hipoksemi açısından değerlendirilmelidir (2).

Büyük çocuklarda bakteriyel pnömonilerde titremeyle yükselen ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı sıklıkla vardır. Hastalarda plevratik ağrıyı azaltmak için etkilenen tarafa doğru gövdeyi bükme görülebilir. Oskültasyon ile akciğerlerde ral ve wheezing duyulabilir fakat hiperrezonan göğsü olan küçük çocuklarda dinlemeyle lokalizasyon yapılması zordur. Hastalığın erken safhasında etkilenmiş bölgelerde azalmış solunum sesleri duyulur. Konsolidasyonun artması ve effüzyon, ampiyem, pyopnömotoraks gibi komplikasyonların gelişmesiyle perküsyonda matite alınır ve oskültasyonda azalmış solunum sesleri duyulur (8,27).

Solunum güçlüğüne sekonder yutulan hava ile gastrik dilatasyona bağlı abdominal distansiyon belirginleşir. Akciğerlerde havalanma artışı veya gelişen konjestif kalp yetmezliği ile diyafram aşağı doğru iner ve karaciğer olduğundan büyükmüş gibi palpe edilir. Pnömonili bazı bebeklerde ishal veya paralitik ileusa bağlı kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları da görülebilir (8,27). Pnömonide klinik sınıflandırma genel görünüm, bilinç durumu, solunum sayısı ve beslenme durumu gibi temel fizik muayene bulguları ile yapılabilir. Klinik sınıflandırma hastalığı; pnömoni, ağır pnömoni ve çok ağır pnömoni olarak 3 sınıfa ayırır (Tablo 4).

Tablo-4: Pnömonide Klinik Sınıflandırma (1,3,39)

	Pnömoni	Ağır Pnömoni	Çok Ağır Pnömoni
Bilinç durumu	Normal	Uykuya eğilim olabilir	Letarji/konfüzyon/Ağır uyaranlara yanıtızlık
İnleme	Yok	Olabilir	Var
Renk	Normal	Soluk	Siyanotik
Solunum Hızı	Takipneik	Takipneik	Takipneik – Apneik
Göğüsde Çekilme	Yok	Var	Var
Beslenme	Normal	Oral alımda azalma	Beslenemez
Dehidratasyon	Yok	Olabilir	Var (şok bulguları)

2.4.3. Radyolojik Değerlendirme

Ayaktan tedavisi planlanan, pnömonili çocuklarda göğüs radyografilerinin klinik sonuca etkisi gösterilmemiştir. Birinci basamak sağlık hizmeti verilen kuruluşlarda öykü ve fizik muayene bulguları ile pnömoni tanısı konulabilir. Klinik değerlendirme ile yapılabilecek sınıflandırma sonrası ağır pnömonili olgular haricinde rutin radyolojik görüntüleme önerilmez (1,40). Göğüs radyografisinin değerlendirmesi kişiden kişiye farklılık gösterir. Kişinin deneyimine ve mevcut klinik bilginin derecesine göre de değişkendir (3). Pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo-5: Pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları (38,41)

Klinik bulgularda belirsizlik
Ağır ve çok ağır pnömoni bulguları
Komplikasyon gelişimi (plevral efüzyon, vb.),
Ayaktan standart tedaviye yanıtızlık ve uzamış klinik seyir
Hasta 5 yaşından küçük, >39°C odağı belli olmayan ateşi var ve beyaz küre sayısı 20.000/mm ³ nin üzerinde ise
Tekrarlayan pnömoni varlığı
Akciğer tüberkülozu şüphesi
Yabancı cisim aspirasyonu şüphesi
Solunum güçlüğüne neden olan diğer nedenlerin dışlanmasında

Akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi pnömoniyi düşündürür. Radyografide plevral effüzyon, ampiyem gibi komplikasyonlar görülebilir. Genellikle viral pnömonilerde havalanma artışı ve bilateral interstisyel infiltrasyonlar görülür. Birleşmiş lobar konsolidasyon alanları ise pnömokoksik pnömonide siktir (8). Fakat sadece radyolojik görüntüleme etkeni tanımlamada yetersizdir ve bu amaçla kullanılmamalıdır (42,43).

Dehidrate hastalarda akciğer grafisi yanıltıcı obir şekilde normal görülebilir. Hastanın dehidratasyonu tedavi edildikten sonra göğüs radyografisi tekrar edilmelidir. Plevral efüzyondan şüpheleniliyorsa effüzyonu göstermede daha başarılı olan lateral dekübitis grafisi çekilir. Çekilen PA akciğer grafisinde belirgin infiltrasyonu olmayan, fakat klinik olarak pnömoniden şüphelenilen durumlarda, ek olarak yan grafi de çekilebilir (44). Tedavi sırasında komplikasyon gelişmemiş ve tedavi sonrasında asemptomatik hale gelen pnömoni olgularında tedavi sonrasında kontrol akciğer grafisi değerlendirilmesine gerek yoktur (8,43).

2.4.4. Laboratuvar Bulguları

Pnömonili olgularda yardımcı laboratuvar testleri ve etiyolojik ajana yönelik bazı testler yapılabilmektedir. Hastanede yatarak tedavi alan hastalarda enfeksiyon varlığına yönelik birtakım testler yapılır. Tam kan sayımı, CRP, ESR, prokalsitonin (PCT) gibi özgül olmayan testler enfeksiyon varlığına yönelik yapılır. Bakteriyel pnömoni ile viral pnömoni ayırımında lökosit sayısı yararlı olur. Viral pnömonilerde lökosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında seyrederek, normal veya hafif artmıştır ve lenfosit ağırlıklıdır. Bakteriyel pnömonilerde ise lökositoz sıklıkla görülür, $15.000-40.000/mm^3$ aralığında granülosit hâkimiyeti mevcuttur (8,38). Hastanede yatan pnömonili olgularda CRP değeri hastalığın izleminde kullanılabilir (45). Biyolojik belirteçler; hücresel, biyokimyasal veya moleküler düzeydedir. Vücutta hücre, doku ve vücut sıvılarında düzeyleri ölçülebilir. Bazı biyolojik belirteçler inflamasyon yada enfeksiyon varlığında ve bu patolojik durumun izleminde artış ve azalma gösterir (46).

Bu özellikleri ile bazı biyobelirteçler (CRP, PCT, ESR) pnömonili olgularda tanı ve izleminde kullanılırken birçok yeni çalışmada erişkin pnömonili olgularda tanı, sınıflandırmada ve izleminde kullanılacak yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır (10).

Pnömonili olgularda fizik muayene değerlendirmeleri, hastanın kliniği, yardımcı laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme etiyolojik ajan hakkında güvenilir değildir. Ayaktan tedavisi planlanan, kliniği iyi olan hastalarda etiyolojiye yönelik ileri inceleme önerilmez (2,39).

Hastaneye yatırılan pnömonili olgularda etkenin belirlenebilmesi; etkene yönelik etkin tedavi verilebilmesine, epidemiyolojik veriler elde etmeye, nazokomiyal bulaşlara karşı gerekli izolasyonların sağlanabilmesine imkan verir (1,2,39). Ancak etiyolojik ajanı tespit etmek zordur çünkü akciğer dokusundan direk kültür örneği almak invazif bir işlemdir. Üst hava yolları veya balgamdan yapılan kültür testleri ise alt solunum yolları enfeksiyonunun etkenini kesin olarak gösteremez (8). Balgam kültürü, indüklenmiş balgam kültürü, nazofaringeal aspirat kültürü, kan kültürü, balgam yayması, plevral mayi incelemesi, tüberkülin deri testi ve bazı serolojik ve hızlı tanı testleri yapılabilir (3,8).

2.5. Ayırıcı Tanı

Tedaviye uygun yanıt alınamayan toplum kökenli pnömoni düşünülen olgularda; tüberküloz, kistik fibrozis, yabancı cisim aspirasyonu, immün yetmezlikler veya apse, ampiyem gibi pnömoniye bağlı komplikasyonlar düşünülmelidir. Akciğer grafisinde infiltrasyonu ve ateşi olan immün yetmezlikli hastalarda bu tabloya yol açabilecek enfeksiyöz nedenlerin dışında enfeksiyon dışı nedenler (primer malignite yayılımı, sekonder gelişen maligniteler, primer hastalıkla ilgili gelişen yeni bir hastalık vb) de aynı zamanda değerlendirilmelidir (47,48).

2.6. Tedavi

Pnömonili olgularda tedaviye erken başlanması mortaliteyi azaltmakta önemli role sahiptir (49). Daha önceden de belirtildiği gibi etiyolojik ajanın tespiti zor olduğundan; anamnez, hastanın yaşı, klinik bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, mevsimsel ajanlar ve antibiyotik direnci göz önünde bulundurularak ampirik tedavi başlanır (3,8,49). Tedaviye başlanmadan önce hastanın yatırılarak mı yoksa ayaktan mı tedavi edileceği belirlenmelidir (Tablo 6). Yatırılarak tedavisi planlanan hastalarda ise yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı belirlenmelidir (Tablo 7).

Tablo-6: Hastaneye yatış ölçütleri (1,2,3,39,50)

2 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek
Akut göğüs sendromu ile birlikte orak hücreli anemi
İmmün yetmezlik durumu
2 ayın üstünde pnömoni tanısı alan çocuklarda;
Hipoksemi ($SpO_2 \leq \%92$)
Solunum güçlüğü bulguları
Takipne varlığı
Bilinç düzeyinde bozulma
Ağızdan beslenememe
Dehidratasyon / önemli miktarda kusma
Toksik görünüm
Oral antibiotiklere yanıtızsızlık (Ayaktan tedavi sırasında klinik kötüleşme)
Akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömosel, plevral efüzyon
Hızlı radyolojik ilerleme
Tedavi uyumsuzluğu (Anne / babanın tedaviye uymaması)
Sosyal endikasyon (Ailenin evde bakım koşullarının yetersizliği)

Tablo-7: Yoğun bakım ünitesine yatış ölçütleri (1,2,3,39)

FiO ₂ >%60 iken oksijen saturasyonu >%92 sürdürülemiyor ise
Tekrarlayan apne ya da solunumda düzensizlik
Şok varlığı
Solunum hızı ve kalp tepe atımında artış, şiddetli solunum sıkıntısı ve çocukta yorulma bulguları (PCO ₂ yüksekliği eşlik etsin ya da etmesin)

2 aydan küçük solunum güçlüğü olan bebekler hastaneye yatırılarak tedavi edilmeli ve etiyolojik ajan ve ayırıcı tanılar tamamlanana kadar bakteriyel pnömoni olarak düşünölmeli ve tedavi başlanmalıdır. Doğumdan sonraki ilk 3 haftadaki pnömoni olgularında etken olarak perinatal dönemde karşılaşılan mikroorganizmalar düşünölmelidir. Yaşamın bu erken dönemlerinde aksi ispat edilene kadar olgular sepsis kabul edilerek sefotaksim ile birlikte veya sefotaksim olmaksızın ampicilin ve bir aminoglikozid kombinasyonu tedavisi başlanır (3,8,39,50).

