

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

**AKUT TOPLUM KÖKENLİ VİRAL VE BAKTERİYEL ALT
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARININ AYRIMINDA
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR İLE İLİŞKİLİ APOPTOZİS
İNDÜKLEYİCİ LİGAND, İNTERFERON-GAMMA
İNDÜKLENEBİLİR PROTEİN VE MYXOVİRÜS REZİSTANS
PROTEİNİN YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fırat GÜNDOĞMUŞ

TRABZON-2020

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

**AKUT TOPLUM KÖKENLİ VİRAL VE BAKTERİYEL ALT
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARININ AYRIMINDA
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR İLE İLİŞKİLİ APOPTOZİS
İNDÜKLEYİCİ LİGAND, İNTERFERON-GAMMA
İNDÜKLENEBİLİR PROTEİN VE MYXOVİRÜS REZİSTANS
PROTEİNİN YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fırat GÜNDOĞMUŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN

TRABZON-2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tezimizin planlanmasından sonuç raporu yazımına kadar ilgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, asistanı ve ilk tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum, hekimliğini örnek aldığım sayın Doç. Dr. Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN'a

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren bilgi ve birikimlerini içtenlikle paylaşan, başta bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Erol ERDURAN olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca güzel vakit geçirdiğim, manevi desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma,

Araştırma ekibinde yer alan, katkı ve yardımlarıyla destek olan sayın Prof. Dr. Süleyman Caner KARAHAN ve Dr. Serap Özer YAMAN'a

Tezimin projesiyle ilgili işlemleri yürütürken yardımlarını eksik etmeyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi çalışanlarına,

Tıp Fakültesine adım attığım günden bugüne, yaşadığım bütün güzelliklerde ve zorluklarda yanımda olan eşim Dr. Cansu AĞRALI GÜNDOĞMUŞ'a

Her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Sonsuz Teşekkür ve Saygılarımla...

Dr. Fırat GÜNDOĞMUŞ

ÖZET

Akut Toplum Kökenli Viral ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayırımında Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri

Amaç: Akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) çocuklarda sık görülen bir hastalık olup çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Akut toplum kökenli ASYE nedeniyle hastaneye yatan hastalarda viral ve bakteriyel ASYE ayırımında Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand (TRAIL), İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein (IP-10) ve Myxovirüs Rezistans Protein (MxA) belirteçlerinin yerinin belirlenmesi ile gereksiz ve/veya uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi sonucu maliyet, yan etki ve direnç gelişiminin azaltılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif ve tek merkezli çalışmamıza Ocak 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında toplum kökenli ASYE tanısı ile çocuk servislerine yatırılan, bir ay-18 yaş arası, dışlama kriterleri (immün yetmezlik, malignite, altta yatan hastalık, bilinen kronik hastalık, malnütrisyon ve obezite, son bir ay içerisinde antibiyotik veya antiviral tedavi alma öyküsü) dikkate alınarak toplam 56 hasta ve kontrol grubuna başvurudan iki hafta öncesine kadar enfeksiyon bulgusu olmayan, bilinen kronik rahatsızlığı, immün yetmezlik, malignitesi olmayan 28 çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri hasta izlem formuna kaydedilmiştir. Katılımcılardan hemogram, periferik yayma, biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve kan kültürü için venöz kan örneği alınırken eş zamanlı olarak TRAIL, IP-10 ve MxA protein belirteçleri için bir hemogram tüpü içerisine kan örneği alınmıştır. Viral etiyolojiyi belirlemek amacıyla nazofaringeal mukozadan sürüntü örnekleri alınmıştır. Hastalar öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre bakteriyel (28 hasta) ve viral ASYE (28 hasta) olarak iki gruba ayrılmıştır. Serum örneklerinde enzim bağlı immuno sorbent assay (ELISA) yöntemi ile MxA, TRAIL ve IP-10 belirteçlerinin düzeyi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda viral ve bakteriyel ASYE olan hastaların %76,7'sinde etken tespit edilmiştir. Viral ASYE grubunun tamamında etken tespit edilirken bakteriyel ASYE grubunda %53,5 oranında etken tespit edilmiştir. Bakteriyel etkenlerden en sık *Streptococcus pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* viral etken olarak ise en sık respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve rhinovirüs tespit edilmiştir. Viral ASYE'yi bakteriyel ASYE'den ayıran laboratuvar belirteçlerinden MxA, TRAIL ve IP-10 belirteçlerinin yüksek serum düzeylerinin tanısallığı olduğu saptanmıştır. Bu üç belirteç içinde viral ASYE'yi öngörmekte MxA'nın TRAIL ve IP-10 belirteçlerine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte olduğu görülmüştür. Bakteriyel ve viral ASYE ayrımında baktığımız tetkikler içerisinde nötrofil lenfosit oranı (NLO), CRP ve ESH bakteriyel enfeksiyonları öngörmekte daha anlamlı bulunmuştur. Bunlar arasında bakteriyel ASYE için tanısallığı en iyi olan tetkik NLO'dur.

Sonuç: Çalışmamız viral ASYE'yi bakteriyel ASYE'den ayırmada MxA, TRAIL ve IP-10 belirteçlerinin birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Viral ASYE grubunda MxA, TRAIL ve IP-10 belirteçleri kontrol ve bakteriyel ASYE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Viral ve bakteriyel ASYE ayrımında MxA, TRAIL ve IP-10 değerlerinin yüksek, CRP ve NLO'nun ise düşük olması viral ASYE tanısını koymada önemli katkı sağlayacaktır. Viral ASYE için kullanılan bu belirteçlerin yaygın kullanıma girmesi ile gereksiz ve/veya uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi sonucu yan etki ve direnç gelişimi azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: ASYE, MxA, TRAIL, IP-10

ABSTRACT

The role of Tumor Necrosis Factor- Related Apoptosis Inducing Ligand, Interferon-Gamma Inducible Protein and Myxovirus Resistance Protein in differentiation of Acute Community- Acquired Viral and Bacterial Lower Respiratory Tract Infections.

Objective: Acute lower respiratory tract infection (LRTI) is a common disease in children which is one of the most important causes of morbidity and mortality in childhood. The aim of this study is to prevent unnecessary or inappropriate use of antibiotics, side effect and resistance thus reducing the development of cost by determining the location of TRAIL, IP-10 and MxA protein markers in the differentiation of viral and bacterial LRTIs in patients hospitalized for acute community-acquired LRTI.

Material and Method: A total of 56 patients, aged between one month and 18 years, who were admitted to the pediatric services with the diagnosis of community-acquired LRTI between January 2019 and January 2020, were included in our prospective and single-center study, considering the exclusion criteria (immunodeficiency, malignancy, underlying disease, known chronic disease, malnutrition and obesity, history of antibiotic or antiviral therapy within the last month). The control group included 28 children who had no evidence of infection, no known chronic disease, malignancy or immune deficiency until two weeks prior to admission. The demographic and clinical characteristics of all patients included in the study were recorded in the patient follow-up form. When taking venous blood samples for hemogram, peripheral smear, biochemistry, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin and blood culture, additionally blood sample for TRAIL, IP-10 and MxA protein markers into a hemogram tube has been taken. Swab samples were taken from nasal and nasopharyngeal mucosa to determine viral etiology. The patients were divided into two groups as bacterial (28 patients) and viral LRTI (28 patients) according to their history, physical examination, laboratory and imaging findings. Levels of MxA, TRAIL and IP-10 markers were investigated in serum samples with Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Result: In our study, the agent was detected in 76.7% of the patients with viral and bacterial LRTI. While the causative agent was detected in whole viral LRTI group, it was found in 53.5% of the bacterial LRTI group. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* were the most common bacterial agents, whereas respiratory syncytial virüs (RSV) and rhinovirüs were the most common viral agents. High serum levels of MxA, TRAIL and IP-10 markers, which are among the laboratory markers that distinguish viral LRTI from bacterial LRTI, were found to have diagnostic value. Among these three biomarkers, it was observed that MxA had higher sensitivity and specificity than TRAIL and IP-10 markers in predicting viral LRTI. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), CRP and sedimentation were found more significant in predicting bacterial infections. Among these, the best diagnostic test for bacterial LRTI was NLR.

Conclusion: This is the first study in the literature evaluating MxA, TRAIL and IP-10 markers together in distinguishing viral LRTI from bacterial LRTI. MxA, TRAIL and IP-10 markers in the viral LRTI group were found statistically significant higher than the control group and the bacterial LRTI group. In the differentiation of viral and bacterial LRTIs, high MxA, TRAIL and IP-10 values and low CRP and NLO will make a significant contribution to the determination of viral LRTI. With the routine use of this markers for viral LRTIs, unnecessary or inappropriate antibiotic use can be prevented, side effect rate and resistance development can be reduced.

Keywords: LRTI, MxA, TRAIL, IP-10

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akut bronşiolit.....	3
2.1.1 Etiyoloji.....	4
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3 Patofizyoloji	7
2.1.4 Klinik	8
2.1.5 Ayırıcı Tanı	10
2.1.6 Tanı	11
2.1.7 Tedavi.....	12
2.1.8 Prognoz	15
2.1.9 Korunma.....	16
2.2 Akut Toplum Kökenli Pnömoni	18
2.2.1 Epidemiyoloji.....	18
2.2.2 Etiyoloji.....	20
2.2.3 Patogenez	24
2.2.4 Klinik Bulgular	25
2.2.5 Klinik Risk Sınıflama ve Skorlama Sistemleri	26
2.2.6 Laboratuvar İncelemeleri	28
2.2.7 Radyolojik İnceleme	30
2.2.8 Ayırıcı Tanı	31
2.2.9 Tedavi.....	32
2.2.10 Taburculuk kriterleri	35
2.2.11 Prognoz	36
2.2.12 Komplikasyonlar	37
2.3 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Tanısında Kullanılan Laboratuvar Tetkikleri.....	38
2.3.1 Hemogram ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH).....	38
2.3.2 C-Reaktif Protein (CRP).....	40
2.3.3 Prokalsitonin	41
2.3.4 Myxovirüs Resistance Protein 1	42

2.3.5	TNF ile İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand	44
2.3.6	İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein 10	45
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	48
3.1	Laboratuvar Yöntemleri	51
3.1.1	İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein 10 (IP-10/ CXCL10) Düzeylerinin Belirlenmesi	52
3.1.2	İnsan Plazma TNF ile İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand (TRAIL) Düzeylerinin Belirlenmesi	54
3.1.3	İnsan Plazma Myxovirüs Resistance Protein 1 Düzeylerinin Belirlenmesi	55
3.1.4	Nazofarinks Sürüntü Örneklerinin Alınması ve Çalışılması.....	57
3.2	Araştırmanın Örnekleme.....	58
3.3	İstatistiksel Analiz	58
3.4	Etik Kurul Onayı ve İzinler	59
3.5	Araştırmanın Maliyeti	59
4.	BÜLGÜLAR.....	60
5.	TARTIŞMA	79
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	92
7.	KAYNAKLAR	95
8.	EKLER.....	1088

KISALTMALAR DİZİNİ

ADH:	Antidiüretik hormon
ASO:	Antistreptolisin O
ASYE:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
BK:	Beyaz küre sayısı
BT:	Bilgisayar tomografi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRP:	C-reaktif protein
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
GİS:	Gastrointestinal sistem
hMPV:	Human Metapneumovirüs
IFN:	İnterferon
IP-10:	İnterferon-Gama İndüklenebilir Protein
IV:	İntravenöz
LPS:	Lipopolisakarit
MxA:	Myxovirüs Rezistans Protein
NLO:	Nötrofil/lenfosit oranı
PCT:	Prokalsitonin
PIV:	Parainfluenza virüs
PY:	Periferik yayma
PZR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
RSV:	Respiratuar sinsityal virüs

SD:	Serbestlik derecesi
SFT:	Solunum fonksiyon testi
TC:	Türkiye Cumhuriyeti
TKP:	Toplum kökenli pnömoni
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
TRAIL:	Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand
USG:	Ultrasonografi
VZV:	Varicella zoster virüs
YANKO:	Yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi
PIV:	Parainfluenza virüs

Simgeler

°C: Santigrat derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Beş Yaşından Küçük Çocuklarda Ölüm Nedenleri.....	19
Şekil 2:	Beş Adet Subnitten Oluşan C-Reaktif Proteinin Üç Boyutlu Yapısı....	40
Şekil 3:	Prokalsitonin Yapısı	41
Şekil 4:	MxA Oluşum Basamakları.....	43
Şekil 5:	TRAIL'ın Bağışıklık Sistemindeki Döngüsü.....	45
Şekil 6:	TRAIL, IP-10 ve CRP'nin Farklı Sinyal Yolakları ile Bakteriyel ve Viral Enfeksiyonlardaki Verdikleri Cevaplar.....	47
Şekil 7:	Çalışma Grubu Akış Şeması	51
Şekil 8:	IP-10/ CXCL10 Standart Grafiği	53
Şekil 9:	TRAIL Standart Grafiği	55
Şekil 10:	MxA Standart Grafiği.....	57
Şekil 11:	Viral ASYE, Bakteriyel ASYE ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet Dağılımı.....	60
Şekil 12:	Viral ASYE Olgularının Aylara Göre Dağılımı.....	61
Şekil 13:	Bakteriyel ASYE Olgularının Aylara Göre Dağılımı	62
Şekil 14:	Olguların Mevsimlere Göre Dağılımı	62
Şekil 15:	Viral ASYE Olgularında Koenfekte Viral Etkenlerin Sayısal Dağılımı.	63
Şekil 16:	Bakteriyel ASYE'yi Öngörmede Bazı Akut Faz Reaktanlarının ROC Eğrisi	72
Şekil 17:	Viral ASYE, Bakteriyel ASYE ve Kontrol Grubu Olgularında MxA, TRAIL ve IP-10 Düzeyleri.....	74
Şekil 18:	Viral ASYE'yi Öngörmede Mxa, TRAIL ve IP-10 Değerlerinin ROC Eğrisi	75
Şekil 19:	Viral ASYE ve Bakteriyel ASYE Hastalarında Gelişen Komplikasyonların Dağılımı.....	78

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Akut Bronşiolit ile İlişkili Enfeksiyöz Etkenler	5
Tablo 2:	Bronşiolit ve Bronşiolit Sonrası Morbiditenin Artmış Riski ve Ciddiyeti ile İlgili Faktörler	7
Tablo 3:	Akut Bronşiolitte Sınıflandırma	9
Tablo 4:	Akut Bronşiolit Ayırıcı Tanı	10
Tablo 5:	Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri	19
Tablo 6:	Çocukluk Çağı Toplum Kökenli Pnömoni Etkenleri	21
Tablo 7:	DSÖ'ne Göre Takipne Ölçütleri	26
Tablo 8:	Pnömonili Çocuklardaki Solunum Sıkıntısı Bulguları.....	26
Tablo 9:	Pnömonide Klinik Sınıflandırma	27
Tablo 10:	Şiddetli Hastalık Belirtileri.....	27
Tablo 11:	Çocuklarda Pnömoni Tanısında Radyolojik Değerlendirme Endikasyonları.....	30
Tablo 12:	Çocuklarda Pnömoni ile Karşılabilecek Durumlar	32
Tablo 13:	Pnömonili Çocuklarda Hastaneye Yatış Kriterleri.....	33
Tablo 14:	Taburculuk Kriterleri.....	36
Tablo 15:	Parapnömonik Plevral Efüzyonların Biyokimyasal Özellikleri	37
Tablo 16:	Yaş ve Cinsiyete Göre Nötrofil/Lenfosit Değerleri	39
Tablo 17 :	Viral ASYE, Bakteriyel ASYE ve Kontrol Gruplarında Yaş (ay) Düzeyleri	61
Tablo 18:	Viral ASYE Etkenlerin Sayısal Dağılımı.....	63
Tablo 19:	Bakteriyel ASYE Olgularında Etkenlerin Sayısal Dağılımı	64
Tablo 20:	Viral ve Bakteriyel ASYE Hastalarının Hastaneye Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı.....	64
Tablo 21:	Viral ASYE Hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Başvuru Şikayetlerinin Gruplara Göre Dağılımı	65
Tablo 22:	Viral ASYE Hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Gruplarına Göre Başvuru Vital Bulgularının Düzeyleri.....	66
Tablo 23:	Viral ASYE Hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Başvuru Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı.....	67

Tablo 24: Viral ASYE hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Klinik Durumlarının Dağılımı.....	68
Tablo 25: Viral ASYE, Bakteriyel ASYE Hastalarında ve Kontrol Grubunda Akut Faz Reaktanlarının Düzeyleri.....	70
Tablo 26: Bakteriyel ASYE'yi Öngörmeye Bazı Akut Faz Reaktanlarının ROC Eğrileri Altında Kalan Alanların Karşılaştırılması.....	71
Tablo 27: Bakteriyel ASYE'yi Öngörmeye Bazı Akut Faz Reaktanlarının Tanısal Değerleri.....	71
Tablo 28: Viral, Bakteriyel, Kontrol Gruplarında Mxa, TRAIL Ve IP-10 Belirteçlerinin Düzeyleri	73
Tablo 29: Viral ASYE'yi Öngörmeye ROC Eğrileri Altında Kalan Alanların Karşılaştırılması	75
Tablo 30: Viral ASYE'yi Öngörmeye MxA, TRAL ve IP-10 Belirteçlerinin Tanısal Değerleri.....	75
Tablo 31: Viral ASYE Hastaları, Bakteriyel ASYE Hastaları ile Kontrol Grubunda Radyolojik Görüntüleme Bulgularının Dağılımı.....	76
Tablo 32: Viral ASYE ile Bakteriyel ASYE Hastalarında Tercih Edilen Tedavilerin Dağılımı.....	77

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) çocuklarda sık görülen bir hastalık olup çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %21'inden ASYE sorumludur. Her yıl dünyada 2 milyondan fazla çocuk ASYE nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Klinisyenler arasında farklılıklar olmakla birlikte ASYE yerine pnömoni terimi de kullanılmaktadır. Akut alt solunum yolu enfeksiyonları, tipik ve atipik pnömoni, bronşit, bronşiolit, viral pnömoni veya bunlardan herhangi birini içeren ve sıklıkla birbirinin yerine kullanılan bir terimdir.

Çocuklarda bakteriyel pnömoniye viral pnömoniden ayırt etmek önemli bir klinik problemdir. Tıbbi öykü, fizik muayene ve diğer yardımcı tıbbi testler genellikle farklı etkenler için benzer olup kesin ayırım sağlayamaz. Pnömoniden sorumlu olan etyolojik ajanları belirlemek zordur. Sadece standart bakteriyolojik yöntemlerin kullanıldığı rutin uygulamalarla (balgam kültürü, hemokültür, serolojik yöntemler vb.) etkenin izolasyon oranları sınırlı kalmaktadır. Çocuklar balgam çıkaramadıklarından, kültür için yeterli ve uygun örnek elde edilememektedir. Etkeni belirleyecek serolojik ve moleküler testler özel ekipman ve yüksek maliyet gerektirmeleri nedeniyle her merkezde kullanılamamaktadır. Ayrıca kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt etmek için güvenilir tanı yöntemleri yeterli değildir. Birinci basamak ve acil servislerde bakteriyel ve viral ASYE ayırımına yardımcı olacak hassas ve özgül tanı araçları bulunmamaktadır. Tanısal belirsizlik ve hasta beklentileri sıklıkla gereksiz antibiyotik kullanımına neden olur. Antibiyotiklerin gereksiz ve/veya uygunsuz kullanımı, antimikrobiyal direncin artmasına ve yayılmasına katkıda bulunmasının yanı sıra anafilaksi, Stevens-Johnson sendromu, *Clostridium difficile* enfeksiyonu gibi hayatı tehdit edici olaylar da dahil olmak üzere birçok olumsuz sonuçlara yol açabilir. Hasta sağlığını ve bakımını hem bireysel hem de toplumsal düzeyde olumsuz etkilemenin yanında sağlık bakım maliyetlerini de önemli ölçüde artırır (1). Antibiyotik aşırı kullanımı antibiyotik direnci gelişmesi ile ilişkilidir ve bu durum Avrupa'da yılda yaklaşık 25000 ölüme neden olmaktadır. Bunun yanı sıra bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların %22-47'sinin gecikmiş veya yanlış tanı nedeniyle önerilen süre içerisinde antibiyotik tedavisi alamadığı bu durumun tıbbi komplikasyonların ve mortalitenin artmasına neden olduğu tahmin

edilmektedir (2). Geçmiřte viral ve bakteriyel toplum kökenli pnömoniyi klinik bulgular, radyolojik bulgular veya serum özgül olmayan inflamatuvar belirteçler ile ayırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Bakteriyel ve viral pnömoninin benzer semptomlarla seyretmesi nedeniyle klinik olarak ayırımı zordur. Çocuklarda bakteriyel ve viral pnömoninin ayırımında özgün tetkiklerin kısıtlı olması etkin ve uygun tedavi planlanmasında güçlükler oluşturmaktadır. Bu nedenle bakteriyel ve viral pnömoninin ayırımında özgün olmayan laboratuvar tetkikleri sıklıkla kullanılmaktadır. Temel problem, viral ve bakteriyel etyolojiyi belirleyecek ‘altın standart’ yöntemlerin bulunmamasıdır. Bu nedenle, klinisyenin bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasında ayırım yapmasına yardımcı olmak için yeni güvenilir ve hızlı testlere ihtiyaç vardır. Bakteriyel enfeksiyonları belirlemeye yönelik birçok özgül belirteç bulunmasına rağmen viral enfeksiyonları öngörmek için kullanılabilen belirteç sayısı çok azdır. Bu nedenle viral enfeksiyonlar için özgül belirteçlere çok fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın amacı bu bilgiler doğrultusunda akut toplum kökenli ASYE nedeniyle yatan hastalarda viral ve bakteriyel ASYE ayırımında TRAIL, IP-10 ve MxA protein belirteçlerinin yerinin belirlenmesidir. Bu sayede gereksiz ve/veya uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenebilmesi ile hastaneye yatış ve tedavi giderleri azaltılabilir, yan etki ve direnç gelişimi nlenebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut bronşiolit

Akut bronşiolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı, öksürük, takipne, retraksiyonlar ve ekspiryumda uzama ile karakterize ve bronşiollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır (3). Alt solunum yolu enfeksiyonları viral enfeksiyonların yaygın görüldüğü kış mevsiminde ve sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişir.

Akut bronşiolit, dünyada bebekler ve küçük yaş grubundaki çocuklar için en önemli sağlık sorunlarından birisidir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yaşından küçük bebeklerin % 2 ila % 3'ü bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve bu yılda 57.000 ila 175.000 aralığında hastaneye yatış anlamına gelmektedir (5, 6). Bronşiolit nedeniyle yıllık hastane başvuruları muhtemelen çocuk bakımı merkezlerinin artması ve bronşiolitli çocukların hastaneye kabul kriterlerindeki değişiklikler nedeniyle 1980-1996 yılları arasında iki kattan fazla artış göstermiştir (7). Ancak 21. yüzyılın ilk 16 yılında bir yaşından küçük çocukların bronşiolit nedeniyle hastanede yatışları % 20 oranında azalmıştır (8). Bu yatış oranlarının birkaç yıl öncesine kıyasla daha az olmasının nedeni olarak antenatal glukokortikoid kullanımı, sürfaktan uygulanması, ventilatör desteğindeki yeni gelişmeler ile birlikte yenidoğan beslenmesinin ve takibinin daha iyi anlaşılması sonucu yenidoğan sağlığındaki iyileşmelere bağlı olduğu düşünülmektedir (9).

Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada iki yaş ve altındaki çocuklarda akut ASYE'ye bağlı yıllık hastaneye yatış hızının 20.5/1000 çocuk, bunun yarısından fazlasının (yıllık 11.2/1000 çocuk) akut bronşiolite bağlı olduğu, yatan akut bronşiolitli hastaların da %41'inin respiratuar sinsityal virüs (RSV) bronşioliti olduğu bildirilmiştir. Bu çerçevede Türkiye'de iki yaşından küçük çocuklarda akut bronşiolite bağlı hastaneye yatan hasta sayısı tahmini olarak yılda 18,000 ve bunların da yaklaşık 7,350'sinin RSV ilişkili akut bronşiolit olduğu varsayılabilir (10).

2.1.1 Etiyoloji

Nükleik asit amplifikasyon testlerinin kullanılması, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüsleri tespit etme kabiliyetimizi büyük ölçüde geliştirmiş olsa da, bu teknolojileri kullanan çalışmalar, solunum semptomları olmayan altı yaşından küçük çocukların %30'unda en az bir solunum virüsü bulmuştur (11, 12). Bu virüsler, asemptomatik kolonizasyon döneminde, enfeksiyon öncesi inkübasyon döneminde veya enfeksiyon sonrası uzun süreli viral yayılım nedeniyle tespit edilebilir.

Akut bronşiolit vakaların %50'den fazlasından RSV sorumludur. Diğer etkenler içerisinde parainfluenza virüs (PIV), adenovirüs, rhinovirüs, coronavirüs, insan metapneumovirüs, bocavirüs, adenovirüs, influenza ve *Mycoplasma pneumoniae* yer alır. İnsan metapneumovirüs ve bocavirüs viral solunum yolu enfeksiyonlarında tek başına etken olabileceği gibi RSV ile birlikte de görülebilir (13). Çalışmalardan elde edilen verilerde, tek bir virüsün neden olduğu enfeksiyonlar incelendiği zaman RSV enfeksiyonlarının daha şiddetli seyrettiği görülmüştür (14, 15). Bronşiolitli çocukların yaklaşık %30'unda birden fazla virüs etken olarak tespit edilmiş olup en sık birliktelik RSV ve rinovirüs ile (16).

Bakteriyel etkenlerin bronşiolitin primer nedeni olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Bununla birlikte, küçük çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia trachomatis* düşünülmelidir (9). Akut bronşiolit ile ilişkili enfeksiyöz etkenler Tablo 1'de gösterilmiştir (17).

Tablo 1: Akut Bronşiolit ile İlişkili Enfeksiyöz Etkenler

Etken	Sıklık (%)
Respiratuar sinsityal virüs	50
Parainfluenza virüs	25
Tip 1	8
Tip 2	2
Tip 3	15
Adenovirüs	5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5
Rhinovirüs	5-15
İnfluenza virüs	5
Tip A	3
Tip B	2
Metapneumovirüs	5-15
Enterovirüs	2
Herpes simpleks virüs	2
Kabakulak virüs	<1

2.1.2 Epidemiyoloji

Bronşiolit mevsimsel bir enfeksiyondur; tipik olarak kuzey yarımkürede ekim ayının sonlarında başlar, ocak veya şubat aylarında en yüksek seviyeye ulaşır ve nisan ayında sona erer (18). İlkbahar, yaz ve erken sonbaharda sınırlı sayıda bronşiolit vakası ortaya çıkabilir ve bunlar genellikle rhinovirüs veya parainfluenza virüsleri gibi RSV dışındaki virüslerden kaynaklanır. Bu vakalar RSV enfeksiyonlarına göre daha hafif geçirilir (9). RSV salgınları genel olarak kasım ve aralık aylarında başlayan, ocak ve şubat aylarında en yüksek seviyeye ulaşan ve genelde mart ve nisan ayının sonunda sona eren bir seyir gösterir (19).

Respiratuar sinsityal virüs sezonunun başlamasından kısa bir süre önce veya sonra doğan bebekler yaşamın erken döneminde RSV'ye daha uzun süre maruz kalır. RSV'deki maternal antikor konsantrasyonları da mevsimsel değişkenlik gösterir. RSV sezonundan önce doğan bebeklerin annelerinde nötralizan antikor

konsantrasyonları düşüktür (9, 20, 21). Bronşiolit için risk faktörleri erkek cinsiyet, anne sütü almama ve kalabalık ortamlarda yaşama olarak bildirilmiştir. Hamilelik sürecinde sigara içmek ve anne yaşının genç olması bildirilen diğer risk faktörleri arasındadır (13). Bronkopulmoner displazi, <29 haftalık prematür bebekler ve hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı gibi bazı komorbiditeleri bulunan çocuklarda hastalık daha ağır seyredebilir (9). Şiddetli hastalık 6 aydan küçük çocuklarda daha sıktır. En yüksek hastaneye yatış oranları 60 ila 90 gün arasındaki bebeklerde görülür (22). Bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların çoğu bilinen risk faktörü olmayan term doğan bebeklerdir (9). Yapılan çalışmalar anne sütü almamak, annenin eğitim düzeyinin düşük olması ve sigara dumanına maruz kalma gibi birçok faktörün, RSV enfeksiyonu sırasında ASYE gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Uyku alanlarının iki veya daha fazla kişiyle paylaşılması en büyük risklerden biri olarak kabul edilmektedir (23). Ev halkı sayısı arttıkça enfeksiyöz solunum sekresyonlarına maruz kalma riski arttığı için, RSV ve diğer solunum yolu virüslerinden kaynaklanan alt solunum yolu enfeksiyonlarının gelişme riski artar (24, 25). Diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarında olduğu gibi, şiddetli RSV ilişkili bronşiolit riski, erkeklerde kızlardan daha fazladır (6, 26). Bu oranın, akciğer ve hava yolu gelişimindeki farklılıklardan ve genetik faktörlerden kaynaklandığı düşünülebilir (27, 28).

Akut bronşiolitli bebeklerin uzun süreli takip çalışmaları sonucunda, daha sonraki çocukluk döneminde küçük hava yollarında hava akışında azalma olduğu bildirilmiştir. Ergenlik döneminde yapılan çalışmalarda ise bronkodilatör tedavisi ile zorlu hava giriş çıkışının düzelebildiği, bu durumun da yaşamın erken döneminde hava yollarında daralma olsa da kalıcı stenoza gelişmediğini göstermektedir. Birçok çalışma, özellikle ailelerinde astım öyküsü olan büyük çocukların hava yollarına göre bebeklerin hava yollarının bronkospastik uyarılara karşı daha reaktif olduğunu göstermiştir (29, 30).

Yapılan çalışmalarda havayolundaki artmış reaktivitenin ne kadar sürdüğü bilinmemektedir. Kalıtsal havayolu hiperreaktivitesinin daha yüksek olduğu bebeklerde bronşiolit veya tekrarlayan virüs kaynaklı hışıltılı solunum gelişme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilememiştir. Daha sonraki çocukluk döneminde, bu artan reaktivitenin devam etmesi için tekrarlayan viral enfeksiyon

geçirilmesinin gerektiği belirtilmektedir. Bronşiolit ve bronşiolit sonrası morbiditenin artmış riski ve ciddiyeti ile ilgili faktörler Tablo 2’de belirtilmiştir (17).

Tablo 2: Bronşiolit ve Bronşiolit Sonrası Morbiditenin Artmış Riski ve Ciddiyeti ile İlgili Faktörler

Etkenler	Sıklık artışı	Ciddiyet artışı	Morbidite
Kalabalık yaşam	+++	+++	?
Pasif sigara içiciliği	+++	+++	++
Erkek cinsiyet	+	++	++
Anne sütü almama	+	+	?
Astım aile öyküsü	±	±	±
Atopik kişilik	-	-	+++
Hava yollarının doğuştan küçük olması	++	?	-
Havayolu hiperreaktivitesi	-	+	++
RSV’ye özgül Ig E yanıtları	++	++	++
+++: Güçlü ilişki, ++: Orta derece ilişki +: Zayıf ilişki ±: İlişkisi tartışmalı -: İlişki yoktur ? : İlişki belirsiz			

2.1.3 Patofizyoloji

Akut bronşiolit, genellikle bronşiyal epitel için özel afinitesi olan bir enfeksiyöz solunum virüsünden kaynaklanır (9). Bronşiolit, alt solunum yolu epitel hücrelerinin virüs ile enfekte olması sonucu bronşiyal duvarda lenfositik infiltrasyon ve çevre dokuda ödem ile karakterizedir. Bunu takiben solunum yollarında mukus üretiminde artış, solunum yolu epitel hücrelerinde nekroz ve siliyer hasar gelişir (31, 32). Hücre nekrozu, polimorfonükleer hücrelerin ve lenfositlerin proliferasyonu ile inflamatuvar yanıtı tetikler (32). Bronşiyal lümenlerde hücresel debris ve mukustan oluşan tıkaçlar küçük hava yollarında obstrüksiyona, hava hapsine ve farklı derecelerde lobar kollapsa neden olur (31). Hava akımı inspirasyon ve ekspirasyon sırasında kısıtlanır, ancak bronş lümeni pozitif ekspiratuar basınçtan daha fazla etkilenir ve ekspiratuar hışıltı gelişir. Tıkanıklık hava hapsi ve göğüs radyografilerinde havalanma artışının karakteristik görünümüne neden olur. Bu hava

emildiğinde, radyografik atelektazi görünümü ortaya çıkar (9). Bu değişiklikler 1-3 hafta kadar sürebilen öksürüğe neden olur (13).

2.1.4 Klinik

Bronşiolit tanısı klinik olarak konulduğu için küçük çocuklarda viral alt solunum yolu enfeksiyonu belirti ve semptomlarının iyi tanınması gerekir. Bronşiolit genellikle burun akıntısı gibi viral ÜSYE semptomları ile başlar. Birkaç gün içinde alt solunum yoluna ilerler. Alt solunum yolu tutulumuyla birlikte artmış solunum çabası, takipne, öksürük, hışıltı, interkostal veya subkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, abdominal kasların kullanımı görülür. Ekspiratuar fazda duyulan hışıltı başlangıçta stetoskop aracılığıyla duyulurken, hastalığın ilerlemesiyle stetoskop olmadan da duyulabilir. Göğüs ön arka çapı genişler, solunum çabası artar ve retraksiyonlar daha şiddetli hale gelir. Bronşiolitli bebeklerin çoğunda hafif hipoksemi görülür. Hiperkapninin artması ve solunum kaslarının yorulması nedeniyle solunum yetmezliği gelişebilir (9). Semptom ve bulguların ilerlemesi hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Küçük bebeklerde klinik apne ile ortaya çıkabilir. Apne, RSV enfeksiyonunun erken bir belirtisi olabilir. Bazen solunum yetmezliği gelişerek mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektirecek kadar şiddetli olabilir. (33, 34, 35).

Akut bronşiolitli bebeklerin yaklaşık üçte birinde ateş mevcuttur, ancak ateş genellikle 39°C'den düşüktür (36). Bronşiolitli çocukların çoğunda hastalık belirtileri hafif olup hastaneye yatış gerekmez. Bu hastalar da hafif nefes darlığı olsa da hastalık esnasında aktivitelerini normale yakın sürdürürler. Prematür doğum öyküsü, bronkopulmoner displazi varlığı, sigara maruziyeti, düşük sosyoekonomik düzey, konjenital kalp hastalığı, kas hastalıkları, immün yetmezlik varlığı ve yaşamın ilk 6 haftasında olan hastalarda klinik ağır seyredebilir (37). Akut bronşiolitin klinik sınıflaması Tablo 3'te görülmektedir (3).

Tablo 3: Akut Bronşiolitte Sınıflandırma

	Hafif	Orta	Ağır
Apne	Yok	Yok	Var
Solunum sayısı/dakika	<50	50-70	>70
Nabız/dakika	<140	140-160	>160
Retraksiyonlar	Hafif	Orta	Ağır
SaO₂	>%93	%86-92	<%85
Siyanoz	Yok	-	Var
SaO₂ >%93 için gerekli Fi O₂	-	0,21-0,4	>0,4
Fi O ₂ : İnspire edilen havadaki oksijen yüzdesi SaO ₂ : Oksijen saturasyonu Hasta, saptanan en ağır kriterin uyduğu ağırlık derecesinde kabul edilmelidir. (Solunum sayısı 48/dk olan bir bebeğin apnesi de oluyorsa ağır bronşiolit oksijen saturasyonu %90 ise orta dereceli bronşiolit olarak değerlendirilmelidir)			

Bronşiolit geçiren hastalarda hastaneye yatış endikasyonları aşağıda belirtilmiştir. (38, 39).

- ✓ Ağır bronşiolitler
- ✓ Takipnesi olan
- ✓ Toksik görünümlü bebekler
- ✓ Oral alım yetersizliği olanlar (günlük olağan oral alımının en az %50 azalması)
- ✓ Akciğer grafisinde konsolidasyon/atelektazi varlığı
- ✓ Altta yatan kardiyopulmoner hastalık/immün yetmezlik olan bebekler
- ✓ Sosyal endikasyon
- ✓ Üç aydan küçük bebekler veya 35 haftadan küçük doğanlarda hastalık başvuru anında ağır olmasa bile hızlı ilerleyeceği ve sonrasında daha şiddetli seyredebileceğinden, bu bebeklerin yatış endikasyonlarında daha dikkatli davranılmalıdır

Hastaların çoğu, hastaneye yatırıldıktan sonraki 2 ila 3 gün içinde taburcu edilebilir, ancak hafif hışıltı yine de birkaç gün, hatta haftalarca devam edebilir (40).

Klinisyenin temel amacı, antibiyotik tedavisi gerektiren bakteriyel ajanların neden olduğu pnömoniye dışlamaktır. Vital bulgu (taşikardi, takipne, ateş) anormalliklerinin olmaması ve normal göğüs fizik muayenesi pnömoni olasılığını azaltır (13).

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Yenidoğan döneminden sonra gelişen solunum sıkıntıları çoğunlukla akut bronşiolit olarak değerlendirilmektedir. İnfantil dispne nedenleri üst ve alt hava yolu obstrüksiyonları ile ilişkili olabilmektedir. Üst hava yolu obstrüksiyonu olan hastaların fizik muayene bulguları inspirasyon sırasındaki güçlükten kaynaklandığı için daha kolay ayırt edilebilir. Allerjik solunum yolu hastalıklarında ilk atak genellikle enfeksiyonlarla ilişkili olduğu için akut bronşiolit ile ayrımı zordur. Anatomik defekti olan çocukların genelde solunum yolu enfeksiyonu geçirene kadar bulgu vermemeleri tanıyı güçleştirir. Vasküler ring gibi anatomik kusurlar solunum yolunda tıkanıklığa yol açarak, inspiryum veya ekspiryum sırasında solunum güçlüğüne yol açabilir. Yabancı cisim aspirasyonu açısından çok küçük bebekler de dahil tüm çocuklar ayrıntılı öykü ile değerlendirilmelidir. Gastroözofageal reflü hastalığı, küçük bebeklerde hışıltılı solunumun önemli nedenlerinden birisi olduğu için ayırıcı tanıda yer almalıdır (17). Akut bronşiolit ayırıcı tanıları Tablo 4'te belirtilmiştir (17).

Tablo 4: Akut Bronşiolit Ayırıcı Tanı

Allerji
Astım
Allerjik pnömoni (örn: Allerjik aspergilloz)
Anatomik sebepler: Vasküler ring, akciğer kistleri, lobar amfizem
Pnömotoraks, hidrotoraks, şilotoraks
Yabancı cisim aspirasyonu
Gastro özefagial reflü
Konjenital ve edinsel kalp hastalığı
Viral, klamidyal, rickettsial, mikoplazmal, bakteriyel ve fungal pnömoniler
İrritan maddeler: Toksik maddelerin solunması (örn: Klor gazı)
Aspirasyon pnömonisi
Dolaşım bozukluğu

2.1.6 Tanı

Akut bronşiolit tanısı öykü ve fizik muayene bulguları ile konur. Ağır vakalar dışında radyolojik tetkikler ve etkenin gösterilmesi için laboratuvar incelemelerinin yapılmasına gerek yoktur (3, 41).

İki yaşından küçük bir çocukta 1-3 gün süren özgül olmayan üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (burun akıntısı, hafif öksürük, hapşırık gibi) sonrası akciğerde retraksiyonlar (yardımcı solunum kaslarının çalışması) veya yaşa göre solunum sayısının artışı (takipne) ve alt solunum yolu enfeksiyonu dinleme bulgularının olması (ronküs, hışıltı, ekspiryumda uzama gibi) ile tanı konur (42).

Art arda yapılan fizik muayeneler ile küçük hava yolu tıkanıklığına bağlı oluşan değişiklikler tespit edilebilir (9). Özgün belirti ve bulguların hastalığın şiddetini tahmin etmede yeri sınırlıdır. İlerleyici hastalık olasılığının değerlendirilmesinde; 12 haftadan küçük yaş, prematürite öyküsü, altta yatan kardiyopulmoner hastalık veya immün yetmezlik gibi risk faktörlerinin olması dikkate alınmalıdır (9).

Akut bronşiolit hastası değerlendirilirken hastalığın ağırlığına ve tanıya yönelik özgün olmayan (örn. hemogram, AFR, akciğer grafisi) ve etkene yönelik özgün testler (polimeraz zincir reaksiyonu, hücre kültür) kullanılabilir.

Akut bronşiolitte radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı, peribronşial infiltrasyonlar ve atelektazi gibi değişiklikler görülebilirken, bu değişiklikler hastalık şiddeti ile çok az korelasyon gösterir (9). Alveoler infiltrasyonlar, fokal veya segmental konsolidasyonlar daha çok bakteriyel pnömoniye düşündürür. Radyolojik görüntülemeler yatış endikasyonu olan ve beklendiği gibi iyileşme göstermeyen hastalarda yapılmalıdır. Fizik muayenede akciğer seslerinde azalma ve inspiryumda uzama olan, ral duyulan, nabız oksimetresi ile saturasyonu <93 ölçülen akut bronşiolitli çocukların akciğer grafilerinde infiltrasyonlar daha sık görülür (13).

Hücre kültüründe virüsün izolasyonu viral enfeksiyonların tanısında değerli bir yöntem olmasına rağmen kültür sonucunun geç sonuçlanması ve transport problemleri sonucu virüsün canlılığını kaybetmesi nedeniyle hücre kültürü yöntemi

tanısal amaçlı olarak genellikle güncel pratikte kullanılmamaktadır. Akademik amaçlı çalışmalarda kullanılabilir.

Son yıllarda bronşiolit viral etkenlerinin tespitinde özellikle birçok viral etkenin aynı anda saptanmasını sağlayan multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi sık kullanılmaya başlanmıştır. Ancak pahalı olması ve tedavi planını değiştirmemesi nedeniyle viral etkenin saptanması için rutin virolojik test önerilmemektedir.

Bronşiolit nedeniyle hastanede yatan hastaların PZR analizinin üçte birinde, birden fazla virüsün tespit edilmesi ve asemptomatik küçük çocukların %30'undan fazlasında pozitif sonuçlar bulunabilmesi nedeniyle PZR analizleri dikkatle yorumlanmalıdır (9). Ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların değerlendirilmesinde kontrastlı üst gastrointestinal sistem grafileri, toraks bilgisayar tomografi (BT), bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj değerlendirilmesi, silier biyopsi, solunum fonksiyon testi (SFT), endoskopi ve pH monitorizasyonu planlanabilir (13).

2.1.7 Tedavi

Akut bronşiolitin bilinen özgül bir tedavisi yoktur. Akut bronşiolitli bebeklerin çoğu evde destek bakımıyla takip edilebilir. Ancak solunum çabasının artması, apne veya yeterli şekilde beslenememe hastaneye yatış gerektirebilir (9). Hastalık şiddeti solunum hızı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve hipoksemi derecesi ile değerlendirilmelidir. Bronşiolit için hastaneye yatırılan hastaların çoğu oksijen desteği ve sıvı replasman tedavisi ile, 48 ile 72 saat içinde taburcu edilebilir (17). Oksijen ve sıvı tedavisinin yanında yardımcı tedaviler klinik pratikte uygulanmaktadır.

Oksijen Tedavisi

Bronşiolitli bebeklerde ve küçük çocuklarda yaygın olarak çeşitli derecelerde hipoksi görülür. Hipoksinin düzeltilmesi amacıyla nemlendirilmiş oksijen nazal kanülle (maksimum akım hızı 2L/dk) ya da maske ile (minimum akım hızı 4L/dk) verilebilir (3). Nabız oksimetresi ile ölçülen aralıklı hipoksemi, oksijene ihtiyaç olarak yorumlanmamalı çünkü sağlıklı bebeklerde de geçici desaturasyon sık görülmektedir (9). Sedatif ilaçlar solunum sistemini baskılayabildikleri için bu tip ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Baş ve göğüs 30 derecelik bir açıyla boyun

uzatılmış halde otururken bebekler genelde daha rahat nefes alıp verebilir. Yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi (YANKO) invaziv olmayan solunum destek yöntemlerindendir. Solunum yetmezliği olan çocuklarda YANKO tedavisinde başlangıç akım hızı 1,5-2 L/kg/dk olarak kullanılmaktadır. Weiler ve ark. yaptığı çalışmada YANKO akım hızı ve solunum etkinliği karşılaştırmasında akım hızı 2 L/kg/dk'da maksimum etki görülmüştür. Akım hızı 1,5-2 L/kg/dk arasında da etkinin benzer olduğu saptanmıştır. Akım hızı 2 L/kg/dk'yı geçilmesi durumunda devam eden solunum sıkıntısı varlığında alternatif solunum destek yöntemlerin uygulanması önerilmiştir (43). Yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi, solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon ihtiyacını azaltabilir (13, 44). Mikalsen ve ark.'larının yaptığı çalışmada akut bronşiolitli hasta grubunda YANKO ile oksijen tedavisinin entübasyon gereksinimini %8-19 azalttığı gösterilmiştir (45).

Hidrasyon

Akut bronşiolitli bebeklerde burun tıkanıklığı, kusma ve solunum güçlüğü nedeniyle beslenme problemleri görüldüğünden hidrasyon tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bebekler oral alımı tolere ettikleri müddetçe beslenmeye devam edilmelidir. Oral veya nazogastrik sonda ile beslenme uygun olmayan durumlarda intravenöz sıvı desteği verilebilir. Klinik olarak hasta düzeldikten sonra en kısa zamanda ağızdan beslenmeye tekrar başlamak gerekir (42). Akut bronşiolitte sıvı gereksinimi genellikle artmış olmasına rağmen, aşırı hidrasyon uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgımasına ve kardiyak yüklenmeye yol açabilir. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda pulmoner konjesyon kolay gelişebilir (46). Akut bronşiolit patogeneğinde ödemin önemli bir unsur olması nedeniyle aşırı miktarda intravenöz sıvı verilmesinin hava yolunun tıkanmasına katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır (17).

Nebulize Hipertonik Salin

Nebulize hipertonik salinin, bronşiolitli bebeklerde hava yolu ödemi ve mukus tıkanmasını azalttığı, mukosilyer klirensi iyileştirdiği düşünülmektedir (47).

Akut bronşiolitli çocuklarda yapılan çalışmalarda inhale salin tedavisinin güvenli olduğu ve hastanede yatış süresi üç günden fazla olan hastalarda hastanede kalış süresini azaltabileceği belirtilmektedir (9).

Bronkodilatör Tedavi

Randomize, kontrollü çalışmaların çoğunda α veya β -adrenerjik ajanların kullanılmasıyla semptomlarda geçici iyileşme görülmesine rağmen, hastaneye yatışı önlemediği ve hastanede kalış süresini kısaltmadığı bildirilmiştir (9, 17). Bu ajanların taşikardi, çarpıntı gibi yan etkileri ve maliyeti göz önüne alındığında bu durum potansiyel faydalarından daha ağır basar (9). Amerikan Pediatri Akademisi bronşiolit tanısı konan bebeklere ve çocuklara albuterol tedavisini önermemektedir (7, 40).

Epinefrin

Epinefrin, α ve β reseptör agonistik aktiviteye sahip adrenerjik bir ajandır. Bu nedenle rasemik epinefrin, bronkodilatör etkisinin yanında alfa adrenerjik etkisiyle bronşiol duvarda vazokonstriksiyon yaparak mukus oluşumunu ve ödemi azaltıcı etkileri nedeniyle akut bronşiolit tedavisinde inhale olarak kullanılmıştır. Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmadığı için yerine adrenalin ampul nebulizatör ile kullanılmaktadır. İn hale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu hastanın acil poliklinikten daha hızlı taburcu edilmesine katkı sağladığı, fakat daha sonraki klinik skor, oksijenizasyon durumu, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, relaps oranı üzerine plasebo ya da albuterol tedavisine göre daha etkin olduğu gösterilememiştir (3). Mevcut bulgular ile akut bronşiolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir (9).

Kortikosteroid Tedavisi

Akut bronşiolitin patogenezinde inflamasyonun rol oynaması nedeniyle tedavide inhale ve sistemik steroidler sıkça kullanılmıştır. Yapılan kontrollü çalışmalar sonucunda hastaneye yatışın önlenmesi, hastanede yatış süresinin azaltılması, entübasyonun azaltılması veya bronşiolit sonrası tekrarlayan hışıltı ataklarının azalması açısından kortikosteroidlerin herhangi bir yararı olmadığı ortaya konmuştur (17).

Göğüs Fizyoterapisi

Akut bronşiolitli çocuklarda sekresyonları azaltmak ve hava akımını geçici olarak artırmak için yapılan nazofarinks aspirasyonu yaygın bir uygulamadır. Rahat bir solunum için burun açık olmalıdır. Gerekli durumlarda nazal serum fizyolojik ile burun pasajı açık tutulmalıdır. Vibrasyon, perküsyon ve derin aspirasyon ile yapılan göğüs fizyoterapisi ise önerilmemektedir (9).

Antiviral Tedavi

Süt çocuklarının ve küçük çocukların viral enfeksiyonlara bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında antiviral ajan olarak ribavirin kullanılmıştır. Ribavirin; RSV, adenovirüs, influenza A ve B virüslerine ve parainfluenza virüslerine karşı invitro aktiviteye sahip bir nükleozid analogudur (9). Ribavirin inhalasyon ile kullanıldığı zaman bronşiolle ulaşabilmesi için 1 µm çaplı küçük partiküllere ayrılması gerekmektedir. Özel nebulizatöre ihtiyaç duyulması, ilaç maliyetinin yüksek olması, nebulizasyon yöntemindeki zorluklar ve teratojenik etkisi inhale kullanım sırasında sağlık personeli için risk oluşturması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (3).

Ribavirin ile yapılan klinik çalışmalar, mekanik ventilasyon ihtiyacında, yoğun bakım ünitesinde kalma süresinde veya hastanede yatış süresinde azalma olmadığını ortaya koymuştur (11, 7). Tüm bu nedenlerden dolayı ribavirin kullanımı akut bronşiolit tedavisinde önerilmemektedir.

Antibiyotik Tedavisi

Bronşiolitli bir bebek veya küçük çocuğa eşlik eden bir bakteriyel enfeksiyon şüphesi olmadıkça antibakteriyel tedavi uygulanmamalıdır (9).

2.1.8 Prognoz

Altta yatan hastalığı olmayan çocuklarda akut bronşiolitin prognozu genellikle iyi olup kendi kendini sınırlayarak tamamen iyileşir.

Akut bronşiolitli bebekler, öksürük ve dispnenin başlamasından sonraki ilk 48-72 saatte solunum yetmezliği yönünden daha yüksek risk altındadır. Apne ve ağır dehidratasyona bağlı görülen ölümlerin oranı <%1'dir (13).

Yaşamın erken döneminde özellikle RSV veya rhinovirüs ile gelişen şiddetli bronşiolitin astım riskinde artışa sebep olabileceği ve bu riskin erken yetişkinlik dönemine kadar devam edebileceği belirtilmektedir (9).

Bebeklik döneminde bronşiolit geçiren bireyler çevresel zararlı etkenlere maruz kaldığı zaman akciğer fonksiyonları daha hızlı bozulabileceğinden, sigara içmekten ve solunum tahriş edici maddelere maruz kalmaya yol açacak mesleklerden kaçınmalıdır (17).

2.1.9 Korunma

Tüm bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi akut bronşiolitte de hastanın bakımını sağlayan herkes el hijyenine büyük önem göstermelidir. Hasta ve hastanın sekresyonları ile temas ettikten sonra ellerini sabunla yıkamalıdır. Sigara dumanına maruziyetin önlenmesi, anne sütünün teşvik edilmesi ve maske kullanılması (sekresyonlar yoluyla hastalığın diğer çocuklara yayılmasını önlemek için) korunmada çok önemlidir.

Monoklonal bir antikor olan Palivizumab yüksek riskli çocuklarda genel yaklaşım olarak RSV mevsiminde (genellikle Ekim ayından başlayıp) intramüsküler, 15 mg/kg/doz olacak şekilde ayda bir kez toplam beş doz uygulanır. Palivizumab RSV sezonunda risk gruplarında hastaneye yatış sıklığını azaltmakta ancak mortaliteyi etkilememektedir (48).

Türk Neonatoloji Derneği 2018 Palivizumab ile RSV Profilaksisi Önerileri aşağıda sıralanmıştır (48).

1-Preterm bebekler:

- a. Gebelik yaşı 29^{0/7} haftadan küçük veya gebelik yaşına bakılmaksızın doğum ağırlığı 1000 g altında olan ve RSV sezonunda kronolojik yaşı 12 aydan küçük tüm preterm bebekler
- b. Gebelik haftası 29^{0/7}-31^{6/7} hafta arası olup RSV sezonunda kronolojik yaşı 3 aydan küçük tüm preterm bebekler

2-Bronkopulmoner Displazi tanılı preterm bebekler:

a. Gebelik yaşı 32^{0/7} haftadan küçük olup, en az 28 gün %21'den daha fazla oksijen tedavisi almış olan preterm bebeklere, RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaşları 12 ayın altında ise profilaksi önerilir

b. RSV sezonu başlangıcından 6 ay öncesine kadar steroid, bronkodilatör veya ek oksijen tedavisi gereksinimi olan preterm bebeklere, hayatın ikinci yılında da profilaksi önerilir.

Not: Profilaksi gereken bebek sezon içinde palivizumab için sınırlandırılan kronolojik yaş kriterini (endikasyona göre 1 veya 2 yaş) geçse de sezon boyunca olan aşılması tamamlanmalıdır.

3- Hemodinamik anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebekler:

a. RSV sezonu başlangıcında 2 yaşından küçük ve opere edilmemiş hemodinamik anlamlı konjenital kalp hastalığı olan;

- Asiyantotik ancak kalp yetmezliği tedavisi almakta olan veya;
- Siyantotik (oda havasında oksijen saturasyonu <%85) olan veya;
- Pulmoner hipertansiyonu (ortalama pulmoner arteriyel basınç >25 mmHg veya sistolik pulmoner arteriyel basınç >40 mmHg) olan veya;
- Semptomatik havayolu obstrüksiyonu bulguları olan (vasküler ring, kardiyovasküler nedenler veya konjenital trakeal stenoza bağlı) olgulara,

b. RSV sezon başlangıcında 1 yaş altında olup tedavi gerektiren kardiyomyopati olan olgulara

c. RSV sezon başlangıcında 1 yaş altında olup opere edildiği halde rezidüel hemodinamik bozukluk nedeniyle konjestif kalp yetersizliği tedavisi almaya devam eden bebekler ile postoperatif 6 aylık dönemde 1-2 yaş arasında olan olgulara

d. Kalp transplantasyonu için sıra bekleyen veya transplantasyon sonrası yaşamın ilk 1 yılında olan olgulara palivizumab profilaksisi verilmesi önerilmektedir.

e. Palivizumab profilaksi endikasyonu varken kardiyopulmoner bypass ile opere edilen (açık kalp ameliyatı olan) olgularda postoperatif ek bir doz (15 mg/kg) PZV verilmesi uygundur.

2.2 Akut Toplum Kökenli Pnömoni

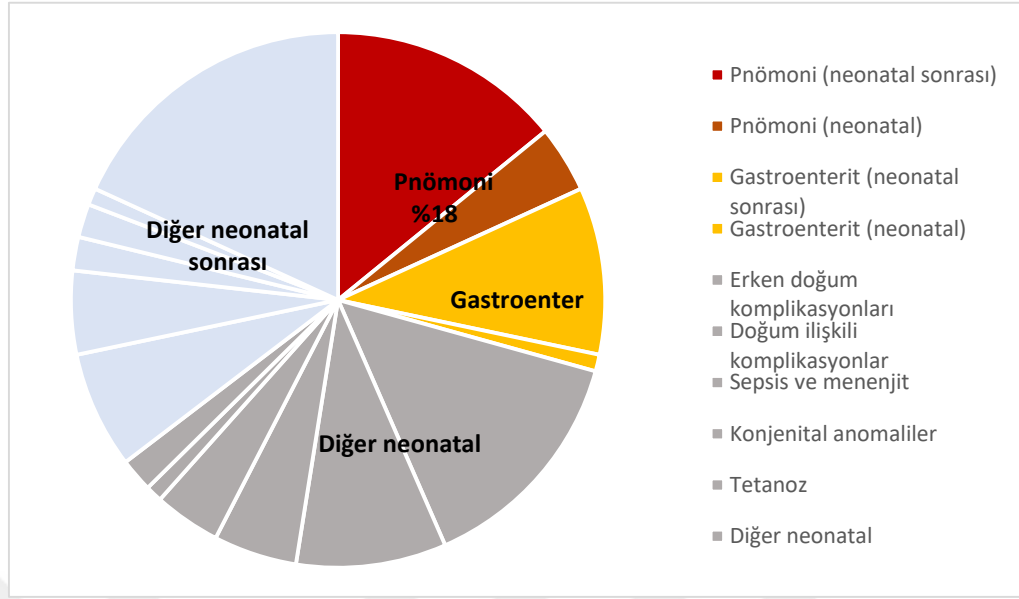
Pnömoni; akciğer parankiminde sıklıkla bakteri ve virüslerin neden olduğu alveol ve interstisyumda gelişen bir inflamasyondur. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda fungus ve parazitler de pnömoniye neden olabilirler.

Toplum kökenli pnömoni; daha önce sağlıklı olan ve yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü bulunmayan bir kişide, günlük yaşam sırasında ortaya çıkan akciğerlerin akut inflamasyonudur (49).

2.2.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 150 milyon yeni pnömoni vakası görülmekte ve bunların yaklaşık 13 milyonu hastaneye yatırılacak kadar şiddetli olmaktadır. İki milyondan fazla çocuğun da yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (50). Dünyada, yıllık pnömoni insidansının beş yaşın altındaki çocuklarda 10.000’de 33 ve 0-16 yaş arası çocuklarda 10.000’de 14.5 olduğu tahmin edilmektedir (50).

Toplum kökenli pnömoni dünya genelinde çocuklar arasında en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde pnömoni, gelişmiş ülkelere göre on kattan fazla görülürken pnömoniye bağlı çocukluk çağı ölümleri 2000 kat daha fazladır (13). Ülkemizde, Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı’nın 1998 yılı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48,4’ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42,1’inden pnömoniler sorumludur (51). Yine T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye hastalık yükü çalışması’na göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13,4; 5-14 yaş grubunda %6,5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir. 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin ise %14’ünden sorumludur (52). Şekil 1’de tüm dünyada beş yaşından küçük çocuklardaki ölüm nedenleri gösterilmiştir (13).



Şekil 1: Beş Yaşından Küçük Çocuklarda Ölüm Nedenleri

Alt solunum yolu enfeksiyonları yıl boyunca görülebilmesine rağmen çocukların kapalı alanlarda fazla kaldığı sonbahar ve kış aylarında daha sık görülür. Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum, bronkopulmoner displazi, astım, kalp hastalıkları, GÖR, nöromusküler hastalık, immün yetmezlik, kistik fibrozis, kalabalık ortamda yaşama, pasif sigara maruziyeti, yetersiz aşılanma, malnutrisyon gibi birçok faktör ASYE gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır (9). Öksürük refleksinin zayıflaması, siliyer yapı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu mukosilier klirenste azalma ve virüslerin neden olduğu bakteriyel adezyonda artış gibi mekanizmalar TKP gelişmesine zemin hazırlamaktadır (46). Çocuklarda ASYE'ye zemin hazırlayan risk faktörleri Tablo 5'te belirtilmiştir (9).

Tablo 5: Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri

Konak Faktörleri	Çevresel Faktörler
-Yaş (<1 yaş) -Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum -Alta yatan hastalık varlığı (doğumsal kalp hastalıkları, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, GÖR, immün yetmezlikler, nöromusküler hastalık v.b) -Malnutrisyon -Anne sütü ile beslenememe	-Düşük sosyoekonomik düzey -Yetersiz aşılanma -Pasif sigara maruziyeti -Kalabalık ortam -Sağlık hizmetlerine ulaşamama

Toplum kökenli pnömonililerin epidemiyolojisinde *Haemophilus influenzae tip b*, kızamık ve konjuge pnömokok aşısı uygulamalarının rutine girmesinden sonra belirgin değişiklik olmuştur. *Haemophilus influenzae tip b* küçük çocuklarda bakteriyel pnömoninin önemli bir nedeni olarak bilinmekte iken etkili aşılama ile sıklığı oldukça azalmıştır. Kızamık aşısı ve konjuge pnömokok aşılarının uygulanması, gelişmekte olan ülkelerde son on yılda pnömoni kaynaklı ölümlerin azalmasına büyük katkı sağlamıştır (13).

2.2.2 Etiyoloji

Pnömoni vakalarının çoğunda bakteriyel ve viral mikroorganizmalar etken olarak görülse de aspirasyon, hipersensitivite reaksiyonları, ilaç ve radyasyona bağlı pnömoni de görülmektedir.

Çocuklardan uygun balgam örneği alınamadığı için, üst solunum yolundan alınan örneklerden yapılan kültürlerin tipik olarak alt solunum yolu enfeksiyon nedenini doğru şekilde yansıtmadığından ve akciğer dokusundan kültür alınmasının invaziv bir yöntem olması nedeni ile pnömoni etkenlerinin belirlenmesi çocukluk yaş grubunda zordur (13). Moleküler tanısal testlerin kullanılmasıyla, toplum kökenli pnömonili çocukların % 40-80'inde bakteriyel veya viral bir pnömoni nedeni tanımlanabilmektedir (13). Çocuklarda pnömoniden sorumlu olan etkenler yaşa göre farklılık göstermektedir. Çocukluk çağı toplum kökenli pnömoni etkenleri yaş gruplarına göre Tablo 6'da belirtilmiştir (9).

Tablo 6: Çocukluk Çağı Toplum Kökenli Pnömoni Etkenleri

Yaş	Etiyolojik ajan	Klinik
Doğum-3 hafta	Grup B streptokoklar	Erken başlangıçlı sepsis, genellikle şiddetli
	Gram negatif enterik basil	Sıklıkla nozokomiyal; doğumdan 1 hafta sonra nadiren ortaya çıkar
	Cytomegalovirüs	Sistemik sitomegalovirüs enfeksiyonunun bir parçası
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Erken başlangıçlı sepsis
	Herpes simplex virüs	Dissemine enfeksiyon
	<i>Treponema pallidum</i>	Konjenital sendromun bir parçası
	Genital Mycoplasma veya Ureaplasma	Maternal genital enfeksiyon; afebril pnömoni
3 hafta-3 ay	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Maternal genital enfeksiyon kaynaklı; afebril, subakut, interstisyel pnömoni
	RSV	En yüksek insidans 2-7 ay, genellikle bronşiolit, pnömoni
	Parainfluenza virüs, özellikle tip 3	RSV'ye benzer ancak büyük bebeklerde görülür
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir
	<i>Bordetella pertussis</i>	Öncelikle bronşite neden olur
3 ay-5 yaş	RSV, influenza, parainfluenza hMPV, adenovirüs, rhinovirüs	Pnömoninin en sık nedenleri
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Lober pnömoninin en olası nedeni, aşılama sonrası sıklığı azalmakta
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Aşılama sonucu nadir görülür, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve gelişmekte olan ülkelerde pnömoni nedenidir
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nadir
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4 yaşından büyük çocuklarda pnömoninin öncelikli nedenlerindendir
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Yüksek prevalanslı bölgelerde ve HIV'li çocuklarda sık
5 yaş-15 yaş	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pnömonin başlıca nedenidir, radyografik görünüm değişken
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Bu yaş grubunda önemli bir etkindir
HIV: Human Immunodeficiency Virüs hMPV: Human Metapneumovirüs		

Viral Etkenler:

Genel olarak, virüsler çocukluk çağı TKP'nin yaklaşık %73'ünü oluştururlar. Virüsler yaş aralıklarına göre sınıflandırıldığında ise 2 yaş altında % 80'den daha fazla, 2 yaş üstünde yaklaşık % 49 oranında etken olarak görülürler (9). RSV, çocukluk dönemi TKP'nin baskın viral etkeni olup, 2 yaşın altındaki çocuklarda en yüksek insidansa sahiptir (9). RSV ve rhinovirüs özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda en sık rastlanan solunum yolu patojenleridir. Rhinovirüs, çoklu virüs enfeksiyonlarında ve asemptomatik çocuklarda da sıkça tespit edildiğinden ağır pnömonideki rolü zayıftır (13). Diğer sık görülen etkenler arasında insan metapneumovirüs, PIV (tip 1, 2 ve 3), influenza virüsleri (A ve B), adenovirüsler ve enterovirüsler bulunur.

Varicella zoster virüs (VZV), CMV ve HSV immun yetmezliği olan çocuklarda ASYE'ye neden olabilir. RSV, hMPV ve influenza kış mevsiminde, PIV ilkbahar ve sonbaharda, rhinovirüsler ve adenovirüsler yıl boyunca ASYE'de etken olarak görülmektedir (53).

Koronavirüsler 1930'larda hayvanlarda hastalık etkeni olarak bilinirken, 30 yıl sonra insanlarda solunum yolu patojeni olarak da tanımlandılar. İlk tanımlanan HCoV suşları, 229E ve OC43'tür. HCoV2-229E, HKU1, NL63 ve OC43 insanlar arasında yaygın olarak dolaşmakta olan koronavirüslerdir. Sık sık mutasyona uğramaları ve yeniden birleşmeleri nedeniyle yeni koronavirüslerin hayvanlardan insanlara yayılabileceği gösterilmiştir. 2000 yılından bu yana koronavirüs ailesinden şiddetli akut solunum yolu sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS), Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; MERS-CoV) ve SARS CoV2 olmak üzere salgınlar yaşanmıştır. İlk olarak 2002 yılında Çin'de ortaya çıkan misk kedileri veya yarasalardan insanlara bulaştığı düşünülen yeni SARS-CoV salgını 9 ay sürüp ve 8098 kişinin enfekte olmasına ve 774 kişinin ölümüne neden olmuştur. Haziran 2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde şehrinde ortaya çıkan MERS-CoV ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaşp, Kasım 2019 sonu itibarıyla toplam 2494 vaka ve 858 ölüme neden olmuştur. Halen Suudi Arabistan başta olmak üzere çoğunlukla Orta Doğu ülkelerinde görülmektedir. Diğer kıtalarda da Orta Doğu ile epidemiyolojik

bağlantısı olan vakalar görülmüştür. Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüsün neden olduğu pnömoni vakaları bildirilmiştir. Bu virüs Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu tarafından SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) ilan etmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart'ta görülmüştür. Sistematik bir derlemede (1 Ocak-18 Mart 2020 arası), çocuklar teşhis edilen COVID-19 vakalarının yüzde 1 ila 5'ini oluşturduğu belirlenmiştir. 2 Nisan 2020'ye kadar CDC'ye bildirilen 18 yaş altı çocuklarda laboratuvar tarafından onaylanmış 2572 COVID-19 vakası arasında, tahmini hastanede yatış oranı % 6 ila 20 arasında olduğu ve tahmini yoğun bakım yatış oranı %0,58 - %2 arasında olduğu belirtilmektedir (7, 54, 55).

Bakteriyel Etkenler:

Bakteriyel pnömoni gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda kronik malnutrisyon, kalabalık yaşam, yetersiz aşılanma, hava kirliliği gibi nedenlerden dolayı gelişmiş ülkelere göre daha yaygındır (56). *S. pneumoniae*, 3 ila 4 yaş arası çocuklarda en yaygın bakteriyel patojendir. *M. pneumoniae* ve *C. pneumonia*, 5 yaş ve üstü çocuklarda en sık görülen bakteriyel etkenler iken *S. pneumonia*, *S. pyogenes* ve *S. aureus* daha önce sağlıklı olan çocuklarda pnömoninin diğer bakteriyel nedenleri arasında sayılmaktadır (13).

Tip b ve tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşları; prematüre bebekler, altta yatan kronik hastalığı olanlar veya nozokomiyal pnömoni olanlar hariç sağlıklı çocuklarda nadir görülmektedir. *M. pneumoniae*'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları genel olarak okul çağındaki çocuklarda görülür ve *S. pneumoniae* ile %30, *C. pneumoniae* ile %15 koenfeksiyon şeklindedir (9). Diğer bakteriyel etkenler, özellikle gram negatif bakteriler daha önce sağlıklı olan çocuklarda pnömoniye nadiren yol açarlar. Ancak prematüre bebeklerde, yenidoğanlarda, kistik fibrozis, orak hücre hastalığı, primer veya sekonder immün yetmezliği olan hastalarda ASYE'ye neden olabilirler (9).

2.2.3 Patogenez

Pnömoniye neden olan etkenlerin viral veya bakteriyel olmasına bağlı olarak akciğer parankiminde meydana gelen değişiklikler farklılık gösterebilmektedir.

Viral pulmoner enfeksiyonlar bronşiolit, interstisyel pnömoni ve parankimal enfeksiyon olmak üzere üç ayrı patolojik şekilde gelişir (9). Viral pnömoni; solunum yolu lümeninin nötrofilik infiltrasyonu, interstisyum ve akciğer parankiminin lenfositik infiltrasyonu ile karakterizedir (9). Viral pnömoni; solunum epitel hasarı, anormal sekresyon artışı ve hücrel döküntüler sonucu solunum yolunda tıkanıklık oluşması ile birlikte solunum yollarında enfeksiyonun yayılmasından kaynaklanır (13). Solunum yolu viral enfeksiyonları konak savunma mekanizmalarını bozarak, sekresyonu ve florayı değiştirerek ikincil bakteriyel enfeksiyonlara da neden olabilir (13). Bakteriyel pnömoni en sık solunum yolu organizmalarının trakeaya kolonize olması ve daha sonra akciğerlere erişmesi durumunda ortaya çıkar, ancak bakteriyemi sonrası doğrudan akciğer dokusunun infiltrasyonu ile de görülebilir (13). Akciğer parankimindeki patolojik süreç mikroorganizmanın virülansına göre değişkenlik gösterebilir.

Bakteriyel pnömoni beş patolojik şekilde görülebilir (9):

- 1-Parankimal enfeksiyon, inflamasyon ve bir lobun veya lobun bir segmentinin konsolidasyonu (lober pnömoni; *S. pneumoniae*'nin klasik paterni),
- 2- Solunum yollarının ve çevresindeki interstisyumun primer enfeksiyonu (bronkopnömoni, sıklıkla *S. pyogenes* ve *S. aureus* nedeniyle)
- 3- Anaerob bakterilerin aspirasyonundan sonra veya bazı *S.aureus* veya *S.pneumoniae* ile oluşan nekrotizan parankimal pnömoni,
- 4- *M. tuberculosis* nedeniyle oluşan granülomatöz hastalık,
- 5- Viral pnömoni bakteriyel enfeksiyonla komplike olduğunda ikincil parankimal infiltrasyon ile peribronşiyal ve interstisyel hastalık oluşumu şeklinde görülebilir.

Bakteriyel pnömonide, hava boşlukları transuda ve nötrofilik eksüdalarla dolup oksijen yayılımını engeller ve enfekte olmuş alveollerin pulmoner vasküler yatağa yakınlığı bakteriyemi, septisemi veya şok riskini artırır (9).

2.2.4 Klinik Bulgular

Pnömoni semptomları; etiyolojik ajan, kişinin yaşı ve immün yanıtı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Pnömoni gelişmeden birkaç gün önce öksürük, burun akıntısı ve düşük dereceli ateş görülebilir.

C. trachomatis, *B. pertussis* veya *Ureaplasma* enfeksiyonu olan küçük bebeklerde ateş olmayabilir (9, 57).

Viral etkenler sonucu genelde nezle, hafif ateş, baş ağrısı, myalji, ses kısıklığı ve uzamış kuru öksürük görülmektedir. Viral pnömoni de, ateş sıklıkla görülür, ancak genellikle bakteriyel pnömoniden daha düşüktür (13). Fizik muayenede bulgular yaygın ve bilateraldir. Hışıltı ve solunum seslerinde kabalaşma, ral, ronkus olabilir. Adenovirüs, genellikle diğer viral enfeksiyonlara benzer belirtiler göstermesine rağmen bakteriyel enfeksiyona benzer lobar konsolidasyon yaparak şiddetli pnömoni yapabilir ve özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde şiddetli enfeksiyona yol açar (9).

Takipne ve nefes darlığının eşlik ettiği tekrarlayan veya devamlı olan ateş durumlarında bakteriyel pnömoni düşünülmelidir (49). Yetişkinlerde ve daha büyük çocuklarda bakteriyel pnömoni tipik olarak ani başlangıçlı yüksek ateş, öksürük ve göğüs ağrısı ile başlayabilir (13).

Bakteriyel pnömoni de, öksürükten dispneye ilerleme daha hızlı olabilir ve yüksek ateş, kas ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, gastrointestinal sistem (GİS) şikayetleri, huzursuzluk, hipotansiyon, sistemik toksisite belirtileri daha sık görülür (17). Fizik muayenede ral, solunum seslerinin azalması ve duyulamaması olabilir. Konsolidasyon gelişmesi durumunda vokal fremitusta artma, perküsyonda matite olabilir. Dehidrate hastalarda oskültasyon bulguları duyulamayabilir. Uygun hidrasyon sonrası oskültasyon bulguları ortaya çıkabilir (9). Takipne, pnömoni tanısında en güçlü bulgudur (13). Takipnenin olmaması ise pnömoniyi dışlamada çok değerlidir. Takipne; ateş, astım, kalp hastalığı ve metabolik asidoz gibi diğer durumlarda da ortaya çıkabilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre takipne ölçütleri Tablo 7'de gösterilmiştir (17).

Tablo 7: DSÖ’ne Göre Takipne Ölçütleri

Yaş	Takipne sınırı (Solunum hızı/dk)
0-2 ay	60
2-12 ay	50
1-5 yaş	40
>5 yaş	30

Oksijen saturasyonu genellikle pnömoninin şiddeti arttıkça azalır ve hastaneye yatış için önemli bir göstergedir (49, 58). Hipoksemik bir bebek veya çocuk siyanotik görünmeyebilir (9). Ne yazık ki ne solunum hızı ne de siyanoz, hipoksi için hassas veya özgül bir gösterge değildir. Solunum sıkıntısı olan tüm çocuklarda oksijen saturasyonu ölçülmelidir (9). Küçük çocuklarda solunum sıkıntısı bulguları pnömoni tanısında çok değerlidir. Pnömonili çocuklardaki solunum sıkıntısı bulguları Tablo 8’de belirtilmiştir (17).

Tablo 8: Pnömonili Çocuklardaki Solunum Sıkıntısı Bulguları

Takipne
Dispne
Çekilmeler (suprasternal, interkostal, subkostal)
Burun kanadı solunumu
Apne
Bilinç değişikliği
Oda havasında < %90 saturasyon ölçümü

2.2.5 Klinik Risk Sınıflama ve Skorlama Sistemleri

Toplum kökenli pnömonili çocuklarda hastalık hafif bir klinik Tablodan, hayatı tehdit eden ağır pnömoni Tablosuna kadar geniş bir klinik çeşitlilik gösterir (51). Pnömoninin şiddetinin belirlenmesi laboratuvar ve görüntülemelerin yapılması, tedavinin planlanması açısından önemlidir. Bu nedenle farklı klinik sınıflama ve

skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Pnömonide klinik sınıflandırmalar Tablo 9’da belirtilmiştir (51).

Tablo 9: Pnömonide Klinik Sınıflandırma

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

Genel durumu kötü hastalar için monitorizasyon veya yoğun bakım ihtiyacını belirlemek için şiddetli hastalığı gösteren kriterler Tablo 10’da belirtilmiştir (59).

Tablo 10: Şiddetli Hastalık Belirtileri

Major kriterler
• İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
• Akut non-invaziv pozitif basınçlı ventilatör ihtiyacı
• Oksijen desteği gerektirecek düzeyde hipoksemi bulguları
Minor kriterler
• Takipne
• Apne
• Solunum yükünün artması (çekilmeler, dispne, burun kanadı solunumu)
• $PaO_2 / FiO_2 < 250$
• Birden fazla lob tutulumu
• Bilinç değişikliği
• Hipotansiyon
• Efüzyon varlığı
• Eşlik eden hastalık olması
• Açıklanamayan metabolik asidoz
≥ 1 major kriter veya ≥ 2 minor kriter varlığında yoğun bakım veya kardiyorespiratuvar monitorizasyon yapılabilecek yerlerde takip edilmelidir.

Pnömoninin şiddetinin belirlenmesi, hastaneye ve yoğun bakım ünitesine yatış kararında, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinin planlanmasında ve tedavi seçenekleri belirlemede önemlidir. Yetişkin hastalarda pnömoninin şiddetini belirlemeye yönelik CURB (konfüzyon, üre, solunum sayısı, kan basıncı), CRB-65 (konfüzyon, solunum sayısı, kan basıncı), PSI (pnömoni şiddet indeksi) kullanılmaktadır (60, 61). Erişkin hastaların aksine çocukluk çağı pnömonilerinde kabul gören bir skorelama sistemi bulunmamaktadır.

2.2.6 Laboratuvar İncelemeleri

Ayaktan tedavi edilecek pnömoni hastalarında laboratuvar tetkiklerine gerek yoktur ve pnömoni etkenini belirlemeye yönelik tetkikler hastaneye yatırılan çocuklar için yapılmalıdır (59).

Toplum kökenli pnömonide viral ve bakteriyel pnömoni ayrımı için beyaz küre sayısı (BK), mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) kullanılsa da viral bakteriyel pnömoni ayrımı net olarak yapılamamaktadır (9).

Beyaz küre sayısı viral ve bakteriyel pnömoni ayrımında faydalı olabilir (13). Viral pnömoni de BK normal veya yüksek olabilir ancak genellikle $20.000 /\text{mm}^3$ 'ten yüksek değildir ve lenfosit baskınlığı görülür. Bakteriyel pnömoni de ise genellikle $15.000- 40.000/\text{mm}^3$ aralığında yüksek bir BK değeri ve nötrofil hakimiyeti vardır.

Eritrosit sedimentasyon hızı çoğu bakteriyel enfeksiyonda yüksek bulunmakta iken komplike olmayan viral enfeksiyonlarda genelde normal veya hafif yüksektir. ESH enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumlarında da yükselmesi sebebiyle bakteriyel enfeksiyonlar için özgün değildir.

Serolojik testler, çeşitli solunum yolu viral patojenlerinin insidansını ve prevalansını tanımlamak için epidemiyolojik bir araç olarak değerli olabilir. Antistreptolisin O (ASO) titresi gibi serolojik kanıtlar, grup A streptokok pnömonisi tanısında yararlı olabilir.

Gerçek zamanlı PZR testleri, TKP'nin yaygın viral ve atipik bakteriyel ajanlarının tespit edilmesinde değerlidir (9).

Küçük çocuklar öksürük ile balgam çıkaramadıkları için bakteriyel pnömoni etkenini belirlemek güçtür ve nazofaringeal sürüntü ile alınan örnekler güvenilir değildir (9). Trakeal aspirasyon kültürleri doğrudan laringoskop ile yapıldığı zaman çok değerlidir. Ancak trakeostomiden, endotrakeal veya nazotrakeal tüp içerisinden geçen bir kateter yoluyla elde edilen kültür numunelerinin üst solunum yolu organizmaları ile sık kontaminasyon riski vardır. Bu nedenle bunlar balgam örneği gibi değerlendirilebilir (9).

Toplum kökenli pnömonili çocukların kan kültürlerinde sadece % 2 ile % 7'sinde bir patojen tanımlanabilmekte iken parapnömonik efüzyonlu çocuklarda bu oran % 10-35 arasında daha sık görülür (62). Kültür için örnek alınmadan önce antibiyotiklere maruz kalan hastalarda patojen mikroorganizmaların izolasyonu belirgin şekilde azalmıştır (62, 63). Bu nedenle hastaneye yatırılan çocuklarda ilk doz antibiyotik yapılmadan önce kültürler alınmalıdır. *S. pneumoniae*, ampiyemli veya ampiyemsiz bakteremik pnömoninin en sık nedeni olarak görülmektedir (9).

Plevral sıvı kültürleri, vakaların yaklaşık %35'inde pozitifdir. Bu nedenle plevral sıvı alınan her çocukta plevral sıvı kültürü yapılmalıdır (59, 62, 64). Hastalardan alınan plevral sıvı örneğinde kültür ile birlikte hücre sayımı ve hücre tipi, enfeksiyöz etkenler açısından gram boyama, biyokimyasal inceleme (protein, glukoz, laktat dehidrogenaz, pH) yapılmalıdır.

Tüberküloz şüphesinde kültür için balgam çıkaramayan çocuklarda açlık mide sıvısı ve balgam çıkarabilenlerde ise balgam örnekleri 3 günlük çoklu örnekler şeklinde alınmalıdır. Hastalığı olan çocuklarda *M. tuberculosis* için mikroskopi ve kültüre kıyasla PZR testinin daha hassas olduğu belirtilmektedir.

M. pneumoniae, genişletilmiş solunum panelinde PZR testi ile saptanabilir. *C. pneumoniae* enfeksiyonunun erken tespiti için PZR'nin serolojik testlerden üstün olduğu belirtilmektedir (9).

Toplum kökenli pnömonide tedaviye yanıtız olgular, çok şiddetli pnömoni veya fırsatçı patojenlerden şüphelenilen immün sistemi baskılanmış konakçılar haricinde bronkoalveolar lavaj nadiren gerekir (62).

2.2.7 Radyolojik İnceleme

Ayaktan tedavisi planlanacak kadar iyi olan ve tekrarlayan pnömonisi olmayan hastalarda akciğer grafisi gerekli değildir (13). Pnömoni tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulabilir. Ayrıca göğüs grafisinin tanısal değerini; bakteriyel ve bakteriyel olmayan nedenlerin ayrımının zorluğu, hastalığın erken döneminde çekilen akciğer grafisinin yanlış negatif sonuçlanması, dehidrate hastalardaki anormal grafi bulguları, değerlendiren kişinin deneyimi ve klinik bilgi derecesi etkilemektedir (9).

Çocuklarda pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları Tablo 11’de belirtilmektedir (49, 59).

Tablo 11: Çocuklarda Pnömoni Tanısında Radyolojik Değerlendirme Endikasyonları

Ağır ve çok ağır pnömoni bulguları
Klinik bulgularda belirsizlik durumunda tanıyı doğrulamak için
Ayaktan standart tedaviye yanıtsızlık ve hastaneye yatırılması düşünülen hastalar
Solunum sıkıntısına neden olan diğer nedenlerin dışlanması (yabancı cisim aspirasyonu, kalp yetmezliği gibi)
Komplikasyon gelişimi durumunda (plevral efüzyon vb)
Akciğer tüberküloz hastalığı kuşkusu
Hasta 5 yaşından küçük, $> 39^{\circ}\text{C}$ odağı belli olmayan ateşi var ve beyaz küre sayısı $20.000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde ise

Bilateral difüz infiltrasyonlar virüslerin neden olduğu pnömonilerde, *P. jirovecii*, *L. pneumophila* ve bazen de *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında görülür (17). Hem *C. pneumoniae* hem de *M. pneumoniae*, klinik bulgularla orantılı olmayan fokal radyografik anormalliklere neden olabilir (17). Klinik pratikte, bilateral diffüz interstisyel infiltratlar atipik bakteriyel ve viral etkenlere bağlı enfeksiyonları, alveolar infiltratlar bakteriyel enfeksiyonları düşündürür.

Belirgin şekilde sınırlı lobar veya segmental anormallik veya geniş bir plevral efüzyon genelde bakteriyel enfeksiyonu gösterir, ancak nadiren *M. pneumoniae* veya adenovirüs bu bulgularla kendini gösterebilir (9).

Büyümüş veya kalsifiye hiler lenf bezleri, tüberküloz, histoplazma veya koksidioz gibi mantar enfeksiyonunu gösterirken, *Mycoplasma* ve kistik fibrozis hastalarındaki kronik enfeksiyonlar hiler lenfadenopatiye neden olabilir (9).

Alveoler rüptürden kaynaklanan pnömoseller (ince duvarlı, hava veya sıvı dolu boşluklar), genellikle *S. aureus* kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkilidir, ancak *S. pneumoniae*'nin nekrotizan bir bileşeni, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, gram negatif bakteri veya anaerob enfeksiyonlar ile ilişkili olabilir (9).

Akut TKP tedavisi sonrası asemptomatik hale gelen komplikasyon gelişmemiş çocuklarda kontrol akciğer grafisine gerek yoktur. Pnömoninin radyografik olarak düzelmesi klinik iyileşmeden sonra olur ve çocuklarda radyolojik anormalliklerin tamamen düzelmesi 4-6 hafta sürebilir. Takip radyografisi sadece kalıcı atelektazi, komplike pnömoni, tekrarlayan pnömoni veya yuvarlak pnömoni için (tümörü dışlamak için) endikedir (9).

Portatif veya el ultrasonografi (USG), akciğerdeki konsolidasyon, hava bronkogramları veya efüzyonları belirlemeyi sağlar ve çocuklarda pnömoni tanısında oldukça hassas ve özgüdür (13). Bilgisayarlı tomografi (BT) parapnömonik efüzyon, nekrotizan pnömoni veya akciğer apsesi gibi komplike durumlarda çekilmelidir.

2.2.8 Ayırıcı Tanı

Pnömoni ile ayırıcı tanıda takipne ve solunum sıkıntısı yapabilecek durumlar, pnömoniyi taklit eden veya pnömoniye zemin hazırlayabilecek nedenler düşünülmelidir. Çocuklarda pnömoni ile karışabilecek durumlar Tablo 12'de belirtilmiştir (65).

Tablo 12: Çocuklarda Pnömoni ile Karışabilecek Durumlar

Anatomik nedenler	Kronik akciğer hastalıkları
Timus	Astım
Meme gölgesi	Bronşiektazi
Bronkojenik kist	Bronkopulmoner displazi
Vasküler ring	Kistik fibrozis
Pulmoner sekestrasyon,	Alfa-1 Antitripsin eksikliği
Konjenital lobar amfizem	Pulmoner hemosiderosis
Atektazi (yabancı cisim/mukus tıkaçına bağlı)	Sarkaidozis
Mide içerişinin aspirasyonu	Histiyoitozis-X
Gastroözefagial reflü	Vaskülitik hastalıklar
Trakea özefagial fistül	Sistemik Lupus Eritematozis
Yarık damak	Juvenil Romatoid Artrit
Nöromüsküler hastalıklar	Wegener Granülomatozis
İlaçlara ve kimyasallara maruziyet	Diğer durumlar
Nitrofurantoin, bleomisin, sitotoksik ilaçlar, opioidler	Hipersensivite pnömonisi
Radyoterapi	Malignansiler
Sigara dumanı inhalasyonu	ARDS
Lipoid pnömoni	Pulmoner infarkt

2.2.9 Tedavi

Toplum kökenli pnömoni olgularında etiyolojik ajanın tespiti zor olduğundan; anamnez, hastanın yaşı, klinik bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, mevsimsel dağılım ve antibiyotik direnci gibi faktörler göz önünde bulundurularak ampirik tedavi başlanır. Pnömonili çocuklarda hastaneye yatırma kararı verilirken hastanın yaşı ve bazı klinik durumlar göz önünde bulundurularak karar verilir. Pnömonili çocuklarda hastaneye yatış kriterleri Tablo 13'te belirtilmiştir (13).

Tablo 13: Pnömonili Çocuklarda Hastaneye Yatış Kriterleri

Yaş < 6 ay
Toksik görünüm
Çoklu lob tutulumu
Orta ve şiddetli solunum sıkıntısı
Ek oksijen ihtiyacı
Komplike pnömoni *
Dehidratasyon
Kusma veya oral sıvıları veya ilaçları tolere edememe
Uygun oral antibiyotik tedavisine cevapsızlık
Sosyal faktörler (örneğin, bakıcıların evde ilaç tedavisi yapmaması veya uygun şekilde takip edilememesi)
Akut göğüs sendromlu Orak hücreli anemi
İmmün sistemi baskılanmış hastalar
* Plevral efüzyon, ampiyem, apse, bronkoplevral fistül, nekrotizan pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, ekstrapulmoner enfeksiyon (menenjit, artritis, perikardit, osteomyelitis, endokardit), hemolitik üremik sendrom, sepsis.

Ayaktan Tedavi:

Hafif pnömonili altı aydan büyük bebekler; toksik görünümde olmayıp, solunum sıkıntısı, hipoksemi (oksijen saturasyon <%92), beslenme intoleransı ve dehidratasyon bulguları yoksa veya altta yatan kronik hastalık öyküsü mevcut değilse yakın tıbbi gözetim altında tutularak hastaneye yatırılmadan takip edilebilirler (9).

Pnömonili bebeklerin büyük çoğunluğundan viral patojenler sorumludur ve sadece destekleyici tedavi gereklidir (17). Toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde genel olarak yeterli hidrasyon sağlanmalı, ateş yüksekliği ve göğüs ağrısı gibi şikayetleri varsa ağrı kesici, ateş düşürücü verilebilir. Öksürük kesici ilaçlar ve göğüs fizyoterapisi ayaktan tedavi edilen hastalar için rutin olarak önerilmez. Antibiyotik tedavisi bulgular bakteriyel enfeksiyonu gösterdiği zaman başlanmalıdır.

Hastanede yatış gerektirmeyen hafif pnömonili çocuklarda, penisilin dirençli pnömokoklar için yerel veriler düşük direnç prevalansı göstermediği sürece yüksek dozlarda amoksisilin (80-90 mg/kg/24 saat) verilebilir (13). *S. pneumoniae*'ye bağlı pnömonide minimal inhibitör konsantrasyonu (MIC) ≥ 2 µg/mL iken yüksek doz

amoksisilin tedavisi iki bölünmüş dozda verildiği zaman başarısız sonuçlar elde edilmiştir, MIC ≥ 2 µg/mL iken üç bölünmüş dozda verilerek tedavi edilmesi önerilmektedir (9).

Mycoplasma pneumoniae veya *C. pneumoniae*'den şüphelenilen 5 yaşından büyük çocuklarda ampirik tedavide makrolid veya piyojenik bakterilerden de şüpheleniliyorsa amoksisilin ile kombinasyon şeklinde verilebilir (9). Okul çağındaki çocuklarda *M. pneumoniae* veya *C. pneumoniae* enfeksiyonları ön planda düşünülerek azitromisin gibi bir makrolid grubu antibiyotik seçilebilir (13).

Pnömoni için antibiyotik tedavisinin süresi hastaların yaşı, hastalığın şiddeti, altta yatan hastalıklar ve tedaviye cevap gibi çeşitli faktörlere bağlıdır ve çoğu durumda tedavi süresi 7 ila 10 gündür (9).

Yatan hastalarda tedavi:

Hipoksik bebek ve çocuklar terminal döneme kadar siyanotik görünmeyebilir. Bu nedenle oksijenizasyon, oksijen saturasyonu ve arteryel pO₂ ölçümü ile değerlendirilmeli ve oksijen saturasyonu kalıcı olarak $\leq 92\%$ olan hastalarda ilave oksijen tedavisi verilmelidir (9). Hiperkarbi solunum yetmezliğinin önemli bir bulgusu olduğu için kan gazı tetkiği yapılmadan nabız oksimetre ile takip güvenli olmayabilir.

Pnömonili çocuklarda hızlı nefes alma, ateş, oral alımın azalması, halsizlik gibi nedenlere bağlı olarak sıvı gereksinimi artmaktadır. Hastaların çoğunda sık sık küçük hacimli sıvılar verilerek oral hidrasyon sağlanabilir ancak hızlı nefes alan çocuklarda akciğer aspirasyonu riski artması nedeniyle intravenöz sıvılar verilmelidir.

Uyumsuz antidiüretik hormon salınım sendromu (SIADH) pnömoni ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkabilir ve daha ağır hastalıklar ve kötü prognoz ile ilişkilidir (9). Bu durumda sıvı kısıtlaması gerekir.

Yüksek ateş ile birlikte bazal metabolizma hızlanır ve oksijen tüketimi artarken ağrı nedeniyle rahat nefes alıp verilemez ve öksürme kabiliyeti etkilenebilir. Bu nedenle uygun antipiretik ve analjezik tedaviler gerekebilir.

Oral antibiyotikler hastanede yatan bazı büyük bebeklerde ve oral alımın iyi olduğu komplike olmayan pnömonili çocuklarda etkili olabilirken intravenöz tedavi seçeneği olarak ampisilin kullanılabilir (9). *H. influenzae tip b* ve *S. pneumoniae*'ye karşı tam olarak bağışıklanan ve ağır hasta olmayan çocuklarda akut bakteriyel TKP'nin ampirik tedavisinde intravenöz ampisilin veya penisilin G verilebilir ve bu kriterleri karşılamayan hastalarda seftriakson veya sefotaksim tedavisi önerilmektedir (11, 15).

Ampisilin tedavisi başladıktan 24–48 saat sonrasında hastada beklenen klinik yanıt alınamadıysa etken olarak *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* düşünülebilir ve tedaviye makrolid eklenebilir (66, 67). Klinik özellikler stafilokok pnömonisini (pnömosel, ampiyem) ile uyumluysa, ilk antimikrobiyal tedavi planı vankomisin veya klindamisin içermelidir (13).

Küçük bebeklerde afebril pnömoninin nadir bir nedeni olan *Chlamydia trachomatis* annedeki genital enfeksiyondan kaynaklanır, doğum sonrası 2 ile 12 haftalık dönemde görülebilir ve tedavide makrolid grubu bir antibiyotik verilebilir (17).

Tedavi başlangıcında viral etkenler düşünülerek antibiyotik başlanmayan olgularda klinikte kötüleşme olması durumunda ikincil bakteriyel enfeksiyon gelişebileceği düşünülmeli ve olası bakteriyel etkene yönelik antibiyotik tedaviye eklenmelidir (13). Gelişmekte olan ülkelerde ağır pnömoni vakalarında oral çinko tedavisinin (< 12 ay hastalarda 10 mg/gün, ≥12 ay hastalarda 20 mg/gün) mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir (13).

2.2.10 Taburculuk kriterleri

Toplum kökenli pnömoni tanısı ile hastanede yatırılarak takip edilen hastaların taburculuk kriterleri Tablo 14'te belirtilmiştir (59).

Tablo 14: Taburculuk Kriterleri

1. Hastanın kliniğinde düzelme, aktivite seviyesinde düzelme, iştahın normale dönmesi, son 12-24 saatte ateşin düşmüş olması
2. Son 12-24 saatte oda havasında pulse oksimetrenin %90'nın üzerinde kalması
3. Mental durumun stabil olması
4. Solunum iş yükünde artma veya devamlı taşikardi ve/veya takipne olmaması
5. Evde de oral antibiyotik tedaviyi alabilecek olması
6. Taburculuk sonrası antibiyotik tedavisine devam edecek olan infant ve çocukların evde ailelerinin ilaçlarını verebilecek olması
7. Gerekli taburculuk kriterlerini taşıyan göğüs tüpü takılmış hastalar, göğüs tüpü çıkarıldıktan 12-24 saat sonra kötüleşme yoksa ve çekilen göğüs radyografisinde tekrar parapnömonik efüzyon gelişmemesi veya pnömotoraks görülüyorsa ve diğer taburculuk kriterlerine uygunsa
8. Evde yeterli bakım ve takibin mümkün olması, tedaviye uyum

2.2.11 Prognoz

Komplikasyonsuz toplum kökenli bakteriyel pnömonili hastalar antibiyotik tedavisi başlanmasından 48-96 saat içerisinde klinik semptomlarda (ateş, öksürük, takipne, göğüs ağrısı) iyileşme şeklinde tedaviye yanıt gösterirler ve radyolojik iyileşme bulguları klinik iyileşmeden daha sonra görülür (13).

Akut ASYE'li çoğu çocuk komplikasyon ve sekel olmadan iyileşir. Özellikle prematüre bebeklerde, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda veya kronik akciğer hastalığı, nöromusküler veya kardiyovasküler hastalığı olan çocuklarda akut komplikasyonlar daha sık görülür (9).

Çocukluk çağı pnömonilerinin kronik akciğer hastalığına neden olup olmadığına dair bilgiler net değildir (9). Bazı veriler pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların yaklaşık %45'inde hastaneye yatıştan 5 yıl sonrasına kadar astım belirtileri olduğu belirtilmekte, ancak bu oranın hastaların başlangıçtaki astım tanısının atlanmasından mı yoksa pnömoni sonrası astım gelişme eğiliminden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (13). Bazı epidemiyolojik çalışmalar ise, çocuklukla

daha sonra ortaya çıkan astım bulgularının bebeklik dönemindeki viral bronşiolit veya atipik pnömoni ile ilişkili olabileceğini ancak bakteriyel pnömoni ile ilişkisinin net olmadığını belirtmektedir (9).

2.2.12 Komplikasyonlar

Pnömoninin komplikasyonları genellikle bakteriyel enfeksiyonun torasik kaviteye (plevral efüzyon, ampiyem) direkt yayılımı, bakteriyemi veya hematolojik yayılım ile olur (13). Bakteriyel pnömoninin akut komplikasyonları arasında parapnömonik efüzyon, ampiyem, nekrotizan pnömoni, pnömosel oluşumu ve akciğer apsesi bulunur. Menenjit, artrit, osteomyelit ve perikardit gibi ekstrapulmoner komplikasyonlar daha nadir görülür.

Parapnömonik Efüzyon ve Ampiyem:

Plevral efüzyon, visseral ve pariyetal plevra arasında anormal sıvı birikimidir. Komplike efüzyon veya ampiyem; cerrahi drenaj, daha uzun hastanede kalma süresi ve daha uzun süre antibiyotik kullanımı ve yüksek sağlık hizmeti maliyetleri ile sonuçlanan ağır bir hastalık olmasına rağmen ölüm oranları, iki yaşından küçük çocuklar hariç düşüktür (68, 69). Plevral efüzyonlar, sıvının biyokimyasal özellikleri ile Light kriterlerine göre transuda veya eksüda olarak sınıflandırılır. Parapnömonik plevral efüzyonların biyokimyasal özellikleri Tablo 15’te belirtilmiştir (9).

Tablo 15: Parapnömonik Plevral Efüzyonların Biyokimyasal Özellikleri

Laboratuvar Değeri	Komplike Olmayan Efüzyon Transuda	Komplike Efüzyon Eksüda
pH	> 7.2	< 7.1
Glukoz	> 40 mg/dL	< 40 mg/dL
Laktat dehidrogenaz (LDH)	< 1000 IU/mL	> 1000 IU/mL
Plevral protein/serum protein	< 0.5	> 0.5

Parapnömonik efüzyon, genel olarak pnömonili çocukların %2 ile %12’sinde ve hastanede yatan çocukların %28’inde görülen bir inflamatuvar sıvı koleksiyonudur (9). Parapnömonik efüzyon, genellikle piyojenik bakteriyel pnömoninin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar, ancak zaman zaman, diğer etiyolojik ajanlara (örneğin, Mycoplasma, adenovirüs) ikincil olarak veya başka bir komşu bölge

enfeksiyonun bir sonucu olarak oluşabilir (70). *S. pneumoniae*, parapnömonik efüzyonların en yaygın nedeni olarak görülmektedir (9).

Ampiyem ise, plevral aralıkta pürülan koleksiyon için kullanılan bir terimdir. Komplike olmayandan komplike parapnömonik efüzyona kadar geniş bir spektrumu temsil eder. Plevral sıvının biyokimyasal incelemesinde plevral sıvı LDH/serum LDH >0.6 , pH <7 , glukoz <40 mg/dL ve LDH > 1000 U/L olarak tespit edildiğinde ampiyem olasıdır (9).

Plevral efüzyonların ana tedavisini antibiyotik tedavisi ve tüp torakostomi ile drenaj oluşturmaktadır. Cerrahi drenaj gerektiren komplikasyonlu pnömoni vakalarının çoğu beş yaş altı çocuklarda görülür (9). Adezyonları gidermek ve yerleşmiş iltihap alanlarını boşaltmak için fibrinolitik tedavi (ürokinaz, streptokinaz, doku plazminojen aktivatörü) ve video destekli torakoskopi kullanılmaktadır. Fibrinolitik tedavi ihtiyacının erkenden belirlenip müdahale yapılması ile torakotomi ve açık debridman ihtiyacı ortadan kaldırabilir (13). Pnömoninin bir diğer komplikasyonu olan pnömoselli nekrotizan pnömoni, çoğunlukla üç yaşından küçük çocuklarda ampiyem ile birlikte görülür (9).

2.3 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Tanısında Kullanılan Laboratuvar Tetkikleri

Benzer semptomlarla seyretmesi nedeniyle bakteriyel ve viral pnömoniye klinik olarak ayırt etmek güçtür. Çocuklarda bakteriyel ve viral pnömoninin ayırımında özgün tetkiklerin kısıtlı olması etkin tedavi planlanmasında güçlükler oluşturmaktadır. Bu nedenle bakteriyel ve viral pnömoninin ayırımında özgün olmayan laboratuvar tetkikleri sıkça kullanılmaktadır.

2.3.1 Hemogram ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Beyaz küre sayısı viral ve bakteriyel pnömoni ayırımında faydalı olabilir (13). Viral pnömoni de BK normal veya yüksek olabilir ancak genellikle $20.000/mm^3$ 'ten düşüktür ve periferik yayma (PY) değerlendirmesinde lenfosit hakimiyeti görülür. Bakteriyel pnömonide ise genellikle $15.000-40.000/mm^3$ aralığında BK değeri vardır ve PY değerlendirmesinde nötrofil hakimiyeti görülür. Genel olarak viral enfeksiyonlarda nötrofil sayısı artmazken, sistemik bir enfeksiyon veya sistemik inflamatuvar yanıt durumunda nötrofil sayısı artmaktadır (71).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) hemogramdan bakılan mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunur. NLO subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (72, 73). NLO bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek tespit edilmekle birlikte NLO'nun referans aralığı tartışmalıdır. Gülhane Askeri Tıp Akademisinde 2015 yılında 71897 sağlıklı bireyde yapılan bir tarama ile yaş gruplarına göre belirlenen ortalama NLO değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir (74).

Tablo 16: Yaş ve Cinsiyete Göre Nötrofil/Lenfosit Değerleri

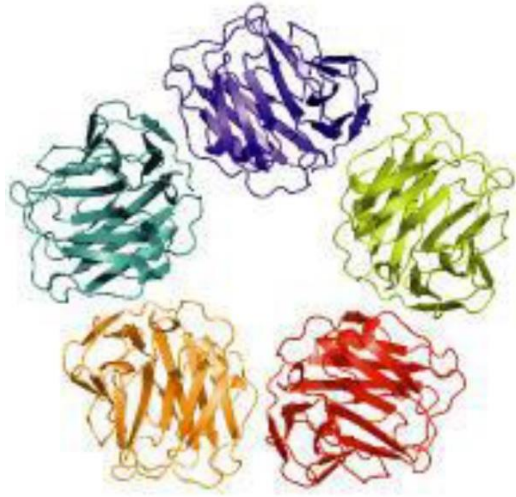
Yaş	Cinsiyet	Ortalama	Standart sapma	Referans aralık
0-12 ay	Erkek	0,594	0,392	0,093-1,280
	Kadın	0,541	0,381	0,110-1,860
12-24 ay	Erkek	0,746	0,484	0,234-1,970
	Kadın	0,628	0,374	0,212-1,610
2-4 yıl	Erkek	1,180	1,084	0,293-4,380
	Kadın	1,050	0,805	0,296-3,330
5-9 yıl	Erkek	1,600	1,550	0,520-5,140
	Kadın	1,350	0,960	0,353-3,540
10-19 yıl	Erkek	1,870	1,260	0,710-4,640
	Kadın	2,110	1,220	0,740-4,650

Eritrosit sedimentasyon hızı, kırmızı kan hücrelerinin değişken viskoz plazmada toplanma ve çökelme eğilimini değerlendirerek plazma viskozitesini ölçer. İnflamatuvar bir reaksiyon sırasında artan fibrinojen, pıhtılaşma proteini ve alfa globülin konsantrasyonlarından etkilenir. Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz reaksiyonu dışında plazma albümin konsantrasyonu, kırmızı kan hücrelerinin boyutu, şekli ve sayısı, immünglobulin sayısı gibi birçok faktörden etkilenir. Ayrıca ESH akut faz reaksiyonuna yavaş cevap oluşturması nedeniyle inflamatuvar bir sürecin başlarında yanlış negatifliklere yol açabilir. İmmünglobulin yanıtı oluşuktan sonra ESH'nin normale gelmesi haftalar ile aylar sürebilir. Anemi, obezite ve kronik

böbrek yetmezliği (KBY) gibi durumlarda ESH yüksek düzeyde tespit edilebilir (75). Eritrosit sedimentasyon hızı çoğu bakteriyel enfeksiyonda yüksek bulunmakta iken komplike olmayan viral enfeksiyonlarda genelde normal veya hafif yüksektir. ESH enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumlarında da yükselmesi sebebiyle bakteriyel enfeksiyonlar için özgül değildir.

2.3.2 C-Reaktif Protein

C-Reaktif protein, santral por etrafında birbirine simetrik şekilde nonkovalan bağlarla bağlanmış, beş adet 23 kilo dalton büyüklüğünde subunitlerden oluşan non-glikozile yapıda bir proteindir (Şekil 2) (76). *S. pneumoniae* bakterisinin hücre duvarına ait C-polisakkariti ile reaksiyon oluşturan protein olarak tanımlanmıştır (77, 78). C-reaktif protein, şiddetli bir enfeksiyon gibi inflamatuvar bir süreçte artan, özgül olmayan, akut faz proteindir. Karaciğer ve yağ hücrelerinden salınır (79). CRP enfeksiyondan 4-6 saat sonra yükselir, her 8 saatte bir iki katına çıkar ve yaklaşık 36-50 saatte zirve değere ulaşır (80). Doku hasarı ve inflamasyon devam ettiği müddetçe CRP düzeyi yüksek kalır ve inflamasyon sonlandıktan sonra 3-7 gün içerisinde normal seviyeye döner. CRP mevsimsel ve diurnal değişiklik göstermez. Açlık ve tokluk ile düzeyleri değişmez (81).

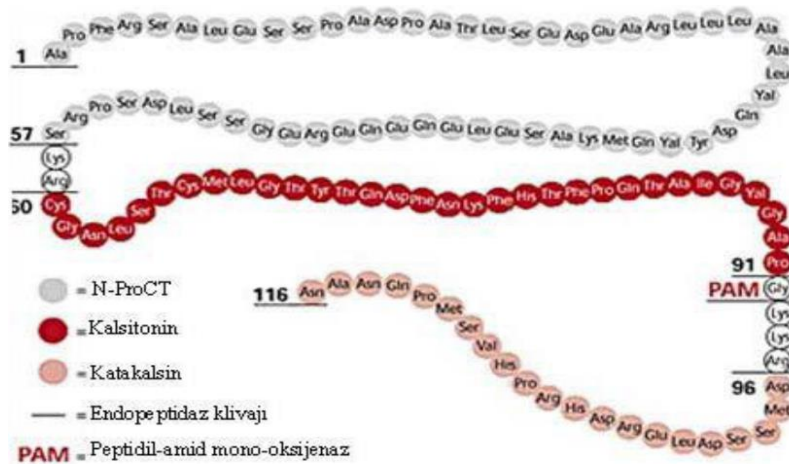


Şekil 2: Beş Adet Subunitten Oluşan C-Reaktif Proteinin Üç Boyutlu Yapısı

Genel olarak akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP seviyesi yüksek olarak tespit edilirken, viral enfeksiyonlarda daha düşük düzeylerde tespit edilmektedir (82). Bakteriyel enfeksiyonu saptamada CRP, beyaz küre sayısı ve ESH'den daha değerlidir (83). Bakteriyel enfeksiyondan daha az yaygın olmasına rağmen, adenovirüs, parainfluenza virüs, influenza, RSV, EBV, HSV ve VZV gibi viral patojenler CRP seviyelerini 20 mg /L'nin üzerine artırabilir (84, 85). Klinik pratikte benzer bulgular gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında, bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmede ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri tek bir ölçüme göre hastalığın seyrini ve tedavi yanıtını belirlemede daha faydalıdır (83, 86). CRP enfeksiyon dışında otoimmün hastalık, yanık, cerrahi, malignite, iskemi ve vaskülit gibi durumlarda da yüksek bulunabilmesi bakteriyel enfeksiyonlar için özgüllüğünü azaltmaktadır.

2.3.3 Prokalsitonin

Prokalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinde üretilen, 116 aminoasitten oluşan ve ağırlığı 13 kilo dalton olan kalsitoninin öncül peptididir (Şekil 3) (87, 88). Kalsitonin ve PCT sentezi 141 aminoasitten oluşan preprokalsitonin translokasyonu ile başlar. Preprokalsitonin hücre içi proteolize uğrayarak 116 aminoasitlik PCT oluşur ve daha sonra PCT endoplazmik retikulumda proteolize uğrayıp 32 aminoasitlik kalsitonin oluşur (89, 90.)



Şekil 3: Prokalsitonin Yapısı

Prokalsitonin düzeyleri 3-4 saatte yükselmeye başlar, 6-8 saatte pik yapar ve yarı ömrü 25-40 saattir ve CRP'ye göre daha hızlı yükselip yarı ömrü daha kısadır (80).

Prokalsitonin referans sınırı sağlıklı kişilerde 0.5 µg/L'nin altındayken, ağır enfeksiyon ve sepsis durumunda 1000 µg/L'ye kadar yükselebilmektedir (91).

Prokalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinde üretildiği belirtilmesine rağmen tiroidektomi uygulanan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyonlar sırasında yüksek PCT seviyeleri saptanması nedeniyle, inflamatuvar nedenli artış gösteren PCT'nin pankreas, karaciğer, akciğer ve bağırsaklarda bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı düşünülmektedir (92, 93).

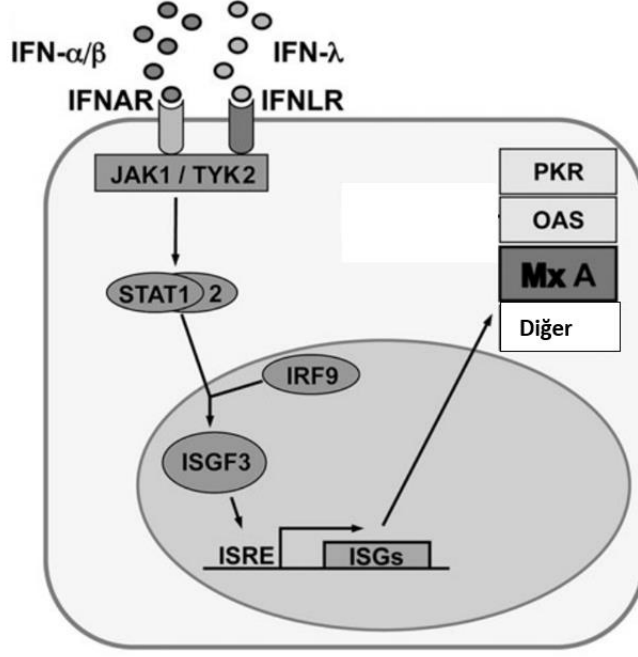
En iyi bilinen akut faz proteinlerinden olan PCT ve CRP karşılaştırıldığında enfeksiyon sırasında PCT CRP'den daha hızlı artar ve hızlı azalır. Prokalsitoninin yarı ömrü CRP'den daha kısa olması nedeniyle enfeksiyon sırasında antibiyotik tedavisine verilen cevabın daha iyi takip edilmesini sağlar. Viral ve otoimmün hastalıklarda PCT de artış olmaz veya minimal artış olurken CRP'de belirgin artış izlenir (90). Yapılan bir meta analiz sonucunda PCT'nin, bakteriyel enfeksiyonların hem inflamasyon durumlarından hem de viral enfeksiyonlardan ayrımında CRP den daha üstün olduğu belirtilmiştir (80).

2.3.4 Myxovirüs Resistance Protein 1

Myxovirüs resistance protein 1 (MxA) 76 kDa ağırlığında, 662 amino asit rezidüsünden oluşan ve çeşitli virüslere karşı interferon aracılı antiviral aktiviteye sahip hücre içi, sitoplazmik bir GTPaz'dır (94). MxA salınımı tip I ve tip III interferonlar tarafından düzenlenir (95). Bazal konsantrasyonu 50 ng/mL'den daha düşük olup, enfeksiyon başlangıcından 1-2 saat sonra hızla yükselir , 16 saatte pik yapar ve yarı ömrü 2-3 gündür (96, 97).

MxA oluşumu tip I veya tip III interferon (IFN) sinyaline bağlıdır. Tip I (α/β) ve tip III (λ) IFN'ler aynı kökenli reseptörlerine (sırasıyla IFNAR ve IFNLR) bağlanır ve JAK/STAT sinyal yolağı aktive olur. STAT1 ve STAT2 dimeri, IFN ile uyarılan genlerin (ISG) promotor bölgesinde IFN düzenleyici faktör 9 (IRF9) ile birleşerek IFN ile uyarılan gen faktörü 3 (ISGF3) kompleksini oluşturur. ISGF3, IFN

ile uyarılan yanıt elemanını (ISRE) tanımayı sağlar. Bilinen antiviral aktiviteye sahip klasik gen ürünleri, protein kinaz R (PKR), oligoadenilat sentetaz (OAS) ve MxA GTPaz oluşur (Şekil 4) (95).



Şekil 4: MxA Oluşum Basamakları

İnterferonlar viral enfeksiyonlara yanıt olarak üretilir ve hedef hücrelerde antiviral yanıt oluşturarak konak savunmasına katkıda bulunurlar. İnterferonların yarı ömürleri kısa olduğu için viral enfeksiyonu olan hastaların serumunda IFN tespit etmek her zaman mümkün değildir. Bu nedenle tip I IFN’ler tarafından indüklenen MxA proteinini, düşük bazal konsantrasyonu ve uzun yarı ömrü nedeniyle viral enfeksiyonları göstermede avantaj sağlayabilir (98).

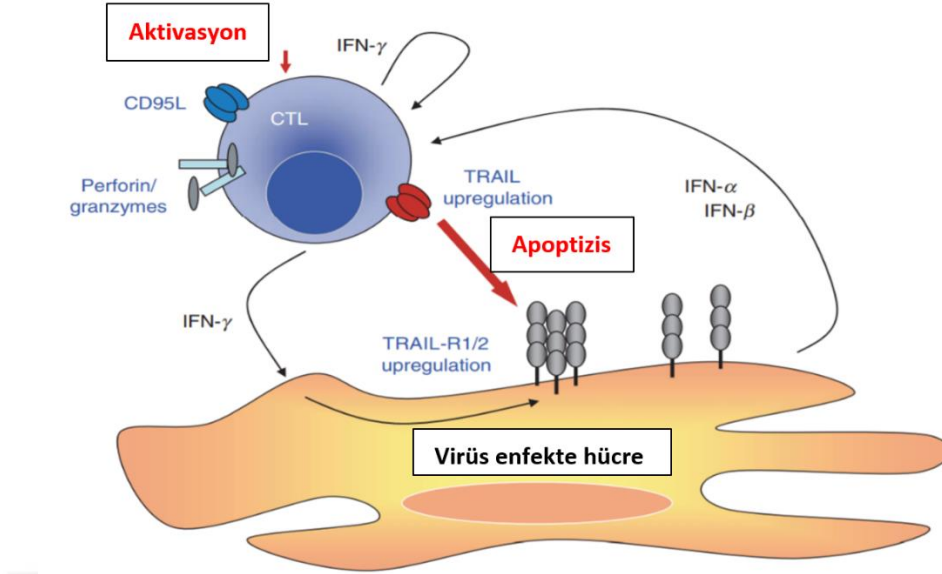
Viral enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek serum MxA seviyeleri görülmesi, MxA proteininin bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu IFN-gama, IL-1, TNF-alfa veya başka biriyle değil, tip I IFN ile indüklendiği gerçeği ile açıklanabileceği belirtilmiştir (99).

2.3.5 TNF ile İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand

TNF ile ilişkili apoptozu indükleyici ligand, enfeksiyon kontrolünde hem doğal hem de adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan TNF süper ailesine ait tip II transmembran proteinidir (100). TNF ile ilişkili apoptozu indükleyici ligand hücre dışı TNF benzeri bir alan, hücre dışı bir sap, bir transmembran sarmalı ve küçük bir sitoplazmik kısımdan oluşur. Sap alanından kırıldıktan sonra TRAIL, 230. pozisyonda diğer iki molekülle etkileşime girebilen çözünür bir molekül haline gelir (100).

TRAIL/TRAIL-reseptör (R) etkileşimleri, bağışıklığın düzenlenmesi fonksiyonlarına sahip olabildiği gibi, aynı zamanda, antiviral ve antitümör mekanizmalarında da rol oynayabilir (101, 102). Antiviral aktiviteyi tip I ve II interferon aracılığı ile gerçekleştirir. Viral enfeksiyonlar enfekte olmuş hücrenin yüzeyinde TRAIL -R1 ve TRAIL -R2'nin upregülasyonuna yol açar. Ayrıca IFN α , IFN β üretilir. Tip I interferonlar aktive CD8 + sitotoksik lenfositler (CTL) tarafından üretilen IFN- γ ile birlikte TRAIL'ın CTL'ler üzerinde upregülasyonuna neden olur ve bu da virüs enfekte hücrenin TRAIL yoluyla öldürülmesini sağlar (Şekil 5) (103).

TNF ile ilişkili apoptozu indükleyici ligand' ın özgül apoptoz reseptörlerine bağlanması, hücrenin kaspazdan bağımsız olarak hücre ölümüne maruz kalmasına izin veren, bir viral savunma mekanizması olarak önemli bir rol oynayan nekroptoz olarak adlandırılan bir başka programlanmış hücre ölümüne yol açabilir (104). TRAIL'in viral hastalıklarda artması, viral enfeksiyonlarla ilişkili programlanmış hücre ölümündeki rolü ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (100, 103). Birçok araştırma, virüs ile enfekte olmamış hücrelerin TRAIL aracılı apoptozla dirençli olduğunu ve viral enfeksiyonlardan sonra duyarlı hale geldiğini göstermektedir (105, 106).



Şekil 5: TRAIL’ın Bağışıklık Sistemindeki Döngüsü

2.3.6 İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein 10

İnterferon-gamma indüklenebilir protein 10 (IP-10), 10 kDa ağırlığında işlevsel olarak bir 'inflamatuvar' kemokin olarak tarif edilen küçük moleküler ağırlıklı bir proteindir. C-X-C inflamatuvar kemokin ligand 10 (CXCL10) olarak da adlandırılır. IP-10 başlangıçta insan U937 hücrelerinde (monositik kökenli), plasenta ve dalaktan IFN γ ile indüklenebilir bir protein olarak tanımlandı (107). İnterferon-gama indüklenebilir protein 10 geni 4. kromozom üzerinde bulunur, 4 ekzon ve 3 intron içerir ve 98 amino asitlik bir proteini kodlar. İnterferon-gama ve lipopolisakkaridaz (LPS) gibi dış uyaranlara yanıt olarak transkripsiyonel olarak düzenlenir. İnterferon-gama indüklenebilir protein 10 reseptör olarak CXCR3’ü kullanır (108). İnterferon-gama indüklenebilir protein 10, CXCR3'e bağlanır ve lökositler, T hücreleri, eozinofiller, monositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler yardımıyla bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve düzenlenmesinde görev alır (107).

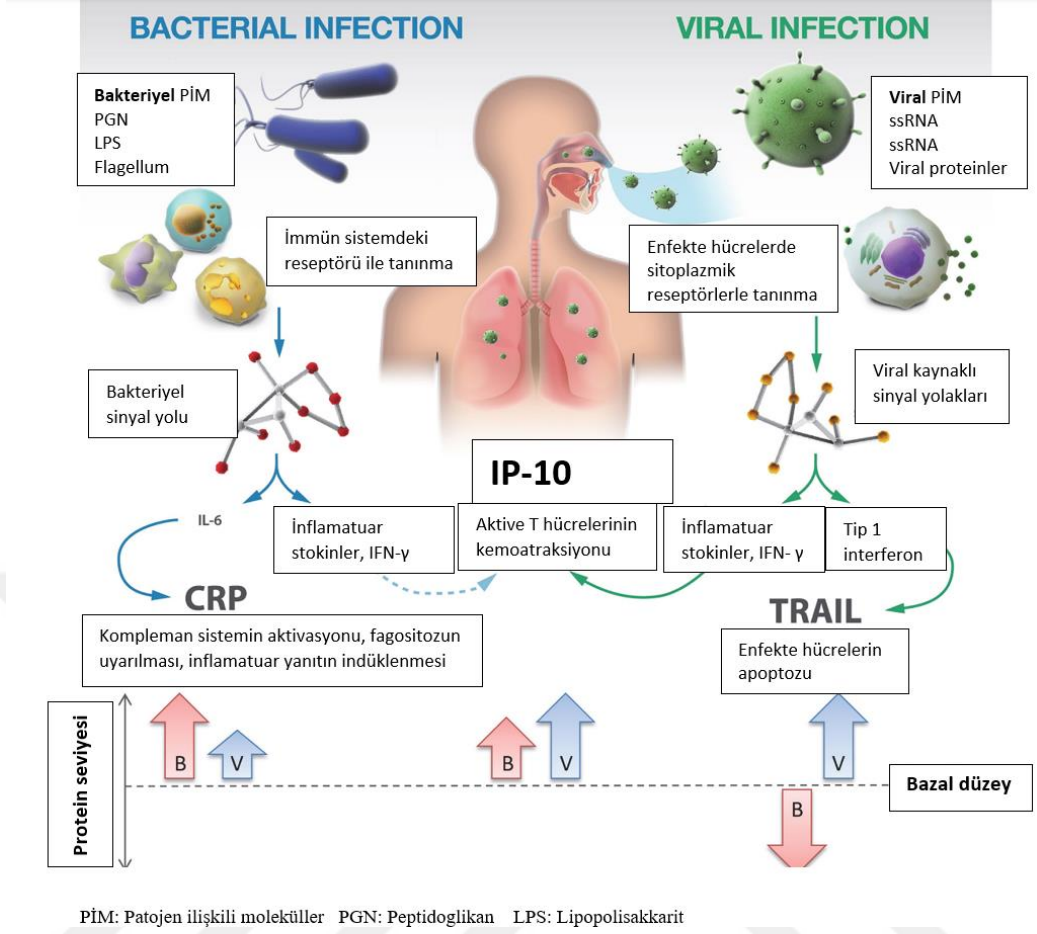
İnterferon-gama indüklenebilir protein 10 anjiyogenez inhibisyonu, hücre kemotaksisi, hücre büyümesi ve proliferasyonunun düzenlenmesi ve apoptozda rol oynar (109). Obezite, insülin direnci, ateroskleroz, paraneoplastik nörolojik bozukluklar ve enfeksiyonlarla ilişkili bir belirteçtir (110, 111).

Virüs, bakteri, mantar ve paraziter enfeksiyonları olan kişilerin vücut sıvılarında yüksek IP-10 seviyeleri gözlenmesi nedeniyle, IP-10’un bu hastalıkların

patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İnterferon-gama indüklenabilir protein 10'un rhinovirüs, RSV, koronavirüs, koksaki virüsü, insan yetmezlik virüsü (HIV), hepatit virüsü B ve C enfeksiyonlarında rol oynadığı gösterilmiştir. Antiretroviral tedavi alan HIV hastalarında IP-10 ve CXCR3 etkileşiminin bozulması nedeniyle plazma IP-10 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (112).

İnterferon-gama indüklenabilir protein 10'un, inflamatuvar T hücrelerinin mukoza ve iltihaplı dışeti dokularına alınmasıyla *H. pylori*, Mikoplazma ve periodontitis enfeksiyonlarında rol oynadığı gösterilmiştir. CXCL10 seviyelerinin yükselmesi, tifüs enfeksiyonuna erken bir konakçı yanıtı ve Lejyoner hastalığı ve tüberkülozun (TB) şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *M. pneumoniae* pnömonisinde antimikrobiyal tedavi sonrası IP-10 seviyesinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (112, 113).

Prospektif, tek merkezli yapılan bir çalışmada IP-10'un viral ve bakteriyel protein ilişkili moleküller etkisiyle uyarılıp, inflamatuvar sitokinler ve IFN γ vasıtasıyla T hücrelerinin kemo-atraksiyonunu sağladığı ve viral enfeksiyonlarda daha belirgin olmak üzere viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda da arttığı belirtilmiştir. TNF ile ilişkili apoptozu indükleyici ligand ise tip I interferonlar aracılığıyla enfekte hücrelerin apoptozunu sağladığı ve viral enfeksiyonlarda arttığı belirtilmiştir (Şekil 6) (114).



Şekil 6: TRAIL, IP-10 ve CRP'nin Farklı Sinyal Yolakları ile Bakteriyel ve Viral Enfeksiyonlardaki Verdikleri Cevaplar

Viral ve bakteriyel ASYE ayrımında etkili olabileceği düşünülen farklı birçok belirteç ile çalışmalar yapılmaktadır.

Lipopolisakarit (LPS) endotoksin; gram-negatif bakterilerin hücre duvarının ana bir bileşenini oluşturur. Pnömonili çocuklarda serum LPS seviyelerinin, gram negatif bakterilerin neden olduğu pnömonili hastalarda kontrollere göre önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (115).

Wang ve ark. TKP'li erişkin hastalarda (61 hasta) ve sağlıklı bir grupta (60 kişi) glikoprotein kitinaz 3-benzeri protein 1'in (YKL-40 veya CHI3L1) plazma seviyesini incelemiştir. Pnömonili hastalarda kontrollere göre daha yüksek plazma YKL-40 seviyesi tespit edilmiş ve tedaviden sonra YKL-40 seviyesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, plazma YKL-40 seviyesinin TKP'de prognostik bir serolojik belirteç olabileceği belirtilmiştir (116).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Polikliniği ve Çocuk Acil Servisine Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran toplum kökenli ASYE tanısı ile çocuk servislerine yatırılan, bir ay-18 yaş arası, immün yetmezliği, malignitesi, altta yatan hastalığı, bilinen kronik hastalığı, malnütrisyonu ve obezitesi olmayan, son bir ay içerisinde antibiyotik ve antiviral tedavi almayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma prospektif tek merkezli bir çalışmadır.

Pnömoni tanısı anamnez, fizik muayene bulguları ve/veya radyolojik bulgular ile konuldu. Pnömoni tanısında DSÖ'nün yaşa göre belirlediği takipne ölçütleri kullanıldı (Tablo 7). Pnömoni şiddetinin belirlenmesinde solunum sıkıntısı bulguları, beslenme durumu ve siyanoz gibi bulgulardan faydalanıldı.

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetleri, yaşları, başvuru tarihleri, şikayetleri, şikayetlerinin süresi kaydedildi. Hastaların fizik muayenesi yapılarak boy ve kilo persentil değerleri, vital bulguları, parmak ucu oksijen saturasyonu, siyanoz varlığı, göğüs duvarındaki çekilmeleri, burun kanadı solunumu, akciğer dinleme bulguları ve diğer fizik muayene bulguları hasta izlem formuna kaydedildi. Hasta izlem formu Ek-5'te gösterildi. Hasta izlem formunun tamamlanmasından sonra katılımcılardan hemogram, periferik yayma, biyokimya, ESH, CRP, prokalsitonin ve kan kültürü için venöz kan örneği alınırken TRAIL, IP-10 ve MxA protein belirteçleri için ek olarak bir hemogram tüpü içerisine de kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri bekletilmeden hastanemiz çocuk acil servis ve enfeksiyon servisinde kullanılan Nüve NF 200 marka santrifuj cihazlarında 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazma örnekleri eppendorf tüpleri içerisinde -80 °C'de çalışılacak güne kadar muhafaza edildi.

Uygun görülen hastalardan *M. pneumonia* ve *C. pneumonia* serolojisi için kan örneği alındı. Servise yatırılan hastalardan multipleks gerçek zamanlı PZR testi için nazofarengeal sürüntü örneği alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara hastaneye yatış öncesi arka-ön akciğer grafisi çekildi. Tüm grafiler hastaların klinik özelliklerini bilmeyen bir radyolog

tarafından raporlandı. Radyolojik bulgular interstisyel infiltrasyon, konsolidasyon, atelektazi, hava bronkogramı, plevral efüzyon, pnömosel, alveolar infiltrasyon, havalanma artışı, lineer atelektazi olarak sınıflandırıldı. Tespit edilen radyolojik bulgular hasta izlem formuna kaydedildi.

Arka-ön akciğer grafisinde plevral efüzyon varlığı düşünülen hastalara toraks USG yapıldı. Toraks USG’de > 1 cm sıvı varlığında tanısal torasentez yapılarak pH, glukoz, Gram yayma, kültür ve *S. pneumoniae*, *H. influenzae* PZR testi için plevral sıvı örneği alındı.

Hastalar öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre bakteriyel (28 hasta) ve viral ASYE (28 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak ise iki hafta boyunca enfeksiyon bulgusu olmayan, bilinen kronik rahatsızlığı, immün yetmezlik, malignitesi olmayan 28 çocuk çalışmaya dahil edildi.

Bakteriyel ASYE grubuna;

- Öyküde akut başlangıç ve yüksek ateş olması,
- Fizik muayenede tutulan lobda ral, tuber sufl, solunum seslerinde azalma/alınamama gibi dinleme bulgularından bir veya birkaçının olması,
- Laboratuvar testlerinde
 - CRP, prokalsitonin, beyaz küre yüksekliği (periferik yaymada sola kayma) bulgularından bir veya birkaçı olan,
 - Örnek alınabilen hastaların plevral sıvı örneğinin eksüda ile uyumlu olan, plevral kültürde bakteriyel etken üreyen veya *S. pneumonia* PZR pozitifliği bulgularından bir veya birkaçı olan,
- Akciğer görüntüleme yöntemlerinde (arka-ön akciğer grafisi, akciğer bilgisayarlı tomografi, toraks ultrasonografi); lobar konsolidasyon, alveolar infiltrasyon, plevral efüzyon, plevral ampiyem, pnömosel, apse bulgularından bir veya birkaçı olan hastalar seçildi (13, 117).

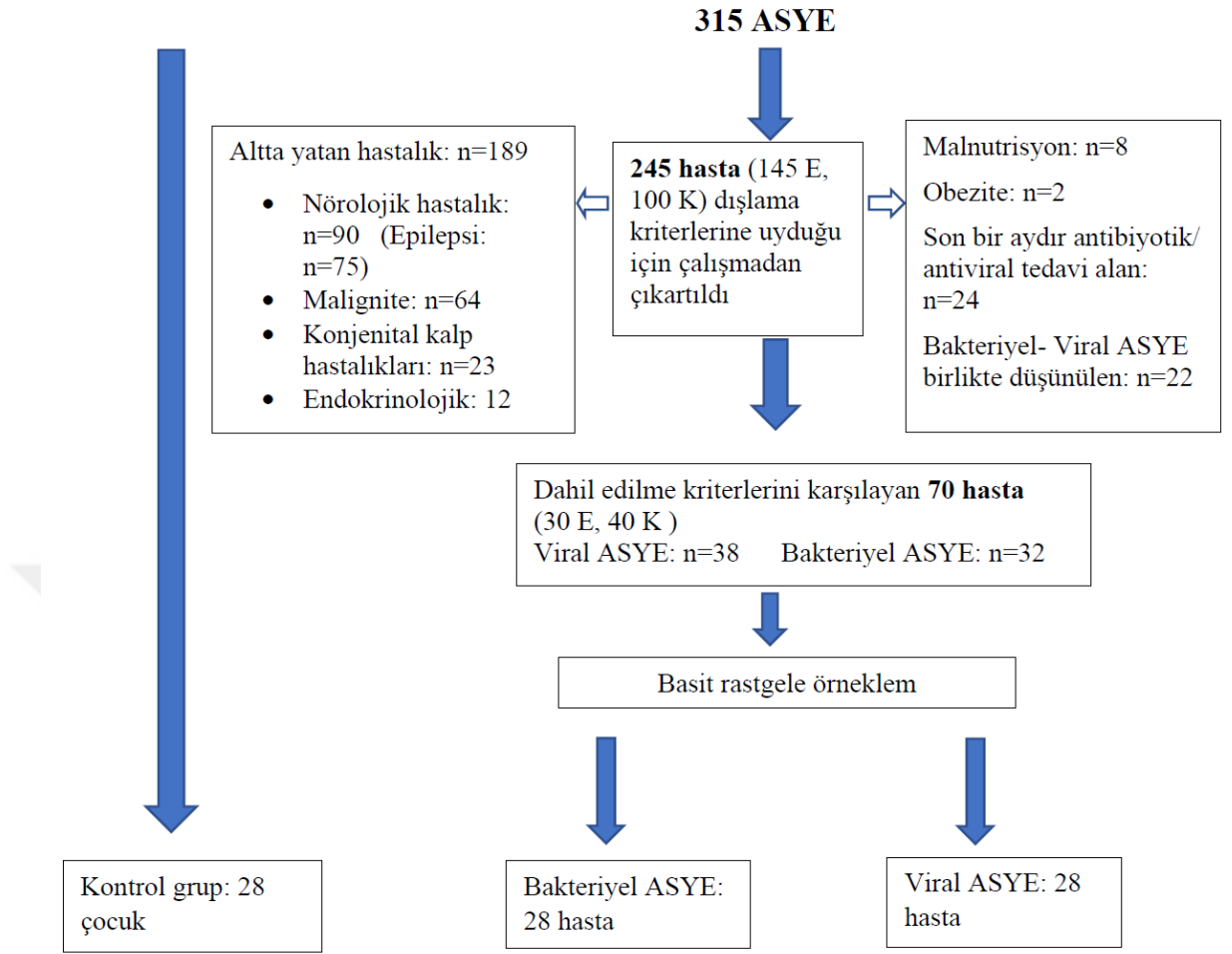
Viral ASYE grubuna;

- Öyküde prodromal bulguları (burun akıntısı, hapşırık) olan, yavaş başlangıçlı,

- Fizik muayenede ekspiryumda uzama, ronkus, wheezing, bilateral yaygın ral dinleme bulgularından bir veya birkaçı olan,
- Laboratuvar testlerinde beyaz küre normal veya hafif yüksek (periferik yaymada lenfosit hakimiyeti)
- Arka-ön akciğer grafisinde bilateral, alveolar infiltrasyon, havalanma artışı, fissürit, atelektazi bulgularından bir veya birkaçı olan,
- Nazofarengeal sürüntü örneklerinde multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemi ile solunum yolu virüslerinden bir veya birkaçı tespit edilen hastalar seçildi.

Bakteriyel ve viral enfeksiyon birlikte olduğu düşünülen hastalar çalışma grubundan çıkartıldı.

Ocak 2019– Ocak 2020 tarihleri arasında toplum kökenli ASYE tanısı ile çocuk servislerine 175 erkek, 140 kız hasta olmak üzere toplam 315 hastanın yatışı gerçekleştirildi. Bu hastalardan immün yetmezliği, malignitesi, altta yatan hastalığı, bilinen kronik hastalığı, malnütrisyonu ve obezitesi olan, son bir ay içerisinde antibiyotik ve antiviral tedavi alan, bakteriyel ve viral ASYE birlikte olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Mevcut dahil edilme kriterlerine göre bakteriyel ASYE grubunda 32 hasta, viral ASYE grubunda 38 hastanın çalışmaya uygun olduğu görülmüştür. Basit rastgele örneklem yöntemi kullanılarak bakteriyel ASYE grubu 28 hasta, viral ASYE grubu 28 hasta olacak şekilde çalışma grubu belirlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7: Çalışma Grubu Akış Şeması

3.1 Laboratuvar Yöntemleri

Tam kan sayımı için 1-2 ml EDTA'lı tüpe alınan kan Beckman Coulter (LH-750) makinesinde çalışıldı.

C-reaktif protein düzeyi ölçümü Nephelometer 100 cihazı (Dade Behring Marburg- Germany) kullanılarak, immünoelometrik metot ile çalışıldı. CRP düzeyinin <5,0 mg/L olması normal kabul edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı için içerisinde %3,8'lik sodyum sitrattan 0,2 ml bulunan plastik bir tüpe 0,8 ml venöz kan eklendi ve karıştırılarak, 2,5 mm çapında 150 mm boyundaki cam sedimentasyon pipetine çekildi. Altmışını dakikadaki çökme düzeyleri işaretli kısımdan okunarak çökme hızı saptandı.

Kan kültürü için 3 ml kan peds plus/F hemokültür şişelerine inoküle edildi ve BACTEC (9240 Becton-Dickinson, USA) otomatize kan kültür sistemine

yerleştirildi. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik hassasiyet testleri VITEK 2, Biomerieux, France otomatize sistemde MIC/ID panelleri kullanılarak yapıldı.

Prokalsitonin düzeyi immünoluminometrik yöntemle tespit edildi ve 0.5 ng/ml altındaki değerler normal olarak kabul edildi.

3.1.1 İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein 10 (IP-10/ CXCL10) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IP-10/CXCL10 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H0050, Lot: W6ARD4L2RU, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

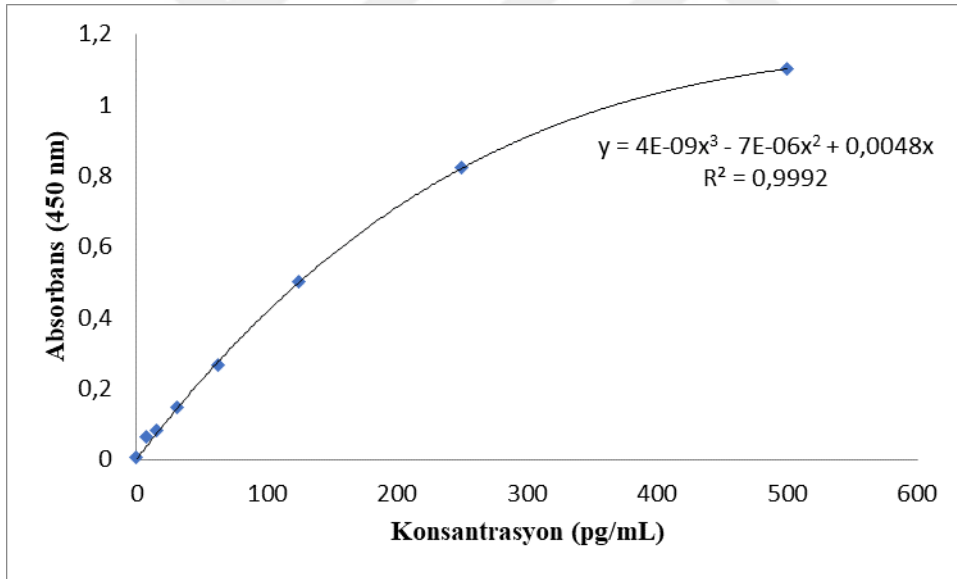
Örneklerin ELISA pleytine aktarılması ve ölçüme hazırlanması:

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- IP-10/CXCL10 standartları ve kontrolleri kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Numunelerden 100 µL alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcı üzerinde 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleytin içindeki sıvı uzaklaştırılıp her bir kuyucuğa 100 µL Biotinylated Detection Antibody çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm:

- Her bir kuyucuğa renklendirme için 90 µL substrat reaktifi eklendi. 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi. IP-10/ CXCL10 Standart Grafiği Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8: IP-10/ CXCL10 Standart Grafiği

3.1.1 İnsan Plazma TNF ile İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand (TRAIL) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında TRAIL seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H1593, Lot: KHX3XVLCAQ, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi.

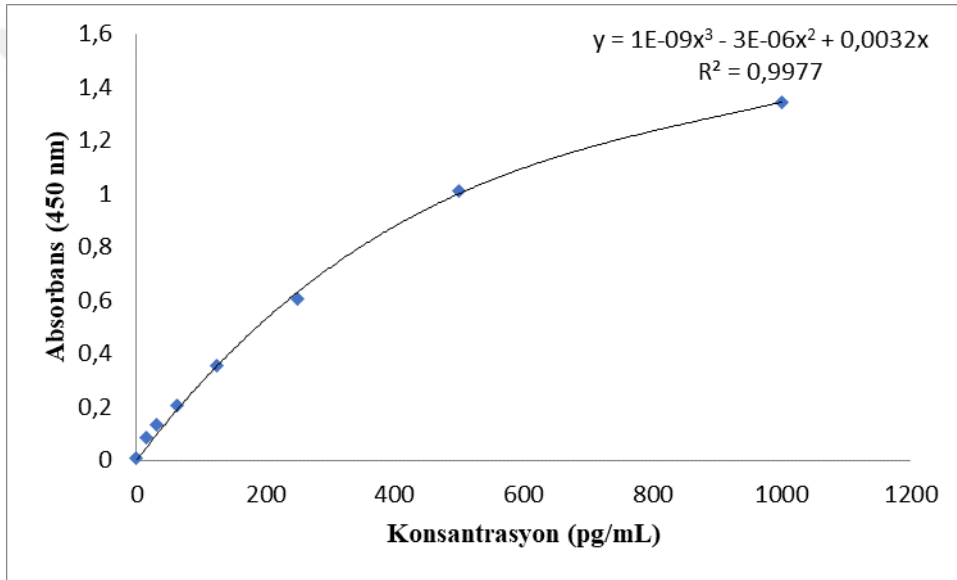
Örneklerin ELISA pleytine aktarılması ve ölçüme hazırlanması:

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- TRAIL standartları ve kontrolleri kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Numunelerden 100 µL alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcı üzerinde 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleytin içindeki sıvı uzaklaştırılıp her bir kuyucuğa 100 µL Biotinylated Detection Antibody çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm:

- Her bir kuyucuğa renklendirme için 90 µL substrat reaktifi eklendi. 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbensları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi. TRAIL standart grafiği Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9: TRAIL Standart Grafiği

3.1.2 İnsan Plazma Myxovirüs Resistance Protein 1 Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında MxA seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kiti (LSBio, Ref No: LS-F7459, Lot: 174211, Seattle, Washington, ABD) kullanılarak belirlendi.

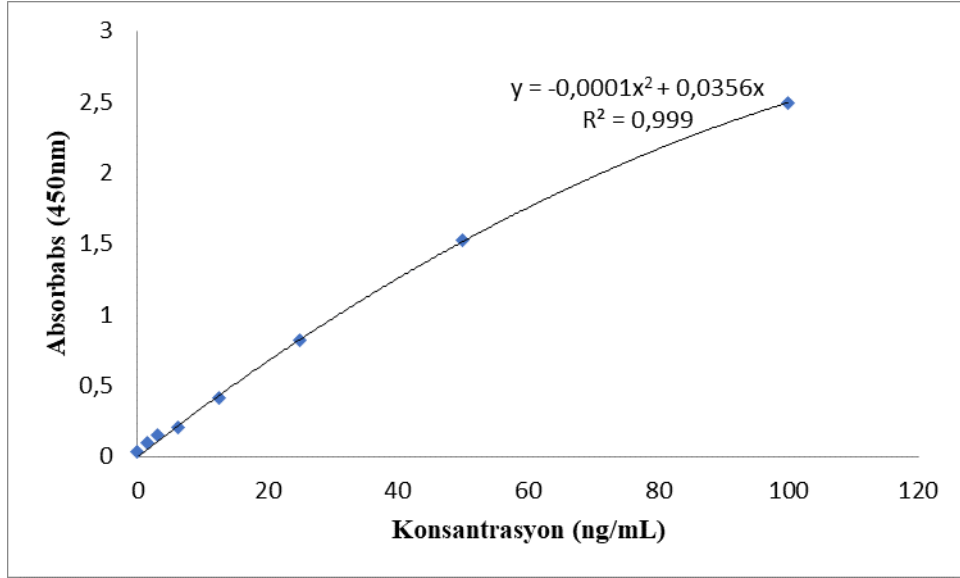
Örneklerin ELISA pleytine aktarılması ve ölçüme hazırlanması:

- -80 °C’deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.

- MxA standartları ve kontrolleri kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 100 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- Numunelerden 100 µL alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcı üzerinde 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleytin içindeki sıvı uzaklaştırılıp her bir kuyucuğa 100 µL Detection Reagent A çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı.
- Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µL Detection Reagent B çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

Numunelerin renklendirilmesi ve ölçüm:

- Her bir kuyucuğa renklendirme için 90 µL TMB substrat reaktifi eklendi. 37°C'de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbensları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. MxA standart grafiği Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10: MxA Standart Grafiği

3.1.3 Nazofarinks Sürüntü Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

Nazofarinks sürüntü örneği alınırken eküvyon burun yolu ile posterior nazofarinkse ilerletildi. Sekresyonları absorbe etmesi için eküvyon 5 saniye döndürülerek yerinde tutulup nazofarinksten çıkarılıp ve transport besiyerine yerleştirildi. Transport besiyerleri iki saat içerisinde laboratuvara ulaştırıldı.

Örneklerde solunum patojenleri influenza virüs A (H1N1), influenza virüs B, rhinovirüs, coronavirüs NL63, 229E, OC43, HKU1, parainfluenza virüs 1,2,3,4, human metapneumovirüs A/B, bocavirüs, *M. pneumoniae*, RSV, adenovirüs, enterovirüs, parechovirüs, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenza* varlığı ticari bir sendromik panel kiti kullanılarak multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemiyle araştırıldı. Nükleik asitlerin izolasyonu, manyetik boncuklar kullanılarak otomatik izolasyon robotu ve kitleri (EZ1 Advanced XL, Qiagen, Almanya) ile gerçekleştirildi. Hedef nükleik asitlerin amplifiye edilerek saptanması için multipleks gerçek zamanlı PZR cihazında (Rotor-Gene Q, Qiagen, Almanya), “FTD respiratory pathogens 21 plus” (Fast-track Diagnostics, Malta) multipleks gerçek zamanlı PZR kiti kullanıldı.

3.2 Araştırmanın Örneklemi

Örneklem büyüklüğünü hesaplamada Open Epi programı kullanılmıştır. Literatur taraması sonucu viral ve bakteriyel gruplar arasındaki MxA, TRAIL ve IP-10 ortalama değerleri ve standart sapma değerlerinden yararlanılmıştır (118). Hesaplanan örneklem büyüklüğü güç 80, güven aralığı %95 ve karşılaştırılan gruplar arasındaki oran bir kabul edilerek 28 hasta viral ASYE, 28 hasta bakteriyel ASYE ve 28 çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ve MedCalc programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Sayısal değişkenler için normal dağılım gösteren veriler; aritmetik ortalama (ort), standart sapma (SS) değerleri ile, normal dağılım göstermeyen veriler; medyan(ortanca), minimum (min), maksimum (maks) değerleri ile verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntem (Shapiro -Wilk testi) kullanılarak incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Viral ASYE ve bakteriyel ASYE grupları arasında normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t Testi, normal dağılıma uymayan diğer verilerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

TRAIL ve IP-10 değişkenlerinin normal dağılım gösterdiği belirlendiğinden, bu parametreler viral ASYE, bakteriyel ASYE ve kontrol grupları arasında Welch ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Tamhane T2 testi kullanılarak yapıldı. BK, ANS, lenfosit, monosit, sedim, CRP, PCT, NLO, NMO, LMO değişkenlerinin normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bu parametreler viral, bakteriyel, kontrol grupları arasında Kruskal-Wallis varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar Dunn-Benforroni testi kullanılarak yapıldı. Viral ASYE ve bakteriyel ASYE'yi tahmin etmede MxA, TRAIL, IP-10, CRP, BK, NLO, NMO, PCT, sedimentasyon serum düzeylerinin doğruluğunu karşılaştırmak için ROC analizi kullanıldı. Bu belirteçler için ROC eğrilerinin altındaki alan (EAA) hesaplandı ve EAA'ları

karşılaştırmak için DeLong ve ark.'nın yöntemi kullanıldı (119). En iyi kesme değerlerini tahmin etmek için Youden J indeksi kullanılmıştır. En iyi kesme değerleri için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NND) ve eğri altındaki alan %95 güven aralıklarıyla hesaplandı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.4 Etik Kurul Onayı ve İzinler

Araştırmanın etik kurul onayı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır (2018 /320).

Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılara ve ebeveynlere araştırmanın amacı ve yöntemi ayrıntılı şekilde anlatıldı ve kabul eden katılımcı ve ebeveynlere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” imzalatılarak yazılı onamları alındı. Onamlar 2 nüsha halinde düzenlenip biri ebeveynlere verilmiş, diğer nüsha ise araştırmacıda kalmıştır.

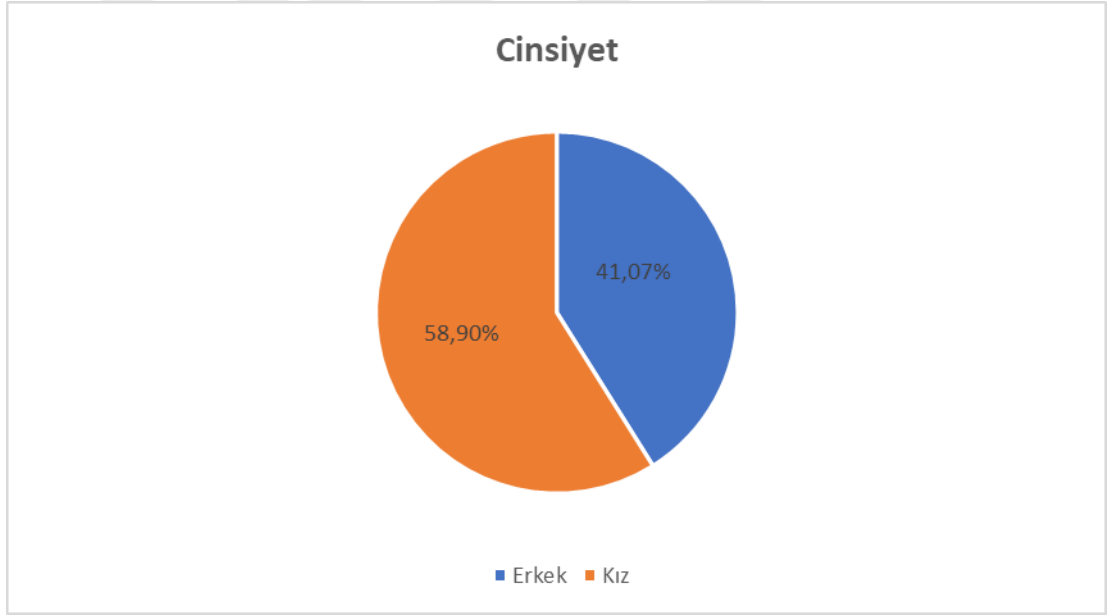
Ebeveynlerden onamların alınmasından sonra araştırma yürütücü tarafından katılımcıların anamnezi alınıp ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra, hasta izlem formuna bilgiler kaydedilmiştir (Ek-5 hasta izlem formu).

3.5 Araştırmanın Maliyeti

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. TTU-2019-8132 numaralı BAP06 Lisansüstü Tez Projesi 14999, 46 TL'lik bütçesi ile kabul edilerek araştırmanın maliyeti karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Ocak 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında toplum kökenli ASYE tanısı ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerine yatırılı gerçekleştirilen 75 erkek, 140 kız hasta olmak üzere toplam 315 hasta çalışmamızın evrenini oluşturmaktadır. Dışlanma ve dahil edilme kriterlerini karşılayan viral ASYE grubunda 28 hasta, bakteriyel ASYE grubunda 28 hasta ve kontrol grubunda 28 çocuk ile çalışmamız yürütülmüştür. Alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan olgularımızın 23'ü (%41,07) erkek, 33'ü (%58,9) kız çocuklardan oluşmaktadır (Şekil 11). Viral ASYE grubunda %50 (n=14) kız ve %50 (n=14) erkek hasta ve bakteriyel ASYE grubunda %67 (n=19) kız hasta ve %33 (n=9) erkek mevcut idi. Viral ve bakteriyel ASYE hastaları arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,277$).



Şekil 11: Viral ASYE, Bakteriyel ASYE ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet Dağılımı

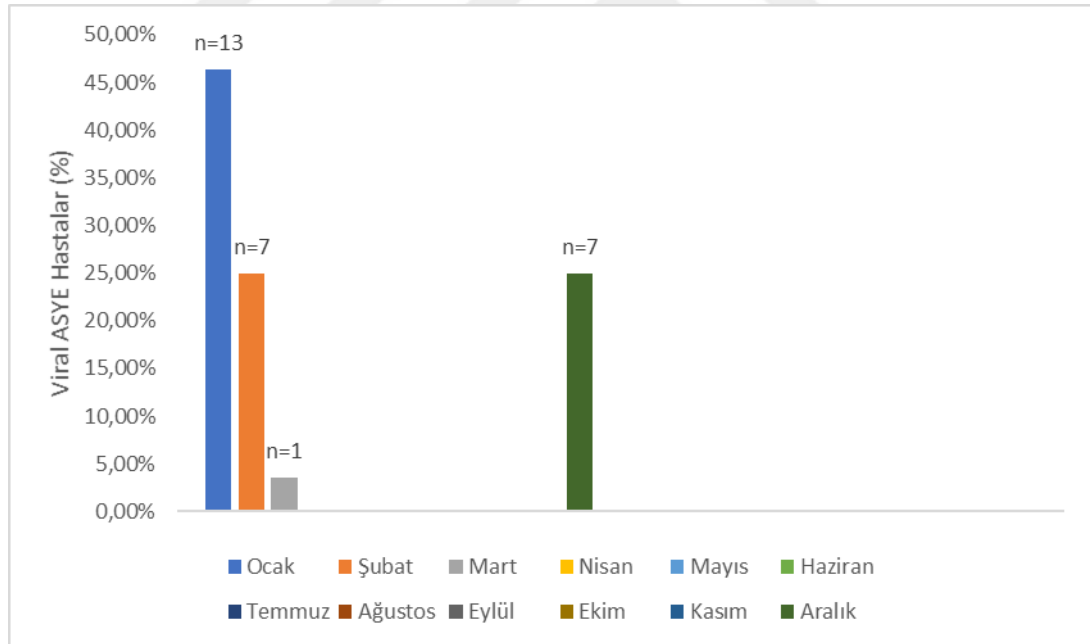
Viral ASYE grubunun ortalanca yaş değeri 4,92 (min:0,08-maks:4,5) ay, bakteriyel ASYE grubunun ortalanca yaş değeri 64,2 (min:1,2-maks:15,9) ay ve kontrol grubunun ortalanca yaş değeri 63,26 (min:0,16-maks:16,5) ay idi (Tablo 17). Viral ASYE grubunun yaş ortalaması bakteriyel ASYE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,001$).

Tablo 17: Viral ASYE, Bakteriyel ASYE ve Kontrol Gruplarında Yaş (ay) Düzeyleri

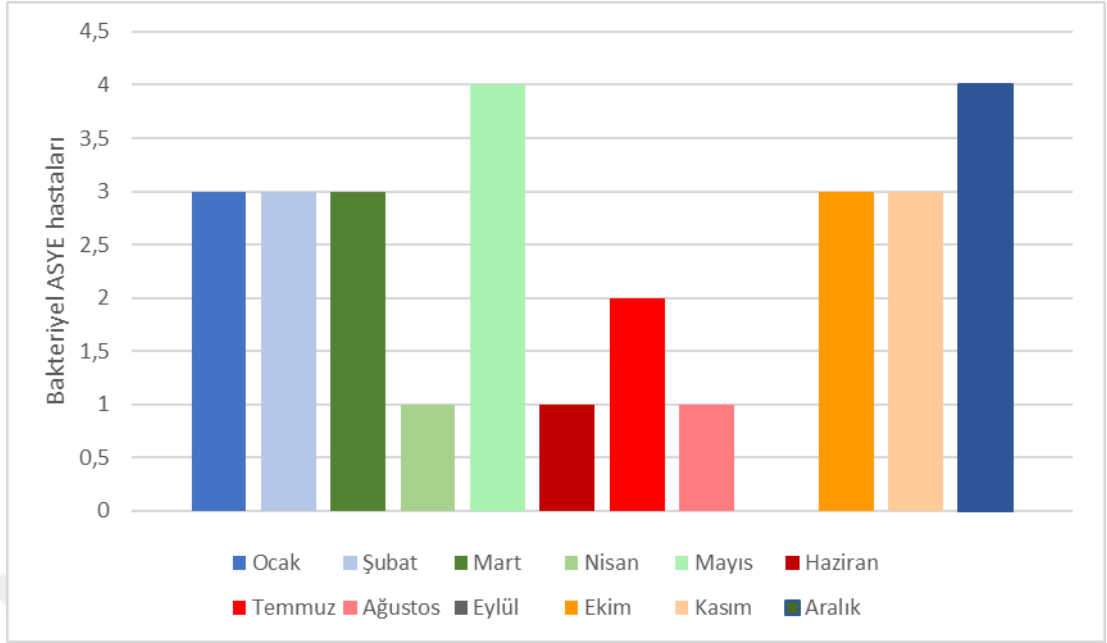
	Ortanca	Min- Maks	p değeri
Viral ASYE yaş düzeyi (ay)	4,92	0,08-4,5	p <0, 001*
Bakteriyel ASYE yaş düzeyi (ay)	64,20	1,2-15,9	
Kontrol grubu yaş düzeyi (ay)	63,26	0,16-16,5	

*Yaş ortalamalarının Dunn-benforroni test ikili grup karşılaştırmalarında; viral- bakteriyel $p < 0,001$, viral- kontrol $p < 0,001$, kontrol- bakteriyel $p = 0,777$ olarak saptanmıştır.

Viral ASYE grubunun aylara göre dağılımı değerlendirildiğinde ocak ayında 13 (%46,4) hasta, şubat ayında 7 (%25,0) hasta, mart ayında 1 (%3,6) hasta ve aralık ayında 7 (%25,0) hasta olduğu görüldü (Şekil 12). Bakteriyel ASYE grubunda ise ocak ayında 3 hasta, şubat ayında 3 hasta, mart ayında 3 hasta, nisan ayında 1 hasta, mayıs ayında 4 hasta, haziran ayında 1 hasta, temmuz ayında 2 hasta, ağustos ayında 1 hasta, ekim ayında 3 hasta, kasım ayında 3 hasta, aralık ayında 4 hasta olduğu görüldü (Şekil 13).

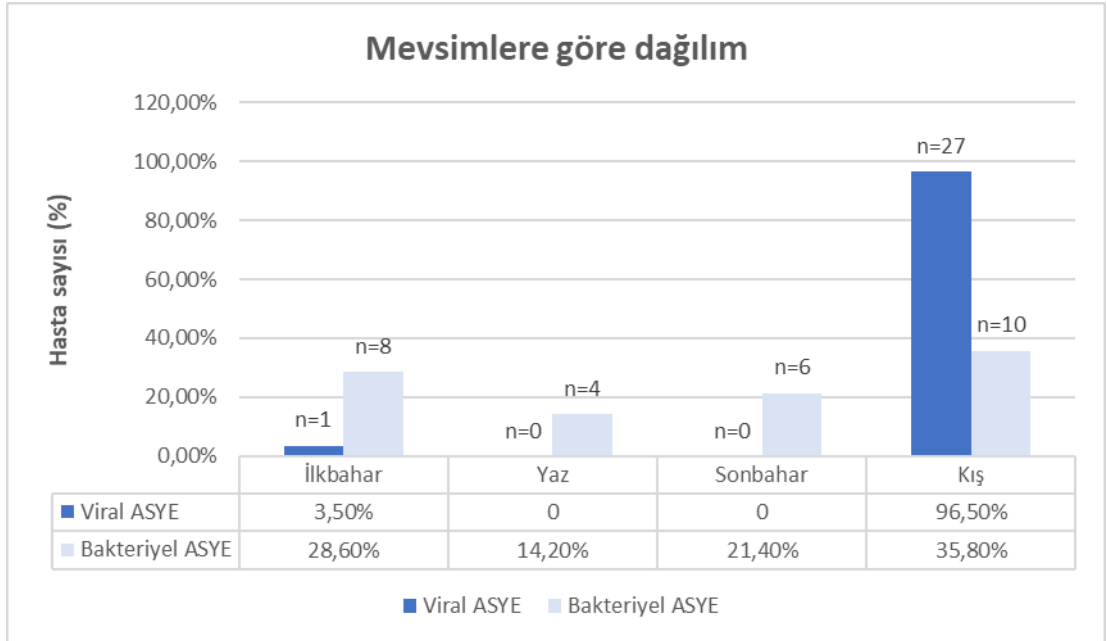


Şekil 12: Viral ASYE Olgularının Aylara Göre Dağılımı



Şekil 13: Bakteriyel ASYE Olgularının Aylara Göre Dağılımı

Olguların mevsimlere göre dağılımı incelendiği zaman viral ASYE grubunun tamamına yakını kış mevsiminde olduğu görüldü. Bakteriyel ASYE grubunun çoğunluğu kış mevsiminde görülmesine rağmen ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde de görüldüğü tespit edildi (Şekil 14).



Şekil 14: Olguların Mevsimlere Göre Dağılımı

Çalışma grubumuzdaki hastalar etkenler yönünden incelendiği zaman viral ASYE grubunun tamamında etken tespit edilirken, bakteriyel ASYE grubunda 15 hastada (%53,5) olmak üzere çalışmamızda %76,7 oranında etken tespit edilmiştir.

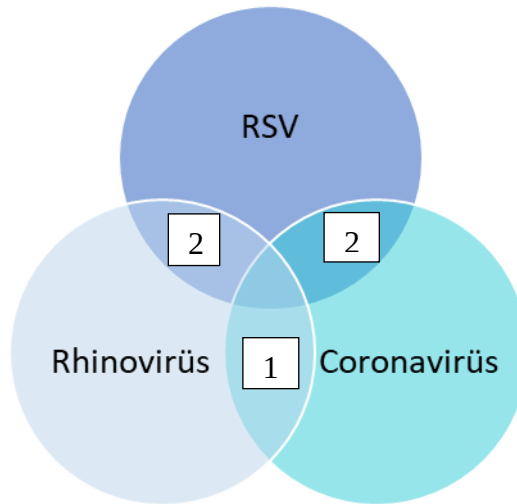
Viral ASYE etkenlerinin tamamı nazofarengeal sürüntü örneklerinde multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemi ile tespit edildi. Nazofarengeal sürüntü örneklerinden tespit edilen viral etkenler sıklık sırasına göre 20 hastada (%71,4) RSV, 7 hastada (%25) rhinovirüs, 3 hastada (%10,7) coronavirüs, 2 hastada (%7,1) hMPV ve 2 hastada (%7,1) İnfluenza A (inf A) idi (Tablo 18).

Tablo 18: Viral ASYE Etkenlerin Sayısal Dağılımı (n=28)

Saptanan etken	RSV	Rhinovirüs	Coronavirüs	hMPV	İnf A	Koenfeksiyon
n	20	7	3	2	2	5
%*	71,4	25,0	10,7	7,1	7,1	17,8

*Sütun yüzdesi verilmiştir, aynı anda birden fazla seçenek söz konusu olabilir

Viral ASYE etkeni saptanan 28 hastanın 5'inde birden fazla etken saptanmış olup en sık birliktelik RSV+rhinovirüs (n=2 %40,0) ve RSV+coronavirüs (n=2, %40,0) olarak tespit edildi. Rhinovirüs ve coronavirüs birlikteliği ise 1 (%20,0) hastada tespit edildi (Şekil15).



Şekil 15: Viral ASYE Olgularında Koenfekte Viral Etkenlerin Sayısal Dağılımı

Bakteriyel ASYE grubunda 15 (%53,5) hastada etken tespit edilmiş olup, 3 hastada *M. pneumoniae* seroloji pozitifliği, 2 hastada *C. pneumoniae* seroloji

pozitifliği, 1 hastada nazofaringeal sürüntü örneğinde *S. aureus* PZR pozitifliği, 6 hastada pleural sıvı örneğinde *S. pneumoniae* PZR pozitifliği ve 3 hastada pleural kültürde etken tespit edilmiştir (Tablo 19). Plevral kültür için örnek gönderilen 13 hastanın 2'sinde *S. pneumoniae* ve 1'inde *Streptococcus constellatus* olmak üzere %23 oranında etken tespit edildi.

Tablo 19: Bakteriyel ASYE Olgularında Etkenlerin Sayısal Dağılımı (n=28)

		n	%*
Bakteriyel Etken	Yok	13	46,5
	Var	15	53,5
	<i>S.pneumoniae</i> PZR (Plevra sıvı)	6	53,4
	<i>S.pneumoniae</i> (Plevra kültür)	2	
	<i>M.pneumoniae</i> seroloji +	3	20,0
	<i>C.pneumoniae</i> seroloji +	2	13,4
	<i>S.constellatus</i> (Plevra kültür)	1	6,6
	<i>S.aureus</i> PZR (Nazofaringeal sürüntü)	1	6,6

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

Toplum kökenli ASYE nedeniyle servislere yatışı gerçekleştirilen hastalardan 51 hasta (%91,1) öksürük, 44 hasta (%78,6) ateş, 22 hasta (%39,3) solunum sıkıntısı, 20 hasta (%35,7) beslenememe, 16 hasta (%28,6) burun akıntısı, 10 hasta (%17,9) bulantı-kusma, 7 hasta (%12,5) balgam, 6 hasta (%10,7) karın ağrısı ve 6 hasta (%10,7) göğüs ağrısı şikâyeti ile hastaneye başvurdu (Tablo 20).

Tablo 20: Viral ve Bakteriyel ASYE Hastalarının Hastaneye Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı (n=56)

Var Olan Şikâyet	n	%*
Öksürük	51	91,1
Ateş	44	78,6
Solunum sıkıntısı	22	39,3
Beslenememe	20	35,7
Burun akıntısı	16	28,6
Bulantı-kusma	10	17,9
Balgam	7	12,5
Karın ağrısı	6	10,7
Göğüs ağrısı	6	10,7

*Satır yüzdesi verilmiştir, aynı anda birden fazla seçenek olabilir

Toplum kökenli viral ASYE ve bakteriyel ASYE grupları arasında öksürük, ateş, solunum sıkıntısı, bulantı-kusma ve balgam şikâyetleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 20). (Sırasıyla $p= 0,352$; $p=0,329$; $p=0,780$; $p=0,727$; $p=1,000$)

Viral ASYE grupta burun akıntısı ve beslenememe şikâyeti, bakteriyel ASYE grupta ise göğüs ağrısı ve karın ağrısı şikâyeti istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 21), (Sırasıyla $p< 0,001$; $p=0,002$; $p=0,031$; $p=0,031$).

Tablo 21: Viral ASYE Hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Başvuru Şikâyetlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Şikâyet		Viral (n=28)		Bakteriyel (n=28)		p değeri
		n	%*	n	%*	
Öksürük	Var	27	96,4	24	85,7	0,352
	Yok	1	3,6	4	14,3	
Ateş	Var	20	71,4	24	85,7	0,329
	Yok	8	28,6	4	14,3	
Solunum sıkıntısı	Var	11	39,3	9	32,1	0,780
	Yok	17	60,7	19	67,9	
Beslenememe	Var	16	57,1	4	85,7	0,002
	Yok	12	42,9	24	85,7	
Burun akıntısı	Var	15	53,6	1	3,6	<0,001
	Yok	13	46,4	27	96,4	
Bulantı-kusma	Var	6	21,4	4	14,3	0,727
	Yok	22	78,6	24	85,7	
Balgam	Var	3	10,7	4	14,3	1,000
	Yok	25	89,3	24	85,7	
Karın ağrısı	Var	0	0	6	21,4	0,031
	Yok	28	100	22	78,6	
Göğüs ağrısı	Var	0	0	6	21,4	0,031
	Yok	28	100	22	78,6	

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

Toplum kökenli ASYE nedeniyle takip edilen plevral efüzyonu olan hastaların (%30) plevral efüzyonu olmayan hastalara (%70) göre karın ağrısı ve göğüs ağrısı şikayetleri incelendiği zaman, plevral efüzyonu olan hastaların %29,4'ünde, plevral efüzyonu olmayan hastaların ise %2,6'sında karın ağrısı şikâyeti mevcuttu. Plevral efüzyonu olan hastalarda efüzyonu olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek karın ağrısı şikâyeti mevcuttu (**p=0,008**). Plevral efüzyonu olan hastaların %23,5'inde, plevral efüzyonu olmayan hastaların ise %5,1'inde göğüs ağrısı şikâyeti mevcut iken plevral efüzyonu olan hastalarda efüzyonu olmayan hastalara göğüs ağrısı şikâyeti açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,062).

Viral ASYE hastaları ile bakteriyel ASYE hastalarının gruplarına göre vital bulguların dağılımı Tablo 22'de verilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında en sık belirtilerden olan ateş bulgusu bakteriyel ASYE grubunda daha yüksek olup vücut sıcaklığı ortalama $38,3 \pm 0,65$ °C, viral ASYE grubunda $37,8 \pm 0,58$ °C'dir. Bakteriyel ASYE grubunda vücut sıcaklığı anlamlı (**p=0,007**) olarak yüksek tespit edilmiştir. Başvuru vital bulgulardan solunum sayısı ve nabız sayısı viral ASYE hasta grubunda daha yüksek bulunup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla **p=0,039**; **p=0,037**). Parmak ucu saturasyon değer ortalamaları viral ASYE hastaları ile bakteriyel ASYE hastaları arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 22: Viral ASYE Hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Gruplarına Göre Başvuru Vital Bulgularının Düzeyleri

Başvuru Vital Bulgular	Viral (n=28)		Bakteriyel (n=28)		p değeri
	Ort±SS	Min- Maks	Ort±SS	Min- Maks	
Vücut Sıcaklığı °C	37,8±0,5	37,1-39,7	38,3±0,6	37,0-39,0	*p<0,007
Nabız sayısı	131,8±15,8	98-164	119,4±26,9	88-170	*p=0,041
Saturasyon	94,0±2,8	88-98	95,1±28,2	88-98	*p=0,108
	Ortanca	Min- Maks	Ortanca	Min-Maks	
Solunum sayısı	44,00	36-60	39,00	22-70	**p=0,039

*Student t -testi uygulanmıştır.

**Mann- Whitney- U testi ile karşılaştırılmıştır.

Alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan hastaların hastaneye başvuru fizik muayene bulguları incelendiği zaman, viral ASYE grubunda en sık başvuru bulguları %78,6 ronküs ile %46,4 hışıltı iken bakteriyel ASYE grubunda %92,9 ral ile %64,3 solunum seslerinde azalma tespit edildi. Viral ASYE grubunda fizik muayenede ronküs ve hışıltı bakteriyel ASYE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunurken (p değerleri sırasıyla **p<0,001**; **p<0,001**) bakteriyel ASYE grubunda ral, solunum seslerinde azalma ve taşikardi viral ASYE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu (p değerleri sırasıyla **p<0,001**; **p<0,001**; **p=0,038**). Tablo 23' te görüldüğü üzere viral ve bakteriyel ASYE grupları arasında çekilme, takipne ve oksijen ihtiyacı varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p değerleri sırasıyla p=0,153; p=0,282; p=0,177).

Tablo 23: Viral ASYE Hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Başvuru Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı

		Viral (n=28)		Bakteriyel (n=28)		p değeri
		n	(%*)	n	(%*)	
Çekilme	Var	12	42,9	6	21,4	0,153
	Yok	16	57,1	22	78,6	
Solunum Sesinde Azalma	Var	0	0	18	64,3	p<0,001
	Yok	28	100	10	35,7	
Takipne	Var	10	35,7	15	53,6	p=0,282
	Yok	18	65,3	13	46,4	
Taşikardi	Var	4	14,3	12	42,9	p=0,038
	Yok	18	85,7	16	57,1	
Hışıltı	Var	13	46,4	0	0	p<0,001
	Yok	15	53,6	28	100	
Ral	Var	4	14,3	26	92,9	p<0,001
	Yok	24	85,7	2	7,1	
Ronküs	Var	22	78,6	0	0	p<0,001
	Yok	6	21,4	28	100	
O₂ İhtiyacı	Var	19	67,9	13	46,4	0,177
	Yok	9	32,1	15	53,6	

Viral ASYE ve bakteriyel ASYE hastaları klinik parametreler açısından değerlendirildiği zaman, maske ile oksijen desteği, nazal kanül ile oksijen desteği, yüksek akım oksijen desteği ve entübe hasta sayısı açısından viral ASYE ve bakteriyel ASYE hastaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla p=0,277; p=1,000; p=1,000; p=0,491). Sadece bakteriyel ASYE grubuna toraks tüpü (n=12) takıldı. Viral ASYE grubundaki hiçbir hastaya toraks tüpü takılmadı. Toraks tüpü bulunan hastalardan %58,3'üne alteplaz tedavisi verildi (Tablo 24).

Tablo 24: Viral ASYE hastaları ile Bakteriyel ASYE Hastalarının Klinik Durumlarının Dağılımı

Klinik Parametreler		Viral (n=28)		Bakteriyel (n=28)		p değeri
		n	(%*)	n	(%*)	
Maske ile O ₂ Desteği alımı	Var	19	67,9	14	50,0	p=0,277
	Yok	9	32,1	14	50,0	
Nazal kanül ile O ₂ Desteği alımı	Var	0	0	1	3,6	p=1,000
	Yok	28	100	27	96,4	
Entübe Hasta	Var	0	0	2	7,1	p=0,491
	Yok	28	100	26	92,9	
Yüksek Akım O ₂ Desteği alımı	Var	1	3,6	0	0	p=1,000
	Yok	27	96,4	28	100	
Toraks Tüpü Varlığı	Var	0	0	12	42,9	p<0,001
	Yok	28	100	16	57,1	

Toraks tüpü olan hastalardan (n=12); **Alteplaz tedavisi** alan hasta sayısı n=7 (%58,3).

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

Toplum kökenli ASYE hastalarının ve kontrol grubunun başvuru sırasında bakılmış olan laboratuvar tetkiklerinden lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, sedim, CRP ve PCT değerlerinin düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 25'te gösterilmiştir. Viral ve bakteriyel ASYE grupları arasında ANS, lenfosit, sedim ve CRP değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilirken, (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001) beyaz küre

sayısı ve monosit değeri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla; $p=0,700$ $p=1,000$). Viral ASYE ve kontrol grupları arasında beyaz küre sayısı, monosit, CRP ve PCT değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilirken, (p değerleri sırasıyla; $p=0,041$; $p<0,001$; $p=0,002$; $p<0,001$) ANS, lenfosit ve ESH değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla; $p=0,838$; $p=0,122$; $p=0,132$). Bakteriyel ASYE ve kontrol grupları arasında beyaz küre sayısı, ANS, lenfosit, monosit, ESH, CRP ve PCT değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,028$; $p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Viral ASYE, bakteriyel ASYE ve kontrol grupların NLO, NMO ve LMO düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 25'te gösterilmiştir. Viral ve bakteriyel ASYE grupları arasında NLO, NMO ve LMO değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla p değerleri; $p<0,001$; $p=0,001$; $p<0,001$). Bakteriyel ASYE ve kontrol grup arasında NLO ve LMO değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilirken NMO değerleri açısından fark tespit edilmemiştir (sırasıyla p değerleri; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=1,000$). Viral ASYE ve kontrol grup arasında MLO değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilirken NLO ve LMO değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla p değerleri; $p=0,016$; $p=1,00$; $p=0,566$).

Tablo 26 ve Şekil 16'da verildiği üzere ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda hemogram (BK, ANS, NLO, NMO ve ESH) ve biyokimya (CRP ve PCT) parametrelerinin bakteriyel ASYE'yi viral ASYE hastalarından ayırmayı öngörmeye tanınal değeri olduğu görülmüştür (BK; EAA:0,712 %95GA:0,575-0,825 $p=0,003$ ANS; EAA: 0,92 %95GA: 0,793-0,965 $p<0,001$ NLO; EAA:0,989 %95GA:0,915-1,000 $p<0,001$ NMO; EAA:0,756 %95GA:0,623-0,861 $p<0,001$ ESH; EAA: 0,898 %95GA:0,788-0,963 $p<0,001$ CRP; EAA: 0,951 %95GA: 0,850-0,991 $p<0,001$ PCT; EAA: 0,663 %95GA: 0,524-0,784 $p=0,028$). Bu değerler için önerilen sınır değerleri Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 25: Viral ASYE, Bakteriyel ASYE Hastalarında ve Kontrol Grubunda Akut Faz Reaktanlarının Düzeyleri

	Viral (n=28)	Bakteriyel (n=28)	Kontrol (n=28)	Kruskal-Wallis test	
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	χ^2	*p değeri
BK	11200,00 (3890,00-22340,00)	19365,00 (4800,00-59550,00)	8135,00 (4900,00-14390,00)	22,41	p<0,001 p ^a =0,070 p^b=0,041 p^c<0,001
ANS	3675,00 (590,00-11090,00)	14675,00 (2820,00-44970,00)	3200,00 (1290,00-6280,00)	41,77	p<0,001 p^a<0,001 p ^b 0,838 p^c<0,001
Lenfosit	5345,00 (2320,00-16680,00)	2310,00 (470,00-9810,00)	8135,00 (1500,00-10050,00)	25,28	p<0,001 p^a<0,001 p^b=0,049 p^c=0,026
Monosit	1080,00 (430,00-2740,00)	1095,00 (300,00-5670,00)	615,00 (340,00-1180,00)	17,90	p<0,001 p ^a =1,000 p^b<0,001 p^c=0,002
ESH	12,00 (3,00-73,00)	55,50 (12,00-108,00)	6,00 (3,00-16,00)	48,07	p<0,001 p^a<0,001 p ^b =0,138 p^c<0,001
CRP	0,91 (0,02-9,63)	11,46 (1,48-45,33)	0,05 (0,02-0,42)	62,03	p<0,001 p^a<0,001 p^b=0,002 p^c<0,001
PCT	0,20 (0,03-2,05)	0,50 (0,03-18,80)	0,05 (0,02-0,13)	47,31	p<0,001 p ^a =0,382 p^b<0,001 p^c<0,001
NLO	1,92 (1,30-3,31)	6,94 (2,94-45,61)	2,25 (1,43-4,09)	52,72	p<0,001 p^a<0,001 p ^b =1,000 p^c<0,001
NMO	10,70 (4,72-22,16)	14,55 (7,01-58,37)	13,21 (8,29-18,69)	13,79	p=0,001 p^a=0,001 p^b=0,016 p ^c =1,000
LMO	5,06 (2,14-13,82)	2,21 (0,86-5,43)	6,23 (2,78-13,05)	35,67	p<0,001 p^a<0,001 p ^b =0,566 p^c<0,001

BK: Beyaz küre ANS: Absolu nötrofil sayısı CRP:C-Reaktif protein PCT: Prokalsitonin NLO: Nötrofil lenfosit oranı NMO: Nötrofil monosit oranı LMO: Lenfosit monosit oranı * ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı p değeri <0,05 değerler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi

p^a: viral ASYE-bakteriyel ASYE grubunu karşılaştırmasının p değerini göstermektedir.

p^b: viral ASYE- kontrol grubunun karşılaştırmasının p değerini göstermektedir.

p^c: bakteriyel- kontrol grubu karşılaştırmasının p değerini göstermektedir.

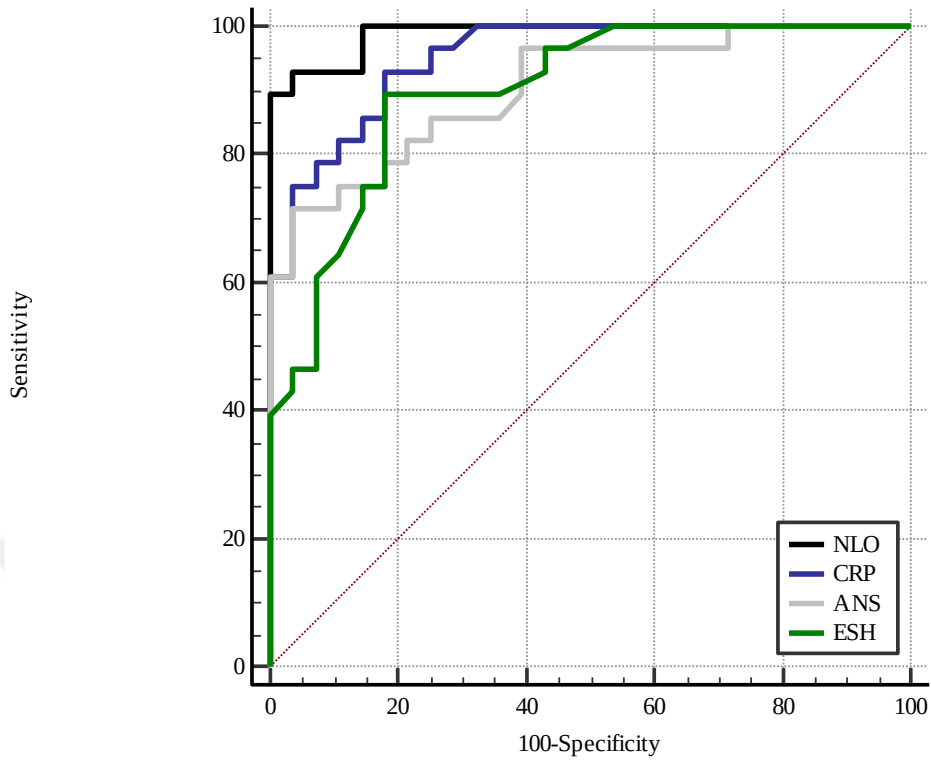
Tablo 26: Bakteriyel ASYE'yi Öngörmede Bazı Akut Faz Reaktanlarının ROC Eğrileri Altında Kalan Alanların Karşılaştırılması

	EAA (%95 GA)	p değeri	Youden İndeks	Optimal Sınır Değer
CRP (mg/dL)	0,951(0,850-0,991)	<0,001	0,750	>1,97
BK	0,712(0,575-0,825)	0,003	0,464	>16410
NLO	0,989(0,915-1,000)	<0,001	0,892	>3,26
NMO	0,756(0,623-0,861)	<0,001	0,428	>11,5
PCT (mg/dL)	0,663(0,524-0,784)	0,028	0,392	>0,6
ESH (mm/saat)	0,898(0,788-0,963)	<0,001	0,714	>24
ANS	0,92(0,793-0,965)	<0,001	0,678	>8790

EAA: Eğri Altındaki Alan GA: Güven aralığı

Tablo 27: Bakteriyel ASYE'yi Öngörmede Bazı Akut Faz Reaktanlarının Tanısal Değerleri

	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
CRP	92,8(76,5-99,1)	82,1(63,1-93,9)	83,9(70,0-92,1)	92,0(74,9-97,8)
BK	60,7(40,6-78,5)	85,7(67,3-96,0)	81,0(62,1-91,7)	68,6(57,3-78,3)
NLO	92,8(76,5-99,1)	96,4(81,7-99,9)	96,3(79,1-99,4)	93,1(78,0-98,1)
NMO	75,0(55,1-89,3)	67,8(47,6-84,1)	70,0(56,7-80,6)	73,1(57,6-84,4)
PCT	50,0 (30,6-69,4)	89,2(71,8-97,7)	82,4(60,1-93,5)	64,1(54,7-72,5)
Sedim	89,2(71,8-97,7)	82,14(63,1-93,9)	83,3(61,1-91,89)	88,5(72,2-95,8)
ANS	71,4(51,3-86,8)	96,4(81,7-99,9)	95,2(74,2-99,3)	71,1(65,2-85,9)
PPD: Pozitif prediktif değer NPD: Negatif prediktif değer				



Şekil 16: Bakteriyel ASYE’yi Öngörmeye Bazı Akut Faz Reaktanlarının ROC Eğrisi

Viral ASYE, bakteriyel ASYE ve kontrol grupları arasında belirteçlerin dağılımı Tablo 28 ve Şekil 17’de sunulmuştur. Her üç grup arasında MxA, TRAIL, IP-10 değer ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p değerleri; $p < 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,001$). Farklılığın kaynağını tespit etmek için Post hoc analizleri değerlendirildiğinde viral ASYE hastaları, bakteriyel ASYE hastaları; bakteriyel ASYE hastaları, kontrol grubu; viral ASYE hastaları, kontrol grubu arasında; p değerleri sırasıyla MxA için $p = 0,006$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ TRAIL için $p = 0,006$; $p = 0,003$; $p < 0,001$ ve IP-10 için $p = 0,021$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ bulunmuştur.

Tablo 29 ve Şekil 18’de verildiği üzere ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda kan serum MxA, TRAIL ve IP-10 parametrelerinin viral ASYE’yi bakteriyel ASYE hastalarından ayırmayı öngörmeye tanısal değeri olduğu görülmüştür (MxA: EAA:0,855; %95GA: 0,736-0,935; $p < 0,001$ TRAIL: EAA:0,710; %95GA:0,574-0,824; $p = 0,002$ ve IP-10: EAA:0,707; %95GA:0,570-0,821; $p = 0,004$). Bu değerler için önerilen optimal sınır değerleri Tablo 30’da verilmiştir.

Tablo 28: Viral, Bakteriyel, Kontrol Gruplarında Mxa, TRAIL ve IP-10 Belirteçlerinin Düzeyleri

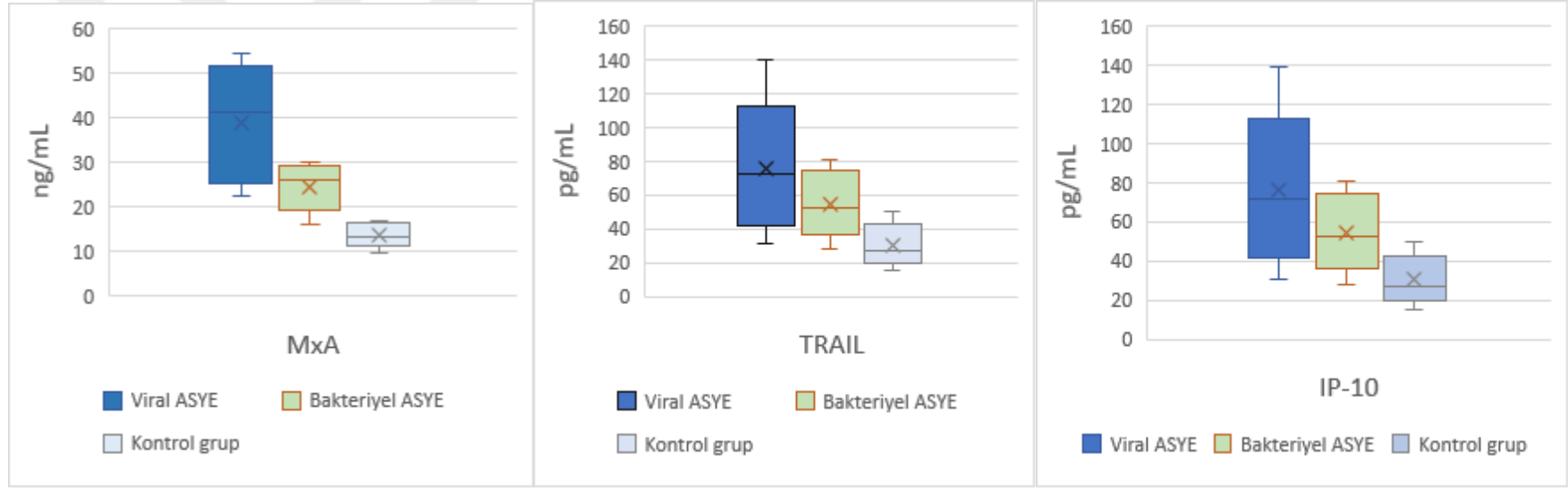
Belirteçler	Viral (n=28)	Bakteriyel (n=28)	Kontrol (n=28)	Kruskal-Wallis test/ ANOVA			
				χ^2	*p değeri	Dunn's test ikili karşılaştırma	*p değeri
MxA (ng/mL)				20,97	p<0,001		p ^a : 0,006
Ortanca	41,44	25,99	13,24				p ^b < 0,001
(Min-Maks)	(22,33-54,25)	(16,08-29,89)	(9,75-17,03)				p ^c < 0,001
				F		Tamhane test ikili karşılaştırma	
TRAIL (pg/mL)				10,75	p<0,001		p ^a = 0,006
Ort±SS	246,97±131,54	152,64±76,50	95,59±38,20				p ^b < 0,001
							p ^c = 0,003
IP-10 (pg/mL)				8,01	p<0,001		p ^a = 0,021
Ort±SS	71,37±27,27	54,94±14,11	29,18±9,53				p ^b < 0,001
							p ^c < 0,001

* p değeri <0,05 altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi

p^a: Viral ASYE-bakteriyel ASYE grubunu karşılaştırmasının p değerini göstermektedir.

p^b: Viral ASYE- kontrol grubunun karşılaştırmasının p değerini göstermektedir

p^c: Bakteriyel ASYE- kontrol grubunun karşılaştırması p değerini göstermektedir.



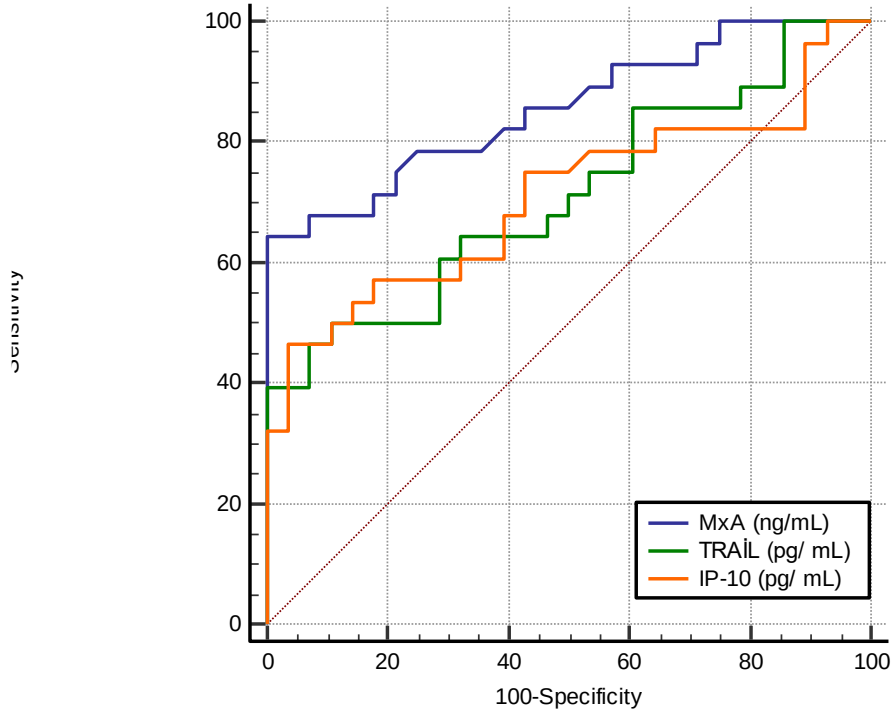
Şekil 17: Viral ASYE, Bakteriye ASYE ve Kontrol Grubu Olgularında MxA (ng/mL), TRAIL (pg/mL) ve IP-10 (pg/mL) Düzeyleri

Tablo 29: Viral ASYE'yi Öngörmeye ROC Eğrileri Altında Kalan Alanların Karşılaştırılması

	EAA (%95 GA)	p değeri	Youden İndeks	Optimal Sınır Değer
MxA	0,855 (0,736-0,935)	<0,001	0,642	>29,9
TRAIL	0,710 (0,574-0,824)	0,002	0,392	>237,5
IP-10	0,707(0,570-0,821)	0,004	0,428	>74,1
EAA: Eğri altındaki alan				

Tablo 30: Viral ASYE'yi Öngörmeye MxA, TRAIL ve IP-10 Belirteçlerinin Tanısal Değerleri

	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
MxA	64,2 (44,1-81,4)	100 (87,7-100)	100	73,7 (63,0-82,2)
TRAIL	50,0 (30,6-60,9)	89,2 (71,8-97,7)	82,4(60,1-93,5)	64,1 (54,7-72,5)
IP-10	46,3 (27,5-66,1)	96,4(87,1-99,9)	92,9(64,6-98,9)	64,3(55,9-71,9)
PPD: Pozitif prediktif değer NPD: Negatif prediktif değer				



Şekil 18: Viral ASYE'yi Öngörmeye MxA, TRAIL Ve IP-10 Değerlerinin ROC Eğrisi

Toplum kökenli ASYE hastaları radyolojik görüntüleme bulguları açısından incelendiğinde en sık tespit edilen bulgular %51,7 hava bronkogramı, %42,8 havalanma artışı, %41 alveolar infiltrasyon, %35,7 interstisyel infiltrasyon ve %35,7 kostalarda düzleşme idi. Hava bronkogramı, konsolidasyon, efüzyon ve alveolar infiltrasyon bakteriyel ASYE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla iken, (sırasıyla p değerleri; **p<0,001**; **p<0,001**; **p<0,001**; **p<0,001**) havalanma artışı, interstisyel infiltrasyon ve kostalarda düzleşme bulguları viral ASYE grubunda bakteriyel ASYE grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi (sırasıyla p değerleri; **p<0,001**; **p<0,001**; **p<0,001**). Buzlu cam görünümü, peribronşial kalınlaşma ve hiler dolgunluk bulguları açısından viral ASYE ve bakteriyel ASYE grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p değerleri; p=0,023; p=0,669; p=1,000) (Tablo 31).

Tablo 31: Viral ASYE Hastaları, Bakteriyel ASYE Hastaları ile Kontrol Grubunda Radyolojik Görüntüleme Bulgularının Dağılımı

Radyolojik Bulgu Varlığı	Viral (n=28)		Bakteriyel (n=28)		Toplam (n=56)		p değeri (SD=1)
	n	%*	n	%*	n	%*	
Havalanma artışı	24	85,7	0	0	24	42,8	p<0,001
Alveolar infiltrasyon	4	14,3	19	67,9	23	41	p<0,001
İnterstisyel infiltrasyon	17	60,7	3	10,7	20	35,7	p<0,001
Kostalarda düzleşme	20	71,4	0	0	20	35,7	p<0,001
Konsolidasyon	0	0	18	64,3	18	32,1	p<0,001
Efüzyon	0	0	17	60,7	17	30,3	p<0,001
Hava bronkogramı	5	17,9	24	85,7	29	51,7	p<0,001
Hiler dolgunluk	3	10,7	3	10,7	6	10,7	1,000
Peribronşial kalınlaşma	4	14,3	2	7,1	6	10,7	0,669
Buzlu cam görünümü	0	0	6	21,4	6	10,7	0,023

*Sütun yüzdesi verilmiştir
SD=Serbestlik derecesi

Viral ASYE ve bakteriyel ASYE grubundaki hastaların hastanede yatış sırasında almış oldukları tedaviler Tablo 32’de gösterilmiştir. Viral ASYE grubundaki hastalar antibiyotik tedavisi almamış olup, bakteriyel ASYE grubundaki hastaların ise tamamına antibiyotik tedavisi verilmiştir. Bakteriyel ASYE grubunda en fazla kullanılan antibiyotik tedavileri %75 seftriakson ile %75 klaritromisin idi. Viral ve bakteriyel ASYE grubundaki hastaların tamamı intravenöz hidrasyon desteği almış olup, viral ASYE grubundaki hastaların %67,9’u ve bakteriyel ASYE grubundaki hastaların ise %46,4’ü oksijen desteği almıştır. Metilprednizolon (MPZ) tedavisi alan viral ASYE grubunda 4 hasta mevcut iken bakteriyel ASYE grubunda MPZ tedavisi alan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 32: Viral ASYE ile Bakteriyel ASYE Hastalarında Tercih Edilen Tedavilerin Dağılımı

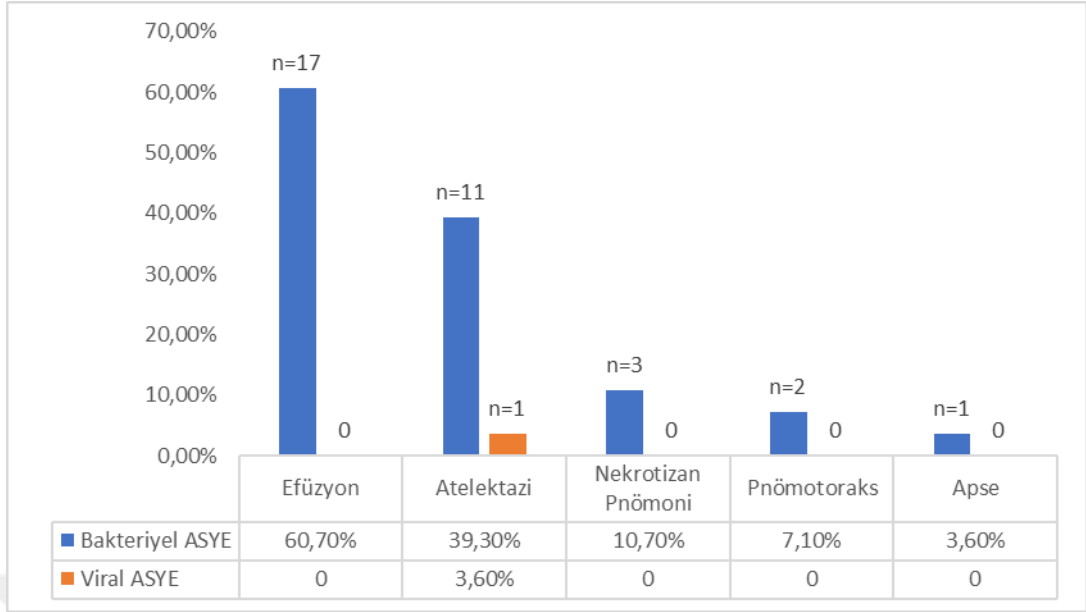
Uygulanan Tedaviler	Viral n=28		Bakteriyel n=28	
	n	(%*)	n	(%*)
Antibiyotik Tedavisi **	0	0	28	100
Antiviral Tedavi (Oseltamivir)	8	28,6	0	0
MPZ Alan Hasta Sayısı	4	14,3	0	0
İv Hidrasyon	28	100	28	100
O₂ Desteği	19	67,9	13	46,4

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

IV: intravenöz

**Antibiyotik tedavisinde uygulanan ilaçların dağılımı (aynı hastada birden fazla ilaç kullanımı söz konusu olabilir); seftriakson %75(n=21), klaritromisin %75 (n=21), vankomisin %39,3 (n=11), klindamisin %35,7 (n=10), ampisilin-sulbaktam %25 (n=7)

Toplum kökenli ASYE nedeniyle hastanede yatan hastalarda gelişen komplikasyonlar incelendiği zaman viral ASYE hastalarında 1 hastada (%3,6) atelektazi geliştiği görülürken bakteriyel ASYE hastalarında efüzyon %60,7 (n=17), atelektazi %39,3 (n=11), nekrotizan pnömoni %10,7 (n=3), pnömotoraks %7,1 (n=2), apse %3,6 (n=1) idi. (Şekil 19).



Şekil 19: Viral ASYE ve Bakteriyel ASYE Hastalarında Gelişen Komplikasyonların Dağılımı

Hastaların hastanede yatış süreleri viral ASYE hastalarında ortalama $6,3 \pm 3,6$ (min:1-maks:17) ile bakteriyel ASYE hastalarında ortalama $12,0 \pm 9,7$ (min:1-maks:40) olarak bulunmuştur ve bakteriyel ASYE grubunda yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun tespit edilmiştir ($p=0,022$).

5. TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında öykü, fizik muayene bulguları ve yardımcı tıbbi testlerin benzer olması nedeniyle viral ve bakteriyel ASYE ayrımında zorluklar yaşanmaktadır. Hastalık etiyolojisinin yanlış teşhisi sonucu antibiyotik tedavisinin aşırı kullanımı antibiyotik direncine yol açarken, gecikmiş veya yanlış tanı nedeniyle önerilen süre içinde antibiyotik tedavisi alınamadığı durumlar ise, tıbbi komplikasyon ve mortalitenin artışına neden olmaktadır. Viral ve bakteriyel ASYE ayrımında ‘altın standart’ yöntemlerin bulunmaması hekimin hasta yönetiminde karşılaştığı temel problemdir. Bu nedenle viral ve bakteriyel ASYE ayrımında kullanılacak hızlı ve güvenilir testlerin yaygın kullanıma girmesi büyük önem taşımaktadır.

Alt solunum yolu enfeksiyonları, yaşamın ilk aylarında erkek çocuklarda solunum yollarının kız çocuklara göre daha dar olması nedeniyle erkeklerde daha sık gözlenmektedir (120). Amerika’da yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada 2 yaş altında bronşiolit nedeni ile acil servise başvuran hastaların %59’u erkek, % 41’i kız olarak saptanmıştır (16). 2005-2013 yılları arasında 14 yaşından küçük 2525 hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada RSV enfeksiyonlarının %53’ü erkek, %47’si kız, rhinovirüs enfeksiyonlarının %60’ı erkek %40’ı kız ve koenfeksiyonların %58’i erkek ve %42’si kız olarak bulunmuştur (121). Juven ve ark. çocukluk çağında ASYE tanısı ile takip edilen 254 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların % 56’sı erkek, % 44’ü kız olarak tespit edilmiştir (122). Bizim çalışma evrenimizde ASYE nedeniyle servise yatışı yapılan hastalar literatür ile uyumlu olarak %55’i erkek, %45’i kız idi. Fakat çalışma grubumuzdaki ASYE hastalarının %59’u kız idi. Bu durumun nedeni olarak dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı bırakılan hastalar içerisinde erkek hasta sayısının fazla olması düşünülebilir. Çalışmamızda viral ve bakteriyel ASYE grupları arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Michelow ve ark. 2 ay-17 yaş aralığındaki 144 TKP’li çocukta oluşan çalışmalarında viral TKP gruptaki hastaların yaş ortalamasının bakteriyel TKP gruptaki hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğunu tespit etmişlerdir (123). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada hastaların yaşının bakteriyel ve viral etiyolojiyi belirleme açısından anlamlı olduğu ve hasta

yaşının 5 yaş üstü olmasının bakteriyel TKP'yi öngörme açısından anlamlı rol oynadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada pnömokokal ve atipik bakteriyel TKP ayırımında yaşın önemi olmadığı belirtilmiştir (124). 2020 yılında 1032 TKP'li çocuk hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada bakteriyel ASYE grubundaki hastaların yaş ortalaması viral ASYE grubundaki, hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (125). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde bakteriyel ASYE gruptaki hastaların yaş ortalaması viral ASYE gruptaki hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

İki ay-17 yaş arasındaki 144 TKP'li çocuktan oluşan bir çalışmada, hastaların %79'unda etken tespit edilmiş olup etken tespit edilen hastalarda bakteriyel etken %60, viral etken %45, miks bakteriyel-viral etken %23 oranında tespit edilmiştir. En sık tespit edilen bakteriyel etkenler sırasıyla *S. pneumonia* ve *M. pneumoniae*'dir (123). İsviçre'de yaşları 2 ay ile 5 yaş arasında değişen 111 TKP'li çocuk ile yapılan çalışmada hastaların %53'ünde bakteriyel etken, %67'sinde viral etken, %33'ünde miks viral-bakteriyel etken olmak üzere hastaların toplam %86'sında etken tespit edilmiştir. Hastaların %46'sında en sık saptanan bakteriyel etkenler sırasıyla *S. pneumonia* ve *M. pneumoniae* bulunmuştur (126). Finlandiya'da 1993-1995 yılları arasında, 1 ay ve 15,6 yaş arasında TKP nedeniyle hastanede yatan 196 çocukta %84 oranında etken tespit edilmiştir. Bu etkenlerin %33'ü viral, %20'si bakteriyel, %31'i ise miks viral-bakteriyel etkindir. En sık bakteriyel etkenler *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* ve *H. influenzae* iken en sık viral etkenler RSV ve rinovirüs olarak tespit edilmiştir (127). Calvo ve ark. 2005 ve 2013 yılları arasında solunum sistem enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan 2525 hastadan oluşan çalışmalarında en sık etken olarak RSV ve ikinci sırada rinovirüs tespit edilmiş. Miks enfeksiyon etkenleri arasında da en sık RSV ve rinovirüs birlikteliği tespit edilmiş (121). Ülkemizde alt solunum yolu enfeksiyonları belirtileri ile hastaneye başvuran 160 çocuk ile yapılan bir çalışmada da en sık viral etken RSV (%61,2) saptanırken rinovirüs %35,8 ve koenfeksiyonlar %10,4 oranında saptanmıştır (128). Juven ve ark 1993-1995 yılları arasında TKP nedeniyle takip edilen 296 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %85'inde etken saptanabilmiştir. Bunların %62'sinde viral, %53'ünde bakteriyel ve %30'unda miks viral-bakteriyel

etken tespit edilmiş. 93 hastada (% 37) *S. pneumoniae*, 73 hastada (% 29) RSV, 58 hastada (% 24) rhinovirüs, 25 hastada (% 10) parainfluenza virüsü 1, 2 veya 3, 22 hastada (% 10) *H. influenzae*, 19 hastada adenovirüs (% 7) ve 18 hastada (% 7) *M. pneumoniae* tespit edilmiştir (129). 2020 yılında 1032 TKP'li çocuk hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada hastaların %40,7'sinde bakteriyel etken, %17,4'ünde viral etken ve %10,2'sinde miks viral-bakteriyel etken olmak üzere hastaların %68,3'ünde etken tespit edilmiştir. Bakteriyel etkenlerden en sık *S. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* viral etken olarak ise en sık RSV tespit edilmiştir (125). Çalışmamızda viral ve bakteriyel ASYE olan hastalarının %76,7'sinde etken tespit edilmiştir. Viral ASYE grubunun tamamında etken tespit edilirken bakteriyel ASYE grubunda %53,5 oranında etken tespit edilmiştir. Viral ASYE olan hastaların hepsinde etken tespit edilmesinin nedeni çalışma protokolünde SSPZR'da viral etken tespit edilen hastaların viral ASYE grubuna dahil edilmesidir. Viral ASYE grubunda literatür ile uyumlu olarak en sık etken RSV (%71) ve ikinci sıklıkta rhinovirüs (%25) tespit edilmiştir. Viral ASYE grubunda %17,8 oranında koenfeksiyon tespit edilmiş olup en sık birliktelik %40 oranında RSV-rhinovirüs ve %40 oranında RSV-coronavirüs olarak tespit edilmiştir. Tüm koenfeksiyonlar değerlendirildiğinde birliktelikler içerisinde en sık tespit edilen etken RSV idi. Bakteriyel ASYE grubunda yine literatür ile uyumlu olarak en sık tespit edilen etkenler *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* ve *H. influenzae* 'dır.

Etkenlerin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, bakteriyel etkenler hemen hemen her mevsimde görülebilenken viral etkenler ise kış ve ilk bahar aylarında daha sık görülmektedir. RSV salgınları genel olarak kasım ve aralık aylarında başlayan, ocak ve şubat aylarında en yüksek seviyeye ulaşan ve genelde mart ve nisan ayının sonunda sona eren bir seyir gösterir (19). İlkbahar, yaz ve erken sonbaharda sınırlı sayıda bronşiolit vakası ortaya çıkabilir ve bunlar genellikle rhinovirüs veya parainfluenza virüsleri gibi RSV dışı virüslerden kaynaklanır (9). 2011-2018 yılları arasında 3162 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada RSV kış ve ilkbaharda (aralık, ocak, şubat, mart, nisan) daha sık görülmekle birlikte en sık şubat ayında tespit edilmiştir. Rhinovirüs ise tüm yıl boyunca etken olarak tespit edilirken en sık ekim, kasım ve nisan aylarında görülmüştür. Koenfeksiyonlar en sık aralık, ocak şubat, mart, nisan aylarında tespit edilmiştir (130). Hacımustafaoğlu ve ark.

ASYE nedeniyle takip edilen 2 yaş ve daha küçük 671 hastadan oluşan çalışmalarında RSV ye bağlı ASYE kış ve ilk bahar mevsimlerinde sık görülmekle birlikte, sırasıyla şubat ve ocak ayları en sık tespit edildiği aylar olarak görülmüştür. RSV dışı viral etkenler kış ve ilk bahar döneminde daha sık görülmekle birlikte sonbahar ve yaz döneminde de tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde viral etkenlere bağlı enfeksiyonların tamamına yakını (%96) kış mevsiminde tespit edilmiştir. Viral enfeksiyonlar özellikle ocak ayında (%46,4) zirve yaparken, şubat ve aralık aylarında da sık oranda tespit edilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar ise kış (%35,8) ve ilk bahar (%28,6) döneminde daha fazla tespit edilmiş olmakla beraber tüm yıl boyunca görülmüştür. Kış mevsiminde yaşanan ortamların yeterince havalandırılmaması ve iç mekanların daha fazla kalabalıklaşması nedeniyle enfekte damlacıkların doğrudan bulaşmasına imkân sağlanmaktadır ve bu nedenle pnömonilerde artış görülmektedir.

Juven ve ark. 2003 yılında 296 TKP'li çocuk ile yaptıkları prospektif çalışmada hastaların %96'sında ateş, %76'sında öksürük, %48'inde burun akıntısı, %37'sinde dispne, %31'inde huzursuzluk tespit edilmiştir. Ateş, öksürük, toksik görünüm, burun akıntısı, karın ağrısı, kusma veya ishal belirtilerinin varlığı viral, bakteriyel veya miks viral-bakteriyel ilişkili ASYE grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (129). Finlandiya'da 101 TKP'li çocuk ile yapılan retrospektif bir çalışmada semptomlar incelendiği zaman öksürük %89, ateş %88, burun akıntısı %28, solunum sıkıntısı %18 ve göğüs ağrısı %15 oranlarında tespit edilmiştir. Çalışmada hiçbir klinik belirti ile pnömoninin etiyolojisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (124). İki ay ve beş yaş arasındaki 111 TKP'li çocuk ile yapılan prospektif ve tanımlayıcı bir çalışmada hastaların %97'sinde öksürük, %81'inde beslenme güçlüğü, %45'inde kusma, %17'sinde karın ağrısı saptanmış. Bu çalışmada göğüs ağrısı ve karın ağrısı şikâyeti açısından viral ve bakteriyel gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (126). Toplum kökenli pnömoni nedeniyle takip edilen plevral efüzyonu olan ve olmayan çocuk hastaların incelendiği Krenke ve ark. çalışmasında ve Lahti ve ark. çalışmasında plevral efüzyonu olan hastalarda plevral efüzyonu olmayan hastalara göre karın ağrısı şikâyeti istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilirken, göğüs ağrısı şikâyetinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir (131, 132). Çalışmamızda viral ve bakteriyel toplum kökenli

ASYE nedeniyle servislere yatışı gerçekleştirilen hastalardaki en sık belirtiler sırasıyla öksürük, ateş ve solunum sıkıntısı idi. Toplum kökenli viral ASYE ve bakteriyel ASYE grupları arasında Juven ve ark. ve Korppi ve ark. çalışmasına benzer şekilde bu şikayetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızda Krenke ve ark. ve Lahti ve ark. yaptığı çalışmalara benzer olarak plevral efüzyonu olan hastalarda efüzyonu olmayan hastalara göre karın ağrısı şikâyeti anlamlı düzeyde yüksek iken göğüs ağrısı için anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Ateş, viral ve bakteriyel enfeksiyonların seyri sırasında görülebilmektedir ve etiyolojinin belirlenmesinde tek başına yeterli değildir. Akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile hastaneye başvuran 14 yaşından küçük, 3990 çocukta oluşan viral etkenlerin araştırıldığı çalışmada, hastaların %69'unda ateş saptanmıştır. Ateş varlığı ve süresi bakımından tekli enfeksiyonlar (%67,7) ve koenfeksiyonlar (%71,6) arasında anlamlı fark saptanmamıştır (133). Calvo ve ark. yaptığı, 14 yaşından küçük 2525 hastanın incelendiği prospektif çalışmada ateş görülme sıklığı, bocavirüs grubunda %80, RSV grubunda %65 ve rhinovirüs grubunda (%42), RSV ve rhinovirüs birlikte görülen grupta %63 olarak saptanmıştır (121). Viral pnömonide sıklıkla ateş görülür, ancak genellikle bakteriyel pnömoniden daha düşüktür (13). Korppi ve ark.'nın TKP tanısı ile takip edilen 101 çocuk ile yaptıkları çalışmalarında bakteriyel TKP'li gruptaki ateş ortalamaları viral TKP'li gruptaki ateş ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (124). Bizim çalışmamızda viral ASYE grubunda %71,4 ve bakteriyel ASYE grubunda %85,4 oranında ateş şikâyeti mevcut idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Viral ASYE grubundaki etkenler ve ateş şikâyeti ile hastaneye başvuru açısından karşılaştırıldığı zaman RSV enfeksiyonu olanlarda %80, rhinovirüs enfeksiyonu olanlarda %33,3 ve koenfeksiyonu olan hastalarda %60 oranında ateş şikâyeti mevcut idi. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde bakteriyel ASYE grubu ateş ortalamaları, viral ASYE grubu ateş ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Altta yatan konjenital kalp hastalıkları, nöromusküler bozukluklar, kardiyopulmoner hastalıklar, bronkopulmoner displazi ve bazı gastrointestinal hastalıklar pnömoni oluşmasını kolaylaştırırlar (134, 135). Nascimento-Carvalho ve

ark. tarafından Eylül 1997'den Ekim 1999'a kadar pnömoni tanısı ile takip edilen, yaşları 2 gün ile 15,5 yıl arasında 3431 ASYE'li çocuğun dahil edildiği çalışmada hastaların %31,1'inde altta yatan hastalık saptanmıştır (136). Toplum kökenli pnömoni nedeniyle takip edilen 18 yaşından küçük hastaların incelendiği çok merkezli bir çalışmada hastaların %11,8'inde altta yatan nörolojik hastalık saptanmış ve nörolojik hastalığı olanlar içinde en sık %43,2 ile epilepsi olarak tespit edilmiş. Altta yatan nörolojik hastalığı olanlarda tekrarlayan aspirasyonlar, öksürük refleksinin yetersiz olması, göğüs ve vertebra anomalileri nedeniyle akciğerin yeterince havalanamaması solunum sistemi hastalıklarının daha sık görülmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiş (13). Bizim takip ettiğimiz bir yıllık süre içerisinde TKP tanısı ile pediatri servislerinde 315 hasta izlendi. Takip ettiğimiz süre içerisindeki hastaların %60'ında altta yatan hastalık mevcuttu. Altta yatan hastalıklar sıklık sırasına göre nörolojik hastalık (nörolojik hastalığı olanlar içerisinde %83,3 oranında en sık epilepsi mevcut), ve malignite idi. Hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle kronik rahatsızlığı olan hastaların daha çok takip edilmesi nedeniyle altta yatan hastalığı olanların oranının fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Çocuklarda viral ve bakteriyel pnömoninin benzer semptomlarla seyretmesi ve viral-bakteriyel pnömoni ayrımında özgün tetkiklerin kısıtlı olması nedeniyle özgün olmayan laboratuvar tetkikleri sıkça kullanılmaktadır. Literatürde ASYE'nin etiyoloji ve şiddetinin belirlenmesinde akut faz reaktanlarının rolünü inceleyen birçok araştırma yapılmıştır.

Robert ve ark.'nın yaşları 1 ay ve 18 yaş arasında değişen 1230 pnömonili çocuğun değerlendirildiği meta-analizde CRP ≥ 35 -60 mg/L olması bakteriyel pnömoniyi viral pnömoniden ayırt etmede anlamlı bulunmuştur (138). CRP tek bir belirteç olarak bakteriyel enfeksiyonlarda daha az duyarlı iken yüksek serum konsantrasyonları bakteriyel bir enfeksiyon için daha özgüdür ancak hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar sırasında düşük serum CRP konsantrasyonları da sıklıkla gözlemlenmektedir (139).

Korppi ve ark. 2008 yılında TKP nedeniyle takip edilen 101 çocukta viral, pnömokok ve atipik bakteriyel pnömoniyi ayırt etmede klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalarında, 1.0 ng /mL üzerindeki serum PCT düzeyinin bakteriyel etiyolojiyi öngörmeye değerli olduğunu belirtilmişlerdir. Ancak

pnömokok ve atipik bakteriyel etiyoloji ayrımında önemi saptanmamıştır (124). Finlandiya’da 1 ay ile 17 yaş aralığında değişen 126 toplum kökenli pnömoni tanısı olan çocukta bakteriyel ve viral pnömoninin ayrımında serum PCT ve CRP düzeylerini inceleyen çalışma sonucunda serum PCT ve CRP’nin geniş bir aralıkta değişim göstermeleri nedeniyle çocuklarda bakteriyel ve viral pnömoni ayrımında sınırlı bir değere sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, çok yüksek PCT (> 2 ng /ml), CRP (> 150 mg /L) konsantrasyonuna sahip hastalarda bakteriyel pnömoni olasılığının yüksek olduğu belirtilmiştir (140). Fransa’da yaşları 2 ay ve 13 yaş arasında değişen 88 TKP ile takip edilen hastalar ile yapılan çalışmada, PCT ‘nin bakteriyel enfeksiyonları öngörmekte CRP ve BK ‘den daha duyarlı olduğu ve özellikle PCT ‘nin $1\mu\text{g/L}$ üzerinde olduğu hastalarda bakteriyel enfeksiyon ihtimalinin fazla olduğunu belirtmiş. Ancak bakteriyel pnömonili hastalarda yüksek CRP ve PCT düzeyleri rapor edilse de viral pnömonili hastalarda da benzer değerler görülebildiği belirtilmiş (141). Korppi ve ark. yaptığı çalışmada TKP tanısı ile ayaktan takip edilen hastaların %58’inde, hastaneye yatarak takip edilen hastaların %64’ünde PCT değerleri $0,5$ ng/ml’nin altında bulunmuş (142). 2008 yılında Amerika’da pnömoni tanısı ile yatan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, başlangıç PCT değerinin kan kültür pozitifliğini tahmin etmede BK ve CRP’den daha değerli olduğu belirtilmiş ve pnömoni düşünülen hastalarda $\text{PCT} \geq 1$ ng/ml den yüksek tespit edilirse antibiyotik başlanması önerilmiştir (143).

Beyaz küre sayısı, CRP ve ESH pnömoninin viral veya bakteriyel kaynaklı olması ya da etken mikroorganizma hakkında kesin bilgi veremese de yüksek CRP, ESH ve yüksek lökosit sayısı (>15000 / mm^3) bakteriyel pnömoni tanısını destekler (144). Bizim çalışmamızda CRP düzeyleri tüm ASYE grubunda kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekken; viral ve bakteriyel ASYE grubunu ayırt etmede kullanılabilecek bir belirteç olarak yüksek değerleri bakteriyel pnömoni için uyarıcı olmalıdır. Sedimentasyon değerinin bakteriyel ASYE grubunda hem viral ASYE hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermesi de bakteriyel pnömoniyi öngörmekte hekime yardımcı olabilir. BK sayısı ve PCT değerleri ise viral ve bakteriyel pnömoni ayrımında yol gösterici olmamıştır. Literatürde görülen bu farklılıklar nedeniyle viral ve bakteriyel ASYE ayrımında daha duyarlı belirteçlere duyulan ihtiyacın önemi tekrar görülmüştür.

Nötrofil lenfosit oranı günümüzde pek çok enfeksiyon hastalıklarında çalışılan bir belirteçtir. Jager ve ark. acile başvuran 395 erişkin TKP hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek NLO'nun TKP'li olgularda şiddet ve mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (145). 2016 yılında Gauchan ve ark.'nın 654 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada NLO'nun bakteriyel pnömoniye öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (146). Ülkemizde 52 TKP'li çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada NLO bakteriyel pnömoni hastalarda viral pnömoni hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. NLO'nun bakteriyel ve viral pnömoni ayırımında kullanılabileceği önerilmiştir (147). Çalışmamızda NLO'nun bakteriyel ASYE'yi öngörmede tanısal değeri olduğu görülmüştür. Periferik yaymadan hızlı ve kolay şekilde hesaplanabilen ve maliyeti düşük bir tetkik olan NLO'nun bakteriyel ve viral ASYE ayırımında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bakteriyel ve viral ASYE ayırımında baktığımız tetkikler içerisinde NLO, CRP, ANS ve sedimentasyon bakteriyel enfeksiyonları öngörmede daha anlamlı bulunmuştur. Bunlar arasında bakteriyel ASYE için tanısal değeri en iyi olan NLO iken ikinci sırada CRP bulunmuştur. Bu nedenle eskiden beri kullanımda olmakla birlikte halen günümüzde rutin tetkiklerimiz içerisinde bulunan periferik yayma değerlendirmesi en güvenilir tetkik olarak önemini korumaktadır.

Virüslere karşı interferon aracılı anti viral yanıtta rol alan MxA proteini birçok viral enfeksiyonun seyri sırasında düzeyi yükselse de belirli bir virüs türüne özgün değildir (84, 148). Son yıllarda yapılan MxA'nın viral enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlardan ayırımında etkili olabileceğini belirten birçok çalışma mevcuttur. Nakabayashi ve ark. viral enfeksiyonu olan 95 çocuk, bakteriyel enfeksiyonu olan 27 çocuk ve 52 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında MxA eşik değeri 234 ng / mL olarak kabul edildiğinde bu eşik değerden yüksek MxA seviyesinin viral enfeksiyonlar için özgüllüğü %92,6 tespit edilmiş. Kan MxA seviyesinin viral enfeksiyonu tanımlamak için BK sayısı veya serum CRP konsantrasyonlarından daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (118). Nisan 2004 – Mart 2007 arasında acil servise başvuran 0-16 yaş arasında 553 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, viral enfeksiyonları tahmin etmede MxA eşik değeri 200 ng/mL olarak kabul edildiğinde, viral enfeksiyonları öngörmede tanısal belirteç olabileceği belirtilmiştir (85). Chieux ve ark. Çocuk, erişkin hastalar ve kontrol grubundan

oluşan çalışmalarında kan MxA seviyesinin akut viral hastalıkların tanısında yararlı olabileceğini göstermişlerdir (98). Çocuk ve erişkin hastalarda MxA proteinin viral enfeksiyonlardaki rolünün incelendiği 1966 ve 2017 yılları arasında yapılmış 10 çalışmanın analizinde, yüksek kan MxA seviyesinin viral enfeksiyonların tanımlanmasında değerli olduğu belirtmiştir. MxA'nın CRP veya PCT ile birlikte yorumlanmasının viral enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyondan ayrımında hem özgüllüğü hem de duyarlılığı anlamlı ölçüde artırdığı belirtilmiştir (148). İngiltere'de 2017 yılında ASYE nedeniyle takip edilen, 21 çocuk ve erişkin hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada CRP ve MxA'nın birlikte kullanılmasının bakteriyel enfeksiyonları öngörmede ve gereksiz antibiyotik kullanımını engellemede anlamlı potansiyeli olduğu belirtilmiştir (149). Laura Toivonen ve ark. 2014 yılında ASYE semptomu olan 153 çocuk ve semptomu olmayan 70 çocuk ile yaptığı çalışmada MxA eşik değeri 175 ng/ml olarak kabul edildiğinde, yüksek MxA'nın semptomatik solunum yolu enfeksiyonu için %92 duyarlılık ve %77 özgüllüğü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca asemptomatik virüs pozitif çocuklarda kan MxA düzeylerinde, asemptomatik virüs negatif çocuklara göre anlamlı düzeyde yükselme olmadığı gösterilmiştir (94). Çalışmamızda viral ASYE grubunda serum MxA düzeyleri kontrol ve bakteriyel ASYE grubundakilere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Viral ASYE hastalarını bakteriyel ASYE hastalarından ayırmada MxA anlamlı tanısal değere sahip olabilir.

Enfeksiyon kontrolünde, hem doğal hem de adaptif immün yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynayan TNF süper ailesine ait tip II transmembran proteini olan TRAIL ve tip I, II IFN'ler ile uyarılan hücrelerden salgılanan bir kemokin olan IP-10'un viral enfeksiyonlardaki rolünün incelendiği birçok çalışma mevcuttur (100, 150). İsrail'de solunum yolu enfeksiyon bulguları ve ateşi olan 203 çocuk ve 111 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada CRP, TRAIL ve IP-10 birlikte bakıldığında viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımında duyarlılık ve özgüllüğünün %93 üzerinde olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle gereksiz antibiyotik kullanımını azaltma potansiyeli olduğu düşünülmüştür (151). Yuri van der Does ve ark. ateş şikâyeti ile acil servise başvuran viral enfeksiyonu olan 13 hasta, bakteriyel enfeksiyonu olan 33 hasta ve 8 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında viral enfeksiyon grubunda TRAIL ve IP-10 düzeyleri bakteriyel ve kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur. Çalışma

sonucunda TRAIL, IP-10 ve PRC birlikte değerlendirildiğinde viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında tek başına bakılan belirteçlere göre daha anlamlı olacağı belirtilmiştir (152). Eden ve ark. çocuk ve erişkin 428 hastadan oluşan çalışmalarında TRAIL ve IP-10'un viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlardan, CRP'nin ise bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlardan daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda TRAIL ve IP-10 belirteçlerinin, CRP ile birlikte değerlendirilmesinin viral ve bakteriyel etiyolojinin ayırımında anlamlı olduğu belirtilmiştir (153). Coronavirüs kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarında, TRAIL düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği belirtilmiştir. Hem üst hem de alt solunum sistemine ciddi hasar veren SARS-CoV hastalarının akciğer infiltrasyonlarındaki artış ile TRAIL düzeylerinin korele olduğu belirtilmiştir (154, 155).

Van Houten ve ark. 2017 yılında yaptıkları çok merkezli çift-kör prospektif bir çalışmada CRP, TRAIL ve IP-10 birlikte bakılmasının çocuklarda alt solunum yolu viral enfeksiyonlarının teşhisinde CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. CRP, TRAIL ve IP-10 birlikte değerlendirilmesinin gereksiz antibiyotik kullanımı azaltma potansiyeline sahip olabileceği belirtilmiştir (2). Hayney ve ark. çalışmasında 308 sağlıklı erişkin katılımcı ağustos ve eylül ayında çalışmaya alınmış ve mayıs ayına kadar takip edilmiştir. Çalışma başlangıcında katılımcılardan IP-10 için kan örnekleri alınıp takip sırasında iki veya daha fazla solunum sistem şikâyeti gelişmesi durumunda kan örnekleri tekrarlanmıştır. Çalışmada IP-10 konsantrasyonlarının akut solunum yolu enfeksiyon şiddeti ile korele olduğu ve viral etkenlerin tespit edildiği hastalarda viral etkenlerin saptanmadığı hastalara göre IP-10 konsantrasyonları daha yüksek tespit edildiği görülmüştür. Çalışma sonucunda IP-10'un akut solunum yolu enfeksiyon şiddeti ve viral patojen varlığını göstermede belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (156). Çalışmamızda viral ASYE grubundaki serum TRAIL ve IP-10 düzeylerinin kontrol ve bakteriyel ASYE grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, bu belirteçlerin viral ASYE hastalarını bakteriyel ASYE hastalarından ayırmada önemli tanısal değere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde çocuk ve erişkinlerde serum MxA, TRAIL ve IP-10 belirteçlerinin dahil edildiği ve bu amaçla yapılan ilk araştırma olan çalışmamızda bu üç biyobelirtecın viral enfeksiyonları öngörmede tanısal değerleri olması nedeniyle

gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltma potansiyelleri olduğunu, maliyet ve yan etki oranının azaltılmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Akciğer grafisinin tanısal değerini; bakteriyel ve bakteriyel olmayan nedenlerin ayrımının zorluğu, hastalığın erken döneminde çekilen akciğer grafisinin yanlış negatif sonuçlanması, dehidrate hastalardaki anormal grafi bulguları, değerlendiren kişinin deneyimi ve klinik bilgi derecesi etkilemektedir (9). Klinik pratikte interstisyel infiltrasyonlar viral enfeksiyonlarla, alveolar infiltrasyon veya konsolidasyonlarsa bakteriyel enfeksiyonla ilişkilendirilse de hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda her iki tip infiltrasyon da görülebilmektedir (157). Yaş aralığı 1 ay ve 15,6 yaş arasında TKP nedeniyle hastanede yatan 196 çocuk ile yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların akciğer grafileri incelendiği zaman 76 hastada interstisyel değişiklikler, 43 hastada alveolar değişiklikler, 77 hastada miks (alveolar-interstisyel) değişiklikler, 74 hastada havalanma artışı, 20 hastada atelektazi ve 8 hastada plevral sıvı tespit edilmiştir (127). İsviçre’de TKP nedeniyle hastanede yatan, yaşları 2 ay ve 5 yaş arasındaki 90 çocuk ile yapılan bir çalışmada radyolojik tanı ile pnömoninin şiddeti ve etiyolojisi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (126). Nascimento-Carvalho ve ark. yaşları 2 gün ile 15,5 yıl arasında 3431 ASYE’li çocuğun dahil edildiği çalışmalarında, hastaların yaklaşık %93’üne akciğer grafisi çekilmiş ve hastaların %96’sında radyolojik olarak %24,7 interstisyel, % 51,6 alveolar ve %20,3 miks (interstisyel-alveolar) pnömoni tespit edilmiştir (136). Ülkemizden bildirilen yaşları 0-18 arasında değişen 200 TKP’li çocuk hastanın 150 ‘sinde (%75) hiler infiltrasyon, 24 ‘ünde (%12) konsolidasyon, 17’sinde (%8,5) yaygın infiltrasyon, 9’unda (%4,5) atelektazi tespit edilmiştir (158). Çalışmamızda toplum kökenli ASYE hastaları radyolojik görüntüleme bulguları açısından incelendiğinde en sık tespit edilen bulgular hava bronkogramı, havalanma artışı ve alveolar infiltrasyon idi. Çalışma protokolümüze göre radyolojik görüntüleme yöntemlerinde lobar konsolidasyon, alveolar infiltrasyon ve plevral efüzyon bulguları bakteriyel ASYE grubunun belirlenmesinde ve havalanma artışı ve interstisyel infiltrasyon bulguları ise viral ASYE grubunun oluşturulmasında belirleyici bulgular olduğu için bakteriyel ASYE grubunda alveolar infiltrasyon, konsolidasyon ve plevral efüzyonun viral ASYE grubuna göre, viral ASYE grubunda ise havalanma

artışı ve interstisyel infiltrasyon bulgularının bakteriyel ASYE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasına neden olmuştur.

Toplum kökenli pnömoni tanısı ile takip edilen çocuklarda bakteriyel etken düşünülüyorsa anamnez, hastanın yaşı, klinik bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, mevsimsel dağılım ve antibiyotik direnci gibi faktörler göz önünde bulundurularak ampirik antibiyotik tedavisi erken dönemde başlanmalıdır. *H. influenzae tip b* ve *S. pneumoniae*'ye karşı tam olarak bağışıklanan ve hastanede yatan, ağır hasta olmayan çocuklarda akut bakteriyel TKP'nin ampirik tedavisinde intravenöz ampisilin veya penisilin G verilebilir. Bu kriterleri karşılamayan hastalarda seftriakson veya sefotaksim tedavisi önerilmektedir (13, 17). Klinik özellikler stafilokok pnömonisi (pnömosel, ampiyem) ile uyumluysa, ilk antimikrobiyal tedavi planı klindamisin veya vankomisin (teikoplanin) içermelidir (13). Bizim çalışmamızda viral ASYE grubu antibiyotik tedavisi alan hasta bulunmamaktadır. Bakteriyel ASYE grubundaki hastaların tamamı antibiyotik tedavisi almıştır. Bakteriyel ASYE grubundaki hastalarda en sık tercih edilen antibiyotikler 3. Kuşak sefalosporin, klaritromisin ve vankomisin idi. Toplum kökenli pnömoninin tedavisinde ilk seçenek antibiyotik tedavisi olarak ampisilin-sulbaktam kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızda en sık kullanılan antibiyotiğin ampisilin-sulbaktam olmamasının nedeni çalışma grubumuzda komplike hasta sayısının fazla olması ile ilişkili olabilir.

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında komplikasyonlar daha çok bakteriyel enfeksiyonların seyri sırasında görülürken viral enfeksiyonlarda daha nadir olarak görülmektedir. Pnömoni nedeniyle takip edilen çocuklarda parapnömonik efüzyon ve plevral ampiyem sık görülen komplikasyonlardandır. Komplike efüzyon veya ampiyemi; cerrahi drenaj, daha uzun hastanede kalma süresi, daha uzun süre antibiyotik kullanımı ve yüksek sağlık hizmeti maliyetleri gerektiren önemli bir hastalık tablosudur. Krenke ve ark. 2002-2013 yılları arasında 1 ay -18 yaş arasındaki 1933 TKP'li çocukları inceledikleri çalışmalarında 323 çocukta parapnömonik efüzyon/plevral ampiyem saptamıştır. Parapnömonik efüzyon/plevral ampiyemi olan çocukların oranı 2002'de %5,4'ten 2013'te %18,8'e yükselmiştir. Bu çalışmada plevral sıvı kültür sonucunda üreme tespit edilen 34 hastanın 23'ünde (%66,7) *S. pneumoniae* en yaygın etken olarak tespit edilmiş. *S. pneumoniae* için

plevral sıvı kültürü pozitif olan 9 çocukta pnömokok serotiplerine ilişkin veriler elde edilmiş. Üç hastada serotip 19A, iki hastada serotip 6B ve toplam dört hastada da serotip 1,3,6A ve 23F tespit edilmiştir (131). 2014 yılında ülkemizde TKP nedeniyle takipli 52 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada bakteriyel pnömonili hastalarda viral pnömonili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla komplikasyon görülmüştür (147). Bizim çalışmamızda toplum kökenli ASYE nedeniyle hastanede yatan hastalarda en sık görülen komplikasyonlar sırasıyla plevral efüzyon, atelektazi ve nekrotizan pnömoni olarak tespit edilmiştir. Komplikasyon gelişen hastaların tamamına yakını literatür ile uyumlu olarak bakteriyel ASYE grubundadır.

Çalışmamız çocuklarda viral ASYE'yi bakteriyel ASYE'den ayırmada MxA, TRAIL ve IP-10'un birlikte değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Viral ve bakteriyel ASYE ayırımında MxA, TRAIL ve IP-10 değerlerinin yüksek, CRP ve NLO'nun ise düşük olması viral ASYE'nin belirlenmesinde önemli katkı sağlayacaktır. Bu nedenle MxA, TRAIL ve IP-10'un birlikte kullanılması klinisyenlere yardımcı olacaktır. Ancak bu belirteçlerin kesin sonucunu ortaya koyabilmek için daha büyük nüfusu kapsayan araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Akut Toplum Kökenli Viral ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Apoptozis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gama İndüklenebilir Protein ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri konulu çalışmamızın sonuçları aşağıda belirtilmiştir.

1. Çalışma evrenimizdeki ASYE nedeniyle servise yatırışı yapılan hastaların %55'i erkek çalışma grubumuzdaki ASYE hastalarının %59'u kız idi. Viral ve bakteriyel ASYE grupları arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,277$).
2. Viral ASYE grubunun ortalanca yaş değeri 4,92 (min:0,08-maks:4,5) ay, bakteriyel ASYE grubunun ortalanca yaş değeri 64,2 (min:1,2-maks:15,9) ay ve kontrol grubunun ortalanca yaş değeri 63,26 (min:0,16-maks:16,5) ay idi. Bakteriyel ASYE gruptaki hastaların yaş ortalaması viral ASYE gruptaki hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).
3. Viral ve bakteriyel ASYE olan hastalarının %76,7'sinde etken tespit edilmiştir. Viral ASYE grubunun tamamında etken tespit edilirken bakteriyel ASYE grubunda %53,5 oranında etken tespit edilmiştir.
4. Viral ASYE grubunda en sık tespit edilen etkenler RSV (%71) ve rhinovirüs (%25) iken bakteriyel ASYE grubunda *S. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* idi. Viral ASYE grubunda %17,8 oranında koenfeksiyon tespit edilmiş olup en sık birliktelik %40 oranında RSV-rhinovirüs ve %40 oranında RSV-coronavirüs olarak tespit edilmiştir. Tüm koenfeksiyonlar değerlendirildiğinde birliktelikler içerisinde en sık tespit edilen etken RSV bulunmuştur.
5. Viral etkenlere bağlı enfeksiyonların tamamına yakını (%96) kış mevsiminde tespit edilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar ise kış (%35,8) ve ilk bahar (%28,6) döneminde daha fazla tespit edilmiş olmakla beraber tüm yıl boyunca görülmüştür.
6. Çalışmamızda viral ve bakteriyel toplum kökenli ASYE nedeniyle servislere yatırışı gerçekleştirilen hastalardaki en sık belirtiler sırasıyla öksürük (%91,1), ateş (%78,6) ve solunum sıkıntısı (%39,3) olarak tespit edilmiştir.

7. Bakteriyel ASYE grubunda vücut sıcaklığı ortalama $38,3 \pm 0,65$ °C, viral ASYE grubunda $37,8 \pm 0,58$ °C olarak tespit edilmiş olup, bakteriyel ASYE grubunda vücut sıcaklığı viral ASYE grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (**p=0,007**).
8. Bakteriyel ASYE grubunda viral ASYE grubuna göre taşikardi için istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiş olup, takipne açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p değerleri sırasıyla $p=0,282$ **p=0,038**).
9. CRP değerlerinde viral ASYE grubu ile bakteriyel ASYE ve kontrol grubu arasında ve ayrıca bakteriyel ASYE grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla **p<0,001**; **p=0,002**; **p<0,001**).
10. Beyaz küre değerleri için viral ve bakteriyel ASYE grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p=0,070$). Viral ASYE kontrol grubu ve bakteriyel ASYE kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla **p=0,041**; **p<0,001**).
11. Sedimentasyon değerinde bakteriyel ASYE grubunda hem viral ASYE hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla **p<0,001**; **p<0,001**).
12. Prokalsitonin değerinde viral ASYE ve bakteriyel ASYE grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilemezken, viral ASYE- kontrol grup ve bakteriyel ASYE kontrol grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla $p=0,382$ **p<0,001**; **p<0,001**).
13. Nötrofil lenfosit oranında bakteriyel ASYE grubunda viral ASYE grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edilirken, viral ASYE grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p değerleri sırasıyla **p<0,001**; **p<0,001**; $p=1,000$).
14. Bakteriyel ve viral ASYE ayırımında baktığımız tetkikler içerisinde NLO, CRP ve sedimentasyon bakteriyel enfeksiyonları öngörmede daha anlamlı bulunmuştur. Bunlar arasında bakteriyel ASYE için tanısal özelliği en iyi olan NLO iken ikinci sırada CRP bulunmuştur.
15. Viral ASYE gruptaki serum MxA düzeyleri kontrol grup ve bakteriyel ASYE gruptaki hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla **p<0,001**; **p=0,006**).

16. Viral ASYE gruptaki serum TRAIL düzeyleri kontrol grup ve bakteriyel ASYE gruptaki hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla **p<0,001; p=0,006**).
17. Viral ASYE gruptaki serum IP-10 düzeyleri kontrol grup ve bakteriyel ASYE gruptaki hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla **p<0,001; p=0,021**).
18. Viral ASYE ve bakteriyel ASYE ayrımında MxA, TRAIL ve IP-10 belirteçlerinin üçünde tanısal değeri olduğu saptanmıştır. Bu üç belirteç içerisinde viral enfeksiyonlar için tanısal özelliği en iyi olan tetkik MxA olarak bulunmuştur.
19. Toplum kökenli ASYE hastaları radyolojik görüntüleme bulguları açısından incelendiğinde en sık tespit edilen bulgular hava bronkogramı, havalanma artışı ve alveolar infiltrasyon olarak bulunmuştur.
20. Toplum kökenli ASYE nedeniyle hastanede yatan hastalarda en sık görülen komplikasyonlar sırasıyla plevral efüzyon, atelektazi ve nekrotizan pnömoni olarak tespit edilmiştir. Komplikasyon gelişen hastaların tamamına yakını bakteriyel ASYE grubunda saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Shirley M. FebriDx®: A Rapid Diagnostic Test for Differentiating Bacterial and Viral Aetiologies in Acute Respiratory Infections. *Mol Diagnosis Ther.* 2019; 23(6): 803–9.
2. van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, de Waal W, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(4): 431–40.
3. Umut S. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Turkish Thorac Soc.* 2009;10
4. Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, Brown JC, Bertozzi-Villa A, et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr.* 2016 Mar; 170(3): 267–87.
5. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5; 360(6): 588–98.
6. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1): 5-9.
7. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA.* 1999; 282(15): 1440-1446.
8. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics.* 2013; 132(1): 28-36.
9. Long SS, Prober CG, Fischer M. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. *Princ Pract Pediatr Infect Dis.* 2017; 1212–9.
10. Hacımustafaoğlu M, Celebi S, Bozdemir SE, et al. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr.* 2013; 55(2): 130-139.
11. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: Toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol.* 2011 Jul; 49(7): 2631–6.
12. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. Respiratory viral detection in children and adults: Comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2016

Feb 15; 213(4): 584–91.

13. Kliegman, Robert M., Bonita F. Stanton, Joseph W. St Geme III NFS, editor. In Reply: Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Vol. 111, The British Journal of Psychiatry. 2015. 2044–2050 p.
14. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis*. 2015; 211(10): 1550-1559.
15. Scagnolari C, Midulla F, Selvaggi C, Monteleone K, Bonci E, Papoff P, et al. Evaluation of viral load in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Med Microbiol Immunol*. 2012 Aug; 201(3): 311–7.
16. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008 Feb; 15(2): 111–8.
17. James D. Cherry, Gail J. Harrison, William J. Steinbach, Sheldon L. Kaplan PJH, editor. In Reply: Feigin and Cherry’s Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Seventh. Vol. 1, The British Journal of Psychiatry. 2014. 1–5103 p.
18. Haynes AK, Prill MM, Iwane MK, Gerber SI. Respiratory Syncytial Virus — United States , July 2012 – June 2014. 2014; 63(48): 2012–5.
19. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainflueza Virus1. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainflueza Virus. English J. 2011;344(25):1917-1928. *N Engl J Med*. 2001; 344(25): 1917–28.
20. Nyiro JU, Sande C, Mutunga M, Kiyuka PK, Munywoki PK, Scott JAG, et al. Quantifying maternally derived respiratory syncytial virus specific neutralising antibodies in a birth cohort from coastal Kenya. *Vaccine*. 2015 Apr 8; 33(15): 1797–801.
21. Le Saux N, Gaboury I, MacDonald N. Maternal respiratory syncytial virus antibody titers: Season and children matter. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(6): 563–4.
22. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. Erratum: Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis (Pediatrics (2014) 134:5 (e1474-e1502)). Vol. 136, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2015. p. 782.
23. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children’s Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1989 Jun; 129(6): 1232–46.
24. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003 Nov; 143(5 Suppl): S118-26.

25. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res.* 2011 Dec; 162(1–2): 80–99.
26. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013 Aug; 132(2).
27. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016; 374(18):1793–4.
28. Schuurhof A, Bont L, Siezen CLE, Hodemaekers H, van Houwelingen HC, Kimman TG, et al. Interleukin-9 polymorphism in infants with respiratory syncytial virus infection: an opposite effect in boys and girls. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Jun; 45(6): 608–13.
29. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 1992; 13(1):6–10.
30. Young S, Le Souëf PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med.* 1991; 324(17): 1168-73.
31. Edwin L. Kendig, Robert W. Wilmott VC. Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. ninth. edn. Philadelphia: Elsevier Saunders. Philadelphia; 2012. 443–52 p.
32. Aherne W, Bird T, Court SDM, Gardner PS, Mcquillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J clin Path.* 1970; 23: 7–18.
33. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med.* 2006 Oct; 48(4): 441–7.
34. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* . 2013 Nov; 132(5): e1194-201.
35. Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr.* 1977 Mar; 90(3): 382–6.
36. Overview | Bronchiolitis in children: diagnosis and management | Guidance | NICE. Published: 1 June 2015 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
37. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jun 1; 22(6): 483–9.
38. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006 Oct 1 118(4): 1774–93.

39. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ*. 2007 Nov 17; 335(7628): 1037–41.
40. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice M-P, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Oct 15; 178(8): 854–60.
41. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158(2): 127-37.
42. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Vol. 134, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2014. p. e1474–502.
43. Weiler T, Kamerkar A, Hotz J, Ross PA, Newth CJL, Khemani RG. The Relationship between High Flow Nasal Cannula Flow Rate and Effort of Breathing in Children. *J Pediatr*. 2017; 189: 66-71.e3.
44. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. Vol. 22, Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. BioMed Central Ltd.; 2014. p. 23.
45. Mikalsen IB, Davis P, Øymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:93.
46. Karakoç F, Kıyan G. Çocuklarda parapnömonik efüzyon tanı ve tedavisi. Edited by Elif Dağlı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
47. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017; 389(10065): 211–24.
48. Türk Neonatoloji Derneği. Palivizumab Proflaksisi Önerileri (11.07.2018). <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2018/07/TND-PalivizumabileRSVProflaksisiOnerileri-2018.docx> (Erişim Tarihi 18.03.2019)
49. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66 Suppl 2: ii1-ii23.
50. WHO | Epidemiology and etiology of childhood pneumonia [Internet]. [cited 2020 Apr 21]. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/5/07-048769-table-Ta.html>
51. Kocabaş E; Ersöz D; Karakoç F. www.toraks.org.tr Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu Cep Kitabı Türk Toraks Derneği [Internet]. 2009 [cited 2019 Oct 20]. Available from: www.toraks.org.tr
52. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, editors. TC Sağlık Bakanlığı. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2004. 1st ed. Vol. 1, TC Sağlık Bakanlığı. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti; 2006. 1–56 p.

53. Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B, Senatore L, Castellazzi L, Niesters HGM. Pediatric parechovirus infections. Vol. 60, Journal of Clinical Virology. Elsevier; 2014. p. 84–9.
54. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. COVID-19 Rehberi [Internet]. Vol. 19. 2020 [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_Rehberi_Genel_Bilgiler_Epidemiyoloji_ve_Tani.pdf
55. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. WHO. World Health Organization; 2020 [cited 2020 Jul 2]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
56. Verhagen LM, de Groot R. Recurrent, protracted and persistent lower respiratory tract infection: A neglected clinical entity. J Infect. 2015 Jun; 71 Suppl 1: S106-11.
57. DeMuri GP. Afebrile pneumonia in infants. Prim Care. 1996 Dec;23(4):849–60.
58. Cincinnati Children's Hospital Medical Center [Internet]. 2005 [son guncelleme aralık 2005; 10 nisan 2019 tarihinde erişildi]. <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/evbased/pneumonia.htm>
59. Bradley JS. Highlights from clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society (PIDS) and the infectious diseases society of America (IDSA) for the management of community-acquired pneumonia (CAP) in infants and children older than 3 months of age. Infect Dis Clin Pract. 2012 Jan; 20(1): 63–5.
60. Erdiñç M. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu Cep Kitabı Türk Toraks Derneği [Internet]. 2009 [cited 2019 Oct 21]. Available from: www.toraks.org.tr
61. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. Vol. 37, Intensive Care Medicine. 2011. p. 1409–20.
62. Katz SE, Williams DJ. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. Infect Dis Clin North Am. 2018; 32(1): 47–63.
63. Driscoll AJ, Deloria Knoll M, Hammitt LL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, et al. The Effect of Antibiotic Exposure and Specimen Volume on the Detection of Bacterial Pathogens in Children With Pneumonia. Clin Infect Dis. 2017 Jun 15; 64(suppl_3): S368–77.
64. Myers AL, Hall M, Williams DJ, Auger K, Tieder JS, Statile A, et al. Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2013 Jul; 32(7): 736–40.

65. Gökçe M. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocukluk çağında toplum kökenli pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda serum prokalsitonin düzeylerinin klinik ve radyolojik korelasyonu. Adana; Çukurova Üniversitesi; 2007.
66. 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/alpha/h/health-policy/evidence-based/pneumonia.htm>, Guideline 14, pages 1-16, December 22, 2005. (Erişim Tarihi 20.05.2019)
67. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev.* 2013 Oct; 89 Suppl 3: S49-52.
68. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(4): 434-40.
69. Strachan RE, Jaffé A, Thoracic Society of Australia and New Zealand. Recommendations for managing paediatric empyema thoracis. *Med J Aust.* 2011 Jul 18; 195(2): 95.
70. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(4): 289-294.
71. May RC, Machesky LM. Phagocytosis and the actin cytoskeleton. *J Cell Sci.* 2001; 114(6): 1061-77.
72. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(3): 857-63.
73. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102(1): 5-14.
74. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A, et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg.* 2015; 57: 414-8.
75. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr.* 2015; 38(3): 93-4.
76. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001; 38(2-3): 189-97.
77. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999; 7(2): 169-77.

78. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930; 52(4): 561–71.
79. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation*. 2004; 109(21 Suppl 1): II11-II14.
80. Lin KH, Wang FL, Wu MS, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80(1): 72-8.
81. Meier-ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of Diurnal Variation of C-Reactive Protein Concentrations in Healthy Human Subjects. 2001; 430: 426–30.
82. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. 1994; 15(2): 81–8.
83. Husain TM, Kim DH. C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*. 2002; 15: 13–16
84. Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J*. 2015; 2(1): 28245.
85. Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, Houssin C, Degas V, Sardet A, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein a (MxA). *Pediatrics*. 2015; 135(4): e985–93.
86. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Vol. 16, *Pediatric Infectious Disease Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 1997. p. 735–47.
87. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 20(1): 1-9.
88. Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). *Biochemical and clinical aspects*. 23 tables, 3rd rev and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000.
89. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2001; 131(41-42): 595-602.
90. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 5): 483-93.
91. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999 Mar 16; 3(1): 45–50.

92. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27; 341(8844): 515–8.
93. Becker KL, Snider R, Nylen ES. REVIEW Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic targetb ph_433 253..264. *Br J Pharmacol*. 2010; 159: 253–64.
94. Toivonen L, Schuez-havupalo L, Rulli M, Ilonen J, Pelkonen J, Melen K, et al. Blood MxA protein as a marker for respiratory virus infections in young children. *J Clin Virol*. 2015; 62: 8–13.
95. Haller O, Kochs G. Human MxA protein: An interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J Interf Cytokine Res*. 2011; 31(1): 79–87.
96. Horisberger MA. Interferon-induced human protein MxA is a GTPase which binds transiently to cellular proteins. *J Virol*. 1992; 66(8): 4705–9.
97. Ronni T, Melén K, Malygin A, Julkunen I. Control of IFN-inducible MxA gene expression in human cells. *J Immunol*. 1993 Mar 1; 150(5): 1715–26.
98. Chieux V, Hober D, Harvey J, Lion G, Lucidarme D, Forzy G, et al. The MxA protein levels in whole blood lysates of patients with various viral infections. *J Virol Methods*. 1998 Feb; 70(2): 183–91.
99. Simon A, Fäh J, Haller O, Staeheli P. Interferon-regulated Mx genes are not responsive to interleukin-1, tumor necrosis factor, and other cytokines. *J Virol*. 1991; 65(2): 968-71.
100. Gyurkovska V, Ivanovska N. Distinct roles of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in viral and bacterial infections: from pathogenesis to pathogen clearance. *Inflamm Res*. 2016; 65(6): 427–37.
101. Wendling Z, Seeger B, Kamradt T, Jan Lünemann FD, Waiczies S, Ehrlich S. (Auto)antigen-Specific T Cells but Inhibits Activation of Human Death Ligand TRAIL Induces No Apoptosis. *J Immunol Ref*. 2002; 168: 4881–8.
102. Song K, Chen Y, Göke R, Wilmen A, Seidel C, Göke A, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. *J Exp Med*. 2000 Apr 3; 191(7): 1095–103.
103. Falschlehner C, Schaefer U, Walczak H. Following TRAIL's path in the immune system. *Immunology*. 2009; 127(2): 145–54.
104. Bossi F, Bernardi S, Zauli G, Secchiero P, Fabris B. TRAIL modulates the immune system and protects against the development of diabetes. *J Immunol Res*. 2015;2015.
105. Clarke P, Meintzer SM, Gibson S, Widmann C, Garrington TP, Johnson GL, et al. Reovirus-Induced Apoptosis Is Mediated by TRAIL. *J Virol*. 2000; 74(17): 8135–9.

106. Sato K, Hida S, Takayanagi H, Yokochi T, Kayagaki N, Takeda K, et al. Antiviral response by natural killer cells through TRAIL gene induction by IFN- α/β . *Eur J Immunol*. 2001; 31(11): 3138–46.
107. Ahmadi Z, Arababadi MK, Hassanshahi G. CXCL10 activities, biological structure, and source along with its significant role played in pathophysiology of type i diabetes mellitus. *Inflammation*. 2013 Apr 14; 36(2): 364–71.
108. Vazirinejad R, Ahmadi Z, Arababadi MK, Hassanshahi G, Kennedy D. The Biological Functions, Structure and Sources of CXCL10 and Its Outstanding Part in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21: 322–30.
109. Angiolillo AL, Sgadari C, Taub DD, Liao F, Farber JM, Maheshwari S, et al. Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo. *J Exp Med*. 1995; 182(1): 155–62.
110. Kitahara CM, Trabert B, Katki HA, Chaturvedi AK, Kemp TJ, Pinto LA, et al. Body mass index, physical activity, and serum markers of inflammation, immunity, and insulin resistance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Dec 1; 23(12): 2840–9.
111. Roberts WK, Blachère NE, Frank MO, Dousmanis A, Ransohoff RM, Darnell RB. A destructive feedback loop mediated by CXCL10 in central nervous system inflammatory disease. *Ann Neurol*. 2015 Oct 1; 78(4): 619–29.
112. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. Vol. 22, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Pergamon; 2011. p. 121–30.
113. Salvatore CM, Techasaensiri C, Tagliabue C, Katz K, Leos N, Gomez AM, et al. Tigecycline therapy significantly reduces the concentrations of inflammatory pulmonary cytokines and chemokines in a murine model of mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(4): 1546–51.
114. Oved K, Cohen A, Boico O, et al. A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120012.
115. Dai WJ, Dong ZW, Yang XC, Yuan YF. Significance of lipopolysaccharide detection in children with pulmonary infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(12): 2254-60.
116. Wang H-L, Hsiao P-C, Tsai H-T, Yeh C-B, Yang S-F. Usefulness of Plasma YKL-40 in Management of Community-Acquired Pneumonia Severity in Patients. *Int J Mol Sci*. 2013; 14: 22817–25.
117. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. Vol. 377, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2011. p. 1264–75.
118. Nakabayashi M, Adachi Y, Itazawa T, Okabe Y, Kanegane H, Kawamura M, et al. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole

- blood assay. *Pediatr Res*. 2006; 60(6): 770–4.
119. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3): 837-45.
 120. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomon H, Harisiadi J, Catalano M, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young argentinian children: An overview. *Rev Infect Dis*. 1990; 12: S889–98.
 121. Calvo C, Luz García-García M, Pozo F, Paula G, Calderón A, González-Esguevillas M, et al. Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(42).
 122. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(4): 293–8.
 123. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004; 113(4): 701-7.
 124. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008; 97(7): 943–7.
 125. Chi H, Huang YC, Liu CC, et al. Characteristics and etiology of hospitalized pediatric community-acquired pneumonia in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2020; S0929-6646(20)30325-9.
 126. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*. 2009 Dec; 168(12): 1429–36.
 127. Virkki R, Juvén T, Mertsola J, Ruuskanen O. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40(3): 223–7.
 128. Sinem A, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Frequency of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infection. 2013; 48: 215–20.
 129. Juvén T, Ruuskanen O, Mertsola J. Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children. *Scand J Prim Health Care*. 2003; 52–6.
 130. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019; 91(5): 731-37.
 131. Krenke K, Urbankowska E, Urbankowski T, Lange J, Kulus M. Clinical characteristics of 323 children with parapneumonic pleural effusion and pleural empyema due to community acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2016; 22(5): 292-97.

132. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Alanen M, Ruuskanen O. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007; 96(11): 1686–92.
133. García-García ML, Calvo C, Rey C, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173504.
134. Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004 Aug; 10(8): 811–3.
135. Kenneth McIntosh. Community-Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 429–37.
136. Nascimento-Carvalho CM, Rocha H, Benguigui Y. Effects of socioeconomic status on presentation with acute lower respiratory tract disease in children in Salvador, Northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33(4): 244–8.
137. Millman AJ, Finelli L, Bramley AM, Peacock G, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia hospitalization among children with neurologic disorders. *J Pediatr*. 2016 Jun 1; 173: 188-195.e4.
138. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(2): 95-99.
139. ten Oever J, Tromp M, Bleeker-Rovers CP, Joosten LAB, Netea MG, Pickkers P, et al. Combination of biomarkers for the discrimination between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *J Infect*. 2012; 65(6): 490–5.
140. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(7): 598–602.
141. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2001; 84(4): 332–6.
142. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: A negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35(1): 56–61.
143. Niederman MS. Biological Markers to Determine Eligibility in Trials for Community-Acquired Pneumonia: A Focus on Procalcitonin. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 127–59.
144. Drummond P, Clark J, Cant A, Wheeler J, Galloway A, Freeman R. Community acquired pneumonia - A prospective UK study. *Arch Dis Child*. 2000; 83(5): 408–12.
145. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012; 7(10): e46561.

146. Gauchan E, Adhikari S. C-reactive Protein Versus Neutrophil/lymphocyte Ratio in Differentiating Bacterial and Non-bacterial Pneumonia in Children. *J Nepal Health Res Counc.* 2016; 14(34): 154–8.
147. Bekdas M, Goksugur SB, Erkoçoğlu M, Demircioğlu F. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. *Saudi Med J* 2014; 2014; 35(5): 442–7.
148. Joseph P, Godofsky E. Outpatient antibiotic stewardship: A growing frontier-combining myxovirus resistance protein a with other biomarkers to improve antibiotic use. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(2).
149. M. Davidson, “FebriDx Point-of-Care Testing to Guide Antibiotic Therapy for Acute Respiratory Tract Infection in UK Primary Care: A Retrospective Outcome Analysis. *J Infect Dis Preve Med.* 2017; 5(3).
150. Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD. IFN- γ -Inducible Protein 10 (IP-10; CXCL10)-Deficient Mice Reveal a Role for IP-10 in Effector T Cell Generation and Trafficking. *J Immunol.* 2002; 168(7): 3195–204.
151. Ashkenazi-Hoffnung L, Oved K, Navon R, Friedman T, Boico O, Paz M, et al. A host-protein signature is superior to other biomarkers for differentiating between bacterial and viral disease in patients with respiratory infection and fever without source: a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Jul; 37(7): 1361–71.
152. van der Does Y, Tjikhoeri A, Ramakers C, Rood PPM, van Gorp ECM, Limper M. TRAIL and IP-10 as biomarkers of viral infections in the emergency department. *J Infect.* 2016; 72(6): 761–3.
153. Eden E, Srugo I, Gottlieb T, Navon R, Boico O, Cohen A, et al. Diagnostic accuracy of a TRAIL, IP-10 and CRP combination for discriminating bacterial and viral etiologies at the Emergency Department. *J Infect.* 2016;73(2): 177–80.
154. Law HK, Cheung CY, Sia SF, Chan YO, Peiris JS, Lau YL. Toll-like receptors, chemokine receptors and death receptor ligands responses in SARS coronavirus infected human monocyte derived dendritic cells. *BMC Immunol.* 2009; 10:35.
155. Marfè G, Tafani M, Fiorito F, Pagnini U, Iovane G, De Martino L. Involvement of FOXO transcription factors, TRAIL-FasL/Fas, and sirtuin proteins family in canine coronavirus type II-induced apoptosis. *PLoS One.* 2011; 6(11): e27313.
156. Hayney MS, Henriquez KM, Barnet JH, et al. Serum IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) as a biomarker for severity of acute respiratory infection in healthy adults. *J Clin Virol.* 2017; 90:32-37.
157. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician.* 2004; 70(5): 899-908.

158. Aksoy V. Şen V. Tan İ. Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı ile Hastaneye Yatırılan Çocukların Değerlendirilmesi Arch Pediatr. 2016; 1 (1): 15-23



8. EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI

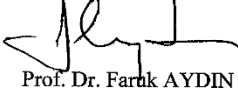
Sayı : 24237859- 29
Konu: Etik Kurul onay belgesi

14.01.2019

Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

“Akut Toplum Kökenli Viral ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri” başlıklı etik kurul 2018/320 protokol numaralı tez çalışma önerisi raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Faruk AYDIN
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

Ek 2: Etik Kurul Karar Formu (1. sayfa)

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Akut Toplum Kökenli Viral ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon- Gamma İndüklenebilir Protein ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri”		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2018 / 320		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Çocuk Enfeksiyon		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Fırat GÜNDOĞMUŞ, Prof.Dr.S.Caner KARAHAN, Dr.Serap ÖZER YAMAN		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANİ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			

Ek 3: Etik Kurul Karar Formu (2. sayfa)

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12	Tarih: 07.01.2019
	Dr.Öğr.Üyesi Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN'ın sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Arş.Gör.Dr.Fırat GÜNDOĞMUŞ'a ait "Akut Toplum Kökenli Viral ve Bakteriye Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör ile İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon- Gamma İndüklenebilir Protein ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri" başlıklı 2018/320 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. S. Murat KESİM Raportör:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Şafak ERSÖZ Üye:	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Demet SAĞLAM AYKUT Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (1.sayfa)

Araştırmanın Adı:Akut Toplum Kökenli Viral Ve Bakteriyeel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör İle İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein Ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri'dir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 10)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'Akut Toplum Kökenli Viral Ve Bakteriyeel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör İle İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein Ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri'dir.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada, Akut Toplum Kökenli ASYE nedeniyle yatan hastalarda Viral ve Bakteriyeel ASYE ayrımında TRAIL, IP-10 ve MxA protein belirteçlerinin yerinin belirlenmesi ile gereksiz veya yanlış antibiyotik kullanımının önlenmesi, dolayısıyla maliyet, yan etki oranı ve direnç gelişiminin azaltılması amaçlanmıştır

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

1. Klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik ve radyolojik görüntülemelerde akut toplum kökenli bakteriyel ve viral ASYE tanısı ile çocuk hastalıkları servislerinde yatan hastalar
- 2.1 ay-18 yaş arasında olanlar
- 3.Kontrol grup (Önceki 4 hafta boyunca antibiyotik veya antiviral tedavi almamış, immün yetmezliği, malignitesi olmayan, kronik hastalığı olmayan)
- 4.Eşlik eden diğer ilaç kullanımını gerektirecek bir sağlık sorununun olmaması veya başka bir rutin ilaç kullanmıyor olmak
5. Hasta ve ailesinin gönüllü olması

KATILMAMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1.İmmün baskılanması olanlar
- 2.Kronik hastalık
- 3.Malignite
- 4.Viral ve bakteriyel pnömoni birlikte olduğu düşünülen hastalar
- 5.Son 3 ay içerisinde pnömoni geçirmiş olanlar
- 6.Obezite veya malnutrisyonu olanlar
- 7.Son 1 ay içerisinde antibiyotik veya antiviral tedavi almış olanlar

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (2.sayfa)

Araştırmanın Adı:Akut Toplum Kökenli Viral Ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör İle İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein Ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri'dir.

Bu çalışmada Akut Toplum Kökenli Viral Ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan hastalardan yatış sırasında alınan serum örneğinde TRAIL, IP-10 ve MxA protein düzeyleri çalışılacaktır. Kontrol grubu olarak sağlıklı diğer sebeplerle polikliniğe başvuran hastalar alınacaktır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Bu çalışmada Akut Toplum Kökenli Viral Ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu bulunan hasta sayısı 56 , kontrol grubu sayısı 28 olarak planlanmıştır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Çalışmamız hastaların toplanması: On iki (12) ay
Verilerin dökümü ve verilerimizin bilgisayara girilip yazılması süreci 3 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada, Akut Toplum Kökenli ASYE nedeniyle yatan hastalarda Viral ve Bakteriyel ASYE ayrımında TRAIL, IP-10 ve MxA protein belirteçlerinin yerinin belirlenmesi ile gereksiz veya yanlış antibiyotik kullanımının önlenmesi, dolayısıyla maliyet, yan etki oranı ve direnç gelişiminin azaltılması amaçlanmıştır

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sadece kan tahlili yapılacağı için herhangi bir risk faktörü yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

1-Viral ve bakteriyel pnömoni birlikte olduğu düşünülen hastalar

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar beklenilmemektedir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (3.sayfa)

Araştırmanın Adı:Akut Toplum Kökenli Viral Ve Bakteriyele Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör İle İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein Ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri'dir.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağılı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma için gerekli olan malzemeler, KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri'ne sunulacak projeden elde edilecek destek ile sağlanacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Bilimsel Araştırma Projeler Birimi

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Rutin muayenede testler yapıldığı için sizlere bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağılıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; reddetme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de onayınız doğrultusunda gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDIR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren dört sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Ek 4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (4.sayfa)

Araştırmanın Adı: Akut Toplum Kökenli Viral Ve Bakteriyel Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ayrımında Tümör Nekrozis Faktör İle İlişkili Apoptosis İndükleyici Ligand, İnterferon-Gamma İndüklenebilir Protein Ve Myxovirüs Rezistans Proteinin Yeri'dir.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 5: Hasta İzlem Formu

HASTA İZLEM FORMU

Adı-Soyadı:
Dosya No:
Yaş: Geldiği Yer:
Şikayet:
Hikaye:

Öksürük:
Ateş:
Burun akıntısı:
Kusma:
İshal/kabızlık:
İdrarda kötü koku renk değişikliği:
Kulakta hassasiyet,ağrı:
Sigara teması:
Evde ÜSİYE teması:
Veremli hasta teması:
Seyahat öykü:
Hayvan teması:
Kanatlı hayvan teması:
Kene-böcek ısırması:
Çiğ sütte peynir tüketimi:
Sık enfeksiyon öyküsü:
Bilinen alerji öyküsü:

Hastanede yatış öyküsü :
Ameliyat-travma öyküsü:
Beslenme:
Aşılar:
Sürekli kullandığı ilaç:
Ek hastalık öyküsü:
Özgeçmiş:
Prenatal:
Natal:
Postnatal:

Soygeçmiş:
Anne:
Baba:
Akrabalık:
Ailede Önemli Hastalık:
G: P: Y:

Fizik Muayene
Va: kg (.....p)
Boy: cm (.....p)
Bç: cm (..... P)
VS: C° KTA:..... /dk SS:...../dk
TA:...../..... mm-hg
Oksijensiz SO₂:
Oksijenli SO₂:
Siyanoz:
Burun kanadı:
Dinleme bulgusu:

Bcg skarı:
LAP:
KVS:
Abdomen :
Ekstremiteler:
GÜS:
Cilt:
Nörolojik muayene bulguları:

AC Grafi Bulguları: