

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PNÖMONİ TANISI İLE İZLENEN 1-5 YAŞ ARASI
HASTALARIMIZIN SERUM İMMÜNGLOBULİN VE
SPESİFİK IGE DÜZEYLERİ**

Dr. Duygu UZUN

Uzmanlık Tezi

İzmir-2020

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PNÖMONİ TANISI İLE İZLENEN 1-5 YAŞ ARASI
HASTALARIMIZIN SERUM İMMÜNGLOBULİN VE
SPESİFİK IGE DÜZEYLERİ**

Dr. Duygu UZUN

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı Prof.Dr. Nevin UZUNER

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren, hekimliğiyle örnek aldığım, tez sürecinin tamamındaki planlama ve çalışmalarda büyük katkıları olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nevin UZUNER'e ve hoşgörü, emek ve destek sağlayarak tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile bana büyük katkıda bulunan bölüm hocalarımızdan Prof. Dr. Özden ANAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve gösterdikleri sabır için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof.Dr. Murat DUMAN başta olmak üzere katkılarını esirgemeyen anabilim dalındaki tüm öğretim üyelerine, özverili ve yoğun çalışmaları sırasında yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan; sevgisi, desteği ve ilgisi ile daima yanımda olan Üstün Andaç DİNÇTÜRK ile tüm yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşime teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Duygu UZUN

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iv
GRAFİK DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÖZET	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk Çağı Pnömonisi	3
2.1.1. Tanımlar.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez.....	7
2.1.4. Etiyoloji	10
2.1.5. Bulaş	13
2.1.6. Klinik.....	13
2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik İnceleme	16
2.1.8. Tedavi	21
2.2. Okul Öncesi Çocuklarda Astım Etkeni İnhalen Alerjenler	24
2.2.1. Astımda Alerjik İnflamasyon.....	24
2.2.2 Alerjenler	25
2.3. Antikor Eksikliği ile Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler	32
2.3.1. X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)	34
2.3.2. Otozomal Resesif Agamaglobulinemi.....	35
2.3.3. Hiper IgM Sendromu.....	35
2.3.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY).....	37
2.3.5. Selektif /Parsiyel IgA eksikliği	39
2.3.6. IgG Alt grup eksikliği.....	41

2.4. Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SÇGH)	41
3. MATERİYAL VE METOD	43
3.1. Hastalar.....	43
3.2. Laboratuvar Testleri	43
3.3. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR.....	61
8.EKLER.....	77
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	77
Ek.2. Pnömoni tanısı ile izlenen 1-5 yaş arası hastalarımızın serum immünglobulin ve spesifik IgE düzeyleri	79

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: DSÖ, 5 yaşın altındaki çocuklarda klinik pnömoninin yıllık insidansı ve yeni vaka sayısının tahminleri.....	4
Tablo 2: Yaşa göre gruplandırılmış pnömoni etkenleri	11
Tablo 3: Yaşa göre solunum sayıları ve takipne değerleri (DSÖ).....	16
Tablo 4: Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yapılması önerilen tetkikler	18
Tablo 5: Pnömoni tanısında akciğer grafisi değerlendirilme endikasyonları.....	20
Tablo 6: Pnömoni tanılı çocuklarda hospitalizasyon kriterleri	22
Tablo 7: Pnömoni tanılı çocuklarda yoğun bakıma yatış endikasyonları	23
Tablo 8: İç ve dış ortamda bulunan inhalen alerjenler.....	26
Tablo 9: Primer antikor eksiklikleri.....	33
Tablo 10: IgG eksikliklerinin sekonder nedenleri:	38
Tablo 11: YDIY ile karışabilecek primer immünyetmezlikler	38
Tablo 12: Kız ve erkek hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırmaları.....	45
Tablo 13: Tekrarlayan pnömoni tanısı alan kız ve erkek hasta sayıları.....	46
Tablo 14: Tüm hastaların serum IgG, IgA, IgM ve IgE Ortalama, Standart sapma ve Min-Max değerleri.....	47
Tablo 15: Kız ve erkek hastaların serum immünglobulin düzeylerinin karşılaştırmaları	47
Tablo 16: Tekrarlayan pnömoni ve ilk pnömoni atağı olan hastaların serum immünglobulin değerlerinin karşılaştırmaları.....	48
Tablo 17: Yaş gruplarına göre serum IgG, IgA, IgM ve IgE değerlerinin ortalama, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri.....	49
Tablo 18: Yaş gruplarına göre serum IgG, IgA, IgM ve IgE ortalamalarının karşılaştırması.....	50

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: DSÖ 5 yaşın altındaki çocukların ölüm nedenleri, 2016.....	5
Grafik 2: Hastaların cinsiyet dağılım grafiği	45
Grafik 3: Hastaların tekrarlayan pnömoni varlığına göre dağılım grafiği.....	46
Grafik 4: Kız ve erkek hastaların serum immünglobulin düzeylerinin ortalamaları.	48
Grafik 5: Tekrarlayan pnömoni ve ilk pnömoni atağı olan hastaların serum immünglobulin düzeylerinin ortalamaları.....	49
Grafik 6: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgG düzeylerinin ortalamaları	51
Grafik 7: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgA düzeylerinin ortalamaları	51
Grafik 8: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgM düzeylerinin ortalamaları	52
Grafik 9: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgE düzeylerinin ortalamaları	52
Grafik 10: Tüm hastalarda serum IgE düzeyinde yükseklik oranı.....	54
Grafik 11: Spesfik IgE pozitif saptanan hastaların oranı.....	54
Grafik 12: Spesfik IgE pozitif saptanan hastaların duyarlı bulunduğu alerjen türü..	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ag	: Antijen
ARB	: Asidorezistan Basil
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BCG	: Basil Calmete-Guerin
BK	: Beyaz küre
Blo t	: Blomia tropicalis
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTK	: Bruton Trozin Kinaz
CD40L	: CD40 ligand
CMV	: Sitomegalovirüs (cytomegalovirus)
CRP	: C-Reaktif Protein
Der f	: Dermatophagoides farinae
Der p	: Dermatophagoides pteronyssinus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Eir m	: Euroglyphus maynei
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GAS	: Grup A streptokok
GBS	: Grup B Streptokok
GCSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HSV	: Herpes Simplex Virüs

Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
Lep d	: Lepidoglyphus destructor
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
NFA	: Nazofaringeal aspirat
OR	: Otozomal Resesif
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PPD	: Purifiye Protein Derivesi
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TKP	: Toplumdan Kazanılmış Pnömoni
TCT	: Tüberkulin Cilt Testi
Th	: T helper
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ÖZET

Pnömoni Tanısı ile İzlenen 1-5 Yaş Arası Hastalarımızın Serum İmmünglobulin ve Spesifik IgE Düzeyleri

Dr. Duygu UZUN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ/İzmir 2020

Giriş ve Amaç: Pnömoni, tüm dünyada çocukluk çağının sık rastlanan bir hastalığıdır ve özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda ilk sırada gelen ölüm nedenleri arasındadır. Küçük yaştaki çocuklarda pnömoni ve tekrarlayan enfeksiyonlar altta yatan hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Tekrarlayan pnömonilerde altta yatan sık nedenlerinden biri bronşiyal astımdır. Astımda hava yolunun doğal ve kazanılmış bağışıklığı yetersiz olduğu için pnömoniye yatkınlık mevcuttur. Tekrarlayan pnömonilerde altta yatan sık nedenlerden bir diğeri primer immün yetmezliklerdir. Primer immün yetmezlikler nadir hastalıklar olmalarına rağmen ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile diğer toplumlardan daha sık görülmektedir. Ancak serum immünglobulin düzeyleri değerlendirilirken bağışıklık yanıtlarının özellikle yaşamın ilk iki yılında fizyolojik bir olgunlaşma sürecinde olduğu göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızda pnömoni tanısı alan hastalarımızın serum IgA, IgG, IgM ve IgE düzeylerinin yaş gruplarına göre normal değerlerle karşılaştırılması, aşı spesifik antikor yanıtının değerlendirilmesi, deri prik testi ve serum spesifik IgE düzeyleri açısından araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih İşgören Çocuk Hastanesinde Mart 2014 ile Şubat 2019 tarihleri arasında Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniği, Çocuk Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Acil polikliniğine başvuran, pnömoni tanısı alan 1-5 yaş arası hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Serum immünglobulin düzeylerine bakılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan daha önceden bilinen immün yetmezlik tanısı olan, eşlik eden çoklu konjenital anomalisi olan ve kronik hastalığı olanlar dışlanmıştır. Hastaların dosya kayıtlarından cinsiyeti, başvuru yaşları, tekrarlayan pnömoni varlığı, başvurudaki laboratuvar bulguları (mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi,

serum IgA, IgG, IgM ve IgE düzeyleri), kanda spesifik IgE ve deri testi sonuçları kayıt edilmiştir.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uygun 99 (57'si erkek (%57.6), 42'si kız (%42.4)) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama başvuru yaşı 26,9 ay idi. Tüm hastaların 63'ünde (%63.6) tekrarlayan pnömoni olduğu gözlemlendi. Erkek hastalarda tekrarlayan pnömoni kız hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,046$). Hastaların %47.5'inde en az bir immünglobulin izotipinde düşüklük saptanmıştır. Hastaların %23.2'sinde serum IgA, %35.4'ünde IgG, %17.2'sinde IgM düzeyinde düşüklük izlenmiştir. Tüm hastaların %62.6'sında IgE değeri yüksek saptanmıştır. Spesifik IgE düzeyi bakılan 67 hastanın ise 14'ünde (%20.9) yükseklik gözlenmiştir. En sık olarak besin alerjenlerine karşı (%16.4) duyarlanma saptanmıştır.

Sonuçlar: Tekrarlayan pnömonisi olan hastalar altta yatan hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Bronşiyal astım ve immün yetmezlikler altta yatan sık nedenler arasındadır. Ayrıca antikor eksiklikleri ile astım birlikteliği sıklıkla bildirilmiştir. Alerji polikliniklerinde takip edilen hastaların immün yetmezlikler açısından da değerlendirilmesi uygundur.

Anahtar Kelimeler: Antikor eksikliği, Atopi, Pnömoni, Primer immün yetmezlik.

ABSTRACT

SERUM IMMUNGLOBULIN AND SPECIFIC IGE LEVELS OF 1-5 YEAR OLD PATIENTS WITH PNEUMONIA

Dr. Duygu UZUN

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

Introduction and Aim: Pneumonia is a common disease in childhood all over the world and is among the first causes of death, especially in children under 5 years of age. Pneumonia and recurrent infections in young children should be investigated for underlying diseases. The common underlying cause of recurrent pneumonia is bronchial asthma. Natural and acquired immunity damage in asthma, there is a predisposition to pneumonia. Another common underlying cause of recurrent pneumonia is primary immune deficiencies. Primary immunodeficiencies are rare diseases. Due to the high rate of consanguineous marriages in our society, it is seen more frequently than other societies. However, when evaluating serum immunoglobulin levels, it should be taken into consideration that immune responses are in a physiological maturation period especially in the first two years of life. In our study, we aimed to compare the serum IgA, IgG, IgM and IgE levels of our patients with normal values according to age groups, to evaluate the vaccine specific antibody response, skin prick test and serum specific IgE levels.

Material and Methods: In our study, patients with pneumonia aged 1 to 5 years old who applied to the Child Allergy and Immunology Outpatient Clinic, Pediatric Outpatient Clinic and Pediatric Emergency Clinic between March 2014 and February 2019 were retrospectively analyzed. Patients with serum immunoglobulin levels were included in the study. Of these patients, those with a previously known diagnosis of immunodeficiency, concomitant multiple congenital anomalies and those with chronic disease were excluded. Patients' file records, gender, age of admission, presence of recurrent pneumonia, laboratory findings in the application (absolute eosinophil count, eosinophil percentage, serum IgA, IgG, IgM and IgE levels), specific IgE and skin test results were recorded.

Results: A total of 99 (57.6% boys, 42.4% girls) patients who met the study criteria were included in the study. The mean age of patients was 26.9 months. Recurrent pneumonia was observed in 63 (63.6%) of all patients. Recurrent pneumonia in male patients was statistically significantly higher than female patients ($p = 0.046$). In 47.5% of patients, at least one immunoglobulin isotype was found to be low. Serum IgA was low in 23.2%, IgG was low in 35.4% and IgM was low in 17.2 %. IgE value was high in 62.6% of all patients. In 67 patients with specific IgE levels, 14 (20.9%) were elevated. Sensitivity to food allergens (16.4%) was found most frequently.

Conclusion: Patients with recurrent pneumonia should be evaluated in terms of underlying diseases. Bronchial asthma and immune deficiencies are common underlying causes. In addition, the association of antibody deficiencies and asthma has been frequently reported. It is also appropriate to evaluate patients who are followed in allergy clinics in terms of immune deficiencies.

Keywords: Pneumonia, Primary immunodeficiency, Antibody deficiency, Atopy

1. GİRİŞ

Pnömoni, tüm dünyada çocukluk çağının sık rastlanan bir hastalığıdır ve özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda ilk sırada gelen ölüm nedenleri arasındadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı toplum kökenli pnömonileri (TKP), beş yaş altı ölümlerin ana sebebi olup tüm dünyadaki çocuk ölümlerinin %20'sini oluşturmaktadır (1,2). Her yıl 5 yaş ve altında 155 milyon çocuk pnömoni tanısı almakta, 20 milyona yakını hastaneye yatırılmakta, 2 milyondan fazla çocuk pnömoni nedeniyle ölmektedir (3,4).

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan Türkiye Hastalık Yüğü Çalışmasına göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda %6.5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir (5). Elde edilen verilere göre gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde pnömonilerin çocuklarda yüksek mortalite ve morbiditeye sahip önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğu gözlenmektedir.

Pnömonokok, Hemofilus influenza gibi başlıca solunum yolu patojenlerine karşı rutin aşılama yoluyla koruyuculuk önemli ölçüde sağlanmakla birlikte, pnömoni ve komplikasyonları halen çocuk sağlığı açısından önemli bir tehlike oluşturmaktadır (6,7). Bu nedenle çocuklarda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları yakın ve dikkatli izlem gerektirir.

Küçük yaştaki çocuklarda pnömoni benzeri ciddi enfeksiyonlar ve tekrarlayan enfeksiyonlar öncelikle immünglobulin eksikliği hastalıkları yönünden araştırılmalıdır (8). Serum immünglobulin düzeyleri değerlendirilirken bağışıklık yanıtlarının özellikle yaşamın ilk iki yılında fizyolojik bir olgunlaşma sürecinde olduğu göz önüne alınmalıdır. Bazı çocuklarda serum immünglobulinleri yaşa göre normal değerlerin altında bulunsada bu durum sıklıkla geçici olup birkaç yıl içinde normal düzeylere ulaşır ve immünglobulin tedavisi gerektirmez. Bu çocuklarda aşı yanıtları yeterli bulunur; uzun dönem izlemlerinde ciddi bir bağışıklık eksikliği gözlenmez ve çoğu olgu, süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi olarak değerlendirilir (9,10). Toplumda en sık rastlanan primer immün yetmezlik nedeni olan selektif immünglobulin A eksikliği de bu yaşlarda tekrarlayan solunum yolu yakınmalarına neden olabilmektedir.

Diğer yandan astım tanılı hastalarda da hava yolunun doğal ve kazanılmış bağışıklığı yetersizdir ve atopi varlığı çocuklarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu

için risk faktörü olarak görülmektedir (11,12). Astım tanılı hastalar alerjenler ve viral enfeksiyonlarla karşılaştığında solunum yollarında ve alveol duvarında akut inflamasyon gelişir. Tekrarlayan inflamasyonlar bronş ve bronşiyol duvarında yeniden yapılanmaya (remodeling) neden olur. Ayrıca tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının astım kontrolünü zorlaştırması nedeniyle astım tanılı hastalar tekrarlayan enfeksiyonlar açısından yakın izlenmelidir.

Bu çalışmada 01/03/2014 ile 28/02/2019 tarihleir arasında kliniğimizde pnömoni tanısı ile tedavi edilerek izleme alınmış olan 1-5 yaş arası hastalarımızın serum IgA, IgG, IgM ve IgE düzeylerinin yaş gruplarına göre normal değerlerle karşılaştırılması, aşı spesfik antikor yanıtının değerlendirilmesi, deri prik testi ve serum spesifik IgE düzeyleri açısından araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Pnömonisi

2.1.1. Tanımlar

Pnömoni: Akciğer parankiminde (viseral plevra, bağ dokusu, havayolu, alveoller ve vasküler yapılar dahil) enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı gelişen inflamasyon olarak tanımlanır.

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE): Bronşit, bronşiolit, pnömoni veya bu üçünün kombinasyonu için kullanılır.

Toplum kökenli pnömoni (TKP): Daha önce sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömoni tablosudur(13,14). Eşlik eden başka bir hastalığı olmayan TKP'lerde klinik tablo ampirik tedavi yaklaşımı açısından ikiye ayrılır;

Tipik Pnömoni: Üşüme titreme ile yükselen ateş, öksürük, pürülan balgam, yan ağrısı (plöritik tipte), fizik muayenede konsolidasyon bulguları, sıklıkla radyolojik olarak lobar tutulum ve genellikle lökositoz ile karakterize bakteriyel pnömonidir.

Atipik Pnömoni: Baş ağrısı, halsizlik, hafif derecede yüksek ateş ve bazen boğaz ağrısı gibi prodromal belirtiler ile başlar ve öksürük bu belirtileri takip eder, plöretik göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile birlikte olabilir. Fizik muayenede akciğer oskültasyonunda ral ve ronküs olabilir. Radyolojik olarak lobar konsolidasyonlar yerine retikülonodüler opasiteler veya yamalı konsolidasyonlar gösterme eğilimindedir. Fizik muayene ve radyolojik bulgular arasında çoğu zaman uyumsuzluk olan, akciğer dışı sistemik organ tutulumuna ilişkin belirti ve bulguların görülebildiği pnömonilerdir. Başlıca atipik pnömoni etkenleri *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve virüslerdir (15,16).

Tekrarlayan pnömoni: Bir yılda iki veya daha fazla pnömoni veya toplamda üç veya daha fazla sayıda pnömoni geçirip ve radyolojik olarak bu ataklar arasında düzelmenin sağlandığı durum (17,18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Pnömoni global olarak çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her yıl beş yaşın altındaki çocuklarda 156 milyon pnömoni vakası olduğunu ve 20 milyon vakanın hastane yatışı gerektirdiğini tahmin etmektedir (1,3).

Dünya genelinde pnömoni tanısı alan tüm olguların %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde yer almaktadır (4) . DSÖ verilerine göre gelişmiş ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda pnömoni insidansı 0,05 vaka/çocuk yılı iken, gelişmekte olan ülkelere bu insidans 0,29 vaka/çocuk yılı olarak tahmin edilmektedir (3) (tablo 1). Gelişmekte olan ülkelere, solunum yolu enfeksiyonları sadece daha yaygın değil aynı zamanda da daha ciddidir. Bunun yanı sıra erkek çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu insidansı ilk 10 yaşta daha yüksek iken, bu oran adolesan dönemde eşitlenmektedir (19).

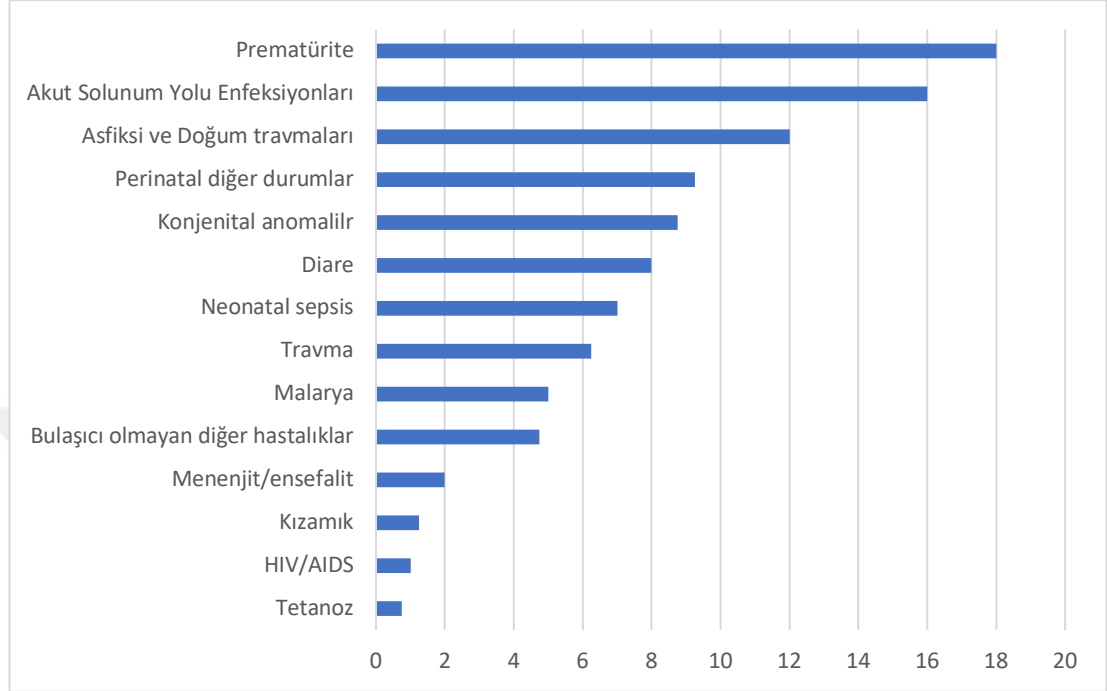
Tablo 1: DSÖ, 5 yaşın altındaki çocuklarda klinik pnömoninin yıllık insidansı ve yeni vaka sayısının tahminleri

DSÖ	Toplam nüfus 0-4 yaş (milyon)	Tahmini insidans (v/çy)	Tahmini yıllık yeni vaka sayısı
Gelişmekte olan ülkeler	523,31	0.29	151,76
Gelişmiş ülkeler	81,61	0.05	4,08
Toplam	604,93	0,26	155,84

v / çy, vaka/çocuk yılı. (Tüm yeni vakaların %10'u şiddetli atak nedeniyle hastaneye yatış gerektirebilir.)

Çocukluk çağı pnömonileri 5 yaş altı çocuklarda ölümlerin en sık nedenlerinden birini oluşturmaktadır ve 5 yaş altı çocuklarda 2000 yılında çocukluk çağı pnömonilerine atfedilebilecek ölümlerin sayısının 1,9 milyon olduğunu tahmin edilmektedir (20). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5 yaşın altındaki çocuklarda ölüm

nedenleri verilerine göre 1–59 aylık çocuklar arasında akut solunum yolu enfeksiyonları 2016'da başlıca ölüm nedenidir (21) (Grafik 1).



Grafik 1: DSÖ 5 yaşın altındaki çocukların ölüm nedenleri, 2016

Gelişmiş ülkelerde pnömoni nedeniyle ölümler, antibiyotik kullanımı, aşı uygulamaları ve sağlık sigorta kapsamının genişletilmesi ile belirgin bir biçimde azalmıştır (6,22). Hemofilus influenzae tip b, pnömokok, kızamık ve boğmaca aşılarının yapılması pnömoninin önlenmesinde en etkili yollardır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde iki yaşından küçük çocuklarda pnömoni nedeniyle hastaneye yatış oranı, 2000 yılında pnömokok aşısının rutin aşılama şemasına alınmasından sonra düşmüştür (6,22). Pnömokok için gelişmekte olan ülkelerde yapılmış olan 3 randomize kontrollü çalışmada 9 valanlı pnömokok konjuge aşısı radyolojik pnömoni vakalarını %20-35 oranında azaltmaktadır. 10-13 serotipi kapsayan yeni pnömokok aşısı bu korumayı büyük ölçüde arttırmaktadır (23).

Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde 2002-2004 yılları arasında yapılan Türkiye Hastalık Yüğü Çalışmasına göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13.4 ve 5-14 yaş grubunda %6.5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir (5).

Hem viral hem de bakteriyel pnömoniler yıl boyunca meydana gelmesine rağmen, soğuk aylarda daha yaygındır. Kapalı ortamların kalabalıklaşması nedeniyle enfekte olmuş damlacıkların doğrudan inhalasyonunun artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bilinmeyen nedenlerden dolayı, farklı virüsler farklı zamanlarda enfeksiyon tepe noktasına ulaşabilirler (24).

Çoğu sağlıklı çocuk doğal savunma mekanizmaları ile enfeksiyon ile mücadele edebilirken, alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan bazı risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (25,26).

Konak Faktörleri;

- Yaş (<2 yaş)
- Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum
- Malnütrisyon
- Altta yatan hastalığın olması (Altta yatan hastalıklar pnömoni için predispozandır ayrıca pnömoni şiddetinin artmasına neden olur):
 - Astım
 - Bronkopulmoner displazi
 - Kistik fibroz
 - Konjenital kalp hastalığı
 - Orak hücre hastalığı
 - Nöromusküler bozukluklar (özellikle bilinçte baskılanma ile giden hastalıklar)
 - Bazı gastrointestinal bozukluklar (örneğin, gastroözofageal reflü, trakeoözofageal fistül)
 - Konjenital ve edinilmiş bağışıklık sistemi bozuklukları
- D vitamini eksikliği

Sosyal / Çevresel faktörler;

- Anne sütü ile beslenememek
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Kalabalık yaşam koşulları (Büyük aileler ve çevresel kalabalık ile korele olarak alt solunum yolu enfeksiyonlarının prevalansı artmaktadır. Okul çağındaki çocuklar sıklıkla solunum yolu viral ajanlarını eve taşır, bu da ebeveynlerinde ve kardeşlerinde ikincil enfeksiyonlara neden olur (24).)
- Sağlık hizmetlerinden yararlanamamak
- Anne yaşı ve eğitimi
- Başta sigara olmak üzere ev içi ve dış ortamda hava kirliliği (Sigara dumanı hem mukosilier fonksiyonu hem de makrofaj aktivitesini etkileyerek doğal pulmoner savunma mekanizmasını bozar (27). Sigara dumanına maruz kalma, özellikle anne sigara içiyorsa, bir yaşımdan küçük bebeklerde pnömoni riskini artırır.).
- Yetersiz bağışıklama (aşıların yapılmaması)
- Kış mevsimi

2.1.3. Patogenez

Pnömoni konak savunmasında bir bozulma ve virülan bir organizmanın invaze etmesi ile ortaya çıkar. Tipik olarak pnömoni, alt solunum yolunu tutabilen bakteri, virüs veya başka bir patojenin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben immün sistemin yanıtı ve inflamasyon ile oluşur (28). Alt hava yolları lökosit, sıvı ve hücre kalıntılarıyla dolar. Bu süreç akciğer kompliyansını azaltır, rezistansı artırır. Küçük hava yollarının obstrükte olmasına, distal hava yollarının kollabe olmasına, hava hapsine ve ventilasyon-perfüzyon oranının değişmesine neden olabilir (29). Şiddetli enfeksiyon, bronş veya bronşiyol epiteli ve / veya pulmoner parankim nekrozu ile ilişkilendirilmektedir (30).

Alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan ajanlar en çok kaynak ile yakın temas sonrası damlacık yolu ile bulaşır.

Tipik bakteriyel pnömonilerin çoğu (örneğin *S. pneumoniae*), nazofarenks kolonizasyonu ve ardından organizmaların aspirasyonu veya solunması sonucu oluşur. İnvaziv hastalık en sık hastanın daha önce karşılaşmadığı bir organizma ile, bir ila üç günlük bir inkübasyon periyodundan sonra ortaya çıkar. Atipik bakteriyel patojenler (örneğin, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), solunum epiteline bağlanarak replikasyon için hücre içine girerler. Pnömoniye neden olan viral ajanlar ise distal hava yollarını tutarak çoğalır.

Normal konak savunması; Pulmoner konak savunma sistemi karmaşıktır, anatomik ve mekanik bariyeri, humoral bağışıklığı, fagositik etkinliği ve hücresel bağışıklığı içerir (31).

Anatomik ve mekanik bariyerler: Üst solunum yolundaki anatomik ve mekanik bariyerler konak savunmasının önemli bir bölümünü oluşturur. 10 mikrondan daha büyük parçacıklar ön burunlardaki kıllar tarafından etkili bir şekilde filtre edilir veya mukozal yüzeyler üzerinde tutulur. Nazal mukoza, siliyer epitel ve mukus üreten hücreleri içerir. Yakalanan organizmalar silia hareketleri ile nazofarenks yoluyla dışarı atılarak veya yutularak temizlenir. Orofarinkste ise, tükürük akışı, epitel hücrelerinin dökülmesi, lokal kompleman ve immünoglobulin (Ig) A üretimi ve bakteriyel flora bariyeri lokal konak savunmasında önemli faktörler olarak hizmet eder.

Sağlam bir epiglottik refleks enfekte olmuş sekresyonların aspirasyonunu önlemeye yardımcı olur ve öksürük refleksi aspire edilebilen materyallerin atılmasına yardımcı olur. Santral hava yollarındaki endobronşiyal mukusta ise 5 ila 10 mikron arası partiküller tutulur. Tutunduktan sonra siliyer sistem ile yukarı havayollarına doğru ilerletilir ve yutulur.

Hümmoral immünite: Salgısal IgA, üst solunum yollarında üretilen ana immünglobulindir ve nasal sekresyondaki toplam protein konsantrasyonunun yüzde 10'unu oluşturur. IgA iyi bir opsonize edici ajan değildir ama antibakteriyel ve antiviral aktiviteye sahiptir. IgG ve IgM, hava yollarına ve alveoler boşluklara ağırlıklı olarak kandan sızarak girer ve bakterileri fagositoza karşı duyarlı hale getirirler, kompleman aktivasyonu yaparlar ve toksini nötralize

ederler. İmmünoglobulinler, sürfaktan, fibronektin ve komplemanlar terminal hava yollarına ve alveollere ulaşan mikroorganizmaları (0.5 ila 1 mikron partiküller) elimine etmeye yarayan opsoninlerdir. Serbest yağ asitleri, lizozim ve demir bağlayıcı proteinler de mevcuttur ve mikrobisidal olabilir.

Fagositik hücreler: Akciğerde iki fagositik hücre türü vardır: polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar. Bulundukları yere ve fonksiyonlarına göre makrofajlar:

- Alveolar makrofajlar, alveol sıvıda bulunur; partiküllerin ve akciğere giren potansiyel patojenlerin karşılaştığı ilk fagosittir. Bu hücreler inflamasyonu sağlayan mediatörler ve nötrofilleri aktive eden sitokinler üretme kapasitesine sahiptir.
- İnterstisyel makrofajlar, akciğer bağ dokusunda bulunur ve hem fagositik hem de antijen sunan hücreler olarak görev yapar.
- İntravasküler makrofaj, kapiller endotel hücrelerinde bulunur ve kandan akciğere giren yabancı maddeleri fagosit eder ve uzaklaştırır.

Hücre aracılı bağışıklık: Hücre aracılı bağışıklık akciğer makrofajlarında yaşayabilen virüsler ve hücre içi mikroorganizmalara karşı önemlidir. Nispeten az sayıda olmasına rağmen (toplam akciğer parankimi hücrelerinin yüzde 5-10'u) lenfositler üç kritik rol oynar: antikor üretimi, sitotoksik aktivite ve sitokinlerin üretimi.

Pnömoni paternleri;

Beş tip bakteriyel pnömoni örneği vardır (28):

- Lober pnömoni: Tek bir lobun veya bir lobun segmentinin tutulması. Bu Streptococcus pneumoniae pnömonisinin klasik paternidir.
- Bronkopnömoni: Hava yollarının ve çevresindeki interstisyumun tutulumu. Bu patern bazen Streptococcus pyogenes ve Staphylococcus aureus pnömonisinde görülür.
- Nekrotizan pnömoni: (aspirasyon pnömonisi ve S. Pneumoniae, S. pyogenes ve S. aureus kaynaklı pnömoni ile ilişkilidir).

- Kazeöz granülom (tüberküloz pnömonisinde).
- Sekonder parankimal infiltrasyon: Tipik olarak şiddetli bir viral pnömoninin bakteriyel pnömoni ile komplike olması sonucu ortaya çıkar.

Viral pnömoninin iki ana paterni vardır:

- İnterstisyel pnömoni.
- Viral inklüzyonlar ile parankimal enfeksiyon.

2.1.4. Etiyoloji

Pnömoniye en sık olarak virüs, bakteri ve mantar olmak üzere birçok enfeksiyöz ajan yol açmaktadır. Ancak pnömoni, gıdaların ve mide içeriğinin aspirasyonu, yabancı cisim, hidrokarbon ve lipoid maddeler gibi enfeksiyöz olmayan sebepler ve hipersensitivite reaksiyonu, ilaç veya radyasyon bağımlı pnömonit ile de oluşabilmektedir. Pnömoninin etiyolojisinin tespit edilmesi zordur, çünkü akciğer dokusundan örnekleme yapılması invazif bir işlemdir ve sık yapılmaz.

Enfeksiyöz kaynaklı pnömonilerde etken patojenler topluma, bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir. Olası etkenlerin bilinmesi akılcı tedavi için önemlidir (32,33).

Gelişmekte olan ülkelerde Streptococcus pneumonia, Hemofilus influenza, Staphylococcus aureus hastanede yatışların ve bakteriyel pnömoni nedeniyle ölümlerin en sık sebebidir. H. İnfluenza tip b aşısı yapılan bölgelerde H. influenza insidansı belirgin azalmıştır. HIV ile enfekte, immün yetmezlikli çocuklarda Pnömosistis Jirovecii en sık pnömoni etkenlerinden biri olmakla birlikte Mycobacterium tuberculosis, atipik mikobakterler, salmonella, Escherichia coli de düşünülmelidir.

5 yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık sebebi viral patojenlerdir. Viral pnömoni 2-3 yaş arası çocuklarda sıktır ve yaş arttıkça sıklığı

azalır. Özellikle 3 yaş altında influenza ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) en sık patojendir. Hastanın yaşı etken patojeni belirlemekte önemlidir (Tablo 2).

Tablo 2: Yaşa göre gruplandırılmış pnömoni etkenleri

Yaş Grubu	Sık görülen patojenler (Sıklık sırasına göre)
Yenidoğan (<3hft)	Grup B streptokok, E. coli, diğer gram negatif basiller, S. pneumoniae, H.influenza (tip b*, tiplendirilemeyen)
3 hft-3 ay	RSV, diğer respiratuar virüsler (parainfluenza, influenza, adenovirüs), S.pneumoniae, H.influenza, eğer hasta afebril ise Chlamydia trochomatis
4 ay-4 yaş	RSV, diğer respiratuar virüsler (parainfluenza, influenza, adenovirüs), S.pneumoniae, H.influenzae (tiplendirilmemiş), Mycoplasma pneumonia, grup A streptokok
5 yaş üzeri	M.pneumoniae, S.pneumoniae, C.pneumoniae, H.influenza, İnfluenza, adenovirüs ve diğer respiratuar virüsler, Legionella, Chlamydia pneumoniae

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

*Rutin H. İnfluenza aşılmasıyla H. İnfluenza tip B çok nadirdir.

Primer RSV enfeksiyonlarında sekonder bakteriyel pnömoni riski artmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde pnömonili küçük çocuklarda viral ve bakteriyel ko-enfeksiyon sıklığıdır. RSV kaynaklı bronşiolit veya pnömoni riski 2 yaşından küçük çocuklarda fazladır ve 3 hafta ile 3 ay arasındaki çocuklarda ağır seyretmektedir. Postmortem akciğer dokusunun incelendiği bir çalışmada, pnömoni nedeni ile kaybedilen 2 yaşından küçük Meksikalı 98 çocuğun %30'unda RSV pozitif saptanmış, bunların %62'sine histopatolojik olarak viral pnömoni, %25'ine bakteriyel pnömoni tanısı konmuştur (34).

Yenidoğan pnömonilerinde az veri mevcuttur, ancak neonatal sepsiste gram negatif enterik organizmalar özellikle klebsiella türleri ve gram pozitif organizmalardan özellikle pnömokok, GBS ve S. aureus önemli yer almaktadır.

HIV ile enfekte çocuklarda, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı pnömoni mortalitede önemli bir nedendir. Aşıların HIV'li çocuklarda etkinliği düşük olsa da büyük oranda koruyucu olduğu bilinmektedir. Psödomonas türleri, E. coli ve kızamık, su çiçeği, influenza, histoplazmosis ve toksoplazmosis de pnömoni etkenleri arasında yer almaktadır ve çoğunu önleyecek bir yöntem olmasa da kızamık, influenza ve Basil Calmete-Guerin (BCG) aşısı kullanımı ile pnömoni salgınını engellemede büyük bir katkı sağlanmıştır

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda yukarıda belirtilen patojen organizmalara ek olarak birçok ajana bağlı pnömoni görülebilir. Gram-negatif basiller ve S. aureus, nütropenik hastalarda veya beyaz kan hücresi defekti olanlarda sık görülen etiyolojik ajanlardır. Klinik olarak önemli olan lejyonelloz, genellikle Legionella pneumophila ile enfekte nehir, göl, klima soğutma haznesi veya su dağıtım sistemleri gibi bir su rezervine maruz kalan immün sistemi baskılanmış konakçılarda görülür (35,36). Bununla birlikte, seroepidemiolojik çalışmalar çocuklarda subklinik veya minör enfeksiyonların ortaya çıkabildiğini göstermektedir

Aspergillus spp ve Fusarium spp gibi fırsatçı mantarlar, nütropenik hastalarda ve hücre aracılı yanıtı bozan immünoşpresif tedavileri alan hastalarda önemlidir. HIV ile enfekte hastalarda yaygın pnömoni patojenlerinden biri, Pneumocystis jirovecii'dir (37).

Solit organ ve kök hücre nakli olan hastalar da dahil olmak üzere immünoşprime konakta hayatı tehdit edebilen viral pnömoni nedenleri şunlardır:

- RSV, adenovirüs, influenza, parainfluenza, rinovirüs ve human metapneumovirüs gibi yaygın toplum kökenli viral ajanlar (38,39)
- Rubeola (Hecht dev hücreli pnömoni)

- Varicella-zoster virüs
- CMV
- Epstein-Barr virüs, lenfositik interstisyel pnömoni için tetikleyici olabilir, HIV ile enfekte olan çocuklarda yavaş fakat progresif bir süreç oluşturur.

Kistik fibrozisli küçük çocuklar sıklıkla *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *H. influenzae* (çoğunlukla tiplenemeyen suşlar) ile enfekte olmaktadır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* gibi ilaca dirençli gram negatif organizmalar ile enfekte olabilir. *Aspergillus* spp ve tüberküloz dışı mikobakteriler de bu popülasyonda hastalığa neden olabilir.

Orak hücreli anemi hastası çocuklarda pnömoni prevalansı artmaktadır (40). En sık olarak atipik bakteriyel patojenler (örneğin, *M. pneumoniae*, *C. Pneumoniae*) görülür. Orak hücreli anemi hastası çocuklarda pnömoninin diğer bakteriyel nedenleri arasında *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *H. influenzae* bulunur (25).

2.1.5. Bulaş

Bulaş sıklıkla kaynak olgudan öksürük ve hapsurma ile ortama yayılan efekte damlacıkların ev içi yakın temas sonucu inhale edilmesi ile olmaktadır. Kontamine yüzeyler ile direk temas viral etkenlerin, özellikle de RSV bulaşında önemlidir (41). Ayrıca nazofarenks ve orofarenkste sık olarak bulunan bakteri ve virüsler inhale edilerek akciğeri enfekte edebilmektedirler. Kan yolu ile yayılım sık görülmemekle birlikte özellikle yenidoğan döneminde bakteriyemi sonrası akciğer dokusuna direkt yayılım olabilmektedir.

2.1.6. Klinik

Çocuklarda pnömoni kliniği patojene, konakçının özelliklerine ve ciddiyetine bağlı olarak değişir. Belirti ve semptomlar spesifik değildir. Pnömoni için tek bir semptom veya belirti patognomonik değildir (42).

Viral ve bakteriyel pnömoniler sıklıkla daha öncesinde mevcut olan rinit ve öksürük gibi bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında gelişir. Pnömoninin en önemli klinik bulgusu takipnedir. İnterkostal, subkostal ve suprasternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, solunum eforunun artması ile aksesuar kasların kullanımı sık görülür.

Pnömoni gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda yüksek oranda mortalite nedeni olduğu için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5 yaş altındaki çocuklarda öksürük ve/veya solunum sıkıntısına eşlik eden takipne veya retraksiyon varlığı pnömoni olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir.

Hastanın yaşı, ateş/titre, takipne, solunum distressi, öksürük ve eşlik eden balgam varlığı, mevsime göre endemik durum, sıvı alımı, belirtilerin başlangıç süresi, çevrede benzer hastalık tablosunun varlığı, kreş/okul öyküsü, aşılama durumu, aktif tüberkülozlu kişi ile temas öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede oksültasyon bulgularının yanı sıra tüm sistem muayenesi yapılması önemlidir. Genel durum, vital bulgular ve solunum güçlüğü bulguları ile oksijen tedavisi ihtiyacı değerlendirilmelidir. Öksürük başlangıçta olmayabilir, çünkü alveollerde az sayıda öksürük reseptörü bulunur. Enfeksiyon ürünlerinin solunum yollarındaki öksürük reseptörlerini tahriş etmesiyle öksürük başlar.

Yenidoğan ve infantlarda öksürük ve / veya anormal solunum sesleri yerine beslenememe, huzursuzluk veya uykusuzlukla ortaya çıkabilir (29). Oskültasyonda ral veya ronküs duyulabilir.

Büyük çocuklar ve ergenlerde plöretik göğüs ağrısı şikayeti olabilir (solunum ile ağrı) (42). Nadiren baskın semptom karın ağrısı olabilir, alt lob pnömonisinden kaynaklanması nedeniyle veya nadiren üst lob kaynaklı ağrı nedeniyle ense sertliği bulgusu olabilir.

Bakteriyel (tipik) pnömoni kliniği yaşa göre farklılık gösterebilir. Ani başlangıç, yüksek ateş, takipne ve hasta görünüm tipiktir. Bununla birlikte küçük çocuklarda interkostal retraksiyonlar, siyanoz, huzursuzluk, kusma, ishal, uykuya meyil, sepsis bulguları görülebilir. Daha büyük çocuklarda balgamlı öksürük, ani

titreme, göğüs ağrısı ve toksik görünüm gözlenebilir. Fizik muayenede akciğer oskültasyonunda ral, ronkus, solunum seslerinin alınmaması veya azalması olabilir. Konsolidasyon varlığında perküsyon ile matite, vokal fremitusta artma olabilir. Akciğer grafisinde lobar veya segmental konsolidasyon, plevral effüzyon, bronkopnömoni, ampiyem görülebilir.

Atipik pnömonilerde etken; virüsler veya bakterilerdir (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* vb.). Viral etkenlerde genellikle rinit bulguları, baş ağrısı, subfebril ateş yüksekliği, myalji, ses kısıklığı ve uzamış kuru öksürük vardır. Toksik görünüm genellikle izlenmez. Tek bulgu takipne olabilir. Hışıltı, ral, ronküs, solunum seslerinde kabalaşma, retraksiyon, apne, başağrısı izlenebilir. Ağır vakalarda solunum distressi, hipoksi, siyanoz, dehidratasyon, letarji görülebilir. Fizik muayenede bulgular bilateraldir. Akciğer grafisinde havalanma artışı, atelektaz, peribronşiyal ve yama tarzında infiltrasyon veya buzlu cam görünümü saptanır. Atipik bakteriyel etkenler sıklıkla okul öncesi ve okul çağında pnömoni yaparlar (43). Türkiye’de toplum kaynaklı pnömoni nedeniyle hastanede yatan 2 ay-15 yaş grubundaki çocuklarda *M. pneumoniae* seropozitivitesi %27 oranında saptanmıştır (44).

Viral enfeksiyonlarda hışıltı daha sıktır. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise genellikle daha yüksek ateş görülür. Konsolidasyonun artması veya ampiyem, efüzyon, piyopnömotoraks gibi komplikasyonların gelişimi ile perküsyonla matite ve azalmış solunum sesleri duyulabilir. Dehidratasyon varlığında oskültasyon bulguları olmayabilir ve göğüs radyografisi normal bulunabilir. Abdominal distansiyon görülebilir. Alt lob pnömonisinde karın ağrısı görülebilir ve karaciğer yer değiştirdiğinden dolayı ele gelebilir. Çok ağır hastalanan, beslenmesi bozulan bebeklerde bilinç bulanıklığı, hipotermi ve nöbet görülebilir. Ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir. Beş yaşın altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) ve lökositozu ($\text{BK} \geq 20000/\text{mm}^3$) olan çocukların %26’sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir (45). Tek başına posteroanterior akciğer grafisi ile değerlendirilen, belirgin infiltrasyonun bulunmadığı, ancak klinik olarak kuşkulu durumlarda, olguların %15’inde pnömoni tanısı gözden kaçabileceğinden ek olarak yan grafi istenebilir.

Tanı; öykü, fizik muayene ve gerekirse akciğer grafisi ile konulur. Dünya sağlık örgütü pnömoniye öksürük, takipne ya da solunum güçlüğü bulgularının eşlik ettiği klinik bir tablo olarak açıklamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde özgülülüğü düşük bu tanım büyük hayat kurtarıcı olmaktadır (46). Gelişmiş ülkelerde ise tanıda ateş ve/veya akut solunum belirtiler ile birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum açısından değerlendirilmektedir (29). Akciğer grafisi pnömoni tanısını desteklerken plevral efüzyon, pnömotoraks veya ampiyem gibi komplikasyonları da göstermektedir (Tablo 5).

Takipne pnömoninin en önemli bulgusudur. Ancak, solunum iş yükünün arttığı çocuklarda yorgunluk nedeni ile takipnenin görülmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 3) (47).

Tablo 3: Yaşa göre solunum sayıları ve takipne değerleri (DSÖ)

Yaş	Normal Solunum Hızı (solunum hızı/dk)	Takipne sınırı (solunum hızı/dk)
0-2 ay	40-60	60
3-11 ay	25-40	50
1-5 yaş	20-30	40
>5 yaş	15-25	30

2.1.7. Laboratuvar ve Radyolojik İnceleme

Pnömonide etkeni belirlemek için yapılan tanısal testler sadece hastaneye yatırılan çocuklar için gereklidir. Ayaktan tedavi edilecek hafif alt solunum yolu enfeksiyonlarında ek tetkik ihtiyacı yoktur.

Beyaz küre sayısı (BK), mutlak nötrofil sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve prokalsitonin (PCT) değerlerinin bakteriyel pnömonileri viral pnömonilerden ayırmada ve antibiyotik tedavisine karar vermede duyarlık, özgülük ve pozitif kestirim değerleri değişkenlik gösterir (Tablo 4).

Tam kan sayımı: Ayaktan tedavi edilen hafif alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda genellikle gerekli değildir. Hastane yatışı gerektiren infant ve çocuklarda alınmalıdır. Bazı bulguları bakteriyel, atipik bakteriyel veya viral pnömoniler için daha karakteristiktir. Ancak etiyolojik ajanlar arasında güvenilir bir ayırım yapamamaktadır.

- BK sayısı <15,000 / microL olması bakteriyel olmayan bir etiyolojik ajana işaret eder (nötropenik ve prematür hücrelerin baskın olduğu hastalar dışında)
- BK sayısı > 15.000 / microL olması piyojenik bakteriyel enfeksiyona işaret eder (48). Bununla birlikte, M. pneumoniae , influenza veya adenovirüs pnömonisi olan çocukların da BK sayısı > 15,000 / microL olabilir (49,50).
- Periferik eozinofili infantlarda tipik olarak C. trachomatis'in neden olduğu afebril pnömonide bulunabilir.

Akut faz reaktanları: Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve serum prokalsitonin (PCT) gibi akut faz reaktanlarının, ayaktan tedavi edilen, aşıları tam olarak yapılmış olan çocuklarda rutin olarak ölçülmesi gerekmemektedir (51). Hastanede yatışı gerektiren hastalarda akut faz reaktanlarının ölçümü klinik tedaviye yardımcı olabilir.

Akut faz reaktanları, viral ve bakteriyel ajanların ayrımını yapmak için tek belirleyici olarak kullanılmamalıdır. Hastalığın seyrini takipte, tedaviye yanıtı izlemede ve tedavinin ne zaman kesileceğini belirlemede yardımcı olabilir (52,53).

Serum CRP veya PCT ölçümü bakteriyel, atipik bakteriyel ve viral pnömoni riskinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. 1230 hastayı içeren sekiz çalışmanın meta-analizine göre bakteriyel pnömonili çocukların serum CRP konsantrasyonları bakteriyel olmayan pnömonili çocuklardan daha yüksek saptanmıştır (54). Benzer şekilde, artmış PCT değeri bakteriyel pnömoniye düşündürür (52,55,56).

Kan kültürü: Ayaktan izlenen hastalarda kan kültürüne gerek yoktur. Polikliniklerde takip edilen çocuklarda kan kültürü pozitifliği %2.7dir Hastaneye

yatırılan hastalarda kan kültürü pozitifliği %10-20 iken, bu oran parapnömonik efüzyonlu veya ampiyemli hastalarda %30-40'a çıkmaktadır. Bu nedenle bakteriyel pnömoniden şüphelenilen ve hastanede yatan her hastada kan kültürü alınması gerekmektedir

Serum elektrolitleri: Sıvı alımı yetersiz olan çocuklarda dehidrasyon derecesini ve hiponatremi olup olmadığını değerlendirmede yardımcı olabilir.

10 yaş ve üzerindeki hastane yatışı gerektiren hastalarda, yüksek kalitede balgam örneklerinden etiyolojik etkeni belirlemek için gram boyama ve kültür yapılması yararlı olabilir.

Tablo 4: Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yapılması önerilen tetkikler

Araştırmalar	Kısıtlılıklar	Yararları
Kan Kültürü	<%20 pozitif sonuç	Bakteriyel ajanların tipi ve antibiyotik duyarlılığı tanımlanır. Hedefe yönelik tedavi belirlenir. Epidemiyolojik süurveyans
ESH, CRP, PCT, BK	Bakteriyel viral ayrımında yetersiz	Testlerin kombinasyonu bakteriyel pnömoniyi kanıtlamada yararlı olabilir
Balgamda gram boyama	Uygun örnek almak güç	Örnek uygun ise bakteriyel enfeksiyonu kanıtlamada yararlı olabilir
Plevral sıvı aspiratı	Loküle sıvılarda örnek almak güç	Bakteriyel ajanların tipi ve antibiyotik duyarlılığı tanımlanır. Hedefe yönelik tedavi belirlenir. İnterkostal drenaj seti yerleştirme gereksinimi belirlenir
NFA'da viral Ag araştırması	Bakteriyel karma enfeksiyon dışlamaz	<18 ayda, RSV, Parainfluenza, İnfluenza, adenovirüs için özgül
NFA'larda viral kültür	Maliyet, bakteriyel karma enfeksiyon dışlamaz	Yapılabilir (Ag araştırması negatifse)
NFA'larda PCR	Bakteriyel karma enfeksiyon dışlamaz	Mycoplasma ve Chlamydia enfeksiyonlarında yararlı
NFA	Nazofaringeal	Önerilmez

bakteriyel kültür	kolonizasyon	
Seroloji	Çift serum örneği gerektirir	Akut enfeksiyonlarda yararlı değil. Tedavi kararını etkilemez
TCT	BCG (+)'lerde yorumu güç	Prevelans yüksek olduğu ülkelerde ve/veya temaz öyküsü varlığında değerli

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP C-reaktif protein; PCT: prokalsitonin; RSV: Respiratuar sinsityal virüs; NFA: Nazofaringeal aspirat; TCT: Tüberkülin cilt testi; PCR; Polimeraz zincir reaksiyonu

Tüberküloz düşünülen hastalarda PPD yapılmalı, balgam veya mide açlık suyunda direkt asidorezistan basil (ARB) aranmalı ve tüberküloz için kültür yapılmalıdır.

Ultrasonografi ile pleural aralıkta >1cm sıvı saptandığında torasentez ile boşaltma yapılması gerekir. Alınan pleural sıvı örneğinde hücre sayısı, hücre tipi, biyokimyasal inceleme (pH, glukoz, protein, LDH), enfeksiyöz etkenler açısından gram boyama ve kültür yapılmalıdır.

Klinik durumu ampirik antibiyotik tedavisine rağmen kötüleşen ağır hastalarda, bronkoskopi eşliğinde fırça ile örnek alınabilir ve BAL yapılabilir.

Ayakta tedavi alan hafif, komplike olmayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda şüpheli TKP tanısını doğrulamak için rutin akciğer grafisi gerekli değildir. Pnömoni klinik bulguları olan çocuklarda radyografi endikasyonları Tablo 5. de gösterilmiştir.

Tablo 5: Pnömoni tanısında akciğer grafisi değerlendirilme endikasyonları

1. Ağır hastalık
2. Klinik bulgular yetersiz olduğunda teşhisin onaylanması / dışlanması için
3. Hastaneye yatış
4. Tekrarlayan pnömoni varlığı
5. Solunum sıkıntısı için alternatif açıklamaların dışlanması (yabancı cisim aspirasyonu, kalp yetmezliği vb.)
6. Ayaktan standart tedaviye yanıtız ve uzamış klinik seyir
7. Komplikasyonlar (plevral efuzyon, anpiyem vb.)
8. <5yaş ve >39°C ateş i olan çocuklarda odağı belli olmayan ateş (beyaz küre sayısı 20.000/mm³ üzerinde)

Radyografik bulgular etyolojik tanı açısından zayıf göstergeleridir ve terapötik kararlar almak için diğ er klinik özelliklerle birlikte kullanılmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) komplikasyon düşünölen bazı durumlarda (komplike ampiyem, akciğ er apsesi, pnömatosel, pnömotoraks), tedaviye yanıt vermeyen durumlarda, fungal enfeksiyon düşünöldüğü durumlarda (nötropenik hastalar, aspergilloz) çekilmelidir (57).

Çocuk acil servislerinde ve yatan hasta ortamlarında akciğ er konsolidasyonunu saptamak için yatak baş ı akciğ er ultrasonografisinin potansiyel faydası mevcuttur (58,59). Ancak tanıs al doğruluk ultrasonu yapan kiş inin deneyim seviyesinden etkilenmektedir.

Segmental konsolidasyon bakteriyel pnömoni için oldukça spesifiktir ancak hassasiyeti yoktur (60). Segment konsolidasyonunun radyolojik özellikleri, bronş iyalitli çocukların yaklaşık yüzde 25'inde görölen atelektazi ile ayırt etmek her zaman kolay değildir (61,62).

Klinik pratikte alveoler infiltrasyona bakterilerin neden olduğı ve bilateral diffüz interstisyel infiltrasyona ise atipik bakteriyel veya viral enfeksiyonların neden olduğı düşünölmektedir. Ancak bu literatürde desteklenmemektedir. Ayrıca

lobar infiltrasyon bakteriyel bir pnömoni için oldukça spesifiktir ancak sensitivitesi düşüktür.

Küçük çocuklarda pulmoner konsolidasyon bazen yuvarlak olarak görülebilir. Yuvarlak pnömoniler >3 cm, soliter ve posterior yerleşimli olma eğilimindedir. Yuvarlak pnömoni için en yaygın bakteriyel etiyoloji *S. pneumoniae*'dir, diğer bakteriyel nedenler arasında diğer streptokoklar, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* ve *M. pneumoniae* bulunur (63).

Pneumatoseller, kavitasyonlar, fazla plevral efüzyonlar ve nekrotizan gidiş bakteriyel bir etiyolojiyi desteklemektedir. Mediastinal / hiler lenfadenopati, mikobakteriyel veya fungal etiyolojiyi gösterir.

2.1.8. Tedavi

Tedavide temel hedef oksijenizasyonu sağlamak, yaşamsal fonksiyonları desteklemek, etken mikroorganizmaya yönelik tedavi vermek ve klinik iyileşmeyi sağlamaktır. Hipoksik olan çocuklarda (SP02 <%92) oksijen tedavisi, sıvı tedavisi, nazal irrigasyon, antipiretik ve analjezikler tedavi ve beslenmenin sağlanmasıdır.

Şüphelenilen bakteriyel pnömonide olası etkene, yaşa, klinik duruma, bölgesel antibiyotik direncine, kişinin bağışıklık durumuna göre tedavi belirlenmelidir.

Hafif olgularda yatış gerektirmeyen durumlarda penisilin ve amoksisilin uygun olan antibiyotik seçimidir. Penisilin dirençli pnömokokun sık görüldüğü toplumlarda yüksek doz amoksisilin (80-90 mg/kg/gün) tedavisi verilebilir. Alternatif tedaviler sefuroksim aksetil ve amoksisilin-klavulonattır. Penisiline allerjisi olan çocuklarda bir makrolidler veya sefalosporin grubu antibiyotik kullanılabilir. Okula giden çocuklarda ve *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* şüphesi olan vakalarda makrolid grubu antibiyotik kullanılabilir. Adolesanlarda alternatif olarak florokinolon grubu antibiyotikler tercih edilebilir.

Viral pnömoni düşünülen hastalarda, hafif derecede hasta ise, solunum sıkıntısı yoksa ve klinik olarak viral etiyoloji düşünülüyorsa antibiyotiksiz izlenebilir. Viral pnömonilerin %30 unda birlikte bakteriyel enfeksiyon eşlik

etmektedir. Bu nedenle viral pnömoni düşünülerek klinik iyi olduğu için antibiyotik tedavisi başlanmayan hastaların izleminde kliniğinde kötüleşme olursa üzerine eklenmiş bir bakteriyel enfeksiyon düşünülerek tedaviye antibiyotik eklenmelidir.

Hastaneye yatırılan çocuklarda bakteriyel pnömoni düşünülüyorsa ampirik tedavide parenteral sefotaksim veya seftriakson ilk tercihtir.

Klinik bulgular stafilokoksik pnömoniyi düşündürdüğü durumlarda ise (pnömosel, ampiyem) başlangıç tedavisi vankomisin veya klindamisin içermelidir. Yoğun bakım yatışı gerektiren ağır kliniğe sahip, beta laktam grubu antibiyotiklere dirençli *S. pneumoniae* ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)'a bağlı olarak tedavi yanıtıslığı gelişen olgularda, tedaviye vankomisin ya da linezolid eklenmelidir (32). Pnömoni tanısı ile amoksisilin tedavisi başlanan bir çocukta 48 saatten daha uzun süren ateş devam ediyorsa ve radyolojik görüntülemelerde pnömosel, ampiyem veya apse görünümü varsa stafilokok enfeksiyonu düşünülmelidir.

Tablo 6: Pnömoni tanılı çocuklarda hospitalizasyon kriterleri

Orak hücreli anemi ile beraber akut göğüs sendromu geçirenler

Çoklu lob tutulumu, plevral sıvı, pnömatosel

İmmün yetmezlik durumu

Toksik görünüm

Orta-ağır derecede solunum

sıkıntısı

Oksijen destek ihtiyacı

Dehidratasyon

Oral alım yetersizliği, ilaçları tolere edememe kusma

Oral antibiyoterapiye yanıtısl ve ayaktan tedavi ile kliniği kötüleşenler

Sosyal faktörler (uygun tedavinin verilemeyeceği, takibin yapılamayacağı durumlar)

3 ayın altındaki bebeklerde asemptomatik değilse hospitalizasyon gerekir (64). Gelişmekte olan ülkelerde ağır pnömonide 20 mg/gün oral çinko desteği tedaviye yardım ettiği için verilmektedir. Antibiyotik tedavi süresi net değildi. Pnömokoksik pnömoni için ateş 72 saat olana kadar antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. Toplam süre 10-14 günden daha az olmamalıdır (azitromisin tedavisi 5 gündür).

Tablo 7: Pnömoni tanılı çocuklarda yoğun bakıma yatış endikasyonları

Ciddi solunum sıkıntısı, tekrarlayan apne, solunum düzensizliği
$FiO_2 > \%60$ iken $SO_2 > \%92$ sürdürülemiyor ise
Genel durum bozukluğu
Dolaşım bozukluğu, şok
Solunum hızı ve kalp tepe atımında artış, şiddetli solunum sıkıntısı ve çocukta yorulma bulguları (PCO_2 yüksekliği eşlik etsin ya da etmesin)

2.2. Okul Öncesi Çocuklarda Astım Etkeni İnhalen Alerjenler

Astım, çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığıdır. Çocukluk çağında acil servis başvuruları, hastaneye yatış ve okul devamsızlığı açısından önemli bir nedenidir (65). Solunum yollarının kronik inflamasyonudur ve bu inflamasyonda birçok hücre ve sitokin rol alır. Havayolu inflamasyonunun derecesi, hastalığın şiddetine ve atak sayısına göre değişkenlik gösterir ve hastanın tedaviye cevabını etkiler. Astımda inflamasyonun düzeyini kişinin genetiği ve yaşadığı çevre belirler. Çevremizde bulunan alerjenler, sigara dumanı, hava kirliliği, kimyasal duyarlaştırıcılar, enfeksiyonlar, sosyoekonomik yapı, diyet, kullanılan ilaçlar astım için risk faktörüdür (66).

2.2.1. Astımda Alerjik İnflamasyon

Alerjik inflamasyon erken tip hipersensitivite reaksiyonunu ile oluşmaktadır. Erken fazda mediyatör salınımının gerçekleşmesi, geç fazda ise ortama hücre migrasyonu (başlıca T lenfosit ve eozinofiller) olması ile karakterize dual yanıt gösteren bir patolojidir (66).

İnflamasyonun temel ögesi, alerjenlere karşı sentezlenen spesifik IgE'dir. Bu reaksiyon, sık rastlanan çevresel antijenlere, besinlere veya diğer alerjenlere karşı ortaya çıkabilmektedir. IgE yapımı; B ve T lenfositler, mast hücreleri ve bazofiller ile IL-4, IL-13, IL-8 gibi birçok sitokin etkileşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (67). Th 2 yönünde gelişen immün cevap eozinofil, bazofil ve mastosit gibi hücrelerin migrasyonunu, olgunlaşmasını, yaşam süresini ve fonksiyonlarını etkilemektedir. Çevresel alerjenlere karşı sentezlenmiş alerjene spesifik IgE'ler mast hücreleri ve bazofiller yüzeyinde yer alan Fc ϵ R I reseptörlerine bağlanır. Alerjik rinit veya astımlı hastaların havayolu mukozasında mast hücreleri toplanmaktadır. Özgün alerjen ile IgE etkileşimi sonucunda alerjik reaksiyona neden olan mediyatörler (histamin, lökotrienler vb) salınırlar. Ani reaksiyonun neden olduğu klinik bulgular ortaya çıkar (68). Geç faz alerjik reaksiyonlarda ve kronik inflamatuvar değişikliklerde T-hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller rol oynarlar. IgE'ye bağlı olmayan mekanizmalar da kısmen rol oynarlar.

İntrauterin dönemde ve doğumdan hemen sonra immün sistemin yanıtı Th2 yönünde gelişmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde geçirilen enfeksiyonların ve endotoksin maruziyetinin immün sistemi Th1 yönüne kaydırıldığı, mikroorganizmalar ile az karşılaşmanın ise tercihi Th2 tipine yönlendiği görüşü hijyen teorisinin temelini oluşturmaktadır. Kişinin genetik zemini ile birlikte hayatın ilk yıllarında yaşanan enfeksiyonlar ve alerjenle karşılaşma T helper lenfositlerini Th2 yoluna yönlendirmektedir. Daha sonra alerjenler ve viral enfeksiyonlarla karşılaştığında solunum yollarında ve alveol duvarında akut inflamasyon gelişir. Tekrarlayan inflamasyonlar bronş ve bronşiyol duvarında yeniden yapılanmaya (remodeling) neden olmaktadır. Böylece havayolunda gelişen bulgular kronikleşir (66).

Atopi yaygın çevresel inhalen alerjenlere karşı kalıtsal olarak aktarılan IgE yatkınlığıdır. Atopinin varlığı astımın şiddeti ve devamlılığı ile yakından ilişki göstermektedir. Hayatın ilk yıllarında aeroalerjenlere, süt, yumurta, yer fıstığına karşı alerjik duyarlılığın varlığı astım için belirleyici faktörlerdendir (69,70). Pek çok çalışmada erken besin alerjisi, aeroalerjen duyarlılığı, egzama varlığı astım gelişimi ve devamlılığı açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir.

2.2.2 Alerjenler

İmmünolojik bir mekanizma aracılığı ile Tip I IgE hipersensitivite reaksiyonuna neden olan antijenlere alerjen denir. Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan bölgesine epitop veya antijenik determinant adı verilir. Büyük moleküller daha fazla epitop içerip daha alerjenik bir yapıya sahiptir. Alerjenler, protein veya glikoprotein yapıda olabilirler. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan alerjenler majör alerjenler olarak tanımlanır. Az sayıda hastada duyarlanmaya neden olan alerjenler ise minör alerjen olarak adlandırılır (71).

Alerjene maruz kalma konakçının alerjik duyarlanmasında önemli bir basamaktır. Alerjenler, hava yolu epiteline olan etkileri ile alerjik hastalıkların gelişiminde doğrudan bir role sahiptir. Bu alerjenlere duyarlı çocuk ve erişkinlerde, alerjenler astım semptomlarının tetiklenmesine neden olmaktadır. Duyarlı

alerjenlerin belirlenmesi astım alevlenmelerini önleyici yöntemlerin belirlenmesinde çok önemlidir (72).

Aeroalerjenlere karşı (ev akarları, ağaçlar, otlar ve hayvan tüyleri gibi) antijen spesifik IgE antikor yapımı 2-3 yaşına kadar genellikle oluşmaz. Bu nedenle aeroalerjenlerin tetiklediği astım hayatın ilk yıllarında sık görülmemektedir. Fakat adolesan ve geç çocukluk çağı sırasında prevalans giderek artar ve ikinci dekatta pik yapmaktadır. Uzun süre düşük düzeylerde akar, hamamböceği gibi ev içi alerjenlere maruz kalmak özellikle astım patogenezinde ve astım semptomlarının alevlenmesinde etkin role sahiptir (73).

Aeroalerjenlerin çoğu astım semptomlarının tetiklemesinde rol oynar. Ancak ev tozu akarları, hamamböceği, küf mantarı ve kedi alerjeni gibi ev içi alerjenler aynı zamanda astım patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

Tablo 8: İç ve dış ortamda bulunan inhalen alerjenler

İç Ortam Alerjenleri

- Akarlar (Ev tozu akarları, depo akarları, örümcek akarları)
- Hamamböceği
- Mantarlar (Aspergillus, Penicillium)
- Evcil hayvanlar (Kedi, köpek)

Dış ortam Alerjenleri

- Polenler (çayır, ağaç, yabani ot)
- Mantarlar (Alternaria, Cladosporium)

Çoğu alerjen kuvvetli biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Biyolojik aktivitelere ya da fonksiyonlarına göre birkaç ana gruba ayrılmaktadır (74).

İnhalen alerjenler: İnhalen alerjenler rinit ve astım patogenezinde rol oynamaktadır (75). İç ortam ve dış ortam alerjenleri olarak ikiye ayrılırlar. Dış ortam alerjenleri mevsimsel alerjik rinitte daha sık rol oynamaktadır (76). Ev içi alerjenler ise çoğunlukla astım ve yıl boyu süren alerjik rinite yol açmaktadır (77). Ev içi

alerjenlere karşı IgE duyarlanması ile astım sıklığı ve ağırlığı arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır. Modern yaşamın getirdiği ev içi düzen artan alerjik hastalıklardan sorumlu tutulmaktadır. Bölgeler arasında iklim değişiklikleri nedeniyle alerjenler arasında da farklılıklar oluşmaktadır.

1.Ev tozu Akarları: Ev tozu akarları ev içi alerjenlerinin çoğunu oluşturur ve Pyroglyphidae ailesinde yer alır. En önemli alerjenler *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) ve *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Euroglyphus maynei* (Eir m), *Lepidoglyphus destructor* (Lep d) ve *Blomia tropicalis* (Blo t)'dir. Solunum yolu epiteli üzerine direkt non-spesifik etkileri vardır (78). Bazıları ise Th2 hücre cevabını arttırmaktadır(79). Akarlar; yatak, yastık, halı, kumaş kaplanmış mobilya ve tüylü oyuncaklarda yaşamaktadır. Sıcak ve nemli ortamlarda en yüksek çoğalma hızına ulaşırlar. Ev tozu akar alerjeni akar dışkısında bulunmaktadır. Bulaştığı yerden havalandırarak solunum yollarına ulaşır. Ev içindeki tozda ne kadar çok akar alerjeni varsa, ilk hışıltı atağı o kadar erken ortaya çıkmaktadır (80).

2. Polenler: Polenler bitkilerin erkek seks hücreleridir. Rüzgâr yardımı ile yayılan polenler kilometrelerce uzaklara ulaşarak alerjik kişileri etkileyebilir. Alerjiye neden olan başlıca polenler çimen, yabani otlar ve ağaç polenleridir (81).

Polenler burun deliklerinde ve gözlerde birikir. Polenlere karşı duyarlı hastaların çoğunda rinokonjunktivit gelişmektedir. Polenler arasındaki çapraz reaksiyonlar bulunur ve son yıllarda moleküler biyoloji teknikleri ile daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (81)

3.Hayvan tüyleri: En önemlileri kedi ve köpek alerjenleridir. Batı ülkelerinde her dört evden birinde kedi veya köpek beslenmektedir. Ülkemizde ise bu oranlar çok daha düşüktür. Hayvanlar tüylerinde ana alerjenleri bulundurmaktadır. Kedi alerjeninin esas kaynağı ise yağ bezleri, salya ve perianal bezlerdir. Başlıca biriktiği yer ise kedinin kürküdür (82,83). Kedi alerjeni yapışkan bir yapıdadır ve bulaştığı yerde aylarca kalabilir. Köpek alerjeni ise köpeklerin tüyü, salyaları, derileri ve idrarlarında bulunur.

Fare, sıçan, hamster da alerjen kaynağıdır. Son yıllarda kemiriciler de evlerde beslenmeye başlanmıştır. Ayrıca laboratuvar elemanları ve sosyoekonomik durumu bozuk bölgelerde yaşayanlar da bu alerjenlere maruz kalmaktadırlar. At alerjisi nadir değildir. Astımdan çok rinit ve konjuktivit bulgularına yol açmaktadır.

4. Mantar alerjenleri:

4.1. Küf mantarları:

Mantar, küf ve maya, klorofil içermeyen fakat fazla miktarlarda alerjenik sporları iç ve dış ortamlarda serbest bırakabilen bitkilerdir. Küf sporlarının önemi astımlı hastaların hastaneye yatışındaki artışla önemli ölçüde ilişkili olan bir alerjen kaynağı olmasıdır (84,85). Havada yaygın olan ve organik madde birikiminden kaynaklanan mantarlar ve küfler, büyümelerini engelleyen düşük sıcaklıklar veya kar durumu haricinde her yerde bulunur. Küf sporları hem ev içi hem de ev dışı alerjenler olarak tanımlanmaktadır. Düşük ısı ve karlı bölgeler hariç her yerde yaşayabilirler. Çapları küçük olduğu için solunum yollarının derinliklerine kadar inerler. Hem rinit hem de astımı tetikleyebilmektedir. Bilinmeyen bir sebeple erişkinlere göre çocuklarda duyarlılık daha sık rastlanmaktadır (81).

Dış ortam mantar alerjenleri; yaz aylarında zirve yapan *Cladosporium* ve *Alternaria* ile belirli bir mevsime sahip olmayan *Aspergillus* ve *Penicillium*'dur (86).

İç ortam küf mantarları da çok önemli alerjenlerdir. Evlerde bulunan mikroskopik mantarlar, tüm yıl boyunca spor üretme yeteneğine sahiptir. Özellikle sıcak ve nemli iç mekanlarda kalıcı semptomlardan sorumludur. İç ortam küf mantarları rutubet ile ilişkilidir (87). Ayrıca havalandırma, iklimlendirme kanallarında (merkezi ısıtma ve klima) ve su borularında yaşayabilirler. Özellikle banyo ve mutfaklarda bol miktarda bulunmaktadır. Küfler ayrıca sık sulanan bitkilerde, hayvansal veya bitkisel atıklarda, mobilya, duvar kağıdı, yataklar ve yumuşak oyuncaklar üzerinde bulunabilirler. Küfler doğal olarak gıdalarda bulunabilirken (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve nadiren *Mucor*) ve çok sayıda gıdanın hazırlanmasında bir katkı maddesi olarak bulunabilir. Besinlerde yer alan bu küf mantarlarının alerjik rolünü tanımlamak zordur.

4.2.Mayalar:

En alerjik olduğu bilinen mayalar *Candida albicans*, *Saccaromyces cerevisiae* ve *minor* ve *Pityrosporum* 'dur. Mayalara karşı IgE aracılı duyarlanma, özellikle atopik dermatitte gösterilmiştir (88). Çoğu maya arasında çapraz reaksiyon bulunmaktadır. Mayalar yiyeceklerde ve dış ortamda bulunabilmektedir. *Sporobolomyces* ise daha çok astım ve rinitten sorumludur (89).

4.3. Basidiomycetes ve Ascomycetes

Sporları atmosferde bol miktarda bulunmaktadır. Astım ve rinitli hastalarda alerjen olarak rol alabilmektedir (90). Ancak atmosferik bir alerjen olarak rollerinin tanımlanması hala zordur.

5) Böcekler: Böcek atıklarının solunum yolu ile alınması IgE cevabına yol açmakta ve solunum alerjilerine neden olmaktadır. Bunların en önemlisi hamam böcekleridir (91). Genellikle karanlık yerlerde gizlendiklerinden, gündüz görüldüklerinde aslında çok sayıda bulundukları anlaşılmalıdır. Alerjenleri bütün eve yayılmaktadır. Sıcak ve nemli ortamları severler. Özellikle ekonomik düzeyi düşük ailelerin evlerinde daha fazla rastlanmaktadır.

Astım sıklıkla erken çocukluk döneminde başlamaktadır. Astımı olan kişilerin yaklaşık %50'sinin semptomları çocukluk döneminde başlar. Astımın başlangıcı genelde erkeklerde daha erken yaşlarda olmaktadır (92).

Astımın gelişimini önleyen ya da hastalığın uzun dönem gidişini modifiye edebilen henüz kanıtlanmış bir yöntem bulunmamaktadır.

5 yaş ve altındaki çocuklarda tekrarlayan hışiltı yaygın olarak görülmektedir. RSV ve rinovirüs gibi bazı viral etkenler de çocukluk çağı boyunca tekrarlayan hışiltılara neden olmaktadır. Bu yaş grubundaki hışiltı oldukça heterojen bir durumdur. Tüm hışiltılar astımı göstermez. Küçük çocuklarda hışiltı ataklarının büyük bir kısmı, çocuğun astımı olsa da olmasa da viral enfeksiyonlarla tetiklenmektedir (93).

Üç yaşından büyük astımlı çocukların çoğunda atopi bulunmaktadır. Alerjen spesifik duyarlanma, özellikle de yaşamın erken döneminde çoklu duyarlanma astım gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir.

Rubner ve arkadaşları yaptıklarının çalışmada bir yaşından önce bir veya daha fazla aeroalerjene duyarlı hale gelmiş çocukların, 13 yaşında en yüksek (%65) astım oranına sahip olduğunu; 1-5 yaş arasında aeroalerjen duyarlılığı varsa astım riski %40 oranında arttığını belirlemişlerdir. 5 yaşından sonra duyarlılık gelişir ise astım riskinin duyarlılık gelişmemiş çocuklardan farklı olmadığını belirtmişlerdir. Bu paternler, duyarlılık zamanlamasının erken çocukluk döneminde gelecekteki astım riskine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir (94).

Alerjik duyarlanma özellikle de perennial aeroalerjenler çocukluk çağı astımı için majör risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (93,95). Birden fazla aeroalerjene karşı alerjik duyarlanmanın yaşamın ilk birkaç yılında ortaya çıkması ilerleyen yıllarda başlayacak olan astım üzerinde en büyük etkiye sahiptir (95,96). Küçük yaşta birden fazla aeroalerjene duyarlı olan çocukların, astım riski ve hastaneye yatışa yol açan ciddi alevlenmelerinde artış söz konusudur. Çoklu duyarlanması olan yani gıda ve inhalen alerjenlere karşı duyarlı olan çocuklar, duyarlanması olmayan veya az sayıda duyarlanması olan çocuklara göre astım dahil çok sayıda alerjik hastalık için daha fazla risk altındadır (97). Erken yaşamda gelişen alerjik duyarlanma akciğer fonksiyonlarında ölçülebilir ve kalıcı farklılıklar ile ilişkilidir. Perennial alerjenlere maruz kalan duyarlı çocuklar okul çağına geldiklerinde akciğer fonksiyonlarında azalma gelişmektedir (98). Şiddetli rekürren hırıltısı olan okul öncesi çağıdaki atopik çocukların hava yolu düz kas alanı, atopisi olmayanlara göre daha yüksektir (99).

Alerjik duyarlanma deri prick testleri ve kanda alerjen spesifik IgE ölçülmesi ile belirlenebilmektedir. Günümüzde ise deri prick testleri IgE aracılı alerjik hastalıkların tanısında standart tanı yöntemleri olarak kullanılmaktadır (100). Alerjik duyarlanma astımı olan 3 yaşın üzerinde çocukların çoğunda bulunmaktadır. Bununla birlikte, yaygın aeroalerjenlere karşı duyarlılık olmaması astım tanısını

dışlamamaktadır. Alerjik duyarlanma günümüzde persistan astım gelişimi için en iyi belirleyici olarak kabul edilmektedir.

İç mekanlarda, solunan aeroalerjenlere duyarlılık, astım varlığı veya gelişimi için dış mekan alerjenlerine karşı duyarlılıktan genellikle daha önemli olarak kabul edilmektedir. Ev tozu akarına maruz kalma ile ev tozuna duyarlılık gelişme arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır (101). Ancak hayvan alerjenleri ile daha karmaşık bir ilişki söz konusudur. Evcil hayvan alerjenlerine maruz kalma ile bu alerjenlere karşı duyarlanma, astım ve hışıltı riskinde artış bazı çalışmalarda gösterilmiştir (102,103).Ancak, bunun yanında evcil hayvanlara maruz kalma ile alerji geliştirme riskinin düştüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (104). Avrupa'da 22.000'den fazla okul çağı çocuğunu içeren 11 doğum kohort çalışması, yaşamlarının erken döneminde evde evcil hayvan ile temas eden çocuklarda astım prevalansının değişmediğini göstermiştir (105) Astım riski olan çocuklar için ev ortamının nemli olması, görünür küf ve küf kokusu varlığı astım gelişme riskini arttırmaktadır. Alerji ve astımın önlenmesi için evcil hayvanlar dahil olmak üzere, sıklıkla duyarlılık yaratan alerjenlere doğum öncesi veya erken yaşta maruziyeti azaltmak veya bu alerjenlerle teması arttırmak için günümüzde yeterli kanıt yoktur. Çalışmalar astım gelişimini önlemek için tek bir alerjene olan maruziyeti azaltmaya odaklanmak yerine riski azaltmak için çok yönlü müdahalelerin daha etkili olduğunu göstermektedir.

Günümüzde, erken yaşta aeroalerjen duyarlılığı astım gelişimi için önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. İnhalen alerjenler hem astım patogenezinde hem de astım bulgularının alevlenmesinde önemli role sahiptir.

2.3. Antikor Eksikliği ile Seyreden Primer İmmün Yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler seyrek görülen bir hastalık grubu olmakla birlikte ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır. Kronik ve yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlar ile seyreder. Ancak ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması önemlidir. Aile hikayesinin ve klinik özelliklerin iyi araştırılması, fizik muayenenin ayrıntılı değerlendirilmesi ile hastalığın erken tanısına gidilebilir. İmmün yetmezlikten şüphelenilerek immün fonksiyonların değerlendirmesi gereken durumlar;

1. Bir veya daha fazla sistemik bakteriyel enfeksiyon (sepsis, menenjit)
2. Bir yıl içinde 2 veya daha fazla ciddi solunum yolu enfeksiyonu veya belgelenmiş bakteriyel enfeksiyon (selülit, apse, drene edilen otitis media, pnömoni, lenfadenit)
3. Beklenmedik bölgelerde (karaciğer, beyin apsesi) oluşan ciddi enfeksiyonlar
4. Beklenmedik patojenlerle enfeksiyonlar (Pneumocystis jiroveci, Aspergillus, Serratia marcescens, Nocardia, Burkholderia cepacia)
5. Sık görülen çocukluk çağı patojenleri ile beklenmedik şiddette, atipik, kronik seyirli veya tekrarlayan enfeksiyonlarında
6. Kronik ishalin eşlik ettiği veya etmediği gelişme geriliği
7. Canlı aşılarından sonra kalıcı enfeksiyonların gelişmesi
8. Kronik oral veya kutanöz moniliyazisdir.

Tüm primer immün yetmezlikler arasında en sık görülenler antikor üretiminin etkilendiği immün yetmezliklerdir. İmmün fonksiyonların değerlendirilmesi sonucu azalmış immünoglobulin üretimi ve antikor eksikliği saptanması B hücre yokluğu veya fonksiyon bozukluğuna işaretir. Bu eksiklikler tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara, özellikle de otit, sinüzit ve pnömoni gibi tekrarlayan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Semptomlar hayatın ilk yılında anneden geçen antikorların kaybolmasıyla başlar. Enfeksiyonlar solunum yoluna ek olarak deri ve gastrointestinal sistemi de tutabilir. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler Tablo 9’ da gösterilmiştir (106).

Tablo 9: Primer antikor eksiklikleri

Hastalık	Moleküler Defekt	Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulgular
Agamaglobulinemi (X'e bağlı ve OR)	-X'e bağlı resesif (BTK mutasyonu) - OR (μ ağır zincir, Ig α , Ig β , BLNK, LRRC8) -Bilinmeyen (%5-10)	-Tekrarlayan ağır bakteriyel ve enteroviral enfeksiyonlar -Lenfoid doku yokluğu -Otoimmün ve malign hastalıklar	-Agamaglobulinemi -Periferdeki B hücre sayısının %2'nin altında olması -Spesifik antikor cevabı yoktur
İzotip dönüşüm defektleri veya hiper IgM sendromu	-İntrinsik B hücre defektleri (AID, UNG mut.) -Kombine immün yetmezlik (CD40, CD40L eksikliği)	- Tekrarlayan ağır bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar - CD40, CD40L eksikliğinde fırsatçı enfeksiyonlar - Lenfoid hiperplazi,otoimmün ve malign hastalıklar	-Düşük IgG ve IgA seviyesi -Normal veya artmış IgM -Normal B hücre sayısı -Antikor yanıtında bozukluk
Yaygın değişken immün yetmezlik	-TACI, ICOS, LRBA, CD19 defektleri -%90 hastada moleküler defekt bilinmemektedir	-Tekrarlayan ağır bakteriyel enfeksiyonlar -Otoimmün ve malign hastalıklar -Lenfoproliferatif ve granülomatöz hastalık -Gastrointestinal bozukluklar	-Düşük IgG, IgA ve IgM -Normal veya azalmış B hücre sayısı -Antikor yanıtında bozukluk -Azalmış T hücre yanıtı görülebilir
Selektif IgA	Bilinmemektedir	-Genellikle	-IgA seviyesi 7

eksikliği		asemptomatik, bir kısım hastada atopi, otoimmünite ve gastrointestinal bozukluklar	mg/dl'nin altında -IgM, IgG ve B hücre sayıları normaldir -Spesfik antikor yanıtları normal
IgG alt grup eksikliği	Blinmemektedir	Tekrarlayan Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları	-IgG, IgA, IgM düzeyleri normal, bir veya birden çok IgG alt grubunda düşüklük -B hücre sayıları normal
Spesfik antikor eksikliği	Blinmemektedir	2 yaşından sonra tekrarlayan Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları	-IgG, IgA, IgM düzeyleri normal -B hücre sayıları normal -Özellikler polisakkarit antijenlere karşı spesfik antikor yanıtında bozukluk -Büyük kısmı 2-3 yıl içinde düzelir

2.3.1. X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)

Primer agamaglobulinemi en sık X'e bağlı bir özellik olarak kalıtsaldır. X'e bağlı agamaglobulinemisi olan bireylerde ciddi hipogamaglobulinemi ile sonuçlanan B lenfosit gelişim bozukluğu vardır. B hücrelerinin tüm evrelerindeki diferensiyasyonunda rol oynayan Bruton tirozin kinaz (Btk) aktivitesi düşüktür veya yoktur (107,108).

Anneden geçen IgG antikorları nedeniyle X'e bağılı agamaglobulinemili erkek çocuklar ilk 6-9 ay normaldirler (109). Sonrasında profilektik antibiyotik veya immünglobulin tedavisi almıyorlarsa Streptococcus pneumonia ve Haemophilus influenza gibi ekstraselüler piyogenik mikroorganizmlarla enfeksiyon geçirmeye başlarlar. Sinüzit, otitis media, pnömoni veya daha nadir olarak menenjit, sepsis gibi enfeksiyonlar gözlenir (110). Mycoplasma ile enfeksiyonlar özellikle sorun teşkil etmektedir. Kronik fungal enfeksiyonlar görülebilir. X'e bağılı agamaglobulinemi ilişkili büyüme hormonu eksikliği de bildirilmiştir.

Fizik muayenede lenfoid hipoplazi (küçük ya da tamamen olmayan tonsil dokusu, ele gelmeyen lenf bezleri) vardır. Serum IgG düzeyi 200mg/dl nin altındadır ve IgM, IgA, IgD, IgE ise genellikle hiç yok, bazen çok düşüktür. CD 19 ve CD 20 B lenfosit sayısı %1'in altındadır ve aşılarla karşı antikor yanıtı oluşmamıştır (111).

Tedavide 3-4 hafta aralıklar ile damar içi immünglobulin (IVIG) infüzyonu yapılır ve profilaktik antibiyotik kullanılabilir. Bu hastalarda canlı aşılar kontendikedir

2.3.2. Otozomal Resesif Agamaglobulinemi

Klinik olarak X'e bağılı agamaglobulinemiye benzer ancak daha şiddetlidir. Daha nadir görülür ve her iki cinsiyetide tutabilir. Bruton tirozin kinaz aktivitesi normaldir ancak periferik B hücreleri yoktur veya çok düşüktür.

2.3.3. Hiper IgM Sendromu

Hiper- IgM sendromunun genetik olarak heterojen bir kalıtımı vardır. Normal veya artmış IgM düzeylerine eşlik eden azalmış veya tamamen yok olan IgG ve IgA konsantrasyonları olan class switch (sınıf değişimi) rekombinasyon işleminde bir bozukluğun olduğu durumdur(112), (113). Normal B hücre sayısı ile karakterizedir.

CD40 ligand mutasyonuna bağılı Hiper IgM (Tip 1 HIGM)

Aktive T yardımcı hücrelerde eksprese edilen CD40 ligandını kodlayan gende mutasyon sonucu ortaya çıkmıştır (114). Çok düşük serum IgG ve IgA

konsantrasyonları ve normal veya artmış poliklinal IgM düzeyleri mevcuttur. B hücre sayıları normal veya artmış olabilir.

Klinik olarak X'e bağlı agamaglobulinemiye benzer. Küçük ya da tamamen olmayan tonsil dokusu, ele gelmeyen lenf bezleri ve derin nötropeni gözlenir. Fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar görülür.

Kötü prognozu nedeniyle erken yaşlarda HLA uyumlu kök hücre transplantasyonu tedavi seçeneğidir. Alternatif tedavi seçeneği ise aylık IVIG infüzyonudur. Ciddi nötropenik hastalarda GCSF (granulosit koloni situmulan faktör) kullanılabilir.

Nükleer Faktör Kappa B Esansiyel Modülatör Genindeki Mutasyona bağlı X'e bağlı Hiper-IgM

Erkeklerde genellikle klinik olarak anhidrotik ektodermaldisplazi ile ilişkili immün yetersizlik ile karakterizedir. İmmün yetersizlik değişken olup çoğu hastada polisakkarit antijenlerine karşı antikor üretimi bozulmuştur.

Aktivasyonla Uyarılan Stidin Deaminaz Genindeki Mutasyona Bağlı Otozomal Resesif Hiper-IgM (Tip 2 HIGM)

Belirgin derecede artmış serum IgM konsantrasyonları ile birlikte IgG, IgA ve IgE serum konsantrasyonları çok düşüktür. B hücre sayısı normaldir ancak intrensek bir B hücre fonksiyon bozukluğu mevcuttur (115). Lenfadenopati eşlik eder ve büyümüş lenf bezlerinin histolojik incelemesinde ileri derecede prolifer olmuş B hücreleri içeren dev germinal merkezler izlenir. Başlangıç yaşları geçtir. Otoimmün ve inflamatuvar hastalık geliştirmeye yatkındırlar. Erken tanı ve aylık IVIG tedavisi ile iyi bir prognoza sahiptir.

CD40 Mutasyona Bağlı Otozomal Resesif Hiper-IgM (Tip 3 HIGM)

Tip 1 HIGM'den klinik olarak ayırt edilemeyen otozomal resesif hiper IgM Sendromuna neden olur (114).

Urasil DNA Glikozilaz (UNG) Mutasyona Bağlı Otozomal Resesif Hiper-IgM (Tip 5 HIGM)

Tip 2 HIGM'e benzer özelliklere sahiptir. Belirgin derecede artmış serum IgM konsantrasyonları ve çok düşük serum IgG, IgA ve IgE konsantrasyonları vardır. Bakteriyel enfeksiyonlara ve lenfoid hiperplazisine artmış duyarlılıkları mevcuttur.

2.3.4. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY)

İkinci en sık görülen primer humoral immün yetmezliktir ve patogenezini halen tam olarak anlayamamıştır. Son yıllarda YDİY tanısı olan hastalarda T hücre anormallikleri de bildirilmiştir (116).

Klinik olarak sinopulmoner enfeksiyonlar en sık görülen bulgudur. Hemen tüm hastalarda tekrarlayan sinüzit, otit, bronşiolit ve pnömoni öyküsü vardır. Kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyonlar en sık görülürken, özellikle T hücre defekti de bulunan hastalarda *Pneumocystis carinii*'ye bağlı enfeksiyonlar bildirilmiştir (117). Sık solunum yolu enfeksiyonlarının bir sonucu olarak bronşiektazi veya pulmoner fibrozis birçok hastada görülür (117,118). Hastaların yaklaşık %20'sinde gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve enfeksiyon dışı hastalıklar bildirilmiştir (119). Otoimmünite YDİY hastalarında sık görülen bir bulgudur. Romatolojik hastalıklar, otoimmün sitopeniler, granulomlar bildirilmiştir. Eşlik eden bu hastalıkların hastaların yaşam süresi ve kalitesi üzerine önemli etkileri vardır. YDİY'li hastalarda görülen bir diğer komplikasyon da kanser riskinin artmasıdır. Mide kanseri ve non-Hodgkin lenfoma sıklığı diğer kanserlere göre daha fazladır (120,121).

Hastaların çoğu geç tanı almaktadır. Şüphelenilen hastalarda Ig düzeylerine bakılması gerekir. YDİY'li hastalarda genellikle görülen bulgular IgG düşüklüğü ile birlikte normal veya hafif düşük IgA düzeyleridir. İmmünglobulin düzeylerinin düşük bulunması tek başına tanı koymak için yeterli değildir (122).

YDIY tanı kriterleri IgG düzeylerinde belirgin düşüklük (yaşa göre ortalama değerlerin en az 2 SD altında olması) ile birlikte IgM veya IgA düzeylerinden en az birinde düşüklük olan erkek veya kız hastada aşağıdaki kriterlerden hepsinin varlığı;

- 1) İmmün yetmezliğin başlangıcının 2 yaşından sonra olması,
- 2) İzohemaglutininlerin yokluğu ve/veya aşılarla zayıf immün yanıt saptanması,
- 3) Hipogammaglobülinemi yapan diğer nedenlerin dışlanmış olması,

İmmünglobulin düşüklüğü saptanması durumunda diğer sekonder hipogammaglobulinemi nedenlerinin (Tablo 10) ve diğer benzer bulgularla seyreden primer hipogammaglobulinemi nedenlerinin (Tablo 11) ekarte edilmesi gereklidir.

Tablo 10: IgG eksikliklerinin sekonder nedenleri:

Yanıklar

Protein kaybettiren enteropati

Nefrotik sınırda proteinüri

Malignansiler

İlaçlar:

Antihipertansifler: Kaptopril

Antimalarialler: Klorokin, Primakin

Antiepileptikler: Karbamazepin, Fenitoin

Steroid olmayan anti inflamatuvarlar: Fenlofenak,

Sülfasalazin

Antiromatizmalar: Altın tuzları

Şelasyon yapıcı ajanlar: Penisilamin

Tablo 11: YDIY ile karışabilecek primer immünyetmezlikler

Selektif IgA eksikliği

Selektif IgG alt grup eksikliği

X'e bağlı agamaglobulinemi

Hiper IgM Sendromu

X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık

Otozomal resesif agamaglobulinemi

Son yıllarda YDIY tanısı almasına rağmen hastalarda aşı antikorlarının gelişebildiği bildirilmiştir. %20 oranında hem protein hem polisakkarit antijenlere karşı, %58 oranında da en az bir aşıya karşı antikor yanıtı olduğu gösterilmiştir (123).

2.3.5. Selektif /Parsiyel IgA eksikliği

Selektif IgA eksikliği en sık görülen primer immün yetmezlik hastalığıdır. Sıklığı değişik bölgelerde yaklaşık 1/396-1/15000 olarak bildirilmiştir (124,125). IgA eksikliği asemptomatik olabileceği gibi bazı hastalarda tekrarlayan solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları ile seyreder. Sık görülmesi ile birlikte genetik kalıtımı belli değildir. IgG subgrup eksiklikleri ile birlikte olabilir (126,127). YDIY'e zaman içinde dönüşebilir. Malignite ve otoimmün hastalıklarla birliktelik görülebilir. Ayrıca penisilamin, valproik asit, altın tuzları, hidantoin, fenlofenak sekonder olarak IgA düzeyini düşürebilir (128).

Selektif IgA eksikliği tanı kriterleri ESID-PAGID tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (129):

Kesin: Serum IgM ve IgG düzeylerinin normal olduğu ve diğer hipogammaglobülinemi nedenlerinin dışlandığı 4 yaşından büyük erkek veya kız hastada serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin (0.07 g/L) altında olması.

Kuvvetle Olası: Serum IgM ve IgG düzeylerinin normal olduğu ve diğer hipogammaglobülinemi nedenlerinin dışlandığı 4 yaşından büyük erkek veya kız hastada serum IgA düzeyinin yaşa göre normal değerlerin en az 2 SD altında olması.

4 yaşın altındaki çocuklarda IgA yanıtı zayıf olduğu için IgA eksikliği tanısı koymak zor olmaktadır. Parsiyel IgA eksikliği, 4 yaşın üstündeki hastada IgA düzeyinin yaşa göre 2 SD'un altında olması olarak tanımlanır (130).

IgA eksikliği B hücre gelişiminde duraklama ya da eksikliği sonucu oluşur. IgA eksikliğine neden olabilen durumlar (130):

1. Yapısal bir gen bozukluğu

2. Ig izotip değişiminin bozulması
3. IgA taşıyan B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümünde bozulma
4. Transkripsiyonel ya da post-transkripsiyonel bozukluk.

IgA eksikliğinde bozukluğun kök hücre düzeyinde olabileceği de düşünölmektedir, çünkü IgA eksikliği olan bir donörden yapılan kemik iliği nakli sonrasında alıcıda IgA eksikliği geliştiği bildirilmiştir (131). IgA eksikliğinde ailesel vakalar çok nadirdir; ancak aynı ailede IgA eksikliği ve YDIY birlikteliği olan hastalar bildirilmiştir (132).

Klinik genellikle asemptomatiktir. Etkilenen bireylerin 1/3'ünde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal bozukluklar, otoimmün hastalıklar ve allerjik hastalıklar görölebilir. Enfeksiyonlar genellikle viraldir, ancak bakteriyel enfeksiyonlar da olabilir. Nadiren tekrarlayan pnömoni, obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiektazi gelişebilir. Gastrointestinal sistem olarak kronik giardiazis, çölyak hastalığı, nodüler lenfoid hiperplazi en sık görölen bulgulardır (133). IgA eksikliği ile ilişkili en sık görölen allerjik hastalıklar, rinokonjuktivit, ürtiker, atopik dermatit ve astım olarak bildirilmiştir (134). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise 4 yaşında IgA eksikliği tanısı alan hastaların yaşamın erken döneminde krup benzeri allerjik hastalık öyküsü olduğu ve allerjik hastalıklar açısından risklerinin artmış olduğu raporlanmıştır (135). Parsiyel IgA eksikliklerinin de en sık görölen bulgusu tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarıdır. IgA eksikliği bazen allerjik ya da otoimmün hastalık araştırması yapılırken tesadüfen ya da ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (133).

Nadiren IgA içeren kan ürünleri verilen hastalarda anaflaktik reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu durum, daha önceki infüzyonlar sırasında anti-IgA antikorlarının gelişmesi sonucu oluşur (136,137).

IgA eksikliğinin primer immün yetmezliklerin bir parçası olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. IgA eksikliği olan hastalarda beraberinde spesifik antikor yanıtında bozulma var ise tekrarlayan enfeksiyon ve bronşiektazi gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (137).

2.3.6. IgG Alt grup eksikliği

Selektif IgG alt grup eksikliği, bir veya birkaç alt grubun eksikliği ile birlikte total IgG düzeyinin normal veya normale yakın olması şeklinde tanımlanmaktadır (138). IgG alt grup eksikliği olan çocuklarda sıklıkla tekrarlayan otitis media, sinüzit, tonsillit, pnömoni, bronşiolit, bronşektazi gibi solunum yolu enfeksiyonları ve problemleri görülür. B lenfosit sayısı normaldir ancak aşılardan karşı yanıt düşüktür (139).

Klinik olarak IgG alt grup eksikliklerini desteklemek için protein ve polisakkarid antijen yanıtları yetersiz olmalıdır. En sık olarak IgG2 eksikliği görülür ve IgG2 alt grup eksikliği olan hastaların bir kısmında IgA eksikliği vardır, diğer kısmı ise YDIY tablosu geliştirebilir.

Tedavide geniş bir dizi antijene karşı antikor eksikliği olmadıkça İVİG verilmemelidir.

2.4. Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi (SÇGH)

Yenidoğanlarda serumda IgG düzeyi anneden transplasental yolla geçen antikorlar nedeniyle erişkin ile aynıdır. Serum düzey doğumdan sonra hızla azalır ve infant kendi immünglobulinlerini sentezlemeye başlar. 1 yaşın sonunda serum IgG düzeyi erişkin düzeyinin %80'ine, IgM düzeyi erişkin düzeyinin %75'ine, IgA düzeyi ise erişkin düzeyinin ancak %20'sine ulaşır. IgA erişkin düzeylerine adölesan çağda ulaşır.

En düşük IgG düzeyi doğumdan sonraki 4-6 ay civarında ölçülür. Bu döneme 'fizyolojik hipogamaglobulinemi' dönemi denir (140). Bazı bebeklerde ise düşük immünglobulin düzeyleri 18-36 aya kadar devam eder, bu duruma da 'süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi' adı verilir (141). IgG düzeyleri yaşa göre -2SD'un altındadır ancak aşılarla karşı antikor yanıtı normaldir. IgA ve/veya IgM düzeylerinde düşüklük eşlik edebilir. Yaşla birlikte IgG düzeylerinde düzelme görülür.

Etkilenen çocukların bir kısmı asemptomatikken, diğerlerinde tekrarlayan solunum sistemi ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları görülür. En sık enfeksiyon

etkenleri Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza ve Staphylococcus aureus'dur. SÇGH'nde diğer primer immün yetmezliklerden farklı olarak B hücre sayıları, diğer lenfositlerin sayıları ve fonksiyonları normaldir (142). SÇGH ve diğer konjenital nedenlerin ayırımının yapılması prognoz ve tedaviyi belirlemek açısından gereklidir (141).

SÇGH'nin patogenezi tam olarak belli değilse de immünglobulinlerin normal olgunlaşma sürecinde gecikme olduğu düşünülmektedir. Genellikle 36 aya kadar kendiliğinden düzelme gösterse de 8-9 yaşına kadar düzelmeyen geçici hipogamaglobulinemi hastaları bildirilmiştir (143). Bu nedenle tanım ve tanı kriterlerinde değişiklik yapılması gerektiğini öneren yazarlar vardır (144).

36 aydan büyük olup hipogamaglobulinemisi devam eden ve antikor eksikliği ile seyreden primer immün yetmezlik kriterlerini karşılamayan hastaların sınıflandırılmayan hipogamaglobulinemi tanısı ile izlenmesi önerilmektedir. Bir çalışmada hastaların bir kısmında IgG düzeylerinin 7-8 yaşa kadar düzeldiği, bir kısmında ise düzelmediği ve YDIY gibi kompleks bir hastalığa sahip olabileceği ve mutlaka hastaların düzenli aralıklarla takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (145).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih İşgören Çocuk Hastanesinde Mart 2014 ile Şubat 2019 tarihleri arasında Çocuk Alerji ve İmmünoloji polikliniği, Çocuk Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Acil polikliniğine başvuran veya Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Servisinde yatan pnömoni tanılı 1-5 yaş arası hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu hastalardan daha önceden bilinen immün yetmezlik tanısı olan, eşlik eden çoklu konjenital anomalisi olan ve kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların dosya kayıtlarından cinsiyeti, başvuru yaşları, tekrarlayan pnömoni varlığı, başvurudaki laboratuvar bulguları (mutlak eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, serum IgA, IgG, IgM ve IgE düzeyleri), kanda spesifik IgE ve deri testi sonuçları kayıt edilmiştir.

Hastaların pnömoni öyküleri değerlendirilirken bir yılda iki veya daha fazla pnömoni veya toplamda üç veya daha fazla sayıda pnömoni geçirip ve bu enfeksiyonlar arasında radyolojik düzelmenin sağlandığı durum klinik olarak anlamlı tekrarlayan pnömoni olarak tanımlanmıştır.

Bu kriterlere göre 99 hasta çalışmaya uygun olduğu görülerek dahil edilmiştir.

3.2. Laboratuvar Testleri

Hastaların kantitatif immünoglobulin (IgA, IgG ve IgM) düzeyleri hastanemiz özel biyokimya laboratuvarında tübidimetrik yöntemle çalışılmış olup, referans aralıkları olarak aynı yaş grubundaki sağlıklı Türk çocuklarının kantitatif immünoglobulin değerleri kullanılmıştır (146). IgE düzeyleri özel biyokimya laboratuvarında enzim immünoassay metoduyla çalışılmış, ülkemizde sağlıklı çocuklarda normal IgE aralığı daha önce çalışılmadığı için Amerika'da Boston Children's Hospital'da yapılan bir çalışmanın referans değerleri kullanılmıştır (147).

Hastaların tam kan sayımları hastanemiz hematoloji laboratuvarında çalışılmış olup mutlak eozinofil sayısının $500 /\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması

eozinofili olarak tanımlanmıştır (148). Aşıya karşı spesifik antikor yanıtının olup olmadığına antiHBs antikor ve rubella IgG antikor ile bakılmıştır.

Çalışma öncesi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan 26.06.2019 tarihinde 2019/16-21 numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmamızın veri analizi için bilgisayar ortamında “SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows” programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Araştırmada kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde ile sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standard sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Farklar incelenirken; iki grup arası ortalamaların karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren verilerde bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup arası ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde tek yönlü varyans analizi(ANOVA), normal dağılım göstermeyen verilerde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 57'si (%57.60) erkek, 42'si (%42.40) kızdı (**Grafik 2**).



Grafik 2: Hastaların cinsiyet dağılım grafiği

Hastaların ortalama yaşı $26,90 \pm 16,49$ ay idi (en küçük yaş 12 ay, en büyük yaş 69 ay). Kız hastaların ortalama yaşı $28,21 \pm 17,64$ ay, erkek hastaların ortalama yaşı $25,98 \pm 15,69$ ay bulundu. Kız ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,509$) (**Tablo 12**).

Tablo 12: Kız ve erkek hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırmaları

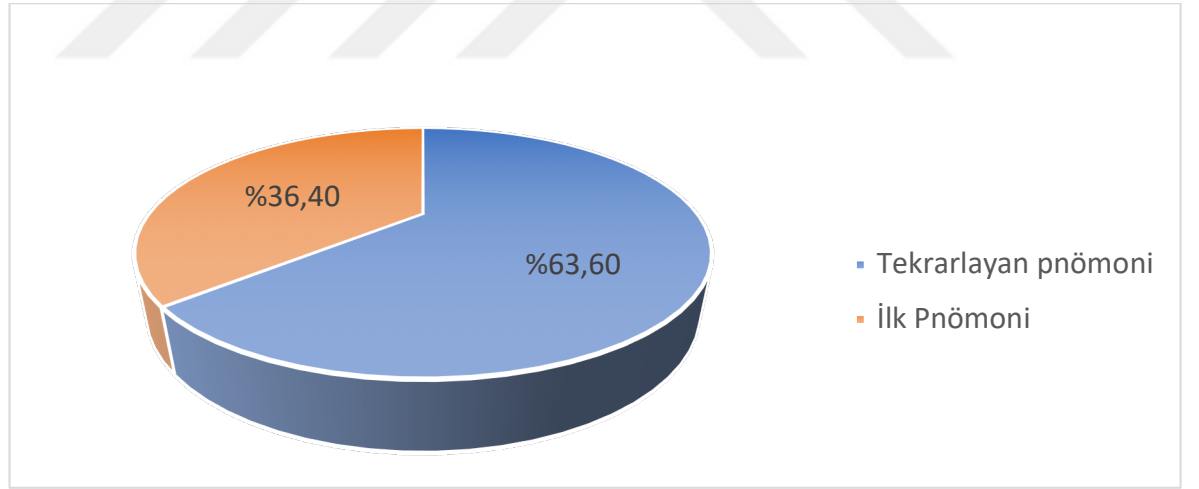
	Erkek (n=57)	Kız (n=42)	t	p
Yaş (Ort±SS)	25,98±15,69	28,21±17,64	0,663	0,509

Hastaların doğum haftası sorgulandığında 85 hastanın verilerine ulaşıldı. 34. gebelik haftasının altında doğan bebekler preterm, 34^{0/7}-36^{6/7} gebelik haftası arasında doğan bebekler geç preterm ve 37. gebelik haftası ve sonrasında doğan bebekler term olarak kabul edildi. 63 hastada (%74.10) term doğum, 10 hastada (%11.80) geç preterm doğum, 12 hastada (%14.10) prematüre doğum öyküsü vardı. Term doğum öyküsü olan hastalar ile preterm ve geç preterm doğum öyküsü olan hastalar

tekrarlayan pnömoni açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,156$).

Evde sigara kullanımı değerlendirildiğinde 55 hastanın verilerine ulaşıldı ve 29 (%52,70) hastanın ailesinde sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Evde sigara kullanımı olan hastalarda tekrarlayan pnömoni %72.40 saptandı ve genel hasta popülasyonundan daha yüksek oranda olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,449$). Ailede atopi öyküsü sorgulandığında, verilerine ulaşılan 72 hastanın 47'sinde (%65,30) ailede atopi öyküsü mevcuttu.

Tüm hastaların ($n=99$) 63'ünde (%63.60) tekrarlayan pnömoni atakları olduğu gözlemlendi (**Grafik 3**). Kız hastaların 22'sinde (%52.40), erkek hastaların 44'ünde (%71.90) tekrarlayan pnömoni tanısı vardı. Erkek hastalarda tekrarlayan pnömoni varlığı, kız hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,046$) (**Tablo 13**).



Grafik 3: Hastaların tekrarlayan pnömoni varlığına göre dağılım grafiği

Tablo 13: Tekrarlayan pnömoni tanısı alan kız ve erkek hasta sayıları

	Erkek (n=57)	Kız (n=42)	t	p
Tekrarlayan pnömoni tanısı alan hasta sayısı	44	22	-2,01	0,046

Hastaların tam kan sayımlarında periferik kanda eozinofil sayısının 500 / μ l'nin üzerinde olması eozinofili olarak kabul edilmiştir; 99 hastanın 20'sinde (%20.40) eozinofili saptanmıştır. Tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda eozinofili oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,941$). Tüm hastaların mutlak eozinofil sayıları ortalaması $310,50 \pm 466,70$ / mm^3 , (Min:0- Max:4200 / mm^3); eozinofil yüzdesinin ortalaması $2,78 \pm 3,36$ (Min:0- Max:25) olarak elde edilmiştir.

Tüm hastaların serum IgG, IgA, IgM ve IgE düzeyleri değerlendirildiğinde; serum IgG ortalaması $743,43 \pm 269,60$ mg/dL, serum IgA ortalaması $64,67 \pm 48,05$ mg/dL, serum IgM ortalaması $106,39 \pm 49,06$ mg/dL ve serum IgE ortalaması $111,04 \pm 255,95$ mg/dL olarak bulunmuştur (**Tablo 14**).

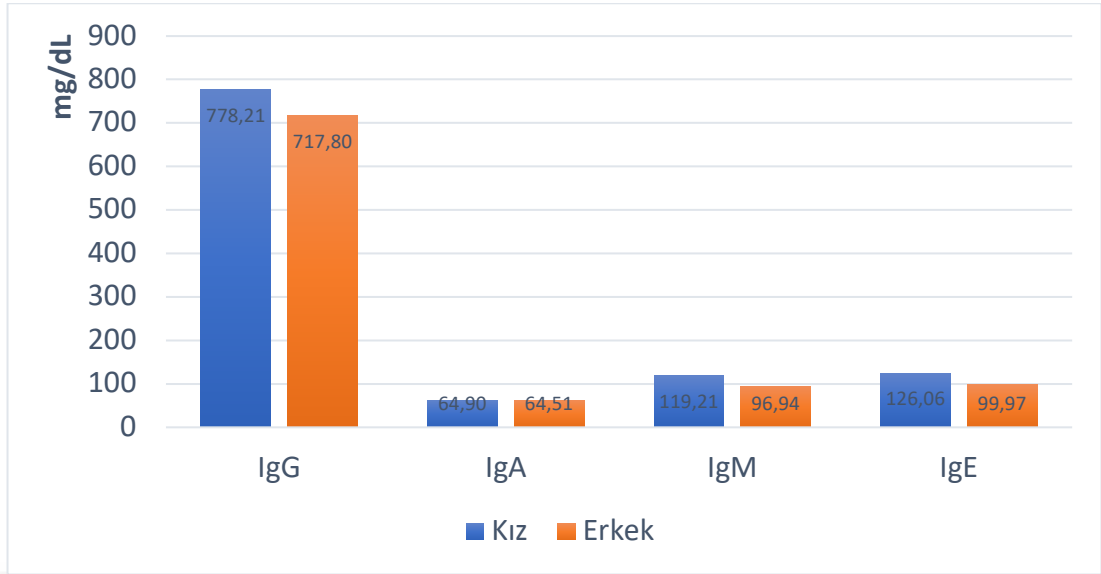
Tablo 14: Tüm hastaların serum IgG, IgA, IgM ve IgE Ortalama, Standart sapma ve Min-Max değerleri

	N	Min.(mg/dL)	Max.(mg/dL)	Ort $\pm$ SS.(mg/dL)
IgG	99	210,90	1323,40	$743,43 \pm 269,6$
IgA	99	10	267	$64,67 \pm 48,05$
IgM	99	28,64	326,60	$106,39 \pm 49,06$
IgE	99	0,10	1882	$111,04 \pm 255,95$

Kız ve erkek hastaların serum immünglobulin değerleri karşılaştırıldığında; serum IgG, IgA ve IgE ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p < 0,05$). Ancak kız hastaların serum IgM ortalamaları, erkek hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,025$) (**Tablo 15 ve Grafik 4**).

Tablo 15: Kız ve erkek hastaların serum immünglobulin düzeylerinin karşılaştırmaları

	Erkek (n=57)	Kız (n=42)	t	p
IgG (Ort $\pm$ SS mg/dL)	$717,8 \pm 289,54$	$778,21 \pm 238,9$	1,103	0,273
IgA (Ort $\pm$ SS mg/dL)	$64,51 \pm 51,75$	$64,90 \pm 43,14$	0,040	0,968
IgM (Ort $\pm$ SS mg/dL)	$96,94 \pm 49,80$	$119,21 \pm 45,52$	2,280	0,025
IgE (Ort $\pm$ SS mg/dL)	$99,97 \pm 179,74$	$126,06 \pm 334,76$	0,449	0,619

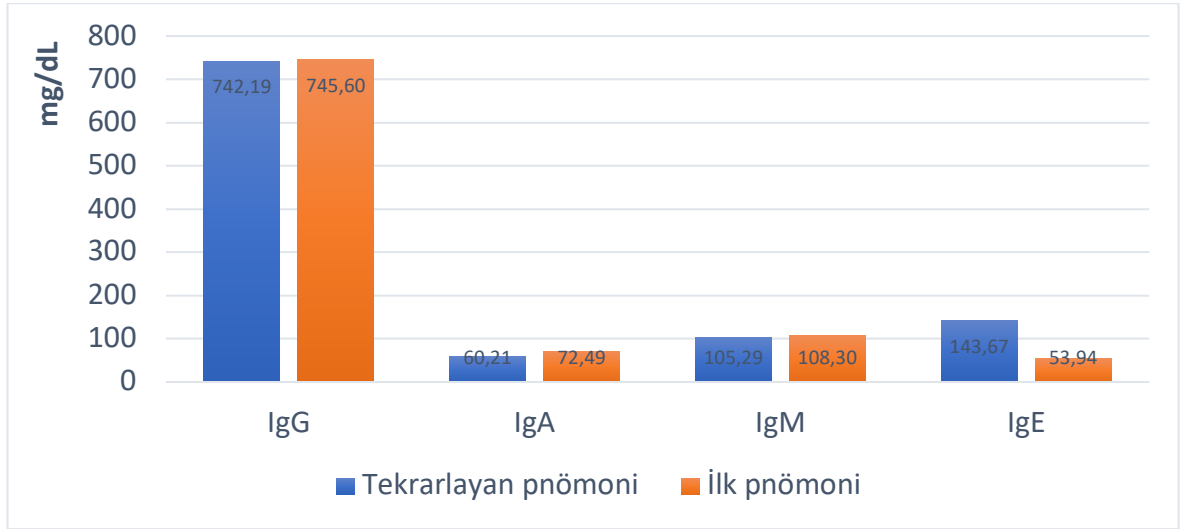


Grafik 4: Kız ve erkek hastaların serum immünglobulin düzeylerinin ortalamaları

Tekrarlayan pnömonisi olan hastalar ile ilk kez pnömoni geçiren hastaların serum immünglobulin düzeyleri karşılaştırıldığında; tekrarlayan pnömoni atağı olan hasta grubunda serum IgG, IgA ve IgM ortalamaları daha düşük, serum IgE ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Ancak anlamlı istatistiksel bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$) (**Tablo 16 ve Grafik 5**).

Tablo 16: Tekrarlayan pnömoni ve ilk pnömoni atağı olan hastaların serum immünglobulin değerlerinin karşılaştırmaları

	Tekrarlayan pnömoni (n=63)	İlk pnömoni (n=36)	t	p
IgG (Ort±SS mg/dL)	742,19±283,54	745,60±247,16	0,060	0,952
IgA (Ort±SS mg/dL)	60,21±41,61	72,49±57,44	1,226	0,223
IgM (Ort±SS mg/dL)	105,29±46,50	108,30±53,87	0,292	0,771
IgE (Ort±SS mg/dL)	143,67±312,05	53,94±75,29	-1,694	0,094



Grafik 5: Tekrarlayan pnömoni ve ilk pnömoni atağı olan hastaların serum immünglobulin düzeylerinin ortalamaları

Hastalar 12-24 ay, 25-36 ay, 37-48 ay ve 49-72 ay olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Yaş gruplarına göre serum IgG, IgA, IgM ve IgE değerlerinin alt sınır, üst sınır ve ortalama değerleri incelendi. Bu değerler **Tablo 17**'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Yaş gruplarına göre serum IgG, IgA, IgM ve IgE değerlerinin ortalama, standart sapma ve %95 güven aralığı değerleri

		N	Ort±SS mg/dL	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır
IgG	12-24 ay	59	637,46±258,69	570,05	704,88
	25-36 ay	12	896,81±189,42	776,45	1017,17
	37-48 ay	13	932,09±208,34	806,19	1057,99
	49-72 ay	15	874,01±217,56	753,52	994,50
IgA	12-24 ay	59	46,22±34,07	37,34	55,10
	25-36 ay	12	102,12±66,33	59,97	144,26
	37-48 ay	13	74,50±39,68	50,52	98,49
	49-72 ay	15	98,78±50,76	70,67	126,89

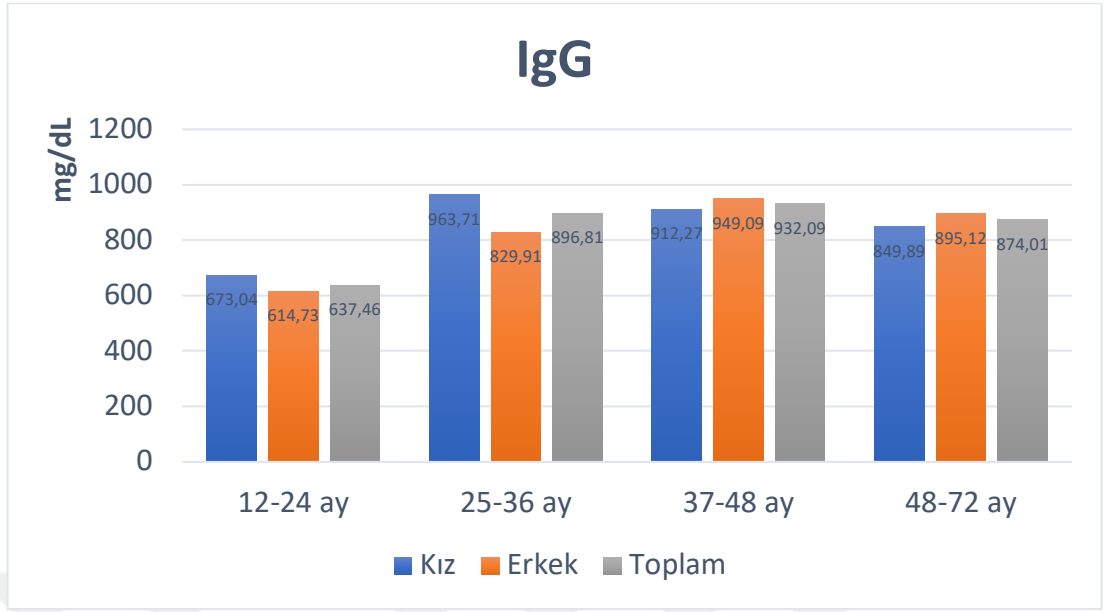
IgM	12-24 ay	59	100,03±43,96	88,57	111,48
	25-36 ay	12	124,65±33,46	103,39	145,92
	37-48 ay	13	133,76±79,93	85,45	182,06
	49-72 ay	15	93,06±33,81	74,33	111,79
IgE	12-24 ay	59	97,56±270,02	27,19	167,93
	25-36 ay	12	206,08±298,94	16,14	396,02
	37-48 ay	13	124,86±286,68	-48,37	298,10
	49-72 ay	15	76,06±76,67	33,60	118,53

Yaş gruplarına göre serum immünglobulin ortalama değerleri karşılaştırıldığında, tüm yaş gruplarının serum IgG, IgA, IgM ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Yaş arttıkça IgG, IgA ve IgM düzeylerinin ortalamalarının anlamlı şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Ancak yaş gruplarına göre serum IgE ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,551$) (**Tablo18**).

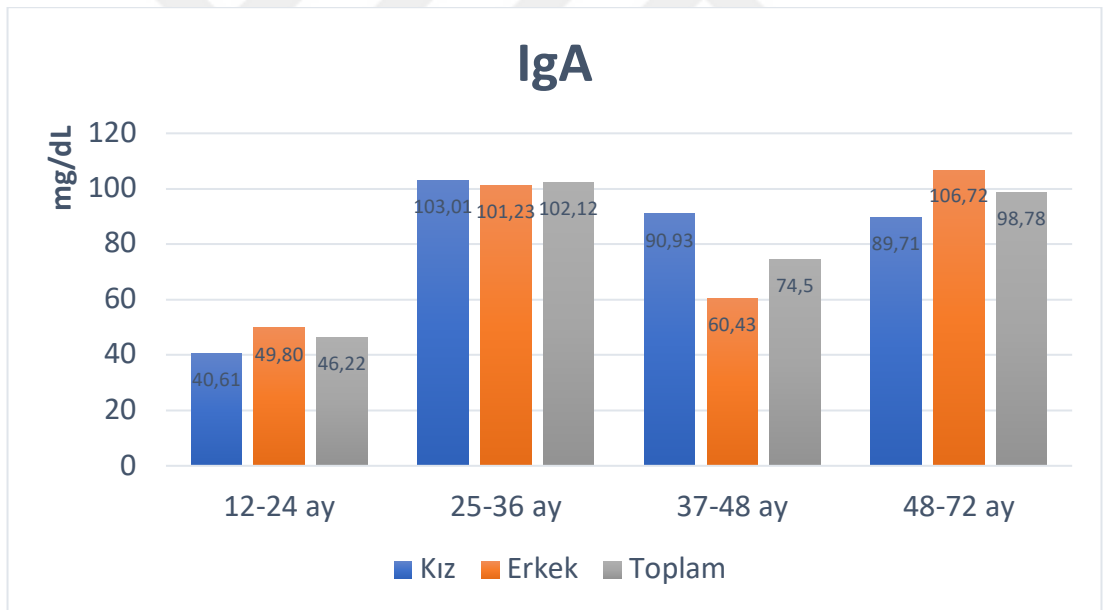
Tablo 18: Yaş gruplarına göre serum IgG, IgA, IgM ve IgE ortalamalarının karşılaştırması

	IgG	IgA	IgM	IgE
12-24 ay	637,46±258,69	46,22±34,07	100,03±43,96	97,56±270,02
25-36 ay	896,81±189,42	102,12±66,33	124,65±33,46	206,08±298,94
37-48 ay	932,09±208,34	74,50±39,68	133,76±79,93	124,86±286,68
49-72 ay	874,01±217,56	98,78±50,76	93,06±33,81	76,06±76,67
F	9,647	10,318	2,742	0,706
p	0,000013	0,000006	0,047	0,551

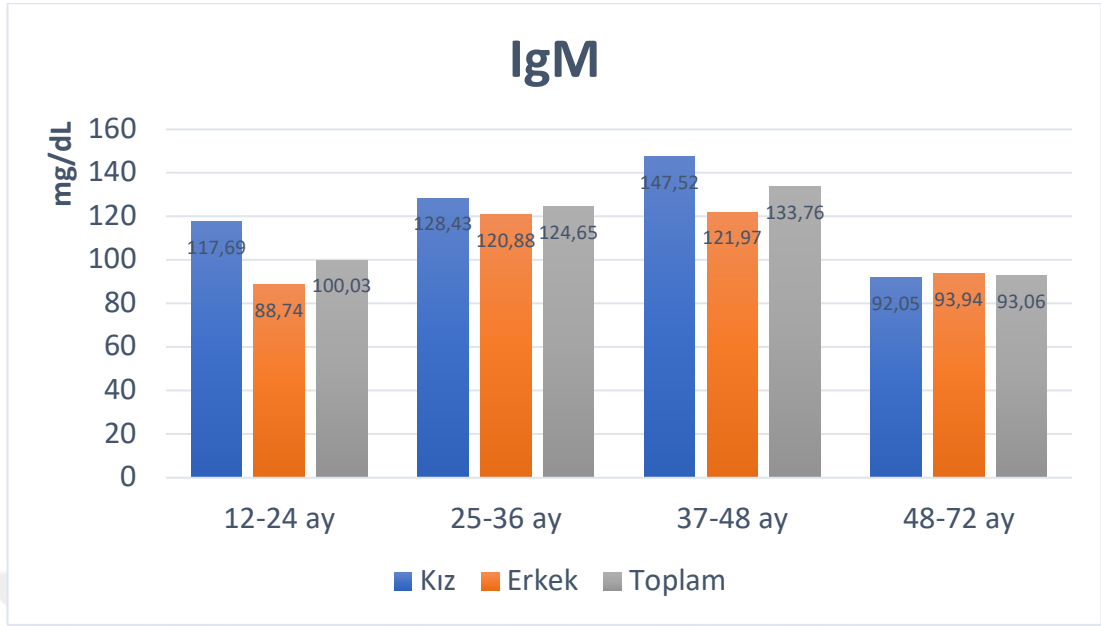
Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum immünglobulin düzeylerinin ortalamaları değerlendirilmiş ve grafikler ile gösterilmiştir (**Grafik 6, Grafik 7, Grafik 8, Grafik 9**).



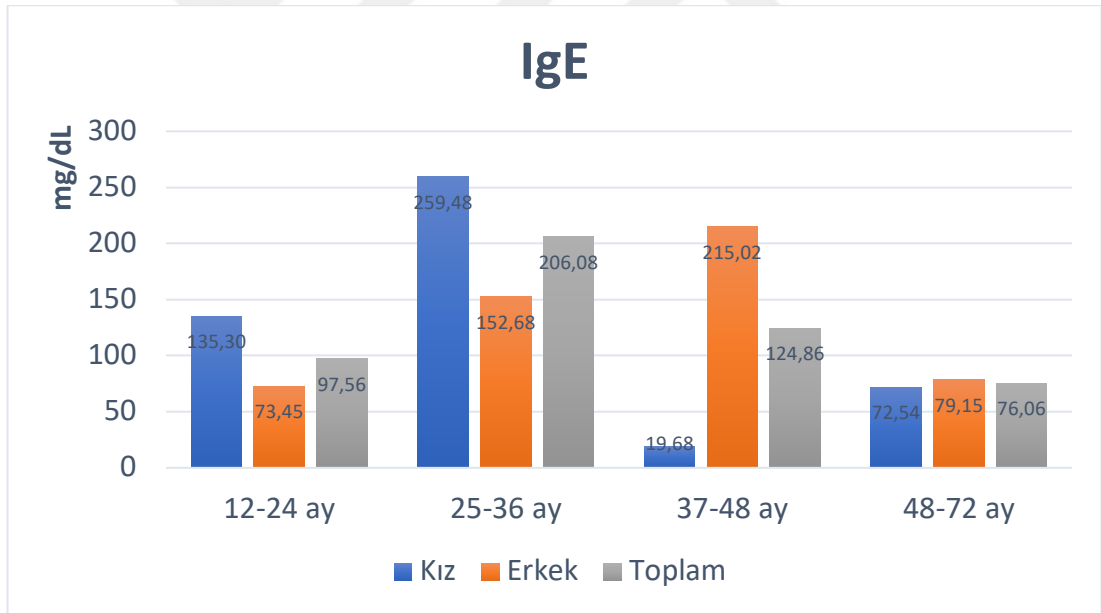
Grafik 6: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgG düzeylerinin ortalamaları



Grafik 7: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgA düzeylerinin ortalamaları



Grafik 8: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgM düzeylerinin ortalamaları



Grafik 9: Farklı yaş gruplarında cinsiyete göre ve toplam serum IgE düzeylerinin ortalamaları

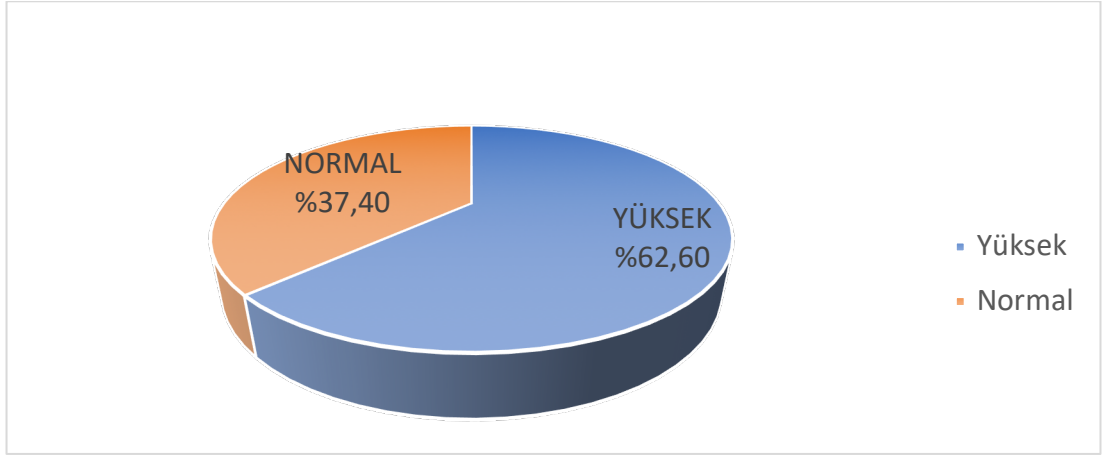
Hastaların 23'ünde (%23.20) serum IgA düzeyi düşük bulunmuştur. Bu hastaların 14'ünde (%60) tekrarlayan pnömoni vardır, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,756$). Serum IgG düşüklüğü 35 hastada (%35,40) bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında en sık olarak IgG düzey düşüklüğü saptanmıştır. Bu hastaların 24'ünde (%68.50) tekrarlayan pnömoni vardır,

ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,455$). Hastaların 17'sinde (%17.20) serum IgM düzeyi düşük bulunmuştur. Bu hastaların 10'unda (%58.80) tekrarlayan pnömoni vardır ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,654$).

Hastaların %47.50'ünde en az bir immünglobulin izotipinde düşüklük saptanmıştır. Bir immünglobulin düzeyinde düşüklük %28.30, iki immünglobulin düzeyinde düşüklük %10.10, üç immünglobulin düzeyinde düşüklük %9.10 olarak bulunmuştur.

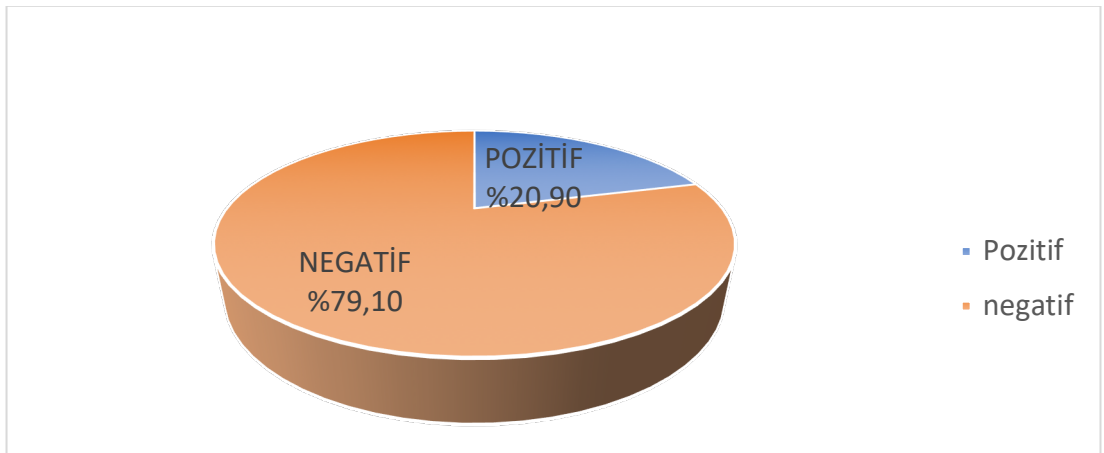
İmmün yetmezlik açısından aşı yanıtı bakılan 33 hastadan 32'sinde (%97) aşı yanıtı pozitif saptanmıştır. Aşı yanıtı negatif olan 1 hastanın eş zamanlı bakılan serum immün globülin değerleri yaş grubuna göre değerlendirildiğinde normal olduğu görülmüştür. Bu hastada klinik ile birlikte immün yetmezlik düşünülmmediği için aşı şeması düzenlenmiştir.

Tüm hastaların %62.60'sında IgE değeri yüksek saptanmıştır (**Grafik 10**). Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde kızların %59.50'inde, erkeklerin %64.90'unda serum IgE yüksekliği tespit edilmiştir ve istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,588$). Tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda %61.90, ilk kez pnömoni geçiren hastalarda ise %63.80 oranında serum IgE yüksekliği izlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,846$).

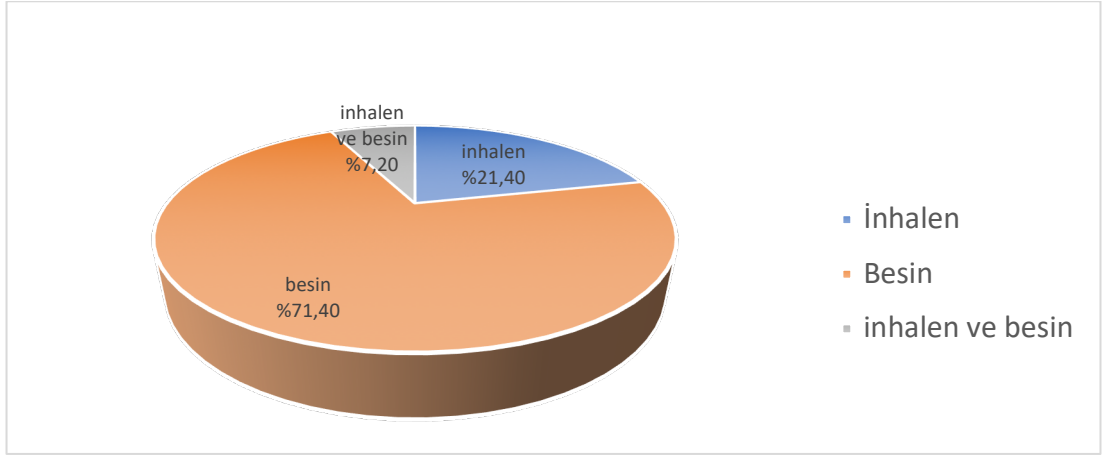


Grafik 10: Tüm hastalarda serum IgE düzeyinde yükseklik oranı

Spesifik IgE düzeyi bakılan 67 hastanın ise 14'ünde (%20.90) yükseklik gözlenmiştir (**Grafik 11**).). Bu 14 hastanın 10'unda (%71.4) fx5 gıda paneli (yumurta beyazı (f1), süt (f2), balık (f3), buğday (f4), fıstık (f13)), 3'ünde (%21.4) inhalan panel (dermatophagoides pteronyssinus (d1), kedi epiteli (e1), köpek epiteli (e5), kedi kuyruğu çayır poleni (g6), kültür çavdarı çayır poleni (g12), cladosporium herbarum (m2), huş ağacı poleni (t3), misk otu poleni (w6)), 1'inde (%7.2) ise fx5 gıda ve inhalan panel pozitif saptanmıştır (**Grafik 12**). Fx5 gıda paneli pozitif saptanan hastaların 2'sinde yumurta akına, 2 sinde inek sütüne, 3 ünde yumurta akı ve inek sütüne karşı birlikte duyarlanma saptanmıştır. Spesfik IgE pozitif saptanma oranı kız ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,544$). Tekrarlayan pnömoni ile spesfik IgE pozitifliği arasında da anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p=0,762$)



Grafik 11: Spesfik IgE pozitif saptanan hastaların oranı



Grafik 12: Spesfik IgE pozitif saptanan hastaların duyarlı bulunduğu alerjen türü

Deri prik testi yapılan 29 hastadan 5'inde (%17.20) pozitiflik saptanmıştır. Bu hastadan ikisinde yumurta akı, birinde balık, birinde otlar ve tahıllar, birinde kedi tüyü, birinde *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae* deri prik testi pozitif bulunmuştur. Tekrarlayan pnömoni ile deri prik testi pozitifliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Deri prik testi yapılan hasta sayısı az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

5. TARTIŞMA

Pnömoni, tüm dünyada çocukluk çağının sık rastlanan bir hastalığıdır. Özellikle tekrarlayan pnömonili hastalarda immün yetmezliklerin değerlendirilmesinde immünglobulin düzeylerinin ölçümü birinci basamak tetkikler arasındadır. Çocukluk çağında yaşa göre immünglobulin düzeyleri etnik kökene ve bulunduğu coğrafyaya göre değişim göstermektedir. Bu nedenle immünglobulin düzeyleri yaşa uygun referans değerleri ile karşılaştırılmalıdır. Bu çalışmada pnömoni tanısı ile tetkik edilen hastalarımızın immün globülin düzeyleri, aynı yaş grubundaki sağlıklı Türk çocuklarının kantitatif immunoglobulin değerleri ile karşılaştırarak değerlendirilmiştir (146).

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 26.9 ay olarak bulunmuştur. Çocukluk çağı pnömonilerinin insidansı yaşın artması ile azalmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması pnömoninin en sık görüldüğü yaş aralığındadır.

Bilindiği üzere düşük doğum ağırlığı ve erken doğum alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri arasındadır (149). Çalışmamızdaki hastaların doğum haftası sorgulandığında, hastaların %24.9'unda geç preterm ve preterm doğum öyküsü vardı. Tekrarlayan pnömoni açısından karşılaştırıldığında doğum haftaları arasında anlamlı fark yoktu. Bu durumun hasta grubumuzun sınırlı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Genel ve ark. İzmir'de yaptıkları, antikor eksikliği olan çocuklarda alerji sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada 93 hastanın %63.4'ü erkek bulunmuştur (149). Çalışmamızda hastaların %57.6'si erkek olarak bulundu. Cinsiyet ile astım ve immün yetmezlikler arasında literatürle uyumlu sonuçlar elde edildi.

Bilindiği gibi sigara dumanına maruz kalmak pnömoni için sosyo ekonomik risk faktörleri arasında yer almaktadır (150). Retrospektif olarak verileri tarandığında 55 hastadan 29'unda (%52.7) sigara dumanına maruziyet vardı. Pnömonilerde sigara dumanına maruziyetin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların %63.6'sında tekrarlayan pnömoni mevcuttu. Çelebi ve arkadaşlarının Bursa'da yaptıkları çalışmada, hastaneye yatırılarak izlenen pnömoni olgularının %11.4'üne tekrarlayan pnömoni tanısı konmuştur (151). Çalışmamıza serum immünglobulin değerlerine bakılan pnömoni tanılı hastalar dahil edildiği için saptadığımız oranın literatüre göre yüksek olduğu düşünüldü. Erkek hastalarda tekrarlayan pnömoni atakları kız hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tekrarlayan pnömoni erkek hastaların %71.9 unda mevcut iken kız hastaların %52.4'ünde vardı. Erkeklerde tekrarlayan pnömoni istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Literatür taramasında, bugüne kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda tekrarlayan pnömoninin erkek cinsiyette daha fazla olduğu görülmektedir (151,152). Özellikle 5 yaş altı erkek cinsiyette kızlara göre hava yolunun göreceli olarak daha dar olması ve erkeklerde atopi prevalansının daha fazla olması nedeniyle erkek cinsiyette tekrarlayan pnömoninin daha sık görüldüğü düşünülmektedir.

Tekrarlayan pnömoninin altta yatan nedenlerine yönelik yapılan çok sayıda çocuk ve erişkin çalışması bulunmaktadır (152–154). Çiftçi ve arkadaşlarının Ankarada yaptığı çalışmada, tekrarlayan pnömonili hastalarda bronşiyal astım %32 ile en sık altta yatan hastalık olarak bulundu, immün yetmezlikler ise en sık üçüncü hastalık olarak %10 hastada bulundu. Çalışmamızda tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda, ilk pnömonisi olan hastalara göre serum IgG, IgA, IgM düzeyleri daha düşük bulunurken serum IgE düzeyi daha yüksek bulundu. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu bulgular tekrarlayan pnömoninin astım ve immün yetmezlikler arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Ancak hasta sayımızın sınırlı olması nedeniyle daha büyük hasta grubu ile çalışma yapılması daha doğru bir değerlendirme yapmamıza yardımcı olacaktır.

Primer immün yetmezlik hastalıkları, immün sistemde bozukluklar ile ortaya çıkan, enfeksiyonlar, allerjik veya otoimmün hastalık oluşumuna yatkınlıkla karakterize hastalıklardır (155). Primer immün yetmezlikler arasında en sık görülen primer antikor eksiklikleridir (106,156). Antikor eksikliklerinin erkek cinsiyette daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur(149,157). Çalışmamızda da erkek hastaların immünglobülin ortalamaları kız hastalara göre daha düşük bulunmuştur.

İmmün yetmezliklerin ülkemizde görülme sıklığı net değildir. Ancak akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde otozomal resesif geçişli immün yetmezliklerin literatür bilgilerinden daha sık görülmesi beklenebilir. Mısırlıoğlu ve ark. İstanbul'da yapmış oldukları bir çalışmada, çocuk alerji polikliniğinde takip edilen hastalar arasında primer immün yetmezlikli çocukların oranı %2.1 bulunmuştur (157). Yorulmaz ve ark. Konya'da yapmış oldukları çalışmada genel polikliniklere başvuran hastaların yaklaşık %1'ini primer immün yetmezlikli çocukların oluşturduğunu saptamışlardır (158). Çalışmamızda hastaların %47.5'inde en az bir immünglobulin izotipinde düşüklük saptanmıştır. Ancak bu hastaların değerlendirildiği dönemde immün yetmezlik hastalıklarına ait semptom ve bulgular tespit edilmemiş olup, hastaların ilerleyen dönemdeki takipleri bilinmemektedir. Bu oranın literatüre göre fazla olmasının nedeninin; çalışmaya dahil edilen hastaların pnömoni geçirmesi ve bu yaş aralığındaki çocuklarda uzamış süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Bazı çocuklarda serum immünglobulinleri yaşa göre normal değerlerin altında olsa bile sıklıkla bu durum geçici olup birkaç yıl içinde normal düzeylere ulaşır ve immünglobulin tedavisi gerektirmez. Uzun dönem izlemelerinde ciddi bir bağışıklık eksikliği gözlenmez ve çoğu olgu, süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi olarak değerlendirilir (9,10). Genellikle 36 aya kadar kendiliğinden düzelme gösterse de 8-9 yaşına kadar düzelmeyen geçici hipogamaglobulinemi hastaları bildirilmiştir (143). IgG düzeyleri yaşa göre -2SD'un altındadır ancak aşılara karşı antikor yanıtı normaldir. Çalışmamızda en sık olarak serum IgG düzeyinde düşüklük saptanmıştır. Ayrıca aşı yanıtına bakılan 33 hastanın 32'sinde aşı yanıtı pozitif bulunmuştur. Hastalar klinik bulguları ile değerlendirildiğinde, IgG düzeyinde düşüklük saptanan 35 hastada ön planda süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olabileceği düşünülmüştür. Bu hastaların klinik bulgularının ve serum immünglobulin düzeylerinin takip edilmesi, gerekmedikçe intavenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinden kaçınılması uygundur.

Toplumda en sık rastlanan primer immün yetmezlik nedeni olan selektif immünglobulin A eksikliği de bu yaşlarda tekrarlayan solunum yolu yakınmalarına neden olabilmektedir (155). Ancak 4 yaşın altındaki çocuklarda IgA yanıtı zayıf

olduğu için IgA eksikliği tanısı koymak zor olmaktadır. Çalışmamızdaki tüm hastaların %23.2'sinde IgA düzeyleri yaşa göre -2 SDS'nin altında saptanmıştır. Ancak çalışmamızda hasta grubunun genelini 4 yaş altı hastalar oluşturmaktadır. Serum IgA düzeyinde düşüklük saptanan hastalar tekrarlayan pnömoni açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeninin çalışmamızdaki hasta yaş grubunda IgA yanıtının zayıf olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Selektif Ig A eksikliğinde allerjik hastalıklara duyarlılık artmakta ve allerjik rinit, astım daha sık görülmektedir. Çalışmamızda IgA düşüklüğü saptanan 23 hastadan sadece 2'sinde spesfik IgE (fx5 gıda paneli) pozitif saptanmıştır. Serum IgA düşüklüğü ile atopinin araştırılması için daha geniş bir hasta grubu ile çalışma yapılması uygundur.

IgG alt grup eksikliklerinin de tekrarlayan soklunum yolu enfeksiyonlarına neden olabileceği bilinmektedir (138,139). Çalışmamızda hastaların IgG alt grup düzeylerine bakılmamıştı. IgG alt grup değerlendirmesinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında pnömoni atağı sırasında intravenöz immünglobulin tedavisi ihtiyacı olan hasta bulunmamaktadır ve agamaglobulinemi saptanmamıştır. Şiddetli seyreden immün yetmezlikli hasta saptanmama nedeni bilinen immün yetmezlik tanısı olan hastaların dışlanması olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda amaç daha önce bilinen bir immün yetmezlik ve kronik hastalık tanısı olmayan hastalarda serum immünglobulin düzeylerini değerlendirmektir.

Astımın pnömoni için yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Ancak etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan çok sayıda çocuk ve erişkin çalışmasında astım tanılı hastaların boğaz kültürlerinde Streptococcus pneumoniae üremesi topluma göre daha sık bulunmuştur (159–162). İtalya'dan Espasito ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada astımlı çocuklarda %45 oranında S. pneumoniae taşıdığı saptanmıştır (159). Diğer yandan astımda hava yolunun doğal ve kazanılmış yollardan oluşan kronik enflamasyonu mevcuttur. Bu durum hava yolu epitelinde hasara neden olur, mukus sekresyonunda artış ve düz kasların hipertrofisi olabilir. Bu inflamasyon pnömokok taşıyıcılığı ve bakteri tutunması ile ilişkilidir. Benzer şekilde viral enfeksiyonlar sırasında oluşan enflamasyon astım ataklarını tetiklemektedir.

Astım tedavisinin temelini oluşturan inhale kortikosteroid tedavisinin artmış pnömoni riski ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (163,164).

Çalışmamızda hastaların astım tanısı bilinmemektedir. Ancak 72 hastadan 47'sinde (%65.3) ailede atopik hastalık öyküsü mevcuttu. Serum IgE düzeyi değerlendirildiğinde hastaların %62.5'inde yükseklik saptandı. Serum IgE düzeyinin alerjik çocuklarda daha yüksek olduğu bilinmektedir (165). Çalışmamızdaki bu veriler literatürdeki atopinin pnömoni için predispozan bir faktör olduğuna yönelik verileri desteklemektedir.

İnhalen alerjenlere karşı duyarlanmanın astım ve pnömoni için risk faktörü olduğuna dair yayınlar mevcuttur (166). Bizim çalışmamızda spesifik IgE düzeyi bakılan 67 hastanın %20.9'unda duyarlanma saptanmıştır. Hastaların %14.9'unda besin alerjenlerine, %5.9'unda inhale alerjenlere karşı duyarlanma saptanmıştır. Besin alerjisinin daha yüksek oranda saptanmasının nedeninin hastaların yaş grubuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Astımlı hastalarda özellikle yaşamın ilk yıllarında gıda alerjenlerine karşı duyarlanmanın topluma göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (167).

Çalışmaya dahil edilen hastaların sadece 29'una deri prik testi yapılmıştır. Bu hastaların %17'sinde bir antijene karşı duyarlanma saptanmıştır. Bu hastadan birinde yumurta akı, birinde balık, birinde otlar ve tahıllar, birinde kedi tüyü, birinde Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae, birinde ventolin ile deri prik testi pozitif bulunmuştur. Deri prik testi pozitifliği ile pnömoni arasındaki ilişkiyi incelemek için daha büyük bir hasta grubu ile çalışma yapılması uygundur.

Sonuç olarak pnömoni tanısı alan hastalarda altta yatan bir immün yetmezlik veya astım olabilir. Özellikle tekrarlayan pnömonisi olan hastalar altta yatan hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca antikör eksiklikleri ile astım birlikteliği sıklıkla bildirilmiştir. Alerji polikliniklerinde takip edilen hastaların immün yetmezlikler açısından da değerlendirilmesi uygundur (149). İlerleyen çalışmalar atopik hastalıklar ile immün yetmezliklerin arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma 1-5 yaş arası pnömoni tanısı alan hastalarda serum immünglobulin düzeylerinde düşüklük sık rastlanabilen bir durumdur.
2. Bazı çocuklarda serum immünglobulinleri yaşa göre normal değerlerin altında olsa bile sıklıkla bu durum geçici olup birkaç yıl içinde normal düzeylere ulaşır.
3. Serum immünglobulin düzeylerinin hastanın klinik bulguları ile değerlendirilmesi ve gerekmedikçe intravenöz immünglobulin tedavisinden kaçınılmalıdır.
4. Primer antikor eksiklikleri en sık görülen primer immün yetmezlik grubudur.
5. Primer antikor eksikliklerinde başvuru şikayetleri tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde olmaktadır. Bu durum astım ve/veya alerjik rinit ayırıcı tanı açısından sıkıntı yaratabilmektedir.
6. Özellikle antikor eksiklikleri ile atopik hastalıkların birlikteliği sıklıkla bildirilmiştir. İmmün yetmezlik tanısı alan hastaların atopik hastalıklar açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.
7. Tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda altta yatan bir hastalık varlığı araştırılmalıdır.
8. Tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda altta yatan hastalıklar arasında en sık görülen bronşial astımdır. Daha önce astım tanısı olmayan hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.
9. Tekrarlayan pnömonisi olan hastalarda serum IgG, IgA ve IgM değerleri ilk pnömonisi olan hastalara göre daha düşük bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli araştırmalara gereksinim vardır.
10. Çalışmamızda daha önce bilinen kronik hastalığı ve bilinen immün yetmezliği olan hastalar dışlanmıştır. Tekrarlayan pnömonisi olan 66 hastanın altta yatan hastalıklar açısından değerlendirildiği prospektif bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, et al. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bulletin of the World Health Organization. 2004; 82(12): 895-903.
2. Özdoğan Ş. Çocuklarda toplum kökenli pnömoniye yaklaşım: Amerikan çocuk enfeksiyon derneği rehberi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bulteni / The Medical Bulletin of Şişli Hospital. 2015; 3: 85–95.
3. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bulletin of the World Health Organization, 2008; 86: 408-416.
4. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, et al. Pneumonia: the leading killer of children. Lancet. 2006; 368(9541): 1048–50.
5. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N (editör). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. 1. Baskı. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti; 2006:1-56
6. Htar MTT, Stuurman AL, Ferreira G, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. PLoS ONE. 2007;12(5):1–16.
7. Darby JB, Singh A, Quinonez R. Management of Complicated Pneumonia in Childhood: A Review of Recent Literature. Reviews on Recent Clinical Trials. 2017;12(4):253-259.
8. Finocchi A, Angelini F, Chini L, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2002;13(6):443–7.
9. Sütçü M, Aktürk H, Salman N, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Predictive factors for late recovery. Turkish Journal of Pediatrics. 2016;57(6):592–598.
10. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal O, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society. 2000;42(6):647–50.

11. Ahanchian H, Jones CM, sheng Chen Y, et al. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatrics*. 2012;12(1):1.
12. Erdem SB, Can D, Grit S, et al. Does atopy affect the course of viral pneumonia? *Allergologia et immunopathologia*. 2018;46(2):119–126.
13. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(7):25–76.
14. 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(2):1-23.
15. Marchello C, Dale AP, Thai TN, et al. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Annals of Family Medicine*. 2016;14(6):552–566.
16. Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia. 2014;20(3):247–251.
17. Montella S, Corcione A, Santamaria F. Recurrent Pneumonia in Children: A Reasoned Diagnostic Approach and a Single Centre Experience. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):296.
18. Epstein S, Attra J, Brigger M. Recurrent pneumonia in an infant. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2017;143(3):307–308.
19. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004:273-84
20. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infectious Diseases*. 2002;2(1):25–32.
21. World Health Organization. Monitoring health for the SDGs. *World Health Statistics*. 2018:5.
22. Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006;367(9526):1880–1882.
23. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The

- Gambia: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9465):1139–1146.
24. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of Acute Lower Respiratory Disease in Children. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(10):498–505.
 25. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Clinical pediatrics*. 2005;44(1):1–17.
 26. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia in the Population of Four Municipalities in Eastern Finland. *American Journal of Epidemiology*. 1993;137(9):977–988.
 27. Green GM, Carolin D. The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. *The New England journal of medicine*. 1967;276(8):421–427.
 28. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed. 2018:238.
 29. Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *Journal of the American Medical Association*. 1998;279(4):308–313.
 30. Lemaître C, François A, Gabor F, et al. Necrotizing pneumonia in children: Report of 41 cases between 2006 and 2011 in a french tertiary care center. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(10):1146–1149.
 31. Dakhama A, Lee YM, Gelfand EW. Virus-Induced Airway Dysfunction: Pathogenesis and Biomechanisms. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(11):159–169.
 32. Kocabaş E, Ersoz DD, Karakoç F. Çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Turkish Thoracic Journal*. 2009;10:3-24.
 33. Rider AC, Frazee BW. Community acquired Pneumonia. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(4):665-683.
 34. Bustamante-Calvillo ME VF, Cabrera-Munõz L, Torres J, et al. Molecular detection of respiratory syncytial virus in postmortem lung tissue samples from Mexican children deceased with pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:495-501.
 35. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *The Lancet*. 2016;387(10016):376–385.

36. Greenberg D, Chiou CC, Famigilleti R, et al. Problem pathogens: pediatric legionellosis-implications for improved diagnosis. *Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(8):529–535.
37. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, et al. Wakefield, “A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerging Infectious Diseases*. 2002;8(9):891–896.
38. Arslan D, Danziger-Isakov L. Respiratory viral infections in pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Current Infectious Disease Reports*. 2012;14(6):658–667.
39. Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, et al. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatric Transplantation*. 2013;17(2):133–143.
40. Ceulaer K, McMullen KW, Maude GH, et al. Pneumonia in young children with homozygous sickle cell disease: risk and clinical features. *European Journal of Pediatrics*. 1985;144(3):255–258.
41. Özyörük D. Çocuklarda Respiratuvar Sinsityal Virüs Enfeksiyonları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2003;12(3)-94(6), 2003.
42. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, et al. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2017;318(5):462–471.
43. Block S, Hedrick J, Erschlag MRH, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1995;14(6):471–477.
44. Mengen E, Turgut M. Seropositivity Rates of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Cases with Community-Acquired Childhood Pneumonia. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. Oct. 2018.
45. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: Empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Annals of Emergency Medicine*. 1999;33(2):166–173.
46. Cove S, Pelto CH. Focused Ethnographic Studies in the WHO Programme for the Control of Acute Respiratory Infections. *Medical Anthropology*. 1993;15(4):409–424.

47. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. Practical guidelines for outpatient care. 1995.
48. Shuttleworth DB, Charney E. Leukocyte Count in Childhood Pneumonia. *American Journal of Diseases of Children*. 1971;122(5):393–396.
49. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(5):721–4.
50. Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, et al. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(7):680–4.
51. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(7):e25-76.
52. Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 200;19(7):598–602.
53. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2004;46(5):545–50.
54. 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(2):95–9.
55. Korppi M, Don M, Valent F, et al. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta paediatrica*. 2008;97(7):943–7.
56. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, et al. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *European journal of pediatrics*. 2009;168(9):1117–24.
57. Kuhn JP, Brody AS. High-resolution CT of pediatric lung disease. *Radiologic Clinics of North America*. 2002;40(1):89–110.

58. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults. *JAMA pediatrics*. 2013;167(2):119–25.
59. Guerra M, Crichiutti G, Pecile P, et al. Ultrasound detection of pneumonia in febrile children with respiratory distress: a prospective study. *European journal of pediatrics*. 2016;175(2):163–70.
60. Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2017;358:j2739.
61. Dawson KP, Long A, Kennedy J, et al. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 1990;26(4):209–211.
62. Simpson W, Hacking PM, Court SDM, et al. The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children - Part II the correlation of radiological categories with clinical and virological findings. *Pediatric Radiology*. 1974;2(3):155–159.
63. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, et al. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta paediatrica*. 1993;82(4):360–363.
64. Baltimore RS: Pneumonia. In Jenson HB, Baltimore RS, editors: *Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice*, Philadelphia, 2002:801.
65. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;59(5):469–478.
66. Barnes P. Pathophysiology of allergic inflammation. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy*. Volume I. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc. 2003: 483-499.
67. Comans-Bitter WM, Groot R, van den Beemd R, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood: Reference values for lymphocyte subpopulations. *Journal of Pediatrics*. 1997;130(3):389-39.”
68. Menz G, Ying S, Durham SR, et al. Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. in *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;53(45):15–21.
69. Nelson HS, Szeffler SJ, Jacobs J, et al. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial

- hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(4):775–85.
70. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1998;9(2):61–67.
 71. Stewart GA, Robinson C. Allergen Structure and Function. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW (eds). *Allergy*. Volume I. 6th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 2003; 585-609.
 72. Sahiner UM, et al. The spectrum of aeroallergen sensitization in children diagnosed with asthma during first 2 years of life. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2013;34(4):356–361.
 73. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;101(2 SUPPL.):S364-S366.
 74. Stewart GA, Thompson PJ. The biochemistry of common aeroallergens. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1996;26(9):1020–44.
 75. Boulet LP, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997;27(1):52–9.
 76. Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOLteam. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:75–82.
 77. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: Data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980 (NHANES II). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1992;90(4):579–588.
 78. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(1):123–133.

79. Pichavant M, Charbonnier AS, Taront S, et al. Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(4):771–778.
80. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: A Prospective Study. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(8):502–507.
81. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8-160.
82. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, et al. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). Measurements using cascade impactor, liquid impinger, and a two-site monoclonal antibody assay for Fel d I. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;141(2):361–367.
83. Gordon S. Allergy to furred animals. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997;27(5):479–81.
84. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, et al. The medical effects of mold exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):326–333.
85. Atkinson RW, Strachan DP, Anderson HR, et al. Temporal associations between daily counts of fungal spores and asthma exacerbations. *Occupational and Environmental Medicine*. 2006;63(9):580–590.
86. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2003;91(3):280–287.
87. Etzel R, Rylander R. Indoor Mold and Children's Health. *Environ Health Perspect*. 1999;107(3):463.
88. Morita E, Hide M, Yoneya Y, et al. An assessment of the role of *Candida albicans* antigen in atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*. 1999;26(5):282–287.
89. Cox-Ganser JM, White SK, Jones R, et al. Respiratory morbidity in office workers in a water-damaged building. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(4):485–490.

90. Lehrer SB, Hughes JM, Altman LC, et al. Prevalence of basidiomycete allergy in the USA and Europe and its relationship to allergic respiratory symptoms. *Allergy*. 1994;49(6):460-465.
91. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;102(4):563-70.
92. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatric Pulmonology*. 2007;42(8):723–728.
93. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *The Lancet*. 2008;372(9643):1100–1106.
94. Rubner FJ, Jakson DJ, Evsans MD, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(2):501–507.
95. Simpson A, Tan VYF, Winn J, et al. Beyond atopy: Multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(11):1200–1206.
96. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clinical and Experimental Allergy*. 2013;43(2):233–241.
97. Havstad S, Johnson CC, Kim H, et al. Atopic phenotypes identified with latent class analyses at age 2 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(3):722-727.
98. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368(9537):763–770.
99. Anderson HM, Jackson DJ. Microbes, allergic sensitization, and the natural history of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017;17(2):116–122.
100. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2006;96(2):6-12.
101. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(4):782-788.

102. Perzanowski MS, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(4):1047–1052.
103. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: A randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9277):188–193.
104. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288(8):963–972.
105. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(2):529–538.
106. Notarangelo LD, Fischer A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(6):1161–1178.
107. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine*. 1996;75(6):287–99.
108. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361(6409):226–33.
109. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*. 1993;72(2):279–290.
110. Conley ME, Rohrer J, Y. Minegishi. X-linked agammaglobulinemia. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2000;19(2):183–204.
111. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine*. 2006;85(4):193–202.
112. Kracker S, Gardes P, Mazerolles F, et al. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Clinical immunology*. 2010;135(2):193–203.
113. Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodeficiency Rev*. 1992;3(2):101–21.
114. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12614–9.

115. Revy P, Muto T, Levy Y, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*. 2000;102(5):565–575.
116. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, et al. Common variable immunodeficiency: Etiological and treatment issues. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2009;150(4):311–324.
117. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical Immunology*. 1999;92(1):34–48.
118. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2007;98(1):1–8.
119. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): A clinicopathologic study and review. *American Journal of Surgical Pathology*. 2007;31(12):1800–1812.
120. Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C, et al. Granulomatous disease: Distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. *Clinical Immunology*. 2008;128(1):18–22.
121. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, et al. Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 1987;7(4):294–9.
122. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, et al. Common variable immunodeficiency: Etiological and treatment issues. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2009;150(4):311–324.
123. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID),” *Clinical Immunology*. 2007;124(3):294–303.
124. World Health Organization. Primary immunodeficiency diseases. Report of WHO scientific group. *Clin Exp Immunol*. 1997;109(Suppl 1):1–28.
125. al-Attas RA, Rahi AH. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia. *Journal of clinical immunology*. 1998;18(5):368–71.

126. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, et al. IgA deficiency: Correlation between clinical and immunological phenotypes. *Journal of Clinical Immunology*. 2009;29(1):130–136.
127. Espanol T, Catala M, Hernandez M, et al. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1996;80(3):333–335.
128. Maeoka Y, Hara T, Dejima S, et al. IgA and IgG2 Deficiency Associated with Zonisamide Therapy: A Case Report. *Epilepsia*. 1997;38(5):611–613.
129. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clinical Immunology*. 1999;93(3):190–197.
130. Yel L. Selective IgA Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*. 2010;30(1):10–16.
131. Asano T, et al. Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;136(2):284–290.
132. Spickett GP, Farrant J, North ME, et al. Common variable immunodeficiency: how many diseases? *Immunol Today*. 1997;18:325-328.
133. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *Journal of clinical immunology*. 2001;21(5):303-309.
134. Grundbacher FJ, Massie FS. Levels of immunoglobulin G, M, A and E at various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:651-658.
135. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, et al. Selective IgA deficiency in early life: Association to infections and allergic diseases during children. *Clinical Immunology*. 2009;133:78-85.
136. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Current Opinion in Hematology*. 2003;10(6):419-23.
137. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, et al. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion medicine reviews*. 1995;9(1):1-8.
138. Aucouturier P, Lacombe C, Bremard C, et al. Serum IgG subclass levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clinical immunology and immunopathology*. 1989;51(1):22–37.

139. Aucouturier P, Mariault M, Lacombe C, et al. Frequency of selective IgG subclass deficiency: A reappraisal. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1992;63(3):289–291.
140. Bellutti Enders F, Conti F, Candotti F, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Revue medicale suisse*. 2017;13(557):739–742.
141. Geha RS. Antibody deficiency syndromes and novel immunodeficiencies. *The Pediatric infectious disease journal*. 1988;7(5):57-60.
142. Stiehm ER. The four most common pediatric immunodeficiencies. *Journal of Immunotoxicology*. 2008;5(2): 227–234.
143. Kowalczyk D, Mytar B, Zembala M. Cytokine production in transient hypogammaglobulinemia and isolated IgA deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 1997;100(4):556–62.
144. Jureen R, Ulvestad E. Immunological investigation of hypogammaglobulinemia. *Tidsskrift for den Norske laegeforening*. 1999;119(7):940–3.
145. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20(7):693–698.
146. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, et al. Saglikli Türk çocuklari ve eriskinlerde turbidometrik yöntemle bakilan serum immunoglobulin düzeyleri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 1996;39:649-656.
147. Lindberg RE, Arroyave C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986;78(4):614–618.
148. Tefferi A. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005;80(1):75–83.
149. McIntosh K. Community-Acquired Pneumonia in Children. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(6):429–37.
150. Genel F, Can D, Yilmaz N, et al. The frequency of allergy in children with antibody deficiency. *Asthma Allergy Immunol*. 2009;7:174–9.
151. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019;32:3–9.
152. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Albayrak Y, et al. Recurrent pneumonia in children. *Journal of Pediatric Infection*. 2010;4(2):56–60.

153. Çiftçi E, Güneş M, Köksal Y, et al. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a University Hospital. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2003;49(4):212–5.
154. Lodha R, Puranik M, Natchu UCM, et al. Recurrent pneumonia in children: Clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2002;91(11):1170–3.
155. Ekdahl K, Braconier JH, Roloff J. Recurrent pneumonia: A review of 90 adult patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1992;24(1):71–6.
156. Buckley RB. Primary Immunodeficiency Diseases. In: Adkinson NF, Holgate ST, Bochner BS, Lemanske RF, Buse W, Simons FE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th Edition. China, Elsevier, 2009:801-829.
157. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: A single-center study. *Journal of Clinical Immunology*. 2009;29(3):343–51.
158. Mısırlıoğlu ED, Giniş T, Doğru M, et al. Primary Antibody Deficiencies in Patients Who are Following at Allergy Department. *Turkish J. Pediatr. Dis*. 2010; 4(4): 219-223.
159. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, et al. Primer immün yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. 2008;6:127-134.
160. Esposito S, Terranova L, Patria MF, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonisation in children and adolescents with asthma: Impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and evaluation of potential effect of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1):12.
161. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: A population-based study. *European Respiratory Journal*. 2008;31(6):1274–84.
162. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade ALSS, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *Journal of Medical Microbiology*. 2008;57(2):185–9.
163. Talbot TR, Hartert T v., Mitchel E, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(20):2082–90.
164. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: A case-control study. 2013;144(6):1788–94.

165. Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology*. 2019;24(5):423–30.
166. Lindberg RE, Arroyave C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986;78(4):614–8.
167. Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, et al. IgE sensitization to inhalant allergens and the risk of airway infection and disease: A population-based study. *PLoS ONE*. 2017;12(2).
168. Patelis A, Janson C, Borres MP, et al. Aeroallergen and food IgE sensitization and local and systemic inflammation in asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;69(3):380–7.

8.EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ				
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Prof.Dr.Nevin Uzuner				
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
FAKS	0 232 412 22 43			
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4844-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pnömoni Tanısı İle İzlenen 1-5 Yaş Arası Hastalarımızın Serum İmmünglobulin ve Spesifik IgE Düzeyleri		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Nevin Uzuner Çocuk İmmunoloji ve Alerji B.D.		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Karar No:2019/16-21		Tarih:26.06.2019			
KARAR BİLGİLERİ		Prof.Dr.Nevin Uzuner'in sorumlusu olduğu "Pnömoni Tanısı İle İzlenen 1-5 Yaş Arası Hastalarının Serum İmmünglobulin ve Spesifik IgE Düzeyleri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI		Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocoaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YUKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEU Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

Ek.2. Pnömoni tanısı ile izlenen 1-5 yaş arası hastalarımızın serum immünglobulin ve spesifik IgE düzeyleri

Veri Toplama Formu

1. Hasta numarası:

2. Hastanın adı soyadı :

3. Cinsiyeti:

- ☐ Kadın
☐ Erkek

4. Doğum tarihi:

5. Başvuru tarihi:

6. Tekrar durumu

- ☐ İlk pnömoni
☐ Tekrarlayan pnömoni

7. Bilinen hastalık:

8. Kullandığı ilaç:

9. Daha önce hastane yatışı:

10. Tekrarlayan enfeksiyon:

11. Doğum şekli:

- ☐ NSVY
☐ C/S
☐ Bilinmiyor

12. Doğum haftası

- ☐ Miad
☐ Prematür
☐ Bilinmiyor

13. Akrabalık

- ☐ Var
☐ Yok

14. Ailede atopi öyküsü:

- ☐ Var
☐ Yok
☐ Varsa hastalığın adı:

15. Evde sigara kullanımı:

- ☐ Var
☐ Yok

16. Pnömoni esnasında bakılan immünglobulin değerleri:

- ☐ IgA:
☐ IgG:
☐ IgM:
☐ IgE:

17. Spesfik IgE:

18. Deri testi:

19. Aşı yanıtı

- ☐ Anti Hbs:
☐ Anti Rubella:

20. Lenfosit paneli:

- ☐ TL CD3: %
- ☐ BL CD19: %
- ☐ NK: %
- ☐ Th CD4: %
- ☐ Ts CD8: %
- ☐ TL CD3/HLA.DR: %

21. Hemogramda eozinofili sayısı?

- ☐ < 500
- ☐ ≥ 500

23. Eozinofili yüzdesi?

- ☐ < %4
- ☐ ≥ %4

24. Başvuruda kan kültürü:

25. Solunum virüs paneli:

26. Kontrolde bakılan immünglobulin değerleri (Varsa):

- ☐ IgA:
- ☐ IgG:
- ☐ IgM:
- ☐ IgE:

27. Kullandığı antibiyotik:

28. Antibiyotik kullanımı var ise süresi:

29. Hastane yatışı:

- ☐ Var
- ☐ Yok

30. Hastane yatış var ise süresi:

31. İn hale tedavi ihtiyacı:

- ☐ Var
- ☐ Yok