Yaşamın bu erken dönemlerinde özellikle de ilk 2 haftasında herpes simpleks virüsüne (HSV) bağlı pnömoniden şüpheleniliyorsa (maternal orjinli) intravenöz asiklovir tedavisi (60 mg/kg/gün, 3 dozda, 21 gün) verilir. 3 hafta ile 3 ay arasındaki olgularda ateşsiz ve toksik görünüm mevcut değilse Chlamydia Trachomatis'e bağlı pnömoni düşünülebilir ve yakın izleme oral makrolid (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) ile ayaktan tedavisi düzenlenir. Hipoksi bulguları olan ve toksik görünümdeki infantlar hastaneye yatırılmalı ve III. kuşak sefalosporinlerle birlikte intravenöz eritromisin/klaritromisin kombinasyonu verilmelidir. Bordatella pertussis yaşamın ilk 3 haftasında ciddi pnömonilere neden olan etkenlerdendir ve tüm makrolid grubu antibiyotiklere duyarlılık gösteririr (3,8,30).

3 ay – 5 yaş arası ayaktan tedavisi planlanan pnömonili olgularda en sık bakteriyel etkenler S. pneumoniae ve H. İnfluenzae tip b' dir. Tedavide amoksisilin veya penisilin prokain intramusküler önerilir. Aşısız çocuklarda H.İnfluenzae'ya karşı da amoksisilin doğru bir tercihtir. Penisilin grubuna alejisi olan çocuklarda tercih edilecek grup makrolidlerdir. Tedavinin 24 – 48. saatinde beklenen klinik yanıt alınmadıysa etken olarak M.pneumoniae ve C.pneumoniae düşünülebilir ve tedaviye makrolid eklenmiş bir kombinasyon tedavi ile devam edilebilir (3,30,39). Hastanede yatan ağır pnömonili olgularda, β-laktam-β-laktamaz inhibitörü (ampisilin-sulbaktam) ya da II. kuşak sefalosporinler ile tedaviye başlanabilir. Pnömonili olguda pnömoni komplikasyonları gelişmişse (plevral effüzyon, pnömotoraks, plevral apse) veya sepsis bulguları varsa III. kuşak sefalosporinler (sefotaksim veya seftriakson) en sık gözlenen bakteriyel 3 etkeni de (S.aureus, S. pneumoniae ve H.influenzae) kapsadığından tercih edilecek tedavi rejimi olmalıdır (3,30,39).

Özellikle yoğunbakım ihtiyacı olan ağır ve çok ağır pnömoni olgularında başlangıç tedavisi vankomisin veya linezolid içeren bir kombinasyon tedavisi şeklinde olmalıdır. Beta-laktam antibiyotiklere (penisilinler, sefalosporinler) karşı anaflaksi düzeyinde allerjisi olan olgularda pnömokok enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa vankomisin veya klindamisin içeren kombinasyon tedavileri başlanır. 5 yaş ve üzerinde çoğunlukla S.pneumonia etken olarak karşımıza çıktığından özellikle de akciğer grafisinde lobar infiltrasyonlu olgularda ilk seçilecek antibiyotikler penisilin veya amoksisilindir (3,30,39).

Akciğer grrafisinde lobar infiltrasyon olmayan ve yine ayaktan tedavisi planlanan olgularda tedavide ilk tercih olarak makrolidler de seçilebilir. Yine makrolid grubu antibiyotiklerin herhangi birinin diğerine üstünlüğüne dair bir kanıt olmadığı gibi klaritromisin; S. pneumoniae'ya da etkili olduğundan tipik/atipik pnömoni ayrımının yapılamadığı durumlarda tekli tedavi olarak

başlanabilir. 5 yaş ve üzeri hastanede yatarak tedavisi planlanan olgularda ağır tablolara yol açabilen stafilokok pnömonisi düşünülerek III. kuşak sefalosporinler tedavi rejiminde yer almalıdır (3,30,39).

Yatarak tedavi edilen nekrotizan pnömonili olgular ve/veya plevral efüzyon yada apse gibi komplikasyon gelişmiş olgularda tüm yaş gruplarında *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* gibi olası etkenlere karşı tedavi rejimine klindamisin eklenmesi yararlıdır. Yoğunbakım ünitelerinde izlenen hastane kökenli olduğu düşünülen veya tedaviye yanıtız hızlı klinik kötüleşme ile giden olgularda beta laktam dirençli *S. pneumoniae* ve metisilin dirençli *S. aureus* suşlarında tedaviye vankomisin veya linezolid eklenir (1,3,8,9,30,39).

Viral pnömoni düşünülen olgularda; hastanın kliniği iyi ise antibiyotik verilmeyebilir. Tespit edilen viral etiyolojili pnömoni olgularının %30'unda bakteriyel bir enfeksiyon da tabloya eklenmiş durumdadır. Dolayısıyla viral enfeksiyon düşünülerek antibiyoterapi başlanmayan olgular yakın takip edilmeli, kliniğin kötüleşmesi durumunda üzerine bakteriyel enfeksiyon eklendiği düşünülerek tedaviye muhtemel ajana yönelik antibiyoterapi eklenmelidir (8,50).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde pnömoni tedavisine katkısından dolayı 20 mg/gün oral çinko desteği önerilmektedir (8). Çocukluk çağı pnömonilerinde tedavi süresi ile ilgili net verilerin olduğu çalışmalar henüz yoktur. Pnömokoksik pnömoni için antibiyotik tedavisi hastanın 72 saat boyunca ateşsiz olmasına kadar devam edilmeli ve toplam süre 10–14 günden az olmamalıdır. Eğer azitromisin kullanılıyorsa antibiyotik tedavi süresi 5 gündür. Kompliksionsuz pnömoni olgularında daha uzun süre antibiyotik kullanımı hakkında yeterli veri yoktur (8).

Tablo-8: Toplum kökenli pnömonilerde antibiyotik tedavisi (1,3,9)

	Ayaktan tedavi	Hastanede tedavi	
Yaş	Pnömoni	Ağır pnömoni	*Çok ağır pnömoni
0 – 2 ay	Hastaneye yatır	Ampisilin IV + Aminoglikozit	§Ampisilin IV + Sefotaksim ± Aminoglikozit
3 hafta – 3 ay	** (C. Trachomatis için) Oral makrolid (azitromisin, klaritromisi, eritromisin)	Sefotaksim/Seftriaxon ± makrolid (C. Trachomatis için)	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (C. Trachomatis için)
2 ay – 5 yaş	***Penisilin veya Amoksisilin	*** Penisilin G/Ampisilin-sılbaktam/Amoksisilin-klavulonat/Sefuroksim#	§Sefotaksim/Seftriakson#
≥ 5 yaş	***Penisilin/Amoksisilin ve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid

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

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

*** Olası etken S.pneumoniae ise, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon saptanmışsa § Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda, S.pneumoniae suşlarında betalaktam direncinde veya MRSA'ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle

Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle

2.7. Korunma

Sigara dumanı ile maruziyetin engellenmesi, anne sütü ile beslemeye teşvik, hijyen, kalabalık yaşam koşullarının düzenlenmesi, aşılanmanın öneminin vurgulanması ve aşılama teşvik

konuları temel olmak üzere aile ve toplumun eğitimi korunmanın ilk aşamasıdır (3). Pnömonik ve H. influenzae tip b aşılarının pnömonide koruyucu etkisi anlamlı derecede vardır (8). Bu konuda Kliegman ve arkadaşlarının 2011 yılında ABD’nde yayınlanan bir çalışmada Haemophilus influenzae tip b ve konjuge pnömonik aşıları sonrası pnömoni kaynaklı ölümlerde belirgin azalma tespit edilmiştir (8).

Ülkemizde çocukluk dönemi aşı takviminde bulunan 13 valanlı konjuge pnömonik aşısı (PCV 13), önceki aşı (PCV 7) içerisinde bulunan serotip 4, 6B, 9V, 18C, 19F, 23F’ye ayrıca 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A no’lu serotiplerin de eklenmiş hali olan yeni nesil aşıdır (51). 2011 yılından itibaren aşı takvimimize yeni aşı şekli girmiştir. Pnömoniden korunmaya yardımcı faktörlerden bir diğeri olarak da suçiçeği aşısı 2013 yılı itibarıyla ülkemizde çocukluk dönemi aşı takviminde yer almıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı çocukluk dönemi aşı takviminde, pnömoni ve etkenlere bağlı diğeri hastalıkları önlemek amacıyla BCG, kızamık, boğmaca, konjuge pnömonik, Hib ve suçiçeği aşıları yer almaktadır (52). Ülkemizdeki tüm çocukların aşı takvimine uygun aşılamalarının yapılması ve takibi bu konuda önemlidir.

Pnömonilerde viral enfeksiyonlardan korunma amacıyla influenza aşısının 6 aydan büyük çocuklarda kullanımı önerilmektedir ve bu şekilde pnömoni ve komplikasyonlarına bağlı hastaneye yatış oranlarında azalma beklenmektedir (8). İnfluenza aşısı için yaşa göre önerilen aşı dozları ve aşı takvimi tablo 9’da belirtilmiştir. Proflaktik nöraminidaz inhibitörü kullanımı da viral pnömoni gelişimine karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (53).

Tablo-9: İnfluenza aşısı için yaşa göre önerilen aşı dozları ve aşı takvimi (54)

Yaş	Doz(ml)	Doz sayısı	Uygulama yolu
6 – 35 ay	0.25	1 – 2	IM
3 – 8 yaş	0.5	1 – 2	IM
≥ 9 yaş	0.5	1	IM

- < 9 yaş ve daha önce influenza aşısı uygulanmamış çocuklarda, ilk aşılama, en az bir ay ara ile 2 dozda uygulanmalıdır.
- ≥ 9 yaş kişilere daha önceki aşı durumlarına bakılmaksızın tek doz influenza aşısı önerilir.
- Çocuklarda inaktif trivalan split-virus aşıları önerilir.

2.8. Oksidatif Stres ve Antioksidan Mekanizma

İnsanoğlu havanın moleküler oksijenini (O_2) yaşamını sürdürmek için kullanmaktadır. Total oksijen tüketimimizin büyük bir kısmı elektron transport zinciri (ETZ) içinde kullanılır. ETZ'de bir dizi kompleks üzerinden taşınan elektronları alan moleküler oksijen suya indirgenir. ETZ reaksiyonlarının son basamağı olarak adenosin trifosfat (ATP) sentezlenir. ATP sentezi dışında, aminoasit yıkımı, ilaçların detoksifikasyonu ve steroid yapıdaki hormonların sentezi de moleküler oksijen gerektiren diğer bazı reaksiyonlardır (55).

2.8.1. Moleküler oksijen ve özellikleri

Moleküler oksijen (O_2), paralel spin durumlu iki eşleşmemiş elektrona sahiptir. Yapısında eşleşmemiş elektron bulunduran atom veya moleküller “serbest radikal” olarak tanımlanırlar. Fe^{+3} , Mn^{+2} gibi bazı metaller, yapılarında eşleşmemiş elektron bulundurdukları halde “serbest radikal” olarak tanımlanmazlar ancak serbest radikal oluşumuna katkı sağlarlar. Moleküler oksijen yapısı gereği diğer serbest radikallerle reaksiyona girme eğilimindedir ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturur (55).

2.8.2. Reaktif oksijen türleri (ROS)

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^{\bullet})'dir (55). Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$), hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir (55).

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$) oksidatif hasar sürecinde direk hasarlandırıcı etkiye sahip değildir. Oksidatif hasar sürecindeki rolü, bir dizi reaksiyon ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturması ve indirgeyici özelliği ile geçiş metalleri üzerine olan etkisidir. Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$) ayrıca nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girer ve nitrik oksitin zararlı etkilerinden sorumlu olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur (55).

Hidrojen peroksitin (H_2O_2) kaynağı; süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$) ve moleküler oksijendir. Süperoksitin dismutasyonu önemli role sahiptir. Dismutasyon spontan olarak meydana gelebilir

veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalize olur. Hidrojen peroksit (H_2O_2) esas olarak serbest radikal olmamasına rağmen ROS grubuna girer ve serbest radikallerin biyokimyasında rolü önemlidir (55).

Hidroksil radikali ($OH\bullet$), hidrojen peroksitten (H_2O_2) Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları sonucu oluşur. Hidroksil radikali ($OH\bullet$) yarılanma ömrü kısa ve oldukça reaktif oksidan radikaldir. Hidroksil radikali ($OH\bullet$) muhtemelen en güçlü reaktif oksijen türüdür. Meydana geldiği ortamda yağ asitleri, tiyoller ve bazı moleküllerden proton kopararak önemli derecede hasar oluşturur (55,57).

2.8.3. Serbest oksijen radikallerinin etkileri

Hücrelerin karbonhidrat, protein, lipit, DNA yapıları ve enzim sistemleri serbest oksijen radikallerinden etkilenir. Membranların yapısındaki yağ asitleri ve kolesterol, buldukları doymamış bağlardan dolayı serbest oksijen radikalleri tarafından hasarlanmaya açıktır. Oksidatif hasar sonucu poliansatüre yağ asitlerinin yıkımına “lipit peroksidasyonu” denir. Lipid peroksidasyonu çok zararlıdır, serbest radikallerin hücre membranlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinden bir hidrojen atomunu koparması ile başlayan bu süreç bir sonraki basamağı indükleyen zincirleme reaksiyonlar şeklinde ilerlemektedir. Süperoksit radikali ($O_2\bullet-$), ve hidroksil radikali ($OH\bullet$) hücre ve hücre içi organellerin lipit yapılarına karşı peroksidasyonu başlatır. Lipit peroksidasyonu sonucunda lipit serbest radikalleri ve lipit peroksit radikalleri oluşur. Hücre membranlarında gerçekleşen lipit peroksidasyonu membran permeabilitesini artırır. Proteinler, poliansatüre yağ asitlerine oranla serbest radikallerin etkilerine karşı daha az hassastır (55,57).

Proteinlerde bulunan sistein sülfidril grupları ve diğer aminoasitler serbest radikallerin etkisi ile okside olur ve yıkılır, hücre içi DNA yapıları da etkilenir. Serbest radikallerle hasar görme derecesi proteinin yapısındaki aminoasitlerin kompozisyonuna göre değişkenlik gösterir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi kükürt ve doymamış bağ içeren aminoasitlerden oluşan proteinler serbest radikallerden etkilenme eğilimindedir. İmmunoglobulin G (IgG) ve albümin gibi yapılarında çok sayıda disülfid bağı barındıran proteinlerin serbest radikallere maruziyeti sonucunda tersiyer yapıları bozulur ve nonfonksiyonel hale gelirler (55,56,57).

Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Oksihemoglobin, süperoksit radikali ($O_2\bullet-$) veya hidrojen peroksit (H_2O_2) ile reaksiyona girerse

methemoglobin oluşur. İyonize radyasyon sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin DNA yapısını etkilemesi, hücrel mutasyon ve/veya ölüme neden olabilir (55).

DNA'nın oksidatif hasara uğraması replikasyon, transkripsiyon, ve DNA tamir mekanizmalarını da baskılayarak hasarı artırır. Oksidatif DNA hasarı başta kanserler ve otoimmün hastalıklar olmak üzere pek çok hastalığın etiolojisinde suçlanmaktadır. Karbonhidratların serbest radikallere maruziyeti sonucunda birtakım son ürünler meydana gelir ve bu ürünler birtakım hastalıkların etiolojisi ve hastalıklara bağlı gelişen komplikasyonlarda suçlanmaktadır (55,56).

2.8.4. Antioksidanlar

ROS'nin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu savunma mekanizmalarına "antioksidan savunma sistemleri" yada kısaca "antioksidanlar" denir.

Antioksidanların birtakım etki mekanizmaları vardır;

- Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma veya onları daha az zararlı moleküllere çevirme.
 - Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek etkileşime girip aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme.
 - Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin yapısındaki bazı zincirleri kırarak nonfonksiyonel hale getirme.
 - Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği hasarın onarılması (55).
- Ekzojen ve endojen antioksidan türleri ve etki mekanizmaları Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo-10: Ekzojen antioksidanlar (56) (58)

Antioksidan	Etki mekanizması
Askorbik asit	Hidroksil radikallerini temizler
β -karoten	Yağda çözünür radikaller ile singlet oksijeni temizler
Vitamin E	Yağda çözünür, zincir kırıcı etki gösterir

Tablo-11: Endojen antioksidanlar (56) (58)

Enzim olmayanlar	
Albumin	Bakır ve Hem grubu bağlar, HOCl'u ortamdan temizler
Seruloplazmin	Bakır iyonlarını bağlar, H ₂ O ₂ 'i kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlar
Transferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını bağlar
Laktoferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını düşük pH değerinde bağlar
Haptogloblin	Hemoglobini bağlar
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar
Bilirubin	Peroksil radikallerini temizler
Glikoz	Hidroksil radikallerini temizler
Ürat	Radikalleri temizler ve metalleri bağlar
Melatonin	Hidroksil radikallerini temizler
Mukus	Hidroksil radikallerini temizler
Enzim yapıda olanlar	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit radikallerini temizler
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksiti (yüksek konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır
Glutasyon peroksidaz	Hidrojen peroksiti (düşük konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır
Sitokrom oksidaz	Oksijenin suya indirgenmesi sırasında aktif oksijenin ortama salınımını engelleyerek reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engeller

ROS'nin artışı ve onları detoksifiye eden antioksidan madde ve mekanizmaların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulmasına oksidatif stres denir. Oksidan ve antioksidan dengenin bozulması sonucu oluşan oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükler. Meydana gelen reaktif oksijen türleri hücre içi protein, lipid ve DNA'nın yapıtaşındaki çift bağ içeren grupları hasarlandırır. Bir hidrojen atomu kopması ile sonuçlanan bu ilk hasarlanma, birbiri ardına gelecek olan oksidasyon reaksiyonlarının ilk basamağıdır (56).

Bu reaksiyonlar sonucunda hücre içi protein, lipid ve DNA gibi moleküller hasar görek hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelir. Hücre içi hasar gören bu moleküllerden açığa çıkan ürünlerin vücut sıvıları ve dokularda çeşitli yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı ve derecesi tespit edilebilir. Son yıllarda oksidatif hasarı belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar ağırlık kazanmıştır (56).

2.8.5. Tiyol Disülfid Dengesi

Tiyoller karbon atomuna bir sülfür ve hidrojen atomunun bağlanması ile oluşmuş, sülfidril (-SH) grubu içeren, alkollerin kükürt analoglarıdır. 'Merkaptanlar' olarak da isimlendirilmelerinin nedeni ise civayı bağlama özelliğinden gelir. Albumin ve diğer proteinler plazma tiyol havuzunun büyük bir kısmını oluştururken, geri kalan küçük bir kısmını da sistein, sisteinil, glisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur (11). Tiyoller (RSH) çeşitli oksidanlar tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğratıldıklarında disülfid (RSSR) bağları meydana gelir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir, böylece dinamik tiyol/ disülfid dengesi devam ettirilir (11). Disülfidler ise bitişik çift kükürt atomu içerir. Dinamik tiyol/disülfid dengesinin başta antioksidan reaksiyonlar, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitesi regülasyonu, tankskripsiyon, sinyal iletim mekanizmaları olmak üzere birçok mekanizmada rolü vardır (12,13).

Tiyol grupları antioksidan olarak disülfid bağları ise oksidan olarak nitelendirilir ve normal şartlarda tiyol grupları azaldığında disülfid bağlarının miktarında artış beklenir (11). Anormal tiyol/disülfid dengesinin birçok hastalığın patolojisinde yeri olduğuna dair çeşitli çalışmalar vardır; bunlar diyabet (14), kardiyovasküler hastalıklar (15), kanserler (16), romatoid artrit (17), kronik böbrek hastalıkları (18), Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) (19), Parkinson Hastalığı (20), Alzheimer Hastalığı, Freidreich Ataksisi, Multiple Skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz (21,22) ve karaciğer hastalıkları (23) ve bazı diğer hastalıklarla ilgili yapılmış çalışmalardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Yönetimi

Bu çalışmaya Ocak 2017 – Şubat 2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Acil Servisi ve Genel Çocuk Polikliniğine başvuran 6 ay – 4 yaş arası toplum kökenli pnömoni tanısı alan 45 hasta ve aynı yaş grubunda tamamen sağlıklı 45 çocuk olgu olmak üzere toplam 90 olgu alındı. Çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun bildirdiği 04.01.2018 tarih, 01 nolu oturum ve 27 sayılı kararla alınan onay ile yürütüldü. Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 18160 proje numarası ile desteklendi. Çalışmaya dahil edilen çocukların ailesine bilgilendirme formu okutuldu ve onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Yaşın < 6 ay ve >4 yaş olması
- Kronik hastalık ve/veya pnömoni sıklığını artıracak konjenital hastalık varlığı
- Düzenli ilaç kullanım öyküsü
- Nöromusküler hastalık varlığı
- İmmun yetmezlik varlığı
- Hematolojik hastalığa sahip olmak
- Son 2 hafta içinde hastaneye yatış öyküsü olması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeme

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı olguların cinsiyetleri, yaşları, aşılanma durumları sorgulandı. Tüm olguların boy, kilo ve persentilleri hesaplandı. Toplum kökenli pnömoni tanısı; ateş, solunumsal ve diğer fizik muayene bulguları, yardımcı laboratuvar tetkikleri ve göğüs radyografisi bulguları ile konuldu. Hasta grubu çocuk acil servisi ve çocuk polikliniğine başvuran ve pnömoni tanısı alan olgulardan seçildiği için yapılan yardımcı laboratuvar tetkikleri kayıt altına alındı, yardımcı laboratuvar tetkikleri için ayrıca kan örneği alınmadı. Hasta grup tablo 4'deki pnömonide klinik sınıflandırma ölçütlerine göre hafif, orta ve ağır pnömoni olarak sınıflandırıldı.

Hastaların bilinç durumu, inleme varlığı, rengi, solunum hızı, retraksiyon varlığı, beslenme ve dehidratasyon durumu değerlendirildi. Hasta grubun solunum sayısı 60 saniye boyunca sayıldı, tablo 3'te belirtilen takipne ölçütlerine göre değerlendirildi.

3.2. Plazma örneklerinin alınması ve çalışılması

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan tiyol disülfid düzeyi için kan örnekleri alındı. Örnekler tüm örnekler tamamlanana kadar ve çalışma için gerekli malzemeler temin edilene kadar -80 °C de saklandı. Daha sonra tüm kan örnekleri Harran Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.3. Verilerin istatistiksel analizi

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 6 ay – 4 yaş arası 45 pnömonili çocuk ve yine aynı yaş grubunda 45 sağlıklı kontrol grubu çocuk olmak üzere toplam 90 olgu ile gerçekleştirilmiştir.

Native Tiyol ölçümleri 285,3 ile 730,2 arasında değişmekte olup, ortalama $467,60 \pm 83,42$; Total Tiyol ölçümleri 345,6 ile 779,7 arasında değişmekte olup, ortalama $524,33 \pm 81,29$; Disülfid ölçümleri 8,2 ile 71,5 arasında değişmekte olup, ortalama $28,35 \pm 10,92$ 'dir.

Disülfid / Native Tiyol oranları 0,01 ile 0,2 arasında değişmekte olup, ortalama $0,06 \pm 0,03$; Disülfid / Total Tiyol oranları 0,01 ile 0,1 arasında değişmekte olup, ortalama $0,06 \pm 0,02$; Native Tiyol / Total Tiyol oranları 0,7 ile 1 arasında değişmekte olup, ortalama $0,89 \pm 0,04$ 'tür.

Tablo-12: Tüm Olguların Native Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Ölçümlerine İlişkin Dağılımlar

	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Native Tiyol (SH)	285,3-730,2 (463,4)	$467,60 \pm 83,42$
Total Tiyol	345,6-779,7 (520,2)	$524,33 \pm 81,29$
Disülfid (SS)	8,2-71,5 (26,9)	$28,35 \pm 10,92$
Disülfid / Native Tiyol	0,01-0,2 (0,1)	$0,06 \pm 0,03$
Disülfid / Total Tiyol	0,01-0,1 (0,1)	$0,06 \pm 0,02$
Native Tiyol / Total Tiyol	0,7-1 (0,9)	$0,89 \pm 0,04$

Tablo-13: Hasta Grubu Hemogram Ölçümlerine İlişkin Dağılımlar

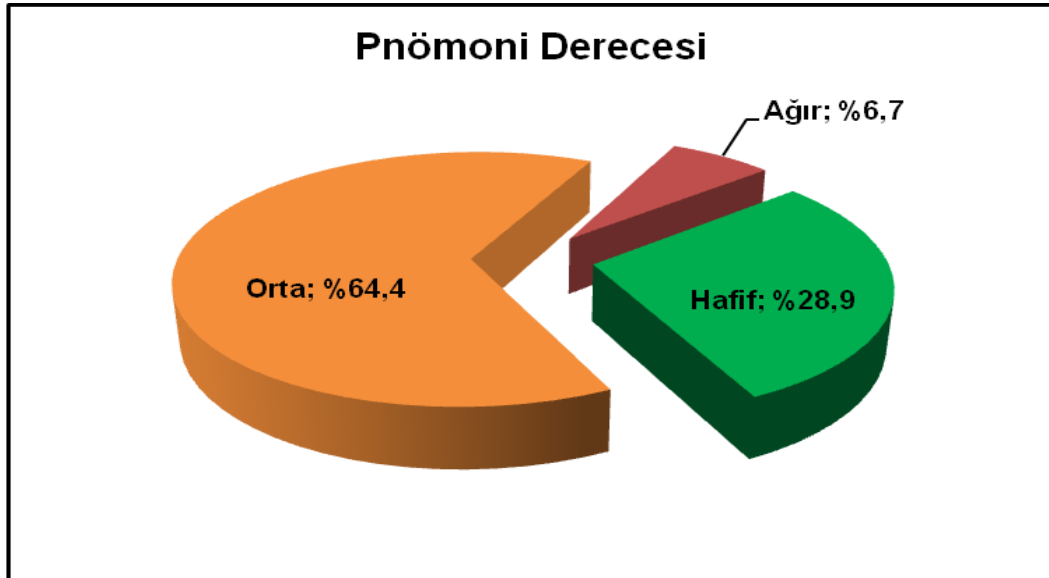
Hasta grubu (n=45)	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
BEYAZKÜRE (WBC)	4,9-27,5 (13,6)	$13,92 \pm 4,89$
NÖTROFİL	1,5-16,2 (7,5)	$7,60 \pm 4,17$
CRP	0,02-33,1 (2,6)	$4,27 \pm 6,38$
TROMBOSİT	207,1-774,1 (327,7)	$352,97 \pm 111,33$
MPV	4,7-8,9 (6,2)	$6,20 \pm 0,72$
LENFOSİT	1-10 (4,3)	$4,68 \pm 2,35$
NLR	0,3-11,3 (1,6)	$2,36 \pm 2,31$

Hasta grubu olguların; WBC ölçümleri 4,9 ile 27,5 arasında değişmekte olup, ortalama $13,92 \pm 4,89$; Nötrofil ölçümleri 1,5 ile 16,2 arasında değişmekte olup, ortalama $7,60 \pm 4,17$; CRP ölçümleri 0,02 ile 33,1 arasında değişmekte olup, ortalama $4,27 \pm 6,38$; Trombosit ölçümleri 207,1 ile 774,1 arasında değişmekte olup, ortalama $352,97 \pm 111,33$; MPV ölçümleri 4,7 ile 8,9 arasında değişmekte olup, ortalama $6,20 \pm 0,72$; Lenfosit ölçümleri 1 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama $4,68 \pm 2,35$; NLR ölçümleri 0,3 ile 11,3 arasında değişmekte olup, ortalama $2,36 \pm 2,31$ saptanmıştır.

Tablo-14: Hasta Grubu Pnömoni Derecelerinin Dağılımları

Hasta grubu (n=45)		N	%
Pnömoni derecesi	Hafif	13	28,9
	Orta	29	64,4
	Ağır	3	6,7

Hasta grubu olguların %28,9'unda (n=13) hafif derecede pnömoni, %64,4'ünde (n=29) orta derecede pnömoni ve %6,7'sinde (n=3) ağır derecede pnömoni gözlenmiştir.



Grafik-2: Hasta grubu olguların pnömoni derecelerinin dağılımları

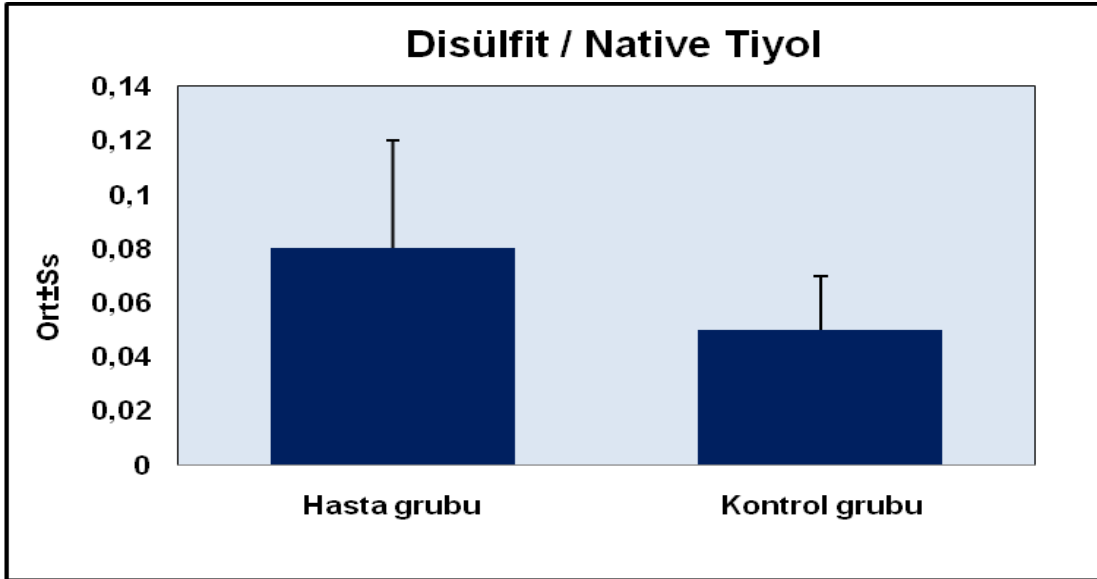
Tablo-15: Gruplara Göre Native Tiyol, Total Tiyol ve Disülfit Ölçümlerinin Değerlendirmesi

		Hasta grubu	Kontrol grubu	p
		(n=45)	(n=45)	
Native Tiyol (SH)	Min-Max (Medyan)	285,3-514,6 (413,5)	398,4-730,2 (503,8)	0,001**
	Ort±Ss	416,24±53,41	518,96±76,33	
Total Tiyol	Min-Max (Medyan)	345,6-564,4 (485,7)	420,3-779,7 (560,1)	0,001**
	Ort±Ss	478,82±56,48	569,83±77,08	
Disülfit (SS)	Min-Max (Medyan)	10,3-71,5 (25,9)	8,2-37,4 (27)	0,010*
	Ort±Ss	31,29±13,05	25,41±7,30	
Disülfit / Native Tiyol	Min-Max (Medyan)	0-0,2 (0,1)	0-0,1 (0)	0,001**
	Ort±Ss	0,08±0,04	0,05±0,02	
Disülfit / Total Tiyol	Min-Max (Medyan)	0-0,1 (0,1)	0-0,1 (0)	0,001**
	Ort±Ss	0,07±0,03	0,04±0,01	
Native Tiyol / Total Tiyol	Min-Max (Medyan)	0,7-0,9 (0,9)	0,9-1 (0,9)	0,001**
	Ort±Ss	0,87±0,05	0,91±0,03	

*Student t Test** $p<0,05$ ** $p<0,01$

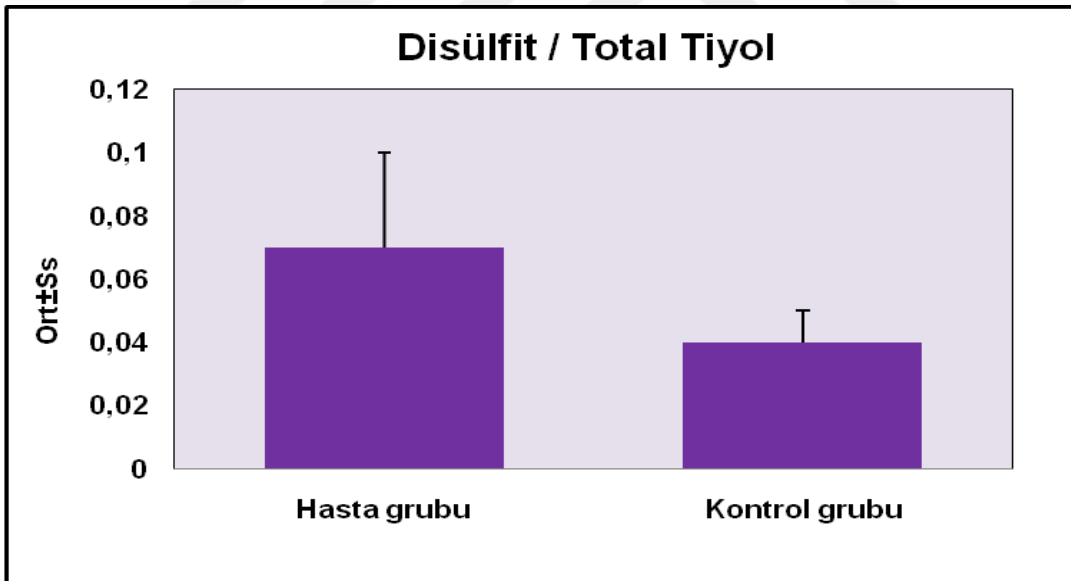
Gruplara göre Native Tiyol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve hasta grubu ölçümleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Gruplara göre Total Tiyol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve hasta grubu ölçümleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Gruplara göre Disülfit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve hasta grubu ölçümleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,010$; $p<0,05$).

Gruplara göre Disülfit / Native Tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve hasta grubu oranları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



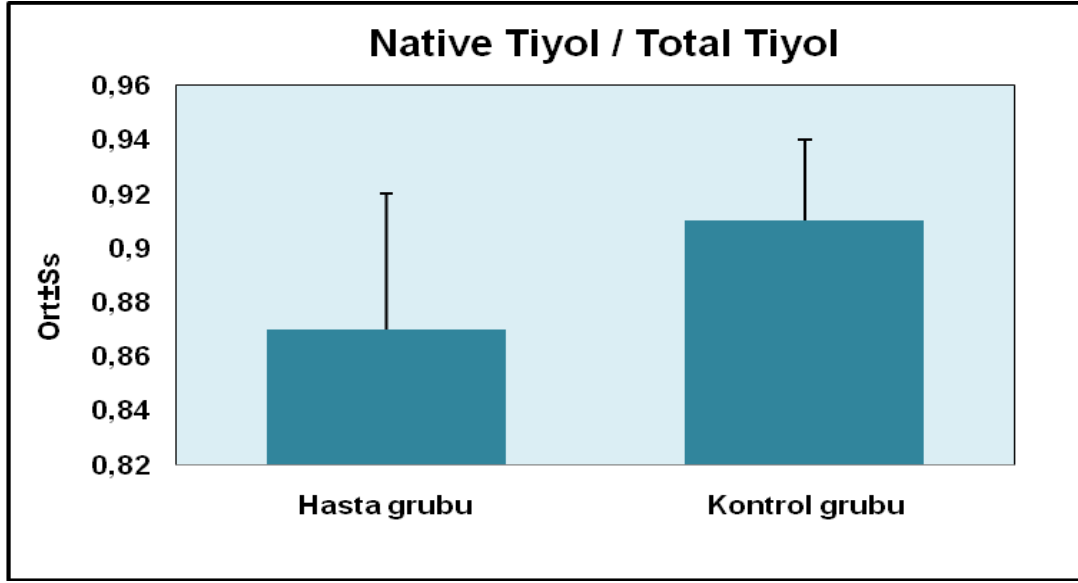
Şekil-1: Gruplara göre Disülfid / Native Tiyol oranlarının dağılımları

Gruplara göre Disülfid / Total Tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve hasta grubu oranları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil-2: Gruplara göre Disülfid / Total Tiyol oranlarının dağılımları

Gruplara göre Native Tiyol / Total Tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve hasta grubu oranları kontrol grubundan düşük bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



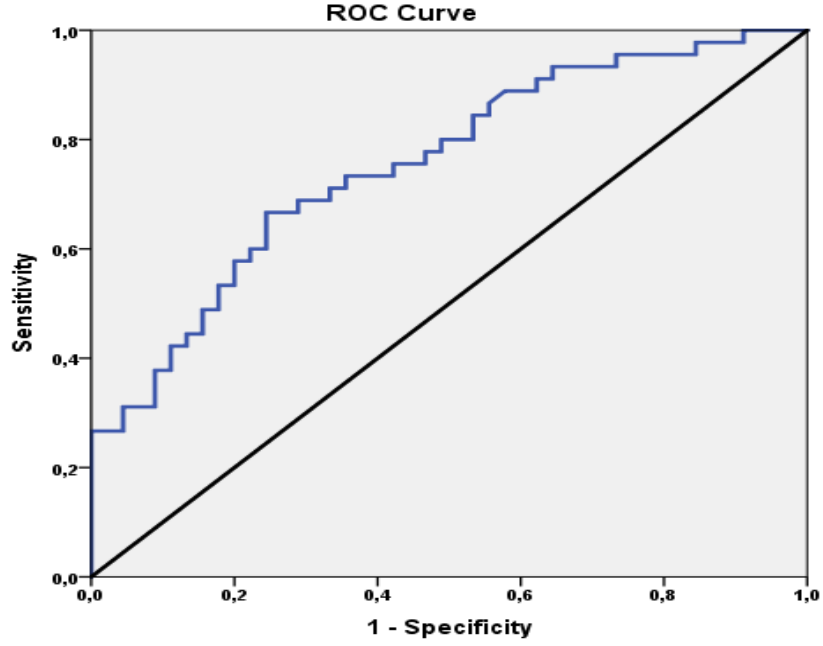
Şekil-3: Gruplara göre Native Tiyol / Total Tiyol oranlarının dağılımları

Olgularda pnömoni varlığına göre Disülfid / Native Tiyol, Disülfid / Total Tiyol ve Native Tiyol / Total Tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p=0,001$; $p<0,01$) ve hasta grubu olgularda Disülfid / Native Tiyol ve Disülfid / Total Tiyol oranları yüksek; Native Tiyol / Total Tiyol oranı ise düşük bulunmuştu (Tablo 4.5). Bu anlamlılıktan yola çıkarak Disülfid / Native Tiyol, Disülfid / Total Tiyol ve Native Tiyol / Total Tiyol oranları için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Pnömoni varlığına göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo-16. Disülfid / Native Tiyol, Disülfid / Total Tiyol ve Native Tiyol / Total Tiyol İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

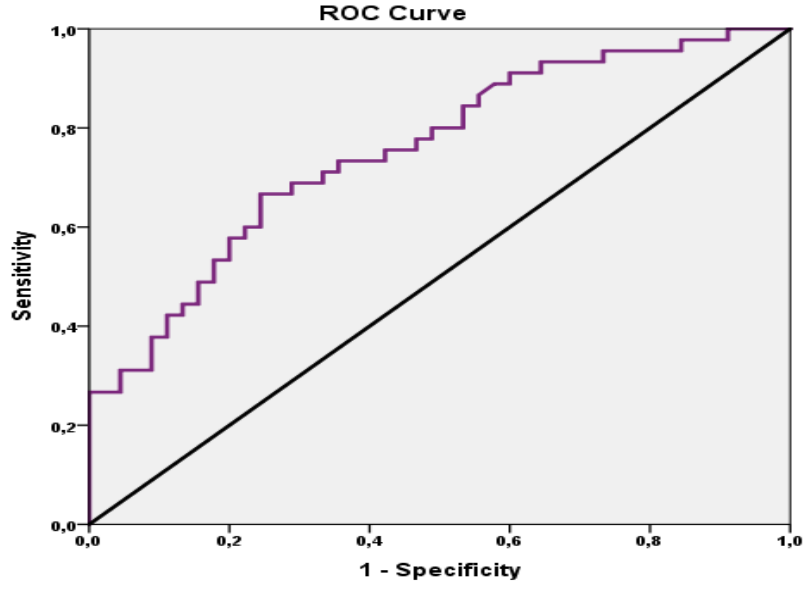
	Diagnostic Scan					ROC Curve		p
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
SS/SH	$\geq 0,06$	66,67	75,56	73,17	69,39	0,755	0,656-0,853	0,001**
SS/Total	$\geq 0,053$	66,67	75,56	73,17	69,39	0,756	0,657-0,854	0,001**
SH/Total	$\leq 0,89$	64,44	77,78	74,36	68,63	0,752	0,653-0,851	0,001**

Pnömoni varlığına göre Disülfid / Native Tiyol için cut off noktası 0,06 ve üzeri olarak saptanmıştır. Disülfid / Native Tiyol 0,06 kesme değeri için; duyarlılık %66,67; özgüllük %75,56; pozitif kestirim değeri %73,17 ve negatif kestirim değeri %69,39'dur. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %75,5 standart hatası %5 olarak saptanmıştır.



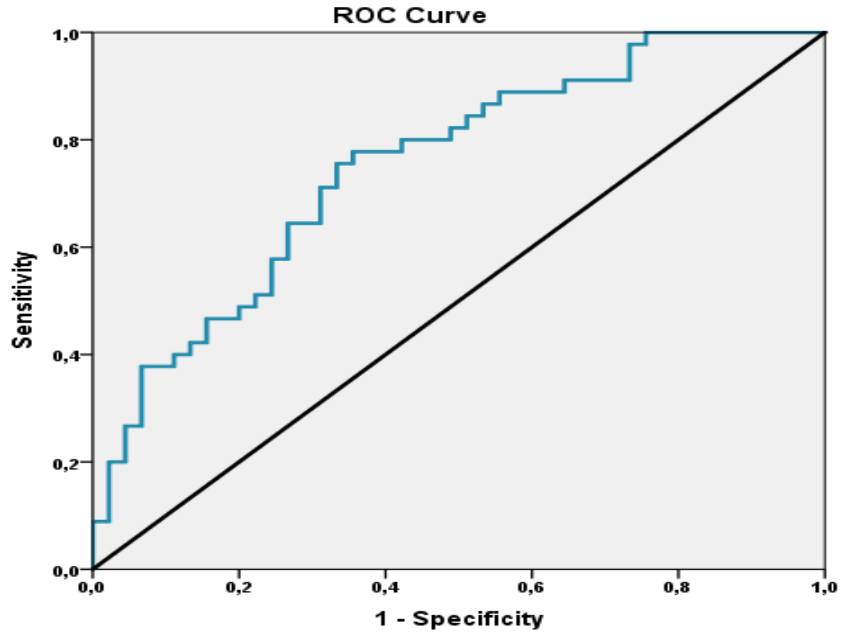
Grafik-3: Pnömoni varlığına göre Disülfid / Native Tiyol düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Pnömoni varlığına göre Disülfid / Total Tiyol için cut off noktası 0,053 ve üzeri olarak saptanmıştır. Disülfid / Total Tiyol 0,053 kesme değeri için; duyarlılık %66,67; özgüllük %75,56; pozitif kestirim değeri %73,17 ve negatif kestirim değeri %69,39'dur. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %75,6 standart hatası %5 olarak saptanmıştır.



Grafik-4: Pnömoni varlığına göre Disülfıt / Total Tiyol düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Pnömoni varlığına göre Native Tiyol / Total Tiyol için cut off noktası 0,89 ve altı olarak saptanmıştır. Native Tiyol / Total Tiyol 0,89 kesme değeri için; duyarlılık %64,44; özgüllük %77,78; pozitif kestirim değeri %74,36 ve negatif kestirim değeri %68,63'tür. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %75,2 standart hatası %5,1 olarak saptanmıştır.



Grafik-5: Pnömoni varlığına göre Native Tiyol / Total Tiyol düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Tablo-17: Pnömoni Varlığı ile Disülfıt / Native Tiyol, Disülfıt / Total Tiyol ve Native Tiyol / Total Tiyol Kesme Değerlerinin İlişkisi

		Hasta grubu (n=45)		Kontrol grubu (n=45)		p
		n	%	n	%	
Disülfıt / Native Tiyol	<0,06	15	30,6	34	69,4	0,001**
	≥0,06	30	73,2	11	26,8	
Disülfıt / Total Tiyol	<0,053	15	30,6	34	69,4	0,001**
	≥0,053	30	73,2	11	26,8	
Native Tiyol / Total Tiyol	≤0,89	29	74,4	10	25,6	0,001**
	>0,89	16	31,4	35	68,6	

*Pearson Chi-Square Test **p<0,01*

Pnömoni varlığı ile Disülfıt / Native Tiyol oranının 0,06 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Disülfıt / Native Tiyol düzeyi 0,06 ve üzeri olan olgularda pnömoni görülme riski 6,182 kat fazladır. Disülfıt / Native Tiyol için ODDS oranı 6,182 (%95 CI: 2,464-15,512)'dir. Pnömoni varlığı ile Disülfıt / Total Tiyol oranının 0,053 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Disülfıt / Total Tiyol düzeyi 0,053 ve üzeri olan olgularda pnömoni görülme riski 6,182 kat fazladır. Disülfıt / Total Tiyol için ODDS oranı 6,182 (%95 CI: 2,464-15,512)'dir. Pnömoni varlığı ile Native Tiyol / Total Tiyol oranının 0,89 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Native Tiyol / Total Tiyol düzeyi 0,89 ve altı olan olgularda pnömoni görülme riski 6,344 kat fazladır. Native Tiyol / Total Tiyol için ODDS oranı 6,344 (%95 CI: 2,501-16,092)'dir.

Tablo-18: Hasta Grubunda Pnömoni Dereceleri ile Native Tiyol, Total Tiyol ve Disülfit Ölçümlerinin İlişkisi

Hasta grubu (n=45)		Pnömoni derecesi
Native Tiyol (SH)	R	-0,020
	P	0,894
Total Tiyol	R	-0,133
	P	0,385
Disülfit (SS)	R	-0,151
	P	0,322
Disülfit / Native Tiyol	R	-0,127
	P	0,405
Disülfit / Total Tiyol	R	-0,127
	P	0,405
Native Tiyol / Total Tiyol	R	0,124
	P	0,417

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

Pnömoni derecesi ile Native Tiyol, Total Tiyol ve Disülfit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Pnömoni derecesi ile Disülfit / Native Tiyol, Disülfit / Total Tiyol ve Native Tiyol / Total Tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19. Hasta Grubunda Pnömoni Dereceleri ile Hemogram Ölçümlerinin İlişkisi

Hasta grubu (n=45)		Pnömoni derecesi
BEYAZKÜRE (WBC)	r	0,355
	p	0,017*
NÖTROFİL	r	0,423
	p	0,004**
CRP	r	0,341
	p	0,022*
TROMBOSİT	r	0,279
	p	0,063
MPV	r	-0,051
	p	0,738
LENFOSİT	r	0,003
	p	0,986
NLR	r	0,320
	p	0,032*

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Pnömoni derecesi ile WBC ölçümleri arasında pozitif yönlü (WBC arttıkça pnömoni derecesi artan) %35,5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,355; p=0,017; p<0,05). Pnömoni derecesi ile Nötrofil ölçümleri arasında pozitif yönlü %42,3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,423; p=0,004; p<0,01).

Pnömoni derecesi ile CRP ölçümleri arasında pozitif yönlü %34,1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,341; p=0,022; p<0,05). Pnömoni derecesi ile Trombosit, MPV ve Lenfosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Pnömoni derecesi ile NLR ölçümleri arasında pozitif yönlü %32,0 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,320; p=0,032; p<0,05).

5. TARTIŞMA

Pnömoni tüm dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu nedenle pnömoninin patofizyolojisine yönelik çalışmalar ve tanısında kullanılabilecek yeni biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar önem teşkil etmektedir.

Pnömonili olgularda etiyolojik ajanı tespit etmek zordur çünkü akciğer dokusundan direk kültür örneği almak invazif bir işlemdir. Üst hava yolların veya balgamdan yapılan kültür testleri ise alt solunum yolları enfeksiyonunun etkenini kesin olarak gösteremez (8). Balgam kültürü, indüklenmiş balgam kültürü, nazofaringeal aspirat kültürü, kan kültürü, balgam yayması, plevral mayi incelemesi, tüberkülin deri testi ve bazı serolojik ve hızlı tanı testleri yapılabilir (3,8). Çalışmamızın zayıf yönü, etiyolojiyi belirlemeye yönelik balgam kültürü, indüklenmiş balgam kültürü, nazofaringeal aspirat kültürü, kan kültürü, balgam yayması ve bazı serolojik ve hızlı tanı testleri gibi araştırmaların yapılmamış olmasıdır. Tüberkülozdan şüphelenilen olgularda tüberkülin deri testi yapılmış olup, bu olguların tamamında test negatif olarak sonuçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda istatistik yapılacak kadarından kan kültürü örneği alınmamış olmasından dolayı kan kültüründe etken üretme anlamında değerlendirme yapılamamıştır.

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı ve onları detoksifiye eden antioksidan madde ve mekanizmaların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulmasına oksidatif stres denir. Oksidan ve antioksidan dengenin bozulması ile oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi protein, lipit ve DNA yapılarını hasarlandırır. Hücre içi hasar gören bu moleküllerden açığa çıkan ürünlerin vücut sıvıları ve dokularda çeşitli yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı ve derecesi tespit edilebilir. Son yıllarda oksidatif hasarı belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar ağırlık kazanmıştır (56). Lipit peroksidasyonunun derecesinin belirlenmesi için tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddelerin (TBARS) ölçümü çeşitli çalışmalar yapılmış bir parametredir (56).

Duflo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ventilatörle ilişkili pnömonide alveoler ve serum oksidatif stres araştırılmıştır. Yaklaşık 3 yıllık bir sürede 88 hasta ele alınmıştır. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) olduğundan şüphelenilmeyen 10 hasta ve nozokomiyal pnömoni olduğundan şüphelenilen 78 hasta değerlendirilmiştir. Kan ve bronkoalveolar lavaj örnekleri tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler (TBARS) ve antioksidan aktivite için toplanmış ve analiz edilmiştir. Plazma ve alveolar TBARS düzeylerinin VAP gelişen hastalarda sırasıyla % 43 ve

% 259'luk oranla anlamlı olarak arttığı tespit edilmiş. Yapılan bu çalışma VAP'ın alveoler sıvı ve kandaki erken oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir (59).

Cemek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut pnömonili çocuklarda oksidatif stres ve enzimik/nonenzimik antioksidan yanıtlar araştırılmıştır. Akut pnömonili çocuklar ve kontrol grubunda malonaldehit, redükte glutasyon, serum β -karoten, retinol, vitamin C, vitamin E, katalaz, seruloplazmin, total bilürubin, eritrosit süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz çalışılmış. Serum katalaz dışındaki tüm parametrelerde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş. Süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, serum β -karoten, retinol, C vitamini, E vitamini ve redükte glutasyon düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Akut pnömonili çocuklarda tüm antioksidan vitaminlerin aktiviteleri azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, akut pnömonili çocuklarda oksidatif stresin arttığı, enzimik ve non-enzimik antioksidan aktivitelerin anlamlı olarak azaldığını göstermiştir (60).

Aydinoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parapnömonik efüzyonlu çocuklarda plazma oksidatif stres araştırılmıştır. Çalışmaya 30 sağlıklı çocuk, 20 transüda nitelikte plevral efüzyonlu hasta çocuk ve 20 eksüda nitelikte plevral efüzyonlu hasta çocuk dahil edilmiştir. Kontrol grubunda kan plazma total antioksidatif durum (TAS) seviyesi eksüda ve transüda gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Eksüda grubun plazma oksidatif stres indeksi (OSİ) ve toplam oksidatif durum (TOS) değerleri, kontrollere ve transüda efüzyonlu hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu çalışmada parapnömonik efüzyonlu hastaların kan plazmasındaki artan OSI değeri doku inflamasyonu ve doku hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (61).

Bircan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplum kökenli pnömonili hastalarda total antioksidan kapasite ve malonaldehit ölçümü ile oksidatif stresin araştırılması ve CRP ve pnömoni şiddeti indeksi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada hasta grubunda total antioksidan kapasite kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (62).

Tiyoller karbon atomuna bir sülfür ve hidrojen atomunun bağlanması ile oluşmuş, sülfidril (-SH) grubu içeren, alkollerin kükürt analoglarıdır. Albumin ve diğer proteinler plazma tiyol havuzunun büyük bir kısmını oluştururken, geri kalan küçük bir kısmını da sistein, sisteinil, glisin, glutasyon, homosistein ve gama-glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur (11). Tiyoller (RSH) çeşitli oksidanlar tarafından oksidasyon reaksiyonuna uğratıldıklarında disülfid

(RSSR) bağları meydana gelir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir, böylece dinamik tiyol/ disülfid dengesi devam ettirilir (11).

Dinamik tiyol/disülfid dengesinin başta antioksidan reaksiyonlar, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitesi regülasyonu, tankskripsiyon, sinyal iletim mekanizmaları olmak üzere birçok mekanizmada rolü vardır (12,13). Dinamik tiyol/disülfid dengesinin birçok hastalıkta etkilendiğine yönelik yapılan bazı çalışmalar vardır (15,16,23). Fakat bildiğimiz kadarıyla tiyollerin pnömoni tanısı alan pediatrik hasta grubundaki plazma düzeyleri ile ilgili literatürde çalışma bulamadık.

Aoshiba ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, üretilmiş akciğer fibroblastları dokularında tiyol tüketimi ile ilişkili apoptozisi incelemiştir. Sistinsiz ortamda veya tiyol tüketen maddelerle fibroblastların kültürlenmesi ile tiyolün tükendiği, oksidan birikimin arttığı ve hücre ölümünün indüklendiği görülmüştür. Hücre ölümü antioksidan maddelerden olan askorbik asit ve katalaz ile önlenebilmiştir. Bu çalışma tiyol antioksidanların hüclererin oksidatif hasara karşı korunmasında oynadığı rolü göstermektedir. Yine aynı çalışmada tiyol tükenmesi ve oksidan madde birikimiyle başlayan bir yolla zincir reaksiyonlar sonucunda apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (63). Bu çalışma bu konuda yapılmış az sayıdaki klinik çalışmaları destekler niteliktedir.

Acil servise başvuran ve yoğunbakım ihtiyacı olan erişkin hastalarda tiyol disülfid düzeyi ve mortalite ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada acil servise başvuran 79 hasta ve 71 sağlıklı gönüllü ele alınmıştır. Çalışmada native tiyol ve total tiyol düzeyleri hasta grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunup her iki değer de kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Yine native tiyol ve total tiyol değerlerinin 28 günlük mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmış olup mortalitesi yüksek olan hastaların tiyol düzeyleri düşük saptanmıştır. Disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol değerleri hasta grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı artmış olup total tiyol/native tiyol azalmıştır. (64).

Parlak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 TKP tanısıyla hastanede yatmakta olan erişkin hasta ile 35 sağlıklı kontrol grubunda tiyol disülfid dengesi incelenmiştir. Total tiyol ve native tiyol düzeyleri hasta grubunda düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Aynı çalışmasında disülfid düzeylerinde hasta ve kontrol grubunda berlignin bir fark saptanmamıştır ($p=0,148$) ve disülfid / total tiyol oranı pnömonili olgularda, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p=0.019$) (65).

Bizim çalışmamızda da total tiyol ve native tiyol düzeyleri hasta grubunda düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Total tiyol ve native tiyol değerlendirilmesi açısından, farklı yaş gruplarında pnömonili olguları inceleyen bu iki çalışma birbirini destekler niteliktedir. Ancak bizim çalışmamızda disülfid düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmış ve hasta grubu ölçümleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,010$; $p<0,05$). Tiyollerin oksidasyon reaksiyonlarına uğramaları sonucunda disülfid bağları oluşur, oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir. Oksidan / antioksidan denge içinde tiyol ve disülfid terazinin farklı uçlarındadır (11).

Bu bağamdaki bilgiler çalışmamızdaki hasta grubunda kontrol grubuna göre total tiyol ve native tiyol düzeylerinin düşük bulunuşunu ve yine hasta grubunda disülfid düzeylerinin yüksek bulunuşunu açıklamaktadır. Çalışmamızda disülfid / total tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve hasta grubu oranları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Disülfid / total tiyol oranının Parlak ve akadaşlarının çalışmasındaki orandan daha anlamlı çıkmasının nedeni olarak, hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki disülfid düzeylerini çalışmamızda daha anlamlı derecede ölçtüğümüze dayandırmaktayız. Tüm bu veriler bizlere pnömoni patogenezinde oksidatif stresin önemli rolü olduğunu göstermektedir. Toplum kökenli pnömoninin varlığını ve şiddetini belirlemede sadece klinik bulguların değerlendirilmesinin yeterli olmadığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (66). Toplum kökenli pnömoni olgularının şiddetini belirlemek ayaktan tedavi, hastaneye ve/veya yoğunbakım ünitesine yatışına karar vermede ve prognozunu değerlendirmede önemlidir. Hastalık şiddetini belirlemede kullanılacak klinik skorlama sistemleri bu konuda klinisyenlere yol gösterici olur.

Bu anlamda erişkin hastalarda tüm dünyada kullanılan sistemler mevcuttur (67). Ancak çocukluk çağı pnömonili olgularda uygulanabilecek ve tüm dünyada kabul gören bir skorlama sistemi henüz mevcut değildir. Biz çalışmamızda hastalık şiddetini belirlemeye yönelik 2009 yılına ait Türk Toraks Derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşma raporundaki pnömonide klinik sınıflandırma ölçütünü kullandık. Çalışmamızda pnömoni derecesi ile Native Tiyol, Total Tiyol, Disülfid ve Disülfid / Native Tiyol, Disülfid / Total Tiyol ve Native Tiyol / Total Tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Pnömoni varlığı ile bu kadar anlamlı ilişki bulduğumuz tiyol disülfid ölçümleri ile pnömoni şiddeti arasında hiçbir parametrede anlamlı bir ilişki kuramıyor oluşumuz iki şekilde

yorumlanabilir. Birinci olarak pnömoni şiddeti ile tiyol disülfid analizlerimiz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İkinci olarak ise pnömoni şiddetini belirlemede çocuk hastalarda kullanılacak tüm dünyada kabul gören daha rasyonel skorlama sistemine ihtiyaç vardır.

Pnömoni derecesi ile hastaların WBC, nötrofil, CRP, trombosit, MPV, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) arasındaki ilişki incelenmiştir. Pnömoni derecesi ile WBC, nötrofil, CRP ve nötrofil lenfosit oranı ölçümleri arasında pozitif yönlü düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Fakat pnömoni tanısının hastanın semptom fizik muayene bulguları ve radyolojik ve laboratuvar bulguları ile birlikte konulduğu unutulmamalıdır.



6. SONUÇ

Pnömoni pediatrik hasta grubunda ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir. Pnömoni patogenezinde rol alan tüm mekanizmaların anlaşılması ileride yapılacak yeni çalışmaların da desteği ile bu hastalığın tanısına ve tedavisine ciddi katkı sağlayabilir. Biz de bu kapsamda çalışmamızda pnömonili çocuk olgularda tiyol disülfid dengesini araştırdık. Pnömonili çocuk hastalarda native tiyol ve total tiyol değerlerinin anlamlı düzeyde düştüğünü, disülfid değerlerinin yükseldiğini, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol oranlarının arttığını tespit ettik. Tüm bu veriler pnömoni patogenezinde oksidatif stresin ve değişen antioksidan/oksidan dengenin varlığını göstermektedir. Pnömoni varlığında bozulmuş tiyol disülfid dengesini tespit ettiğimiz bu çalışma ile beraber hastalık patogenezindeki oksidatif stresi inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız pediatrik yaş grubu pnömoni olgularında literatürde bildiğimiz kadarıyla yapılan ilk çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. Version 16.3 <http://www.uptodate.com> (accessed June, 2008), <http://www.utdol.com/online>.
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of community Acquired Pneumonia in Childhood Thorax 2002; 57: 1-24. [online] (<http://www.brit-thoracic.org.uk>).
3. Kocabaş E, Ersöz D, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, Gür D, Uyan A, Güler N, Haliloğlu M, Alabaz D. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10: 1-24.
4. McIntosh K. Community acquired pneumonia in children. N Engl J Med 2002; 346: 429-37.
5. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. J Glob Health 2013; doi: 10.7189/jogh.03.
6. WHO. The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival, growth and development. Geneva: World Health Organization, 2005;127-43.
7. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, et al. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Ankara Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti 2006; 1-56.
8. Thomas J, Theodore CS. Pneumonia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE,. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2011; 1474-9.
9. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. Am Fam Physician 2004; 70: 899-908.
10. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Herhandez I. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. Chest 2005; 128: 2223-9.
11. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Erel O1, Neselioglu S2. 2014 Dec; 47(18):326-32.
12. Jones, D.P. and Y. Liang, Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic Biol Med, 2009; 47(10): 1329-38.
13. Circu, M.L. and T.Y. Aw, Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. Free Radic Biol Med, 2010; 48(6): 749-62.
14. Matteucci, E. and O. Giampietro, Thiol signalling network with an eye to diabetes. Molecules, 2010; 15(12): 8890-903.

15. Go, Y.M. and D.P. Jones, Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*, 2011; 50(4): 495-509.
16. Prabhu, A., et al., Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res*, 2014; 74(3): 787-96.
17. Tetik, S., et al., Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients *Indian J Biochem Biophys*, 2010; 47(6): 353-8.
18. Rodrigues, S.D., et al., Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif*, 2012; 34(3-4): 231-7.
19. Sbrana, E., et al., Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis*, 2004; 25(10-11): 1522-9.
20. Smeyne, M. and R.J. Smeyne, Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 2013; 62: 13-25.
21. Calabrese, V., et al., Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci*, 2005; 233(1-2): 145-62.
22. Steele, M.L., et al., Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol*, 2013; 33(1):19-30.
23. Kuo, L.M., et al., Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules*, 2014; 19(3): 3327-44.
24. Schauner S, Erickson C, Stephens K, et al. Community-acquired pneumonia in children: A look at the IDSA guidelines. *J Fam Pract* 2013; 62: 9-15.
25. 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.
26. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993;137:977-88.
27. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1429-36.
28. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr : s.n., Infect Dis J* 2000;19:293-8.
29. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Bagliatti E, Marchisio P, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345-52.

30. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev* 2013; 89: 49-52.
31. Michelow IC. Epidemiology and Clinical Characteristics of. Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. : s.n., *Pediatrics* 2004;113:701-7.
32. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243-60.
33. Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics:review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children, *J Infect* 2004;48(2):134-8.
34. Kliegman RM, Marcantone KJ, Jenson HJ, et al. *Nelson Essentials of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier 2006; 504-5.
35. Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, et al. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin. Invest* 2008;118:1291-300.
36. Somer A, Salman N, Yalçın I, Ağaçfidan A. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr* 2006;52:173-8.
37. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1;4-7.
38. Bachur R, Perr H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999;33:166-73.
39. Community Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alph.health-policy/ev-based/pneumonia.htm>, Guideline 14, pages 1-16, 2005.
40. Rigsby CK, Strife JL, Johnson ND, et al. Is the frontal radiograph alone sufficient to evaluate for pneumonia in children? *Pediatr Radiol* 2004;34:379-83.
41. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998;351:404-8.
42. Swingler GH. Observer variation in chest radiography of acute lower respiratory infections in children: a systematic review. *BMC Medical Imaging.* 2001;1:1 <http://www.biomedcentral.com/1471-2342/1/1>.
43. Heaton P, Arthur K. The utility of chest radiography in the follow-up of pneumonia. *NZ Med J* 1998;111:315-7.

44. Zukin DD, Hoffman JR, Cleveland RH, Kushner DC, Herman TE. Correlation of pulmonary signs and symptoms with chest radiographs in the pediatric age group. *Ann Emerg Med* 1985; 15: 795-6.
45. Perren A, Cerutti B, Lepori M, et al. Influence of steroidson procalcitonin and C-reactive protein in patients withCOPD and community-acquired pneumonia. *Infection*.2008;36:163-6.
46. Viasus D, Simonetti A, Garcia-Vidal C, Carratala J. Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2013; 11: 917-929.
47. Uçan ES. İmmunsuprese hastalarda enfeksiyon dışı akciğer patolojileri.Uçan ES (ed). *Pnömoniler-Bir Devlin Uyanışı*. İzmir: Saray kitabevi1995:207-24.
48. Rosenow EC 3d. Diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Clin Chest Med* 1990;11:55-64.
49. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA et al. Guidelines for themanagement of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment ofseverity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7): . 1730- 54.
50. Baltimore RS. Pneumonia. Jenson HB, Baltimore RS (ed).*Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice*. 2. basım.Philadelphia: Saunders 2002; 794-831.
51. Mahdi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10: 811-13.
52. <https://www.saglik.gov.tr/TR,21088/sagliga-asilanin.html>.
<https://www.saglik.gov.tr/TR,21088/sagliga-asilanin.html>. [Çevrimiçi]
53. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral Pneumonia. *Lancet* 2011; 377: 1264-75.
54. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: PickeringLK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. ed.Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006; 27: 401-11.
55. www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf.
56. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *336Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6 (3): 331-6.
57. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation:mechanisms and analysis. *Chem Rev* 2011;111:5944-72.

58. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*1995;41:1819-28.
59. F. Duflo R, Debon J, Goudable D, Chassard B, Allaouchiche Alveolar and serum oxidative stress in ventilator-associated pneumonia. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89: 1-24.
60. Cemek M, Çaksen H, Bayiroğlu F, Cemek F, Dede S Oxidative stress and enzymic–non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 269–273.
61. Aydınoğlu A, Çevik M, Boleken ME, Dörterler ME, Aksoy N. What is the Diagnostic Value of Plasma Antioxidative/Oxidative Status in Parapneumonic Effusions in Children?. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2017;37(4):169-76.
62. Bircan A, Sütçü R, Gökırmak M. Total Antioxidant Capacity and C-Reactive Protein Levels in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2008; 38(6): 537-44.
63. Aoshiba K, Yasui S, Nishimura K, Nagai A. Thiol depletion induces apoptosis in cultured lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999 Jul;21(1):54-64.
64. Şeylan N. Acil Serviste Yoğun Bakım İhtiyacı Olan Hastalarda Thiol-Disülfid Düzeylerinin Mortalite Oranları ile Korelasyonu, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018; 18-36.
65. Parlak ES, Alisik M, Hezer H, Karalezli A, Hasanoglu HC, Erel O. Evaluation of dynamic thiol/disulfide redox state in community-acquired pneumonia. *Saudi Med J.* 2018; 39(5):495-9.
66. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systemic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1409-20.
67. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
68. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia. *JAMA* 1998;279:308-13.
69. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, Kanaya A, Newman AB, Harris T. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1440-6.
70. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X, Sauca G. Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group: Contribution of C-reactive protein to the

diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. Chest 2004; 125: 1335-42.




HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Etik Kurul Kararı

TARİH	: 04.01.2018
OTURUM	: 01
SAAT	: 13:00

18/01/27

Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Abdullah SOLMAZ'm yürütücüsü olduğu " **Pnömonili Çocuklarda Tiyol /Disülfid Dengesinin Araştırılması** " başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine

Oy birliğiyle karar verilmiştir


ASLI GİBİDİR
Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK
Etik Kurul Raportörü



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 10571773630
Adı, Soyadı : Büşra ÇEVİRGEN
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tezin Adı : Pnömonili Çocuklarda Tiyol Disülfid Dengesinin İncelenmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen **Pnömonili Çocuklarda Tiyol Disülfid Dengesinin İncelenmesi** çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 57 sayfalık kısmına ilişkin, 05.10.2018 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 22'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden 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. 05.10/2018

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Büşra ÇEVİRGEN

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 05.10/2018

Danışmanın

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

İmzası:

PNÖMONİLİ ÇOCUKLARDA TİYOL DİSÜLFİT DENGESİNİN İNCELENMESİ

Yazar Büşra Çevirgen

Gönderim Tarihi: 05-Eki-2018 03:19PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1014404601

Dosya adı: turn_t_n.docx (208.46K)

Kelime sayısı: 8376

Karakter sayısı: 58522

PNÖMONİLİ ÇOCUKLARDA TİYOL DİSÜLFİT DENGESİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%22 BENZERLİK ENDEKSİ	%17 İNTERNET KAYNAKLARI	%11 YAYINLAR	%7 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	-----------------------------------	------------------------	-------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.beyazhastane.com İnternet Kaynağı	%4
2	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%3
3	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBİTAK) Öğrenci Ödevi	%1
4	www.faziletkarakoc.com İnternet Kaynağı	%1
5	www.erginciftci.com İnternet Kaynağı	%1
6	ÜSTÜNER, Pelin. "Homeostazının Rolü: Yeni Bir İnflamatuvar Belirteç", Logos Yayıncılık, 2018. Yayın	%1
7	www.ankemdernegi.org.tr İnternet Kaynağı	%1

8	motifyayincilik.dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
9	anadolukuzey.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
10	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2016 Yayın	%1
11	www.kimyasanal.com İnternet Kaynağı	%1
12	www.cocukenfeksiyon.org İnternet Kaynağı	<%1
13	www.kirklareli.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
16	diclemedj.org İnternet Kaynağı	<%1
17	Asım AYDINOĞLU, Muazez ÇEVİK, Mehmet Emin BOLEKEN, Mustafa Erman DÖRTERLER, Nurten AKSOY. "What is the Diagnostic Value of Plasma Antioxidative/Oxidative Status in	<%1

Parapneumonic Effusions in Children?",
Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences,
2017
Yayın

18	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
19	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	toraks.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	www.mustafaaltinisik.org.uk İnternet Kaynağı	<% 1
22	Submitted to Istanbul Medeniyet Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
23	www.turkbiyokimyadernegi.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	ŞİŞMANLAR, Tuğba, ASLAN, Ayşe Tana, GÜLBAHAR, Özlem and ÖZKAN, Seçil. "Çocuklarda vitamin D düzeyinin alt solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkisi", TUBITAK, 2016. Yayın	<% 1
25	MERAL, Gülsen, USLU, Ayşegül, AKÇAY, Faruk and ERZURUMLU, Eylem. "İstanbul Kağıthane Devlet Hastanesi'nde 1-12 yaş grubu	<% 1

erkek çocuklarında anemi sıklığının değerlendirilmesi", TUBITAK, 2011.
Yayın

26 readgur.com <% 1
İnternet Kaynağı

27 İbrahim Ömeroğlu, Osman Aşıcıoğlu, Serpil Kırım, Osman Temizkan, Bülent Arıcı, Sibel Özsoy. "Endometriyum Kanserinde Preoperatif Serum CA-125 Değerlerinin Prognozla İlişkisi", SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital, 2014
Yayın

28 Submitted to Koc University <% 1
Öğrenci Ödevi

29 Submitted to Gaziantep Aniversitesi <% 1
Öğrenci Ödevi

30 SESLİOKUYUCU, Cem, ARI, Mustafa and ŞAHPOLAT, Musa. "Psöriazisli hastaların depresyon, anksiyete, çocukluk çağı ruhsal travması ve yaşam kalitesi ile sosyodemografik özelliklerinin araştırılması", Psikofarmakoloji Derneği, 2017.
Yayın

31 www.slideserve.com <% 1
İnternet Kaynağı

32 ÖZCAN, Oğuzhan, ERDAL, Hüseyin,

	ÇAKIRCA, Gökhan and YÖNDEN, Zafer. "Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri", Medisan Yayınevi, 2015. Yayın	<% 1
33	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
34	slidegur.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
36	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
37	FİDANCI, İknur, ARIKAN, Fatma İnci and BİLGE DALLAR, Yıldız. "The role of the micronutrients; Vitamin a, vitamin b12, iron, zinc, copper levels of children with lower respiratory tract infections", Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2014. Yayın	<% 1
38	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
39	akademikpersonel.kocaeli.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

41	www.khsdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
42	www.phdernegi.org İnternet Kaynağı	<% 1
43	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
44	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
45	KÖKSAL, Cengiz, KONUKOğLU, Dildar, ERCAN, Meltem, ARSLAN, Caner, KAZIMOğLU, Kamuran and BOZKURT, Kürşat. "Periferik arter hastalarında lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasite", TUBITAK, 1999. Yayın	<% 1
46	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
47	www.sosyalpediatri.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
48	www.cocukgogus.org İnternet Kaynağı	<% 1
49	GÜNGÖR, Yeşim Yayla, ARTÜZ, Ferda, TAMER, Emine, KÜLCÜ ÇAKMAK, Seray and REŞAT ATALAY, Cemal. "Kronik ürtiker	<% 1

hastalarında serum seks hormon düzeyleri ve otolog serum deri testi ile ilişkisi", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2015.
Yayın

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat