



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROPEPTİDLERİN ÇOCUKLUK ÇAĞI TOPLUM
KÖKENLİ PNÖMONİLERİN TANISINDAKİ OLASI YERİ**

Dr. Bilgi SAYGI

UZMANLIK TEZİ

Haziran 2023

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROPEPTİDLERİN ÇOCUKLUK ÇAĞI TOPLUM
KÖKENLİ PNÖMONİLERİN TANISINDAKİ OLASI YERİ**

Dr. Bilgi SAYGI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Haziran 2023

BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı: Bilgi SAYGI

Anabilim Dalı/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tezin Başlığı: Nöropeptidlerin Çocukluk Çağı Toplum Kökenli
Pnömonilerin Tanısındaki Olası Yeri

Tezin Danışmanı: Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Tezin Savunma Tarihi: 21 Haziran 2023

Bu tez 21 Haziran 2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ (Danışman)

Üye Doç. Dr. Semih BOLU

DEKANLIK ONAYI

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

BAİBÜ Tıp Fakültesi Dekanı

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Nöropeptidlerin Çocukluk Çağı Toplum Kökenli Pnömonilerin Tanısındaki Olası Yeri” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

21 Haziran 2023

Dr. Bilgi SAYGI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ’a,

Klinik deneyim, bilgi ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım eğitim – öğretim sorumlularım değerli hocalarım Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR, Prof. Dr. Mustafa DİLEK, Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY, Doç. Dr. Semih BOLU ve Dr. Öğr. Üyesi Arzu Meyri YOLDAŞ’a, klinik ekibimizin değerli uzmanları Doç. Dr. Fatma HANCI, Dr. Ayşegül DANIŞ, Dr. Sinan TAŞ ve Dr. Refika YILDIZ’a,

Tez sürecimde laboratuvar değerlendirmeleri aşamasından özverili çalışmasıyla yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Erkan KILINÇ’a,

Her zaman en büyük destekçilerim olan, Atatürk ilke ve inkılapları doğrultusunda yetişmemi sağlayan, tecrübeleriyle yoluma ışık olan, varlıklarıyla güç veren sevgili babam Dr. Nejat SAYGI ve sevgili annem Aysel SAYGI’ya,

Hayattaki en hakiki mürşitin ilim olduğunu söyleyerek ilme verdiği değeri vurgulayan ulu önder Mustafa Kemal ATATÜRK’e,

Uzmanlık sürecinde çalışma ortamını keyifli hale getiren, sevinçlerimizi ve dertlerimizi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelerimiz ve personellerimize teşekkür ederim.

ÖZET

Dr. Bilgi SAYGI, Nöropeptidlerin Çocukluk Çağı Toplum Kökenli Pnömonilerin Tanısındaki Olası Yeri, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2023

Amaç: Pnömoni, tüm dünyada 5 yaş altı çocuklardaki en önemli morbidite nedenlerinden birisidir. Tanı, tedavi ve profilaksi alanındaki iyileştirmelere rağmen pnömoni, yenidoğan dönemi harici çocuklarda başlıca ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Nöropeptitler, sinaptik aktiviteyi sağlayan moleküllerdir. Amacımız, çocukluk çağıının pnömonilerin tanısında ve viral-bakteriyel/mikst ayırımında nöropeptidlerin yeri olup olmadığını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şubat 2022 ile Ocak 2023 arasında hastanemize başvuran orta veya ağır pnömoni tanılı 124 olgu ve 56 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların akciğer grafileri çekildi. Başvuru anında tüm olguların serumlarında prokalsitonin (PCT), calcitonin gene-related peptide(CGRP), substance P, vasoactive intestinal peptide(VIP) ve nöropeptid Y bakıldı.

Bulgular: Hastaların 71 tanesi erkek, 53 tanesi kızdı. İki ay ile 17 yaş arasında değişen hastaların yaşları ortalama 67.5 ± 50.5 ay idi. Pnömonisi olanlarda PCT kontrollere göre anlamlı oranda yüksekti(67 ± 54.8 vs. 54.8 ± 16 pg/mL, $p < 0.001$). CGRP ve VIP pnömonisi olanlarda kontrollere göre anlamlı oranda yüksek iken(sırasıyla 50.8 ± 17.8 vs. 34.8 ± 13 ng/L, $p < 0.001$ ve 85.9 ± 30.7 vs. 66.3 ± 16 ng/L, $p = 0.011$), nöropeptid Y değerleri anlamlı oranda düşüktü(53.6 ± 27 vs. 60.4 ± 22.8 ng/L, $p = 0.002$). Pnömonili olguların 25 tanesi bakteriyel/mikst, 99 tanesi viral pnömoni tanılıydı. Kontrol grubundakilere göre bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlarda PCT (sırasıyla 54.8 ± 16 vs. 95.2 ± 10.9 pg/mL, $p < 0.001$ ve 54.8 ± 16 vs. 59.6 ± 9.3 pg/mL, $p = 0.035$) ve CGRP değerleri (sırasıyla 34.8 ± 13 vs. 79 ± 13.8 ng/L, $p < 0.001$ ve 34.8 ± 13 vs. 43.7 ± 10 ng/L, $p < 0.001$) anlamlı oranda yüksekti. Diğer yandan kontrol grubundakilere göre

nöropeptid Y değerleri bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda anlamlı oranda yüksek iken, viral pnömonisi olanlarda ise anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 60.4 ± 22.8 vs. 81.7 ± 27 ng/L, $p=0.001$ ve 60.4 ± 22.8 vs. 46.5 ± 22 ng/L ng/L, $p=0.001$). Buna karşılık kontrol grubundakilere göre ise sadece bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda substans P ve VIP değerleri anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 129.4 ± 49.5 vs. 227.8 ± 59.8 ng/L, $p<0.001$ ve 66.3 ± 16 vs. 99.6 ± 21.8 ng/L, $p=0.002$).

Bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında PCT (95.2 ± 10.9 vs. 59.6 ± 9.3 pg/mL, $p<0.001$), CGRP (79 ± 13.8 vs. 43.7 ± 10 ng/L, $p<0.001$), nöropeptid Y (81.7 ± 27 vs. 46.5 ± 22 ng/dL, $p<0.001$) ve substans P değerleri (227.8 ± 59.8 vs. 120.4 ± 39.5 ng/L, $p<0.001$) açısından anlamlı bir farklılık vardı.

ROC analizi bakteriyel/mikst ve viral pnömoni ayırımında CGRP'nin 58.3 cut-off değerinin sensitivitenin %88 ve spesifitesinin %88 (AUC:0.96; 95% CI (0.93-1), $p<0.001$), VIP'in 85.3 cut-off değerinin sensitivitenin %70 ve spesifitesinin %70 (AUC:0.73; 95% CI (0.60-0.85), $p=0.005$), nöropeptid Y'nin 62 cut-off değerinin sensitivitenin %76 ve spesifitesinin %76 (AUC:0.78; 95% CI (0.64-0.92), $p<0.001$), substans P'nin 159.4 cut-off değerinin de sensitivitenin %88 ve spesifitesinin %84 olduğunu gösterdi (AUC:0.92; 95% CI (0.85-0.98), $p<0.001$).

Sonuç: Bu sonuçlar nöropeptitlerin pnömoni tanısında kullanılabileceği gibi, bakteriyel/mikst ve viral pnömonilerin ayırtedilmesinde de kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelime: Çocukluk Çağı Toplum Kökenli Pnömoni, Substans P, Kalsitonin Gen İlişkili Peptid, Nöropeptid Y, Vazoaktif İntestinal Peptid, Prokalsitonin

ABSTRACT

Dr. Bilgi SAYGI, The role of neuropeptides in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia, Bolu Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2023

Background: Pneumonia is one of the most significant causes of morbidity in children under the age of 5 worldwide. Despite improvements in diagnosis, treatment, and prophylaxis, pneumonia remains the leading cause of death in non-neonatal children. Neuropeptides are molecules that play a role in synaptic activity. Our aim is to investigate the potential role of neuropeptides in the diagnosis and differentiation between viral and bacterial childhood pneumonias.

Materials and Methods: The study included 124 patients with moderate or severe pneumonia who presented to our hospital between February 2022 and January 2023, as well as 56 healthy individuals. Chest radiographs were taken for the patients. Procalcitonin(PCT), calcitonin gene-related peptide(CGRP), substance P, vasoactive intestinal peptide(VIP) and neuropeptide Y were measured in the serum of all patients at admission.

Results: Of the patients, 71 were male and 53 were female. The mean age of the patients ranged from two months to 17 years, with an average of 67.5 ± 50.5 months. PCT levels were significantly higher in pneumonia patients compared to controls (67 ± 54.8 vs. 54.8 ± 16 pg/mL, $p < 0.001$). CGRP and VIP levels were also significantly higher in patients with pneumonia compared to controls (respectively, 50.8 ± 17.8 vs. 34.8 ± 13 ng/L, $p < 0.001$ and 85.9 ± 30.7 vs. 66.3 ± 16 ng/L, $p = 0.011$), while neuropeptide Y levels were significantly lower (53.6 ± 27 vs. 60.4 ± 22.8 ng/L, $p = 0.002$). Among the pneumonia cases, 25 were diagnosed as bacterial/mixed, while 99 were diagnosed as viral pneumonia. PCT (respectively, 54.8 ± 16 vs. 95.2 ± 10.9 pg/mL, $p < 0.001$ and 54.8 ± 16 vs. 59.6 ± 9.3 pg/mL, $p = 0.035$) and CGRP values (respectively, 34.8 ± 13

vs. 79 ± 13.8 ng/L, $p < 0.001$ and 34.8 ± 13 vs. 43.7 ± 10 ng/L, $p < 0.001$) were significantly higher in patients with bacterial/mixed and viral pneumonia compared to controls. On the other hand, neuropeptide Y were significantly higher in patients with bacterial/mixed pneumonia and significantly lower in patients with viral pneumonia compared to controls (respectively, 60.4 ± 22.8 vs. 81.7 ± 27 ng/L, $p = 0.001$ and 60.4 ± 22.8 vs. 46.5 ± 22 ng/L, $p = 0.001$). In contrast, substance P and VIP values were significantly higher in patients with only bacterial/mixed pneumonia compared to controls (respectively, 129.4 ± 49.5 vs. 227.8 ± 59.8 ng/L, $p < 0.001$ and 66.3 ± 16 vs. 99.6 ± 21.8 ng/L, $p = 0.002$).

There was also a significant difference in PCT (95.2 ± 10.9 vs. 59.6 ± 9.3 pg/mL, $p < 0.001$), CGRP (79 ± 13.8 vs. 43.7 ± 10 ng/L, $p < 0.001$), neuropeptide Y (81.7 ± 27 vs. 46.5 ± 22 ng/dL, $p < 0.001$) and substance P values (227.8 ± 59.8 vs. 120.4 ± 39.5 ng/L, $p < 0.001$) between patients with bacterial/mixed and viral pneumonia.

ROC analysis indicated that 58.3 cut-off value of CGRP had a sensitivity of 88% and a specificity of 88% (AUC: 0.96; 95% CI (0.93-1), $p < 0.001$), 85.3 cut-off value of VIP had a sensitivity of 70% and a specificity of 70% (AUC: 0.73; 95% CI (0.60-0.85), $p = 0.005$), 62 cut-off values of neuropeptide Y showed a sensitivity of 76% and specificity of 76% (AUC: 0.78; 95% CI (0.64-0.92), $p < 0.001$), and 159.4 cut-off values of substance P showed a sensitivity of 88% and specificity of 84% (AUC: 0.92; 95% CI (0.85-0.98), $p < 0.001$) in differentiating between bacterial/mixed and viral pneumonia.

Conclusion: These findings suggest that neuropeptides may be utilized in the diagnosis of pneumonia and the differentiation between bacterial/mixed and viral pneumonias.

Key words: Childhood Community-Acquired Pneumonia, Substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide, Neuropeptide Y, Vasoactive Intestinal Peptide, Procalcitonin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Çocukluk Çağında Yaş Gruplarına Göre Pnömoninin Mikrobiyal Nedenleri...	7
Tablo 2 Pnömoni Sınıflandırılması	10
Tablo 3 Çocukluk çağında toplum kökenli pnömonilerin şiddetinin sınıflandırılması.	11
Tablo 4 Akciğer savunmasının başlıca bileşenleri	13
Tablo 5 Alt solunum yolları infeksiyonları risk faktörleri	16
Tablo 6 Çocukluk çağı toplum kökenli pnömonilerde en sık görülen şikayet ve fizik muayene bulguları.	17
Tablo 7 Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa göre belirlediği solunum sayıları ve takipne ölçütleri.....	18
Tablo 8 Pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları.	19
Tablo 9 Toplum kökenli pnömonide hastaneye yatış endikasyonları	27
Tablo 10 Farklı klinik tablolarda beklenen PCT değerleri.	33
Tablo 11 Pnömoni ve kontrol gruplarımızın demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 12 Pnömoni ve kontrol gruplarımızın PCT ve nöropeptid değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 13 Pnömoni tipi gruplarımızın demografik, klinik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması	48
Tablo 14 Pnömoni tipi ve kontrol gruplarımızın PCT ve nöropeptid değerlerinin karşılaştırılması	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 PCT mRNA'sının vücutta saptanma durumları	32
Şekil 2 İnflamasyon tablolarında PCT ve diğer inflamatuvar markerların plazma seviyelerindeki değişim durumları	32
Şekil 3 Substans P'nin etki mekanizması	35
Şekil 4 Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı	42
Şekil 5 Olgularımızın başvuru mevsimlerine göre dağılımı	42
Şekil 6 Pnömoni ve kontrol gruplarımızın PCT düzeylerinin karşılaştırılması	44
Şekil 7 Pnömoni ve kontrol gruplarımızın CGRP düzeylerinin karşılaştırılması	45
Şekil 8 Pnömoni ve kontrol gruplarımızın Nöropeptid Y düzeylerinin karşılaştırılması	46
Şekil 9 Pnömoni ve kontrol gruplarımızın VIP düzeylerinin karşılaştırılması	47
Şekil 10 Pnömoni tipine göre olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı	49
Şekil 11 Pnömoni tipi ve kontrol gruplarımızın PCT değerlerinin karşılaştırılması	52
Şekil 12 Pnömoni tipi ve kontrol gruplarımızın CGRP değerlerinin karşılaştırılması. 53	
Şekil 13 Pnömoni tipi ve kontrol gruplarımızın Nöropeptid Y değerlerinin karşılaştırılması	54
Şekil 14 Pnömoni tipi ve kontrol gruplarımızın VIP değerlerinin karşılaştırılması	55
Şekil 15 Pnömoni tipi ve kontrol gruplarımızın Substans P değerlerinin karşılaştırılması	56
Şekil 16 Bakteriyel pnömoniye viral pnömoniden ayırt eden ROC curve analizi	57

KISALTMALAR

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

BT: Bilgisayarlı tomografi

C. trachomatis: Chlamydia trachomatis

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

CRP: C-reaktif protein

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

CMV: Sitomegalovirus

COVID-19: Koronavirüs-2019 hastalığı

DAG: Diaçilgliserol

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EBV: Epstein Barr virüs

E. coli: Escherichia coli

ERK1/2: Hücre dışı sinyalle ilgili kinazlar ½

FiO₂: Oksijen Fraksiyonu

H. influenzae: Hemofilus influenzae

HKP: Hastane kökenli pnömoni

HSV: Herpes simpleks virus

Hib: Haemophilus influenzae tip B

IL: İnterlökin

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-12: İnterlökin-12

ILC2: Tip 2 doğal lenfoid hücreler

IgA: İmmunoglobulin A

IgG: İmmunoglobulin G

IM: İntramuskuler

IP3: İnoзитол trifosfat

kDa: Kilodalton

M. catarrhalis: Moraxella catarrhalis

M. pneumoniae: Mycoplasma pneumoniae

M. Tuberculosis: Mikobakterium tuberculosis

MEK: Mitojenle aktive olan protein kinazlar

Mg/Kg/Gün: Miligram/Kilogram/Gün

Mm³: Milimetre küp

mRNA: Haberci Ribonükleik Asit

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRSA: Metisilin dirençli Staphylococcus Aureus

N: Nervus

NK1R: Nörokinin 1 reseptör

NK2R: Nörokinin 2 reseptör

NK3R: Nörokinin 3 reseptör

NPY: Nöropeptit Y

ng/L: Nanogram/Litre

Nm: Nanometre

nAChR: Nikotinik asetilkolin reseptörü

OECD: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü

O₂: Oksijen

Pg/ml: Pikogram/Mililitre

PNEC: Pulmoner nöroendokrin hücrelerdir

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

RNA: Ribo Nükleik Asit

ROC: Receiver operating characteristic

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae

SBİP: Sağlık bakımı ilişkili pnömoni

SIADH: Uygunsuz antidiüretik hormon

Sn: Saniye

SS: Solunum sayısı

Staf. Aureus: Stafilokokkus aureus

TCT: Tüberkülin Cilt Testi

TKP: Toplum kaynaklı pnömoni

TNF: Tümör nekroz faktörü

USG: Ultrasonografi

VZV: Varisella Zoster virüs

VİP: Vazoaktif intestinal peptid

WBC: Beyaz küre hücre sayısı

WHO: Dünya sağlık örgütü

°C: Santigrat Derece

µg/ml: Mikrogram/Mililitre

µL: Mikrolitre

µmol/L: Milimol/Litre

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY BELGESİ.....	iii
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
İÇİNDEKİLER.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. PNÖMONİ.....	4
2.1.1. TANIM.....	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.3. ETİYOLOJİ.....	5
2.1.4. SINIFLANDIRMA	8
2.1.5. PATOGENEZ	12
2.1.6. KLİNİK BULGULAR	17
2.1.7. TANI	24
2.1.8. AYIRICI TANI.....	25
2.1.9. PNÖMONİ KOMPLİKASYONLARI.....	26
2.1.10. TEDAVİ.....	28
2.2. NÖROPEPTİTLER	30

2.2.1. Prokalsitonin (PCT)	31
2.2.2. Substans P	33
2.2.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP).....	36
2.2.4. Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP).....	37
2.2.5. Nöropeptit Y (NPY).....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hastaların Seçimi.....	38
3.2. Örneklerin Toplanması	39
3.3. Serumların Çalışılması	39
3.4. İstatistiksel Metod.....	40
4. SONUÇLAR.....	42
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKÇA.....	71

1. GİRİŞ

Toplum kaynaklı pnömoni (TKP), daha önce sağlıklı olan ve enfeksiyonu hastane dışında edinmiş kişide meydana gelen akut alt solunum yolu enfeksiyonunu ifade eder (OSTAPCHUK et al., 2004). Pnömoni, tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir. Genel çocuk ölümleri ve pnömoniye bağlı ölümlerde önemli düşüşler olmasına rağmen, yenidoğan dönemi harici çocuklarda başlıca ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. TKP, 2015 yılında dünya çapında 5 yaş altı 921000 çocuğun ölümüne neden olmuştur (Nascimento-Carvalho, 2020). Çocukluk çağı pnömonisi ile ilişkili klinik belirtiler konakçı, patojen ve çevresel faktörlere bağlıdır. Bu yaş grubundaki pnömoni insidansı, konjuge pnömokok ve Haemophilus influenzae tip B (Hib) aşılarının yaygınlaşmasında sonucu önemli oranda azalmıştır. Aşı uygulamaları öncesinde Streptococcus pneumoniae ve Hib, pnömoninin önde gelen bakteriyel nedenleriyken, Staphylococcus aureus ve Klebsiella pneumoniae daha ciddi vakalarla ilişkiliydi. Son yapılan çalışmalar aşıların pnömoni etiolojisinde yer alan patojenlerin profilini bakteriyel etkenlerden viral etkenlere kaydırıldığını göstermiştir (Negash et al., 2019).

TKP'nin tanısında hastanın yaşı, fizik muayene bulguları, akciğer grafitesi ve laboratuvar testlerinin yeri vardır. Toksik görünen çocuklar hastaneye yatırılmalı ve intravenöz antibiyotikler ile tedavi edilmelidir (Mancino et al., 2020). ABD'de yapılan bir çalışmada Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tanısı ile hastaneye yatırılan olguların %56.6'sına erken ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasına rağmen bunların yalnızca %3.5'inin doğrulanmış bir bakteriyel koenfeksiyona sahip olduğu gösterilmiştir. Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) bölgesinde %01.8 olan günlük antibiyotik tüketim miktarına karşılık ülkemizdeki %031.9'luk oran dikkate alındığında bu tarz bir antibiyotik kullanımının çok daha sık olduğu tahmin edilebilir. Yoğun bakım ünitelerinde COVID-19 tanısı ile izlenenlerde bakteriyel

koenfeksiyon oranı %27.7 olarak saptanmıştır, bu durum daha fazla antibiyotik kullanımını ve daha uzun süreli hastane yatışını da beraberinde getirmektedir (Vaughn et al., 2021).

Akciğer, dış çevre ile doğrudan temas halinde olan, gaz değişiminin yapıldığı en geniş epitel yüzeyine sahip organdır. Aynı zamanda hem doğal hem de adaptif bağışıklık hücrelerini barındıran önemli bir bağışıklık organıdır. Diğer yandan dış çevre ile doğrudan teması nedeniyle akciğer dokusu patojen ve alerjenler için birincil hedef organdır (Kumar, 2020).

Humoral ve hücrel bağışıklık harici, konakçının patojenlere karşı savaşması ve enflamasyonun baskılanması için nöral düzenleme gereklidir. Akciğerler nervus (N) vagus ve sempatik sinirler ile inerve olurlar. Parasempatik uyarı N. Vagus yoluyla akciğerin distal hava yollarına iletilir. Pulmoner dokuda, parasempatik uyarı ile oluşan inflamatuvar mekanizmada başlıca N vagus, beyin entegrasyon merkezi (nükleus traktus solitarius), asetilkolin ve alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) eksprese eden hücreler görev alır. Akciğer enfeksiyonlarında uyarı ile vagal sinir uçları, C-lif afferentleri aracılığıyla asetilkolin ve nöropeptitlerin serbest kalmasını sağlar, serbest kalan bu asetilkolin ve nöropeptitler, tip 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2)'den sitokin üretimi arttırarak enfeksiyonların kontrol edilmesinde önemli rol oynarlar. Nöral düzenlemenin bir diğer elemanı hava yolu hücre popülasyonunun yaklaşık %1'ini oluşturan endoderm kaynaklı epitel hücreleri olan pulmoner nöroendokrin hücrelerdir (PNEC). Bu hücreler de duyuşal sinir uçları tarafından innerve edilir ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) granülleri içerirler. Serbest bırakılan CGRP, ILC2 sitokin üretimini uyarır (Huang et al., 2019).

Nöropeptitler, sinaptik aktiviteyi sağlamak için doğrudan veya dolaylı olarak işlev gören kısa amino asit dizilimleridir. Nörotransmitterler olarak da işlev görebilirler (Bargmann, 1998). Nöropeptidlerin en bilinenleri CGRP, substans P, nöropeptid Y ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP)'tir, Substans P monosit ve nötrofillerin stimülasyonunu sağlar, dendritik hücrelerden IL-10 salınımını inhibe eder. CGRP proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır ve monositlerden IL-

10 salınımını indükler. VIP makrofajlar ve dendritik hücre fonksiyonlarını inhibe eder. Nöropeptid Y ise, fagositozu ve nitrik oksid üretimini azaltarak immün süreçlerin baskılanmasından sorumludur (Brain & Cox, 2006).

Bakteriyel ve viral pnömonilerin ayırıcı tanısı için çeşitli biyobelirteçler araştırılmaktadır, ancak günümüzde bu ayırımı yapabilecek etkin bir biyobelirteç bulunamamıştır. Bu araştırma, çocukluk çağı TKP'lerin hem tanısında ve hem de viral-bakteriyel ayırımında nöropeptidlerin yeri olup olmadığını incelemek amacıyla yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.PNÖMONİ

2.1.1. TANIM

Pnömoni, enfeksiyöz (bakteri, virüs, mantar, parazit) veya enfeksiyöz olmayan etkenlerin neden olduğu akciğer dokusunun inflamasyonudur. Bronkopnömoni bronşiyoller ve peribronşiyal alveollerin tutulumu ile oluşan akut inflamasyondur. Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) ise enfeksiyöz etkenler sonucu meydana gelen bronşit, bronşiolit ve pnömoni için kullanılan ortak terimdir.

Toplum kökenli pnömoni (TKP) ise, sağlıklı olan, yakınma başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastane yatışı olmayan kişide, günlük yaşantı esnasında tespit edilen pnömonidir. (Özdoğan *et al.*, 2015).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Pnömoni, tüm dünyada çocukluk çağı morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir. 5 yaşın altındaki çocuklarda dünya çapında yıllık pnömoni insidansının yaklaşık 120 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu vakaların 1.3 milyon kadarı ölümle sonuçlanmaktadır. Şiddetli pnömoni için dünya çapında vaka ölüm oranının yaklaşık %8.7 olduğu düşünülmektedir.

Ölümlerin %81'i 2 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Çocukluk çağında genelde solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülmesi nedeniyle ölüm oranları yüksektir, 1980'lerde yılda 4-5 milyon olan pnömoniden ölüm sayıları yapılan çalışmalar sayesinde günümüzde 1 milyonun altına indirilebilmiştir. Ancak bu rakamlar hala yüksek olarak kabul edilmektedir (Nascimento-Carvalho, 2020).

2014 WHO verilerine göre her yıl 5 yaşın altındaki yaklaşık 500 çocuktan bir tanesi TKP nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Pnömoni tanısı alan çocuklar arasında hastaneye

yatış olmadan, ayaktan takip edilme oranı %54'tür (Mathur *et al.*, 2018).

Çocukluk çağı pnömonisinin epidemiyolojisi, risk faktörlerinin ve nedensel patojenlerin prevalansına bağlı olarak dünyanın farklı bölgeleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Pnömoni vakalarının çoğu Güneydoğu Asya ve Afrika'da görülür. Özellikle, Afrika'nın sahra bölgesi dünyadaki 5 yaş altı nüfusun yalnızca %19'unu oluşturmasına rağmen, pnömoni ölümlerinin %43'ünden sorumludur. Düşük ve orta gelirli ülkelerde insidans son on yılda %25'e düştü (Nascimento-Carvalho, 2020).

2.1.3. ETİYOLOJİ

Süt çocukları ve çocuklarda çoğunlukla virüsler ve bakteriler ASYE' ye neden olur, ancak ASYE nedeni olan bu patojenlerin gerçek prevelansı bilinmemektedir. Enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt etme zorluğu ve güvenilir tanısal laboratuvar testlerinin olmaması nedeniyle mikrobiyal etiyojoloji nadiren tespit edilebilmektedir (Chitra S. Mani, 2008). Bu yüzden değişik yaklaşımlar benimsenmiştir, bunların başında da TKP etkeninin hastaların yaş gruplarına göre dikkate alınması gelmektedir (Cardinale *et al.*, 2013).

Yapılan çalışmalarda TKP'nin etiyojisine yönelik sonuçlar şu şekilde özetlenebilir (Tablo-1). Virüsler tüm yaş gruplarında önemli bir etken olmakla beraber 5 yaş altı grupta sık görülürler, hastaların %14-35'inde tek etkindirler, yaş grubu küçüldükçe bu oran %50'ye kadar yükselmektedir. İki yaş altı çocuklarda respiratuar sinsityal virüs (RSV), bronşiyolitini yanı sıra viral pnömoninin de önemli bir etkenidir. Hastane yatışı gerektiren viral pnömoniler viral-bakteriyel (özellikle pnömokok ve stafilokok) koinfeksiyonuna sebep olabilirler. İnfluenza virüsleri; özellikle pnömokok, stafilokok, daha az olarak da grup A streptokok pnömonisi riskini süper enfeksiyon ve ko-infeksiyon yoluyla arttırırlar, oluşan tablo klinik olarak daha ağırdır. İnfluenza pnömonisi interstisyel tutulum ile gider, 2-3 yaş altındaki çocuklarda RSV ve parainfluenza pnömonilerinden ayırt edilemez. Çocuklarda Streptokokus (S.) pneumoniae bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir. Altı aydan küçük bebeklerde konjonktivit, ateşsiz ve

balgamlı öksürük ile seyreden pnömonilerde *Chlamydia (C.) trachomatis* düşünülmelidir. Atipik etkenler olan *Mycoplasma (M.) pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* ise 5 yaş üstü çocuklarda daha sık görülürler (Somer *et al.*, 2006).

C. trachomatis dışında Sitomegalovirus (CMV), *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum*da afebril pnömoni yapabilir. Beş yaş altı çocuklarda RSV dışındaki influenza A ve B, parainfluenza (genellikle tip 3), adenovirusler (1-5, 7, 14, 21 ve 35, özellikle serotip 3, 7 ve 21 ciddi ve komplike pnömoni ile seyreder), human metapnömovirus, rinovirus, coronavirus ve human bocavirus gibi virüsler de pnömoniye neden olabilirler. Rutin aşılamının yapıldığı bölgelerde non-tip b *Hemofilus (H.) influenzae*'lar pnömoni etkeni olarak saptanabilirler. *Stafilokokus aureus* (Staf. aureus) ve *S. pyogenes* nekrotizan pnömoni ve ampiyeme yol açabilirler (Stuckey-Schrock, Hayes and George, 2012). Aspirasyon sonrasında gelişen pnömonilerde bakteriyel etkenlerden anaerobik oral flora (*peptostreptokoklar* gibi anaerobik streptokoklar, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella melaninogenica* gibi) patojenleri düşünülmelidir. Nazokomiyal pnömoni sık hastaneye yatırılan ve solunum desteği verilen çocuklarda görülür, patojen çoğunlukla gram negatif basil veya Staf. aureus'tur (Vijay *et al.*, 2018). İmmun yetmezliği olan hastalarda özellikle gram negatif basil ve Staf. aureus önemli pnömoni etkenleridir, bu çocuklarda ayrıca *Aspergillus* ve *Fusarium* gibi mantarlar, kızamıkçık, CMV, Varisella Zoster virüs (VZV), Epstein Barr virüs (EBV) gibi virüsler ve *Pneumocystis jirovecii* de ciddi pnömoni tablolarına neden olmaktadır. Kontamine olmuş sıvılar (klima, nemlendirme sistemleri, kontamine göl, dere gibi) ile temas sonrası gelişen pnömonilerde ise *Legionella pneumophila* düşünülmelidir (Somer *et al.*, 2006).

Tablo 1: Çocukluk Çağında Yaş Gruplarına Göre Pnömoninin Mikrobiyal Nedenleri (Chitra S. Mani, 2008) (*İşaretili mikrobiyal etkenler sık görülmektedir)

Yaş grubu	Etkenler
Yenidoğan dönemi	• *Escherichia coli • *B grubu Streptokoklar • *Listeria monositogenez • D grubu streptokoklar • Hemofilus influenzae (H. influenzae) • S. pnömonia • Ureaplasma urealitikum • Sitomegalovirüs (CMV), Herpes simpleks virus (HSV)
1–3 ay	• *Chlamydia trachomatis • *S.pneumonia • *Parainfluenza virus (tip 1-3) • *RSV, Adenovirus • *İnfluenza virusu • Stafilokokkus aureus (Staf. aureus) • Bordetella pertussis • H. influenza tip B ve tiplendirilmeyen H. influenza'ler • Moraksella kataralis (M. catarrhalis) • Üreaplazma ürealitikum • CMV
3 ay – 5 yaş	• *K. pnömonia • *M. pnömonia • *S. pnömonia • *Adenovirus • *İnfluenza virus • *Parainfluenza virus • *Rinovirus, RSV • H. influenza tip B • M. catarrhalis • Mikobakterium (M.) tuberculosis • Neisseria meningitidis • Staf. aureus • Varisella zoster virusu
5 – 15 yaş	• *K. pnömonia • *M. pnömonia • *S. pnömonia • H. influenzae • M. tuberculosis • Staf. aureus • Legionella • Adenovirus • İnfluenza virusu • Rhinovirus, RSV • Ebstein Barr Virüs • Varisella Zoster Virüs

Kistik fibroziste erken dönemlerde pnömoni etkeni olarak Staf. aureus, Pseudomonas aeruginosa ve H.influenzae sıklıkla karşımıza çıkar, hastanın yaşı ilerledikçe ilaç dirençli gram negatifler (Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans gibi) daha sık saptanır hale gelirler (Asef *et al.*, 2022). Hayvan teması olan çocuklarda Chlamydia psittaci (psittakos; kuşlardan geçiş), Coxiella burnetii (Q ateşi; koyun, keçi, dana, kedi veya bu hayvanlarla temas eden toprak yoluyla) görülür. Ayrıca Moraxella catarrhalis ve diğer atipik bakteriler de pnömoniye yol açabilirler (Hacımustafaoğlu, 2012).

2.1.3.1.Yenidoğan Etiyoloji

Yenidoğan döneminde pnömoni, erken başlangıçlı (doğumu takip eden 5-7 gün içinde) ya da geç başlangıçlı (postnatal yedinci günden sonra) şeklinde görülebilir. Erken başlangıçlı pnömoni enfekte amniyotik sıvı aspirasyonu ya da mikroorganizmanın transplasental geçişine bağlı olarak gelişir. Gelişmiş ülkelerde en önemli etken grup B Streptokok'tur, erken başlangıçlı pnömoninin diğer etkenleri Escherichia (E.) coli, Staf. aureus, S. pneumoniae ve Klebsiella'dır, Herpes Simpleks virüs ve kandida suşları da pnömoni nedeni olabilirler. Hastanede yatan bebeklerde pnömoni nedenleri geç başlangıçlı sepsis etkenleridir, bunlar Staf. aureus, S. pneumoniae ve S.pyogenes yanı sıra RSV, kandida suşlarıdır (Satar, Mehmet, Arısoy, 2014). Bu dönemde görülebilecek pnömoni etkenlerinden Listeria monositogenezi de unutmamak lazımdır (Adler-Shohet and Lieberman, 1998).

2.1.4. SINIFLANDIRMA

Pnömoniler değişik başlıklar altında sınıflandırılmaktadırlar (Tablo-2) (Nazan ŞEN and Hikmet ÖZHAN, 2016). Etiyolojik nedene göre pnömoniler infeksiyöz nedenli olabildikleri gibi nonenfeksiyöz nedenler de bağlı olarak gelişebilmektedirler. Temasa bağlı toz, gaz ve kimyasal maddelere maruz kalmak, solunum yolunda yabancı cisim, özellikle de gıda veya sıvıların aspirasyonu sonucu pnömoni gelişebilir. İmmünolojik hastalıkların neden olduğu pnömoni türleri arasında alerjik pnömoni, eozinofilik pnömoni ve granümatöz pnömoni yer alabilir.

Bazı ilaçlar pnömoniye neden olabilir veya pnömoni riskini artırabilir. Göğüs bölgesinde radyasyon tedavisi veya bilinmeyen nedenlerden ötürü akciğerlerde fibrozis akciğerlerde hasara neden olarak pnömoniye yol açabilir. Göğüs travması veya akciğer yaralanmaları, pnömoniye neden olabilir (Lynch and Sitrin, 1993).

Anatomik yerleşimine göre pnömoni nedenleri lobar, bronkopnömoni (lobuler), interstisyel pnömoni şeklinde olup radyolojik görüntülemeye dayanarak sınıflandırılır (Mandell *et al.*, 2007).

Klinik tabloya göre pnömoniler, tipik ve atipik olarak sınıflandırılabilir. Tipik pnömoniler, bakteriyel enfeksiyonlar gibi belirli bir etkenin neden olduğu enfeksiyonlardır. Klinik özellikleri arasında ateş, öksürük, balgam, göğüs ağrısı, hırıltılı solunum, solunum sıkıntısı ve kan oksijen seviyelerinde azalma yer alabilir. Atipik pnömoniler, tipik pnömonilere göre daha hafif semptomlarla başlayabilir ve genellikle virüsler veya diğer mikroorganizmalar tarafından neden olunur. Bu tip pnömonilerin semptomları arasında ateş, öksürük, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, karın ağrısı, kusma ve ishal yer alabilir. Atipik pnömoniler, özellikle çocuklarda daha sık görülebilir (Özdoğan *et al.*, 2015).

Ampirik tedavi yaklaşımına göre pnömoniler de ise; TKP sağlıklı bireylerde oluşur ve evde, okulda veya işte maruz kalınan patojenler tarafından neden olur. Hastane kökenli pnömoni (HKP): En az 48 saat hastanede yatan veya son 90 gün içinde hastanede yatan, huzurevinde kalan veya kronik bakım tesisinde kalan hastalarda ortaya çıkan pnömonilerdir. Sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP): Toplum kökenli olmayan, ancak hastaneye yatış gerektirmeyen, ancak bir sağlık kuruluşu veya sağlık bakım hizmeti ile ilgili bir yerde ortaya çıkan pnömonilerdir. Ventilator ilişkili pnömoni: Mevcut ventilasyon desteği nedeniyle entübe edilmiş hastalarda ortaya çıkan pnömonilerdir. İmmünsuprese hastalardaki pnömoni: Bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda ortaya çıkan pnömonilerdir (Nazan ŞEN and Hikmet ÖZHAN, 2016).

Tablo 2: Pnömonilerin Sınıflandırılması

Sınıflandırma tipi	Pnömoni tipi
Etyolojik nedene göre	• İnfeksiyöz • Noninfeksiyöz
Anatomik yerleşime göre	• Lober • Bronkopnömoni (lobuler) • İnterstisyel
Klinik tabloya göre	• Tipik pnömoni • Atipik pnömoni
Ağırlık durumuna göre	• Hafif pnömoni • Orta pnömoni • Ağır pnömoni
Ampirik tedavi yaklaşımına göre	• Toplum kökenli pnömoni (TKP) • Hastane kökenli pnömoni (HKP) • Sağlık bakımı ilişkili pnömoni (SBİP) • Ventilator ilişkili pnömoni • İmmunsuprese hastalardaki pnömoni • Aspirasyon pnömonisi

Klinik özelliklerinin ağırlık durumlarına göre pnömoniler üçe ayrılmaktadır (Tablo-3). Bu ayırımdaki temel hedef ayaktan veya yatarak tedavi alması gereken hastaları seçmek ve bu hastalara verilmesi gereken uygun tedavileri belirlemektedir, ayrıca bu sayede hastalarda beklenen seyir hakkında da tahmin yürütülebilmektedir.

Bu sınıflandırmada, aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulur:

Yaş: Bebekler ve küçük çocuklar, pnömoniye karşı daha savunmasızdır ve daha şiddetli semptomlar gösterirler.

Semptomlar: Ateş, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve halsizlik gibi semptomlar pnömoninin şiddetini belirleyebilir.

Fiziksel muayene: Hekimin oskültasyon ile tespit ettiği sesler, pnömoninin şiddetini gösterebilir.

Görüntüleme testleri: Röntgen ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme testleri, pnömoninin yerini, boyutunu ve ciddiyetini belirleyebilir.

Hafif pnömoni genellikle ateş, öksürük ve hafif nefes darlığı gibi semptomlarla ortaya çıkar. Çocuklar genellikle aktif bir şekilde oynayabilirler ve günlük aktivitelerine devam edebilirler.

Orta dereceli pnömoni daha belirgin semptomlara neden olur. Çocuklar daha yorgun hissederler ve normal aktiviteleri daha zor hale gelir. Nefes almada zorluk ve öksürük daha şiddetli olabilir.

Ağır pnömoni ise hayatı tehdit edebilir. Çocuklarda yüksek ateş, şiddetli öksürük, hızlı solunum, ciltte mavimsi renklenme ve yorgunluk gibi semptomlar gözlenebilir. Yoğun bakım tedavisi gerekebilir (Bradley *et al.*, 2011b),(Harris *et al.*, 2011 a).

Tablo 3: Çocuk ve bebeklerde toplum kökenli pnömoninin şiddeti (Harris *et al.*, 2011 a),(Bradley *et al.*, 2011b).

Hafif Şiddette Pnömoni Klinik Özellikleri	Orta Şiddette Pnömoni Klinik Özellikleri	Ağır Pnömoni Klinik Özellikleri
Vücut sıcaklığı <38.5°C	Vücut sıcaklığı 38°C- 39°C	Vücut sıcaklığı >39°C
Solunum sıkıntısı hafif veya yok Artmış solunum sayısı (SS), ancak orta-ağır solunum sıkıntısını tanımlayan SS'den daha az Retraksiyon $\pm$ /- İnleme yok Burun kanadı solunumu yok Apne yok Hafif nefes darlığı	Solunum sıkıntısı hafif veya orta Artmış SS Retraksiyon hafif-orta İnleme olabilir Burun kanadı solunumu olabilir Apne yok Hafif nefes darlığı	Solunum sıkıntısı orta veya ağır İnfanlar için SS >70/dakika; büyük çocuklar için SS >50/dakika Orta-ağır suprasternal, interkostal veya subkostal çekilmeler (<12 ay) Ciddi solunum zorluğu (≥ 12 ay) İnleme Burun kanadı solunumu Apne
Normal renk	Normal renk	Siyanoz
Bilinç normal	Uykuya eğilim olabilir	Değişken bilinç durumu
Oda havasında oksijen saturasyonu (Sat O ₂)>%92	Sat O ₂ %90-92	Sat O ₂ <%92
Beslenme normal	İştahsızlık-Dehidratasyon $\pm$	İştahsızlık-Dehidratasyon +
Nabız normal	Nabız hızlı	Nabız çok hızlı
Kapiller dolum zamanı (KDZ) <2sn	KDZ <2sn	KDZ >2sn

2.1.5. PATOGENEZ

Pnömoni, konağın alt solunum yollarının alveoller seviyesinde patojenlerin çoğalması ile oluşan inflamasyon cevabıdır. Mikroorganizmalar damlacık yolu, orofaringeal veya gastrointestinal içeriğin aspirasyonu ile, hematogen yayılım veya progresyon gösteren ek enfeksiyon bölgesinden olmak üzere dört farklı şekilde alt solunum yoluna ulaşır (Margolis and Gadomski, 1998).

Patojen ajanlar pnömoni oluşturmak için akciğerin üst solunum yolları ve alveollerdeki savunma mekanizmalarını aşmaları gerekmektedir. Üst solunum yolları ve ana bronşlardaki öksürük refleksi, mukosiliyer yapı ve sekretuar IgA ile ilişkili anatomik bariyerler haricinde mukozanın yüzeysel katmanlarındaki dendritik hücreler de organizmaları yakalayarak lenf düğümlerine iletme yoluyla bu savunmaya katkıda bulunurlar. Bu bariyer aşıldıktan sonra alveollerdeki savunma sistemi devreye girmektedir. IgG, komplemanlar, surfaktan ve fibronektinden zengin bu ortamda patojenler alveoler makrofajlar tarafından yakalanır, gerektiğinde nötrofil ve lenfositler de savunmaya katkı sağlamaktadır (Tablo-4) (Nazan ŞEN and Hikmet ÖZHAN, 2016). Bu bariyerlerden herhangi birinde bozulma olması durumunda patojenler alveollere ulaşarak pnömoniye neden olan inflamasyonu başlatabilir.

Tablo 4: Akciğer savunmasının başlıca bileşenleri

Havayolları ve mukozaları	
Lümen savunma mekanizmaları	
• Anatomik bariyer • Mukosiliyer klirens • Lizozimler, laktoferinler	• Öksürük • Sekretuvar IgA • Defensinler
Epitel Hücreleri	
• Epitelyal bariyer • Antimikrobiyal peptidler • Kemotaktik faktörler	• Müsin salınımı • Bakteriyel reseptörler • Büyüme faktörleri, sitokinler
Mukozanın kan hücreleri	
• Dendritik hücreler • Eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller	• Lenfositler (T-hücreler, NK hücreler) • B lenfositler
Alveoler boşluk	
• Pnömosit tip 1 ve 2 • Lenfositler • IgG ve opsoninler	• Alveoler makrofajlar • Nötrofiller • Sürfaktan

Etkenlere göre TKP'lerin patolojileri farklı seyredebilmektedir.

Viral Pnömoni

Viral pnömoniler, viral patojenlerin solunması veya çocuğun çevresindeki fomitler aracılığıyla üst solunum yollarına doğrudan inoküle olması sonucu oluşur. Alt solunum yoluna ulaşan virüs burada çoğalır, bu durum epitel dokusunda bozulmaya neden olur, siliyer fonksiyonun bozulması mukus tıkaçlarının oluşmasına neden olur. Alveollere ulaşan virüslerin etkisiyle hücreler parçalanmasıyla sürfaktan kaybı meydana gelmektedir. Mononükleer hücreler, submukozal ve interstisyel boşluklara sızarak pulmoner ödem meydana getirir, oluşan inflamasyon gaz değişiminin azalmasına sebep olur (Johnson *et al.*, 2007), (cherry *et al.*, 2014). Özellikle RSV pnömonisinde bronşiyollerin mukus ve hücrel artıklarla tıkanması hava hapsi ve hiperinflasyona neden olabilir. Atelektaziler ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğu hipokseminin artmasına neden olmaktadır (cherry *et al.*, 2014). Bronkopulmoner displazi veya kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan pulmoner hastalığı olan çocuklarda viral pnömoni daha ağır seyredebilmektedir, bu tablolarda bronkospazm, atelektazi ve hipoksemik solunum

yetmezliği görülebilmektedir. İnfantlarda ise hava yollarının dar olması ve Kohn gözeneklerinin (alveolar boşluklar arasındaki bağlantılar) olmaması infantları bu tip durumlara daha yatkın hale getirmektedir. Viral patojenlere karşı savunmada kritik rolü olan doğal veya hüморal bağışıklıktaki bozukluklar da daha şiddetli viral pnömoniye neden olabilmektedir. (Popovsky and Florin, 2022).

Atipik Pnömoni

M. pneumoniae, aerosol partiküller yoluyla yayılan bir patojendir. Bu atipik vasıftaki bakterilerin dokuya teması ile hem lenfositlerin ve hem de nötrofillerin mukozal hücrelere çekilmesine, sitokin fırtınasına ve ardından hava yollarında inflamasyon oluşmasına yol açar (Waites and Talkington, 2004). *M. pneumoniae* solunum epiteline tutunduktan sonra oluşan oksidatif stres, epitelde fonksiyon kaybına neden olmaktadır, nekroz nadir olarak gelişmektedir (Almagor, Yatziv and Kahane, 1983).

Bakteriyel Pnömoni

Bakteriyel pnömonilerin çoğu nazofaringeal kolonizasyonu takiben ortaya çıkar. Bakteriyel kolonizasyon riskini artıran etkenler değişik nedenlere bağlı olarak gelişen solunum epitel hasarı ve viral solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Yapılan bir çalışmada TKP'li çocukların iki yaşından önce tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, hırıltı veya otitis media geçirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Heiskanen-Kosma *et al.*, 2009).

Bakteriyel pnömoni karşımıza beş patolojik yol ile çıkabilir:

1. Bir lobun veya lobun bir segmentinin parenkimal enfeksiyonu olan lobar pnömoni (*S. Pneumoniae* enfeksiyonu).
2. Hava yolları ve etrafındaki interstisyumun birincil enfeksiyonu olan bronkopnömoni (*S. pyogenes* ve *Staf. aureus* enfeksiyonu).

3. Anaerob etken aspirasyonu sonrası veya Staf. aureus/S. pneumoniae etkenleri ile ortaya çıkan nekrotizan pnömoni,

4. Tüberküloz pnömonisi gibi tablolarda meydana gelen kazeifiye granümatöz hastalık

5. Viral pnömonilerin bakteriyel enfeksiyonla komplike olmasına sekonder gelişen parenkimal infiltrasyonlu peribronşiyal ve interstisyel hastalık.

Pnömoninin tedavi edilmediği durumda inflamatuvar yanıt 4 klasik aşaması ile oluşur. İlk 24 saatte tıkanıkma/konsolidasyon oluşur, akciğerler ağır, kırmızı ve yoğun hale gelir. Mikroskopik olarak vasküler akımda bozulma ve intra-alveoler ödem ile karakterizedir. Çok sayıda bakteri ve az sayıda nötrofil bulunur. Kırmızı hepatizasyon/erken konsolidasyon, konsolidasyondan 2-3 gün sonra başlar ve 2-4 gün sürer, sert karaciğer benzeri kıvam nedeniyle bu şekilde adlandırılır. Etkilenen akciğer kırmızı pembe, kuru, taneli ve havalıdır. Önceki aşamadaki ödem sıvısının yerini fibrin iplikleri alır. Mikroskopik olarak nötrofillerin hücresel eksudatı, bazıları yutulmuş bakteriler, eritrositlerin dışarı çıkması, dökülen epitelyal hücreler ve alveoller içinde fibrin görülür. Alveoler septalar eksudat nedeniyle daha az belirgin hale gelir. Gri hepatizasyon/geç konsolidasyon, kırmızı hepatizasyondan 2-3 gün sonra meydana gelir ve 4-8 gün sürer. Akciğer fibrinöz-pürülan eksudat, ilerleyici eritrosit hücrelerinin parçalanması ve hemosiderin nedeniyle karaciğer benzeri kıvamda gri görünür. Makrofajlar ortaya çıkmaya başlar. Akciğerin yapısının çözülmesi ve restorasyonu sekizinci günde başlar. Enzimatik etki merkezden başlar ve önceki katı fibrinöz içeriği sıvılaştırarak sonunda havalandırma işlemini geri getirir. Makrofajlar, yutulmuş nötrofiller ve artık maddeleri içeren baskın hücreler haline gelir (P, V and S, 2018).

Risk Faktörleri

Çocuklarda ASYE'ye zemin hazırlayan çok değişik risk faktörleri bulunmaktadır, bu faktörler konağa ait olduğu gibi, sosyal ve çevresel özelliklere de bağlı olabilmektedir (Tablo-5) (Umut *et al.*, 2023). Bu faktörler orta veya şiddetli pnömoni gelişme riski olan çocukların tespitinde faydalı olabilirler (Williams *et al.*, 2016).

Yapılan çalışmalarda, yaş, tıbbi geçmişte astım öyküsü, bakteriyel pnömoni öyküsü, takipne öyküsü, kötü beslenme, sepsis öyküsü, birincil veya sekonder immün yetmezlik, hipoksemi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon, hastaneye yatış öyküsü gibi risk faktörlerinin ciddi pnömoni ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Bradley *et al.*, 2011a). Ayrıca, bu faktörlerin bir kısmının özellikle birden fazla faktör varlığında ciddi pnömoni için daha yüksek bir riskle ilişkili olduğu da vurgulanmaktadır (Williams *et al.*, 2016).

Tablo 5: Alt solunum yolları infeksiyonları risk faktörleri

Özellik tipleri	Risk faktörleri
Konak özellikleri	- Yaş (<1 yaş) - Düşük doğum ağırlığı ve prematürite - Malnütrisyon - Kronik hastalık varlığı (doğumsal kalp hastalıkları, diabetes mellitus, vb.) - D vitamini eksikliği
Sosyal ve Çevresel özellikler	- Anne sütü alamama - Düşük sosyoekonomik düzey - Ortak hanede yaşam (geniş aile, kreş bakımı, vb.) - Sağlık hizmetlerine ulaşım zorluğu - Anne yaşı ve annenin yeterlilik düzeyi - Hava kirliliği (sigara vb.) - Aşılama eksikliği (kızamık, boğmaca vb.) - Hava koşulları (kış mevsimi vb.)

2.1.6. KLİNİK BULGULAR

Çocukluk çağı pnömonilerinde patognomonik belirti veya bulgu yoktur. Özellikle yenidoğan ve infantlarda tanı koymak zordur, bu dönemlerde pnömoni toksik görünüm, yetersiz beslenme, hipotoni, letarji ve apne gibi nonspesifik semptomlar ile ortaya çıkabilir. Bu dönemlerin dışındaki çocuk ve adölesanlarda TPK'nın tipik belirti ve semptomlar gösterme olasılığı daha yüksektir (Elias B. Chahine and M. Steven Mayberry, 2012). Çocukluk çağı TKP'lerde en sık görülen semptom, bulgu ve fizik muayene bulgular tablo-6'da verilmiştir (McGann and Long, 2017).

Tablo 6: Çocukluk çağı TKP'lerde en sık görülen semptom, bulgu ve fizik muayene bulgular (McGann and Long, 2017).

Semptomlar	Bulgular	Fizik muayene
• Ateş • Öksürük • Hızlı soluk alma • Solunum güçlüğü • İştahsızlık • Kusma • Letarji • Göğüs ağrısı • Huzursuzluk • Karın ağrısı • Omuz ağrısı	• Ateş • Öksürük • Takipne • Dispne • Retraksiyonlar • Burun kanadı solunumu • Hırıltı • Siyanoz • Apne	• Ral • Hışıltı • Solunum seslerinde azalama • Perküsyonda matite • Plevral sürtünme sesi • Meningeal iritasyon bulguları (üst lob bakteriyel pnömoni) • İleus (alt lob bakteriyel pnömöni)

Finlandiya'da farklı yaş gruplarından olguların dahil edildiği bir çalışmada pnömoni tanılı hastaların en sık başvuru şikayetlerinin ateş (%96), öksürük (%76), burun akıntısı (%48), nefes darlığı (%37) ve halsizlik (%31) olduğu gösterilmiştir (Juvén, Ruuskanen and Mertsola, 2003). Bu hastalarda saptanan en önemli fiziksel muayene bulguları genellikle ateş, takipne, dispne, ronkus, ral ve hırıltılı solunumdur. Çocuğun genel durumu, bilinç düzeyi, toksik görünümü, hidrasyon durumu ve hipoksi varlığı önemlidir, hastaneye yatış ihtiyacını gösterebilir. Çocuklarda pnömoninin en önemli klinik bulgusu ateş ve öksürük ile birlikte olan

takipnedir, takipnenin pnömoni tanısındaki duyarlılığı %50-81 ve özgüllüğü %54-70'dir (Juvén, Ruuskanen and Mertsola, 2003). Doğru bir şekilde ölçülebilmesi için, çocuk sakin olmalı ve solunum hızı bir dakika boyunca sayılmalıdır. Ateşli çocuklarda takipnenin olmaması pnömoni için yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Diğer taraftan tek başına ateşin solunum hızını bir santigrat derece başına dakikada 10 nefes artırabildiği dikkate alınmalıdır. WHO, göğüs radyografisinin kolayca bulunmadığı gelişmekte olan ülkelerde hafif pnömoni tanısı için kriter olarak öksürük varlığında takipneyi kullanmaktadır (Stuckey-Schrock, Hayes and George, 2012). WHO'nun yaşa göre takipne ölçütleri tablo-7'de gösterilmiştir ('Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities', 2014). Finlandiya'da yapılan çalışmada hastaların %28'inde oskültasyonda patolojik bulgu saptanmazken, %15'inde solunum seslerinde azalma, %24'ünde ral, %20'sinde hışıltı ve %33'ünde de ronküs saptanmıştır (Juvén, Ruuskanen and Mertsola, 2003). Yapılan çalışmalar I.basamak sağlık hizmeti verilen bölgelerde bile hafif pnömoni tanısının öykü ve fizik muayene ile konulabileceğini, bu hastalar için görüntülemenin gerekli olmadığını göstermiştir (Umut *et al.*, 2023 a).

Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa göre belirlediği solunum sayıları ve takipne ölçütleri (Umut et al., 2023 b)

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

2.1.6.1.Radyolojik Bulgular

Radyolojik görüntüleme hafif pnömoni haricindeki pnömonilerin değerlendirilmesinde sık kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri özellikle tanı, komplikasyonların saptanması ve

takibe yönelik olarak kullanılmaktadır (Vilar *et al.*, 2004). Pnömoni tanısında görüntüleme yöntemlerinin endikasyonları tablo-8’de verilmiştir (Umut *et al.*, 2023 b).

*Tablo 8: Pnömoni tanısında radyolojik değerlendirme endikasyonları (Umut *et al.*, 2023 a).*

• Klinik bulgularda belirsizlik
• Orta ve ağır pnömoni bulguları
• Komplikasyon gelişimi (plevral efüzyon, vb.)
• Ayaktan standart tedaviye yanıtızsızlık ve uzamış klinik seyir
• Hasta <5 yaş, >39°C odağı belli olmayan ateşi var ve WBC>20.000/mm ³
• Tekrarlanan pnömoni
• Yabancı cisim aspirasyonu şüphesi
• Solunum güçlüğüne neden olan diğer nedenlerin dışlanması
• Akciğer tuberkülozu kuşkusu

Tümör ve metastazlar, atelektazi, tromboemboli ve infarktüs, hemoraji, pulmoner ödem, kollajen vasküler hastalıklar ve pnömonitis tabloları hem klinik ve hem de radyolojik olarak pnömoniyi taklit edebilirler. Bazı durumlar ise pnömoni varlığına rağmen akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmektedir. Bu durumlar; pnömoninin ilk 24 saati, dehidratasyon, yaşlılık, nötropenik hastalar ve pneumocystis jiroveci pnömonisidir (Nazan ŞEN and Hikmet ÖZHAN, 2016).

2.1.6.2.Laboratuvar İncelemeleri

Pnömoni tanısı alan hastalarda bakteriyel ve viral etiyolojileri güvenilir bir şekilde ayırt edecek spesifik klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur (İynen *et al.*, 2021). Bu amaçla sıklıkla özgül olmayan akut faz reaktanları kullanılmaktadır. Rutinde en çok kullanılan akut faz reaktanları; kan beyaz küre hücre sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum C-reaktif protein (CRP) ve serum prokalsitonin (PCT)’dir. Kan üre nitrojeni oral alımı azalan hastalarda bakılmalı, uygunsuz antidiüretik hormon (SIADH) sendromu gelişmesine karşı serum elektrolitleri izlenmelidir (Harris *et al.*, 2011 b).

2.1.6.3.Nonspesifik Ölçütler:

Akut Faz Reaktanları

Viral ve bakteriyel kaynaklı pnömonilerin ayırımında WBC yardımcı olabilir. Viral kaynaklı pnömonilerde WBC normal veya artmış olabilir, genellikle $WBC < 20.000 /mm^3$ ’dür ve lenfosit hakimiyeti vardır. Bakteriyel kaynaklı pnömonilerde ise WBC artmış olup, genellikle $15.000-40.000/mm^3$ arasındadır ve granülosit hakimiyeti söz konusudur. Sedimentasyon çoğunlukla bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda yükselmektedir, komplike olmayan viral ve riketsiyal enfeksiyonlarda ise normaldir veya hafif derecede yüksektir. Sedimentasyonun enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumlarında da yükselmesi nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlar için özgünlüğü düşüktür (Harris *et al.*, 2011 b).

CRP ise bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada sık kullanılan bir akut faz reaktandır. CRP, inflamasyonlarda geç yükselmektedir. İnflamasyonlar haricinde yanık, travma, otoinflamatuvar hastalıklar ve bazı viral enfeksiyonlarda serum CRP seviyelerinde artış olmaktadır (Tekin *et al.*, 2017). Serum CRP değerleri tanıdan ziyade hastanın klinik izleminde daha yararlı olarak kabul edilmektedir (Umut *et al.*, 2023 a).

Elektrolit ve Böbrek Fonksiyon Testleri

Solunum sıkıntısı olan hastaların sıvı alımında yetersizlik olabilir, bu nedenle yeterli sıvı tedavisi uygun yolla enteral ya da intravenöz yolla verilmelidir. Sıvı ve elektrolit dengesi SIADH riski nedeniyle takip edilmelidir (Parlakay, 2016). Pnömoni tanısı ile hospitalize edilen 264 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada olguların başvuru günü serum sodyum, potasyum konsantrasyonu ve plazma ozmolalitelerine bakılmış, bu hastaların %27'sinde hiponatremi, bu hiponatremilerinde %68'inde SIADH tespit edilmiştir. Hiponatremisi olan hastalarda %60 daha uzun hastanede kalış süresi yanında, komplikasyonlarda iki kat ve mortalitede 3.5 kat artış

saptanmıştır. Hipokalemi birlikteliği de mevcutsa, bu sorunların daha çok katlandıkları gözlenmiştir (Singhi and Dhawan, 1992).

Nabız Oksimetresi

Hipoksemik çocuklarda mortalite riski artmaktadır. Hastanın oksijen gereksinimini net bir şekilde değerlendirmek ve izlenmek için transkütanöz nabız oksimetresi kullanılır. Ölçüm çocuk sakinken yapılmalıdır. Hastada dolaşım bozukluğu varsa, ölçüm doğru sonuç vermeyebilir. Son rehberlerde ajitasyon varlığının tek başına hipoksi göstergesi olabileceği belirtilmektedir (Parlakay, 2016).

2.1.6.4.Spesifik Ölçütler:

Kan Kültürü

TPK'de kan kültüründe pozitiflik genellikle <%10'nun altındadır, buna rağmen hospitalize edilen olgularda antibiyoterapiye başlanmadan önce kan kültürü alınmalıdır (Harris *et al.*, 2011 b).

Nazofaringeal bakteri kültürü

Nazofarenkste bakteri varlığı alt solunum yolu enfeksiyonunun göstergesi değildir. Nazofarenkste TKP'ye neden olan bakteriler yanında normal bakteri florası da yer almaktadır, bu sebeple bu olgularda nazofaringeal kültür alma endikasyonu yoktur (Harris *et al.*, 2011 b).

Plevral Sıvı

Plevral effüzyon gelişen olgularda bu sıvı spesifik antijen testleri, nükleik asit çoğaltma teknikleri veya kültür için kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada hastalardan alınan plevral sıvı kültürlerinin sadece %9'unda üreme saptanmıştır, bu çocukların çoğunun, plevral sıvı aspirasyonundan önce bir süre antibiyotik kullandığı görülmüştür. Buna karşılık aynı çalışmada %25.5 olguda pnömokokal lateks aglütinasyon antijen testi pozitif saptanırken, %68 olguda

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile pnömokok DNA'sı tespit edilmiştir, lateks aglütinasyon antijen testi pozitif olanların tümünde PCR pozitifliği de vardı (Harris *et al.*, 2011 b).

Serolojik Tanı

Serolojik tanımlamalar, atipik bakteriler olan *M pneumoniae* ve *C pneumoniae* enfeksiyonlarının teşhisinde kullanılmaya devam edilmektedir. Michelow ve ark. (Ian C Michelow *et al.*, 2004) serolojik olarak *M pneumoniae* enfeksiyonu tanısı konulan 21 çocuktan 12'sinde (%57) *M pneumoniae* PCR pozitifliği saptandı, materyal bu olguların üçünde nazofarinksten, üçünde orofarinksten, altı tanesinde ise her iki bölgeden alınmıştı. Bu çalışmada ELISA ile karşılaştırıldığında, PCR'nin duyarlılığı %57.1, özgüllüğü %97.6, pozitif prediktif değeri %97.3 ve negatif prediktif değeri %82 bulundu.

Serolojik testler, akut ve iyileşme döneminde iki farklı serum örneği karşılaştırması gerektirdiğinden akut enfeksiyon tanısında yararlı değildir. Altı aydan küçük çocuklarda da kapsüllü bakterilere karşı antikor yanıtı zayıf olduğundan serolojik testler yararlı değildir (Umut *et al.*, 2023 a).

İleri İnvazif İşlemler

Klinik durumu antibiyotik tedavisine rağmen kötüleşen ağır hastalarda, bronkoskopi eşliğinde örnek alınabilir. Görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi (USG) eşliğinde perkütan ince iğne aspirasyonu ile ya da torakoskopik /torakotomik akciğer biyopsisi ile enfekte olan akciğer dokusundan örnekler alınabilir (Umut *et al.*, 2023 a).

Tüberküloz - Tüberkülin Cilt Testi (TCT)

Akciğer tüberkülozu hasta ile temas öyküsü ve/veya akciğer tüberkülozu şüphesi olduğu durumda TCT yapılmalıdır. Kültür *M. tuberculosis* enfeksiyon tanısında altın standarttır (Umut *et al.*, 2023 a).

Çocukluk çağı tüberkülozunun tanısı zordur, vakaların %15'inden azında balgamda aside dirençli basil saptanır, kültürde etkeni üretme oranı %30-40 ile sınırlıdır. Tüberkülozun endemik olmadığı ülkelerde enfeksiyöz hasta ile temas, TCT pozitifliği ve akciğer grafisinde anormal bulguların saptanması tanı için değerlidir. Özellikle balgam örneği veremeyen küçük çocuklarda mikrobiyolojik tanı için örnek toplamak zordur. İnterferon ile uyarılan protein-10 testi invaziv olmayan ve 4 yaşından küçük çocuklar tarafından iyi tolere edilebilen bir tanı yöntemidir. Hipertonik salin nebulizasyonundan sonra balgam indüklemenin de küçük çocuklar için uygun olduğu gösterilmiştir, ancak halen en yaygın kullanılan prosedür sabahın erken saatlerinde gastrik aspirasyon veya lavajdır (Swaminathan and Rekha, 2010).

Antijen Testleri

Antijen testleri, viral enfeksiyonu, spesifik bir viral antijeni saptayarak gösteren immünolojik testlerdir. Herhangi bir hedefi veya sinyali amplifiye etmedikleri için, kültür veya PCR testlerinden daha az duyarlıdırlar. İnfluenza virüsleri ve RSV başta olmak üzere solunum yolu virüslerinin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. RSV antijen testleri daha çok 18 ay altı bebeklerde ve çocuk popülasyonlarında kullanılmaktadır. Ucuz ve genellikle özel laboratuvar koşulları gerektirmezler. Kullanımda olan testlerin çoğu, yaklaşık 15-20 dakika içinde sonuç vermektedir (Özgür APPAK, Arzu SAYINER,2021).

Spesifik Virüs tanı Yöntemleri

Viral solunum yolu PCR testleri, virüslerin genetik materyallerini doğrudan solunum yolu örneklerinde tespit etmek için kullanılan hassas ve spesifik moleküler tanı yöntemleridir. Bu testler, solunum yolu örneklerindeki virüslerin nükleik asitlerini (DNA veya RNA) çoğaltarak tespit ederler. Bu testler, virüsün varlığına veya yokluğuna dair sonuçları hızlı bir şekilde elde etmeyi sağlarlar. Ayrıca, PCR testleri, çok düşük virüs yüklerinde bile doğru sonuçlar vererek enfeksiyonların erken tanısında kullanılabilirler. PCR testleri, solunum yolu enfeksiyonları için rutin bir tanı yöntemi haline gelmiştir. Bu testler, grip, RSV, adenovirüs, enterovirüs, koronavirüs gibi birçok solunum yolu virüsü için kullanılabilir. Ayrıca, farklı PCR protokolleri kullanılarak, bir örnekte birden fazla virüs türünün tespit edilebilmesi de mümkündür. PCR testleri, farklı örnek türlerinde (burun, boğaz, balgam, tükürük, kan) uygulanabilir. Burun ve boğaz örnekleri, solunum yolu virüsleri için en yaygın kullanılan örnek türleridir. Bu örnekler, özellikle enfeksiyonun erken dönemlerinde virüs yükünün yüksek olduğu dönemlerde kullanılır. Bu testlerin hassaslığı ve spesifikliği, enfeksiyonların erken dönemlerinde bile tespit edilebilmesini sağlar (Somerville *et al.*, 2015).

2.1.7. TANI

Çocuklarda TKP tanısında yaygın kullanılan iki evre vardır:

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

Tanıda en büyük önemi klinik değerlendirme taşır. Klinik değerlendirmede amaç, pnömoni varlığının kanıtlanması ve şiddetinin derecelendirilmesidir (Umut *et al.*, 2023 a).

Çocukluk çağı pnömonisi, klinik özelliklerine ve görüntüleme bulgularına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır. Hafif pnömoni genellikle ateş ve öksürük gibi hafif semptomlarla kendini gösterirken, orta ve ağır pnömonilerde daha ciddi semptomlar, örneğin

solunum sıkıntısı, sinirlilik, huzursuzluk ve beslenme güçlüğü gibi semptomlar görülür (Cardinale *et al.*, 2013).

Fizik muayenede, hekimin hastanın öyküsünü dinlemesi, fiziksel muayene yapması ve solunum fonksiyonlarını değerlendirmesi gerekmektedir. Fizik muayene sırasında solunum sayısı, nabız sayısı, ateş ölçümü, solunum sesleri, solunum zorluğu, hışıltı ve öksürük gibi belirtiler değerlendirilmektedir. Fizik muayenede tespit edilen bulgular, hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile çocukluk çağı pnömonilerinin tanısına yönelik bir fikir elde edilebilir (Stuckey-Schrock, Hayes and George, 2012).

Laboratuvar testleri, pnömoni tanısını doğrulamak için kullanılabilir. Kan sayımı, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyeleri, pnömoni tanısında yardımcı olabilir (Bradley *et al.*, 2011b).

Görüntüleme yöntemleri de pnömoni tanısında kullanılan yöntemler arasındadır. Göğüs röntgeni, akciğerlerdeki enfeksiyonun yerini, yaygınlığını ve şiddetini belirlemeye yardımcı olabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi diğer görüntüleme yöntemleri, pnömoninin altta yatan nedenlerini tespit etmek için kullanılabilir (Vilar *et al.*, 2004).

2.1.8. AYIRICI TANI

Ateş, öksürük, nefes darlığı, takipne semptomları ile başvuran ve akciğer grafisinde pulmoner parankimde infiltrasyon görülen çocuklarda pnömoni görülme olasılığı yüksektir. Ateş görülmeyen, kronik seyirli veya nüks görülen olgularda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda yabancı cisim aspirasyonu, astım atak, gastroözofageal reflü, kistik fibrozis, konjestif kalp yetmezliği, sistemik vaskülit veya bronşiyolit obliterans akla gelmelidir (Mani, 2017).

2.1.9. PNÖMONİ KOMPLİKASYONLARI

Enfekte alveollerin yakın yerleşimi ve etraflarındaki zengin pulmoner vasküler yatak nedeniyle pnömonilerde bakteriyemi, sepsisemi veya şok riski artmaktadır (Chitra S. Mani, 2008).

Direnç gelişen suşların artışı ile komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Özellikle bakteriyal pnömoniler komplikasyonlar ile ilişkilidir.

1. Parapnömonik plevral efüzyon: Bakteriyel TKP'li hastaların %40'ında gelişir.
2. Ampiyem
3. Pnömosel ve pnömotoraks: Staf. aureus'a bağlı pnömonilerde sıktır.
4. Nekrotizan pnömoni: S.pneumonia, Staf. aureus, Grup A Streptokok, M.pneumoniae, C.pneumoniae, Adenovirüs
5. Akciğer apsesi: Çocuklarda nadirdir.
6. Metastatik infeksiyonlar: Sepsise sekonder septik artrit, osteomyelit, menenjit, vb.
7. Perikardit, endokardit
8. Çoklu organ tutulumu
9. Hemolitik anemi ve Steven-Johnson sendromu: M. pneumoniae infeksiyonlarında sıktır.
10. SIADH: Hastanede izlenen pnömonili olguların 1/3'ünde saptanır.
11. Reaktif hava yolu hastalığı
12. Bronşiektazi

13. Bronşiolitis obliterans: Özellikle adenovirüs tip 3,7,21, influenza ve Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonlarında görülür (Umut *et al.*, 2023 a).

Hastaneye Yatış Kriterleri:

Hafif pnömonisi olan hastalar ayaktan tedavi edilmektedir, buna karşılık orta ve ağır pnömonisi olanların hospitalize edilmeleri gerekmektedir, bu hastaların hospitalizasyonu belli endikasyonlar dahilinde gerçekleştirilmelidir (Tablo-9).

Tablo 9: Toplum kökenli pnömonide hastaneye yatış endikasyonları (Swaminathan and Rekha, 2010).

2 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek hospitalize edilmelidir.	2 ayın üstünde pnömoni tanısı alan çocuklarda aşağıdaki durumların varlığında hospitalizasyon yapılmalıdır;
	• Hipoksemi ($SpO_2 \leq \%92$) • Solunum güçlüğü bulguları • Takipne varlığı (SS>70/dk, süt çocuğu; SS>50/dk, büyük çocuk) • Bilinç düzeyinde bozulma • Ağızdan beslenememe • Dehidratasyon / fazla sayıda kusma • Toksik görünüm • Oral antibiyotiklere yanıtızlık (Ayaktan tedavi sırasında klinik progresyon) • Akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömosel, plevral efüzyon • Hızlı radyolojik progresyon • Tedavi uyumsuzluğu (Anne / babanın tedaviye uymaması) • Sosyal endikasyon (Ailenin evde bakım koşullarının yetersizliği)

Ağır pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan ve tedaviye yeterli yanıt vermemiş hastaların bir kısmında solunum destek tedavisine gereksinim duyulabilir. $FiO_2 > \%60$ iken oksijen saturasyonu $> \%92$ sağlayamayan, tekrarlayan apne ya da solunumda düzensizliği olan, şok bulguları gelişmiş, solunum hızı ve kalp tepe atımında artış, şiddetli solunum sıkıntısı ve çocukta yorulma bulguları var ise hasta solunum destek tedavisinin sağlanabileceği yoğun bakım ünitesine nakil edilmelidir (Parlakay, 2016).

2.1.10. TEDAVİ

Pnömoni tedavisinde temel hedefler doğru oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, etken mikroorganizmanın temizlenmesi ve hastalığın iyileştirilmesidir. Tedaviye antibiyotik eklenmesi durumunda, ilaç yan etkilerinden korunmak ve antibiyotik direncini engellemek için antibiyotik seçiminde dikkatli olunması gerekmektedir. Antibiyotik tedavisi yaşa göre en sık görülen olası patojenler dikkate alınmasıyla ampirik olarak başlanmaktadır. Tedavinin seçimi; hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci ve direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörlerine dayandırılmalıdır (Parlakay, 2016).

Solunum güçlüğü ile başvuran iki aydan küçük bebekler hastaneye yatırılarak takip edilmeli ve bakteriyel pnömoni tanısı dışlanana kadar bu tanı ile değerlendirilmelidir (Sakran *et al.*, 2012).

Yenidoğan döneminde pnömoni saptandığında kazanılmış enfeksiyöz ajanlar düşünülerek tedaviye ampicilin ve aminoglikozid (gentamisin) ve/veya sefotaksim ile başlanmalıdır. Viral enfeksiyöz ajan, Herpes Simpleks Virusu (HSV) kuşkulu hastalarda (primer maternal enfeksiyon) intravenöz asiklovir (60 mg/kg/gün, 3 dozda) tedaviye eklenmelidir.

Üç hafta-3 ay yaş aralığında hastaneye yatış endikasyonu olan bakteriyel kaynaklı hastaların tedavisinde, III. kuşak sefalosporinlerle birlikte intravenöz eritromisin/ klaritromisin Bordetella pertussis riskini de göz önünde bulundurarak başlanmalıdır.

Üç ay-5 yaş grubunda, S. Pneumoniae ve H. İnfluenzae tip B en sık saptanan bakteriyel ajanlardır. Radyografi ve muayene bulguları uyumlu hastalarda; oral tedavi uyumu olmayan hastalarda ilk seçilecek antibiyotik penisilin prokain IM olmalıdır. Penisiline alerjisi olan hastalarda makrolid grubu verilmelidir.

Beş yaş ve üzerindeki hastalarda *S. Pneumoniae* en sık görülen etken olması nedeniyle tedavide, penisilin ya da amoksisilin ilk seçenektir. Sepsis bulguları ya da akciğer grafisinde efüzyonlu veya efüzyonsuz lobar infiltrasyon yoksa, tedavide azitromisin/klaritromisin tek başına tercih edilebilir. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda Staf. pnömonisine karşı vankomisin tedavide yer almalıdır.

Tüm yaş gruplarında hastanede tedavisi gereken ağır pnömonili olgularda, beta-laktam-beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları (ampisilin-sulbaktam) kullanılabilir.

Yoğun bakımda takipli, ağır pnömoni olgularında başlangıç tedavi kombinasyonları vankomisin ya da linezolid içermelidir. Ayrıca ağır kliniğe sahip, yoğun bakım ünitelerinde izlenen, beta laktam grubu antibiyotiklere dirençli *S. pneumoniae* ve metisilin dirençli Staf. aureus (MRSA)'a bağlı olarak tedavi yanıtıslığı gelişen olgularda, tedaviye vankomisin ya da linezolid eklenmelidir.

Çocukluk çağı pnömonilerinde tedavinin süresi konusunda net bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Komplike olmayan pnömonilerde 7-10 gün veya ateş düştükten sonra en az 5 günlük bir tedavi süresi önerilmektedir. Staf. pnömonilerinde tedavi klinik yanıtı göre 14-21 güne uzatılmalıdır. *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* ile enfekte çocuklar eritromisin ya da klaritromisin ile 10-14 gün tedavi edilmelidir. Alternatif olarak azitromisin tedavisi 3-5 gün verilebilir. Ancak etkenin saptanamadığı ağır pnömoniler ve gram-negatif basillerle gelişen pnömonilerde 10-21 günlük tedaviler gereklidir. Altta yatan hastalığı olmayan ve iyileşen hastalarda kontrol akciğer grafisi önerilmezken, yuvarlak (round) pnömoni, kollaps ya da bulguların sebat etmesi durumunda kontrol akciğer grafisi gerekliliği değerlendirilmelidir (Parlakay, 2016).

Beslenme durumu ve aktivitesi düzelmiş, en az 12-24 saat boyunca ateşi olmayan, klinik olarak iyileşen olan hastalar taburculuk açısından değerlendirilmelidir. Taburculuk için hastanın pulse oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonu en az 12-24 saat boyunca %90'ın üzerinde olmalıdır. Solunum sıkıntısı devam ve takipnesi devam edenler ile bilinç durumu düzelmemiş olan hastalar taburcu edilmemelidir. Taburculuk öncesi, hastanın bakımından sorumlu kişilerin evde tedavi devamına uyum sağlayabileceği, özellikle bebek ve engelli çocuklarda evde gerekli izlemi yapabileceğinden emin olunmalıdır (Özdoğan *et al.*, 2015).

Göğüs tüpü olan çocuklar için, göğüs tüpü çekildikten sonraki 12-24 saat içerisinde klinik kötüleşme yoksa veya klinik şüphe üzerine çekilen göğüs grafisinde yeniden önemli düzeyde parapnömonik efüzyon veya pnömotoraks yoksa taburculuk düşünülebilir (Özdoğan *et al.*, 2015).

2.1.10.1. Aşılama – Korunma

5 yaşından küçük çocuklarda önde gelen bir tablo olan pnömoniye sekonder ölümleri önlemenin en etkin yolu rutin aşılamalardır. Bu amaçla ülkemizde genişletilmiş bağışıklama programı uygulanmaktadır. Ülkemizde çocukluk aşılama programına 2006 yılında dahil edilen kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve beşli karma aşı (DaBT-IPA-Hib) içindeki Hemofilus influenza tip B, 2008 yılında dahil edilen konjuge pnömokok aşısı ve 2013 yılında dahil edilen suçiçeği aşısı sayesinde pnömonilerin morbidite ve mortalitesi belirgin oranda azaltılmıştır(Özdemir *et al.*, 2021), (Bradley *et al.*, 2011a) .

2.2. NÖROPEPTİTLER

Akciğer sinirsel inervasyonu, akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesi ve solunum yollarının savunmasında önemlidir (Barnes, 1986). Sinir uçları, nöropeptit adı verilen çeşitli maddeler salgılar. Nöropeptitler, nöronlar tarafından üretilen ve salgılanan, nöral substratlar üzerinde hareket eden küçük proteinlerdir, bunlar beyindeki birçok fizyolojik fonksiyonda

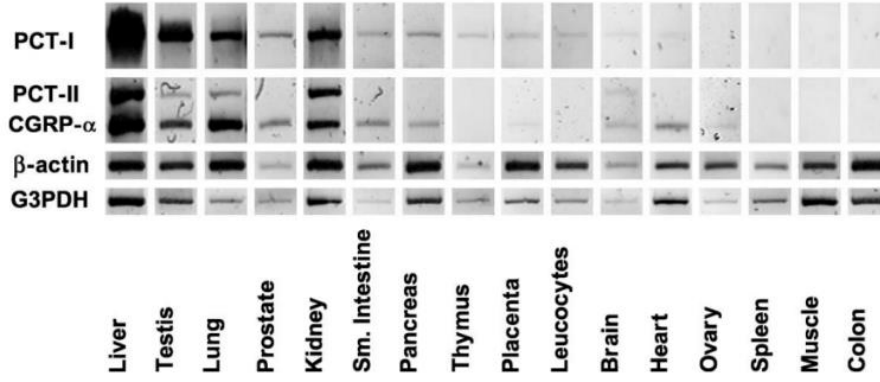
görevli sinyal molekülleridir (Burbach, 2011). Bunlar arasında CGRP, prokalsitonin, substans P, nöropeptit Y ve VIP bulunur. Bunlar inflamasyon, ağrı algısı ve solunum yollarının daralması gibi süreçlerde rol oynarlar (Barnes, 1986).

2.2.1. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) 116 amino asitten oluşan ve moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir (Günel and Şener Barut, 2009), ilk olarak 1990'ların başında sepsis ve enfeksiyon tanısı alan hastaların plazmasında saptanan sepsis kaynaklı bir protein olarak tanımlanmıştır. PCT özellikle bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu şiddetli sistemik inflamasyonlar sırasında erken yükselmektedir. Diğer inflamasyon türleri (Viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, organ nakli reddi) sırasında PCT'nin serumda düşük seviyelerde kaldığı çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda geleneksel inflamasyon belirteçleri olan vücut sıcaklığı, WBC, IL-6, CRP'ye göre üstün olduğu kanıtlamıştır (Sakran *et al.*, 2012).

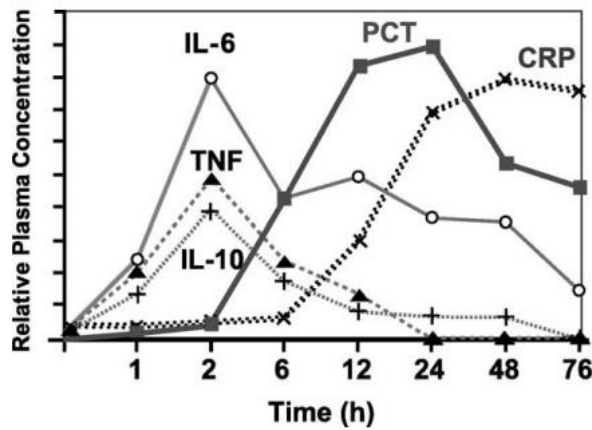
PCT, kalsitonin geniyle ilişkili peptitler (CGRP) I ve II, amilin, adrenomedullin, kalsitonin ve bu proteinlerin öncülleri içeren protein grubuna aittir. CGRP-I ile kalsitonin I ve II öncüllerinin mRNA'sı 11. kromozom üzerindeki CALC-I geninde kodlanır. Adrenomedullin ayrıca 11. kromozomda kodlanırken, amilin ise 12. kromozomdan kodlanır. Bütün bu proteinler golgi cisimciğinden başlangıçta pre-pro formda salgılanır (Sakran *et al.*, 2012).

PCT mRNA, sepsis ve inflamasyon sırasında 11.kromozom üzerindeki CALC-I geni tarafından sentezlenir. CALC-I geni sağlıklı kişilerde aynı zamanda tiroid bezinin C hücrelerinde kalsitonin üretimini sağlar. Sağlıklı kişi plazmasında PCT konsantrasyonları çok düşüktür ve milimetrede pikogram ağırlığındadır (10-50 pg/ml). Dokuda PCT mRNA'sı ince bağırsak ve lökositlerde düşük iken akciğer, karaciğer, pankreas ve diğer organlarda sırası ile yüksek bulunmuştur (Şekil-1) (Meisner, 2002).



Şekil 1: PCT mRNA'sının vücutta saptanma durumları (PCT:Prokalsitonin)

PCT mRNA, dolaşımdaki monositlerde saptanmıştır, WBC'lerinde PCT üretiminde büyük rol oynamadığı gösterilmiştir. PCT'nin klinik olarak bakteriyel-viral menenjit ayrımı, bakteriyel pnömoni ve sepsis kaynaklı akut solunum sıkıntısı (ARDS), pankreatit, septik şok, nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz nedeninin belirlenmesi, lokal invaziv bakteriyel enfeksiyon dahil olmak üzere inflamasyon tablolarının tanısında faydalı olduğu gösterilmiştir (Fung *et al.*, 2017). PCT'nin plazma seviyesindeki anlamlı artış inflamasyondan sonraki 2-4 saat içinde başlar, yarılanma ömrü 25-30 saattir (Şekil-2) (Meisner, 2002).



Şekil 2: İnflamasyon tablolarında PCT ve diğer inflamatuvar markerların plazma seviyelerinde değişim durumları (PCT:Prokalsitonin)

PCT'nin sepsis ve inflamasyondan bağımsız yükselebildiği durumlar da mevcuttur. Kardiyak cerrahi sonrasında perioperatif infeksiyöz olmayan komplikasyonları olan hastalarda, çoklu travmalarda, yanıklarda, doğumdan sonraki ilk günlerde PCT üretiminde artış gözlenir. Bu hastalardaki PCT üretimi endotoksin veya bakteriler dışındaki faktörler tarafından indüklenmektedir, bu faktörler yüksek proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları veya dokularda oluşan travma olabilir (Datar *et al.*, 2005). Yapılan çalışmalarda PCT'nin farklı tablolarda cut-off değerleri olduğu gösterilmiştir (Tablo-10) (Günel and Şener Barut, 2009).

Tablo 10: Farklı klinik tablolarda beklenen PCT değerleri

Klinik durum	PCT düzeyi (ng/ml)
• Sağlıklı birey	<0.5
• Kronik inflamatuvar süreçler • Otoimmün hastalıklar	<0.5
• Viral enfeksiyonlar	<0.5
• Hafif ve orta şiddette bakteriyel lokal enfeksiyonlar	<0.5
• Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu • Yanıklar • Multiple travma	0.5-2
• Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar • Sepsis • Multiple organ yetmezliği	>2 (10-100)

(PCT:Prokalsitonin)

Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda PCT'nin antibiyotik kullanımını ve yan etkilerini azaltabileceğini, diğer taraftan sağkalımı arttırabileceği gösterilmiştir (Torgutalp *et al.*, 2020).

2.2.2. Substans P

Substans P, ilk olarak 1931'de Von Euler ve Gaddum (Hököfelt *et al.*, 2000) tarafından atların beyin ve ince bağırsağında keşfedilen, hipotansif ve spazmojenik etkisi olan 11 aminoasit uzunluğundaki bir nöropeptittir. Substans P, taşıkinin peptit hormon ailesindendir, TACI geni tarafından kodlanmaktadır, bu gen insanlarda 7. kromozomda bulunur. TACI

tarafından kodlanan diğ er 3 nöropeptit; nörokinin-A, nöropeptit K ve nöropeptit- 'dır (Mashaghi *et al.*, 2016). Substans P ise ağrı hissinde rol oynayan bir nöropeptittir (O'Connor *et al.*, 2004).

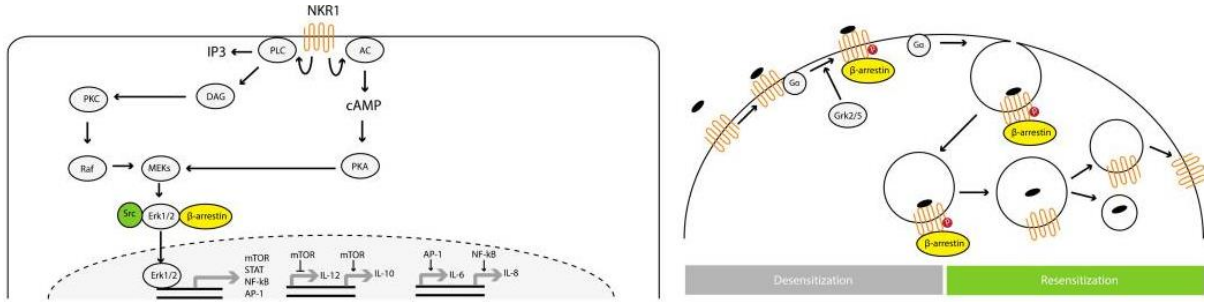
Substans P nöronlar, astrositler, mikrogliya, epitel hücreleri ve endotel hücreleri dahil olmak üzere birçok hücrede bulunur. T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler veya eozinofiller gibi bağışıklık hücreleri önemli seviyelerde Substans P ekspresyonu gösterirler. Substans P, immünomodülatör mezenkimal kök hücreler dahil olmak üzere değişik kök hücreler ve progenitör hücrelerden de salgılanmaktadır. Çeşitli hücre tiplerinde bulunması ve değişik sinyal yollarını aktive edebilmesi Substans P'nin fizyolojik ve patofizyolojik işlevlerdeki önemini göstermektedir (H kfelt *et al.*, 2000). Substans P plazmada stabilken, dokuda enzimatik bozulma kinetiği nedeniyle yarılanma ömrü saniyeler veya dakikalar içinde olmaktadır (Datar *et al.*, 2005).

Substans P, nörokinin-1 (NK1R), NK2R ve NK3R adı verilen G protein kapılı reseptörler ile etkileşime girerek biyolojik etkisini gösterir (Mashaghi *et al.*, 2016).

NK1R, sinyal iletimi için G protein kapılı reseptör kinazlar tarafından NK1R'nin C-terminal bölgesinin fosforile edilmesi ile başlar. Daha sonra,  -arrestin adı verilen bir adaptör proteini ile NK1R arasında etkileşim gerçekleşir. Desensitizasyon adı verilen süreç, endozomal bölgede Substans P-NK1R kompleksinin  -arrestin ile etkileşimini gerektirir. Endozomal bölgedeki asidik ortam, SP-NK1R kompleksinin birbirinden ayrılmasını sağlar. Bu ayrılma sonucunda SP, membran metalloendopeptidaz enzimi tarafından parçalanır ve NK1R, hücre yüzeyine geri döner. NK1R' nin geri dönüşümü, Substans P konsantrasyonu ile düzenlenir.

Düşük Substans P konsantrasyonu (1 nM), NK1R' nin aşırı fosforile olmasına ve endozomlarda kalmasına neden olur. Bu durum,  -arrestin ile daha uzun süre bağlı kalmasına sebep olur. Substans P ile uzun süreli stimülasyon sonucunda, NK1R ubikutinlenir ve lizozomlarda parçalanır.

Substans P'nin NK1R' e bağlanması, fosfolipaz C adlı enzimi aktive ederek, inozitol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu sağlar. İnozitol trifosfat, sitozolik Ca^{+2} seviyesini artırır ve diaçilgliserol protein kinaz C' yi aktive eder. NK1R sinyali, adenilil siklazı aktive ederek cAMP oluşumunu sağlar ve ayrıca protein kinaz A'yı aktive eder (Datar *et al.*, 2005). (Şekil-3).



Şekil 3: Substans P'nin etki mekanizması

Sitokinlerin ekspresyonunu kontrol eden ve iyon kanalı aktivitelerini modüle eden ikincil haberciler (DAG, cAMP, IP3) ile mitojenle aktive olan protein kinazlara (MEK) sinyal verilir. MEK'ler ise serin/treonin protein kinaz, memeli rapamisin hedefi (mTOR) aracılığıyla sitokinlerin ekspresyonuna aracılık eden hücre dışı sinyalle ilgili kinazlar 1/2'yi (ERK1/2) aktive ederler. Böylece anti-inflamatuar etkili interlökin-10 ve pro-inflamatuar IL-12 dengesi dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyen yollar uyarılır. NK1R, NF-κB yoluyla CCL2, CCL4, CXCL2 ve IL-8 gibi kemokinleri düzenler, böylece bağışıklık hücrelerinin inflamasyon bölgelerine ulaşması sağlanır (O'Connor *et al.*, 2004).

Substans P çeşitli doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu (örneğin, fagositoz ve sitokinlerin salgılanması) modüle eder ve doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri ve eozinofiller gibi hücrelerin hayatta kalmasını destekler. Substans P nötrofillerde ve makrofajlarda fagositozu uyarır, nötrofillerde solunum patlamasını ve reaktif oksijen ara maddelerinin üretimini uyarak fagositozu güçlendirir (Mashaghi *et al.*, 2016).

2.2.3. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP)

CGRP 37 aminoasitten oluşan güçlü bir vazodilatör nöropeptittir. CGRP hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tarafından salgılanır ve solunum yollarında birçok fonksiyonda rol oynar. Akciğer enfeksiyonları sırasında, CGRP salınımı artar ve enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtında ve inflamasyon kontrolünde etkili olur (Russell *et al.*, 2014a). Güçlü bir vazodilatördür, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. CGRP'nin migren etyopatogenezinde kanıtlanmış bir rolü mevcuttur ve seçici reseptör antagonistlerinin migren tedavisi için araştırma aşamasında olduğu bilinmektedir. CGRP'nin araştırıldığı diğer alanlar arasında artrit, cilt rahatsızlıkları, diyabet ve obezite yer almaktadır (Russell *et al.*, 2014b).

Yapılan deneysel çalışmalarda CGRP'nin plazma düzeyinin sepsis esnasında yükseldiği ve hipotansiyona neden olduğunu gösterilmiştir. CGRP'nin proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin, keratinosit kemoatraktan ve makrofaj inflamatuvar protein-2) üretimini azaltabileceği ve fareleri ölümcül endotoksik şoktan koruyabileceği öne sürülmüştür (Gomes *et al.*, 2006).

TRPV1 proteininin down regulasyonunun farelerde azalan inflamatuvar yanıt ve sepsis ile ilişkili olduğu ve bu durumun CGRP salınımının azalması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Devesa *et al.*, 2011).

Holzmann ve ark. (Holzmann *et al.*, 2013) ise CGRP'nin enfeksiyonun erken aşamasında salındığını öne sürerek, CGRP'nin makrofajlar ve diğer hücreler ile inflamasyon yanıtına katılarak IL-10'u arttırdığını öne sürmüşlerdir. Bununla beraber mikst bakteriyel enfeksiyonlarda, CGRP'nin azalmasının da immün baskılanmaya yol açabileceği öne sürülmüştür (Russell *et al.*, 2014b).

2.2.4. Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP)

Nöropeptit/nörotransmitter olan VIP, 28 amino asitten oluşur ve merkezi-periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. VIP, nöronlar ve bağışıklık hücreleri tarafından salgılanır. Nörotransmitter, immün regülatör, vazodilatatör ve sekretagog olarak görev alır (Delgado and Ganea, 2013). VIP bronşiyal düz kasları gevşeterek hava akımını artırabilir (Barnes, 1986).

2.2.5. Nöropeptit Y (NPY)

NPY, 36 amino asitten oluşur. İlk olarak 1982 yılında polipeptit formda izole edilmiştir. Peptid YY ve pankreatik polipeptidi de içeren nöroendokrin peptid ailesi üyesidir. NPY vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde, hipokampus, serebral korteks, hipotalamus, talamus, beyin sapı ve beyincik yapılarında bulunur. Periferik sinir sisteminde NPY, postganglionik sempatik sinirde bulunur, norepinefrin ile birlikte depolanır ve salınır. Çok sayıda yeni çalışma, NPY'nin retina, düz kas, bağırsak, kemik iliği ve timus gibi periferik dokularda yaygın olarak bulunduğunu göstermiştir. NPY enerji metabolizması, kök hücre farklılaşması, kan basıncı düzenlemesi ve bağışıklık sistemi düzenlemesi dahil olmak üzere çeşitli süreçler üzerinde bir dizi biyolojik etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Chen *et al.*, 2020). Nöropeptit Y, solunum yollarının kas tonusunu artırarak bronkospazmı tetikleyebilmektedir (Barnes, 1986).

Çalışmamızın amacı, çocukluk çağıının TKP'lerinin tanısında ve viral-bakteriyel pnömoni tiplerinin ayırıcı tanısında nöropeptidlerin yerinin olup olmadığını incelemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay (2022.04) alındı. Proje Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından da desteklendi (2022.08.23.1564).

3.1.Hastaların Seçimi

Bu çalışmada Şubat 2022 ile Ocak 2023 arasında hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine toplum kökenli pnömoni tanısıyla yatırılan olgular kullanıldı. Çalışmaya 1 aydan büyük ve 18 yaşından küçük, kronik herhangi bir hastalığı olmayan orta veya ağır pnömoni tanısı alan olgular dahil edildi, orta veya ağır pnömoni olguları literatüre uygun şekilde seçildi (Harris *et al.*, 2011 a). Bir aydan küçük veya 18 yaşından büyük olanlar, hafif pnömoni tanısı alanlar, kronik herhangi bir nöro-inflamatuvar hastalığı olanlar, pnömoni haricinde başka bir enfeksiyon hastalığı geçirenler, immun yetersizliği olanlar, immun suprese ilaç kullananlar veya mastositoz gibi herhangi bir mast hücre hastalığı olanlar çalışma dışında tutuldu. Çalışmamıza bu şartları karşılayan 124 olgu dahil edildi, aynı tarihler arasında başvuran 56 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturmak üzere seçildi. Hasta ve sağlıklı kontrollerden çalışmaya katılmayı kabul eden kendilerinden ve/veya ebeveynlerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Başvuru sırasındaki şikayetleri (ateş, öksürük, göğüs ağrısı, hırıltılı solunum, solunum sıkıntısı varlığı), fizik muayene bulguları (ateş, siyanoz, solunum sayısı, nabız, oksijen saturasyon değeri, ral, ronküs, retraksiyon, wheezing), hospitalizasyon süresi ve yoğun bakıma yatış gibi özellikler kaydedildi.

Hospitalize edilen hastalara bir adet periferik damar yolu açıldı, bu sırada hastalardan laboratuvar tetkiki olarak tam kan sayımı, periferik yayma, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, kan kültürü ve serum

albümini istendi, COVID-19 PCR ve idrar dansitesi bakılabilmesi için numuneler alındı. Hastaların başvuru sırasında akciğer grafileri çekildi, pnömoni tanımlamasında kullanılan patolojik özellik (infiltrasyon, atelektazi, havalanma artışı,,,gibi) ve eşlik eden komplikasyonlar plevral effüzyon, pnömotoraks,,,gibi) not edildi.

Tüm olgulardan kan kültürü ve COVID-19 PCR istendi. Bakteriyel pnömonileri tanımlamak için değişik yaklaşımlar vardır, bunlardan birisi WBC>15000+Polimorf Nüveli Lökosit> %62+Lober konsolidasyon ve/veya plevral effüzyon gibi bir komplikasyon gibi özelliklerin dikkate alınmasıdır (MS and TJ, 2016). Çalışmamızda bu ayırım için PCT değerlerini kullandık. Literatürde pnömonili olgularda PCT≤76 pg/mL olanlar viral, PCT>76 pg/mL olanlar da bakteriyel kaynaklı olarak kabul edilmektedir (Kamat *et al.*, 2020). Çalışmamızda serum PCT≥80 pg/mL olan pnömonili olgular bakteriyel/mikst, PCT<80 pg/mL olanlar da viral kaynaklı olarak kabul edildi (Ingram *et al.*, 2010).

3.2.Örneklerin Toplanması

Hospitalizasyon sırasında periferik damar yolu açılırken rutin tetkikler dışında her hastadan 5 ml venöz kan alındı, alınan bu örnekler EDTA'lı tüplere aktarılarak içerisine peptidlerin enzimatik yıkımını önlemek için 100 µL proteaz inhibitör karışım solüsyonu (cOmplete, Sigma-Aldrich) eklendi ve hemen 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant örnekler -80°C'de saklandı. Örneklerdeki peptidlerin ölçüm zamanı geldiğinde örnekler dondurucudan çıkarılarak önce +4°C'de çözünmesi devamında ise dışarıya alınarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.

3.3.Serumların Çalışılması

Oda sıcaklığına gelen örneklerdeki PCT ve CGRP, SP, VIP, NP-Y peptidlerinin ölçümü ELISA (enzim-bağılı immünosorbent test) yöntemi ile gerçekleştirildi. Bunun için satın alınan

ticari ELISA kitleri kullanıldı. ELISA kitlerinin ölçüm hassaslığı CGRP için 1.2 ng/L, SP için 2.39 ng/L, VIP için 3.11 ng/L, NP-Y için 2.36 ng/L ve prokalsitonin için 2.49 ng/L idi. ELISA protokolü her bir peptid için kiti üreten firmanın (BT-LAB) yönergelerine göre gerçekleştirildi. Buna göre standart ELISA kuyucuklarına 50 µl CGRP, SP, VIP, NP-Y veya prokalsitonin standart solüsyonu eklendi. Örnek ELISA kuyucuklarına ise önce 40' ar µl süpernatant örneklerinden eklendi devamında bu kuyucuklara 10'ar µl CGRP için anti-CGRP antikoru, SP için anti-SP antikoru, VIP için anti-VIP antikoru, NP-Y için anti-NP-Y antikoru ve prokalsitonin için anti-prokalsitonin antikoru eklendi. Sonra her bir ELISA kitin bütün kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu eklendi. 96 kuyucuklu pleytin üzeri kaplandı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Sonra pleyt boşaltıldı ve beş kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Sonra her bir kuyucuğa sırasıyla 50'şer µl solüsyon-A ve solüsyon-B eklendi ve pleyt 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Sonra içeriği dökülmeksizin tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyon eklendi. Kuyucukların optik yoğunluğu 450 nm'de ELISA okuyucu cihazda okutuldu (Epoch BioTek Instruments, Inc. Highland Park, Winooski, VT, USA). Kitlerin yönergelerinde her bir peptid için tanımlanan standart konsantrasyonları kullanılarak optik yoğunluk eğrisi oluşturuldu ve örneklerdeki ilgili peptid konsantrasyonları hesaplandı.

3.4.İstatiksel Metod

Gruplarından elde edilecek verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren çoklu gruplar (üç ve daha fazlası) One-Way ANOVA ve devamında Bonferroni testi ile; bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında unpaired t-test ve eşleştirilmiş ikili gruplar ise paired t-testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi edildi ve farklı gruplar post-hoc Dunn testi ile belirlendi, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve eşleştirilmiş ikili gruplar ise Wilcoxon testi ile analiz edildi. Değerler arasındaki korelasyon için Spearman

ve cut-off değerinin tespiti için de Receiver operating characteristic (ROC) analizleri yapıldı. İstatistik programı olarak SPSS 22.0 kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. SONUÇLAR

Bu çalışmaya Şubat 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasındaki bir yıllık süre içinde hastanemiz çocuk servisine pnömoni tanısıyla yatırılan 124 olgu ve 56 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hastaların 71 tanesi (%57.2) erkek, 53 tanesi (%42.7) kızdı. İki ay ile 17 yaş 8 ay arasında değişen hastaların yaşları ortalama 67.3 ± 51.1 ay idi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hastaların cinsiyetleri ve yaşları açısından anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.079$ ve $p=0.5$) (Tablo 11).

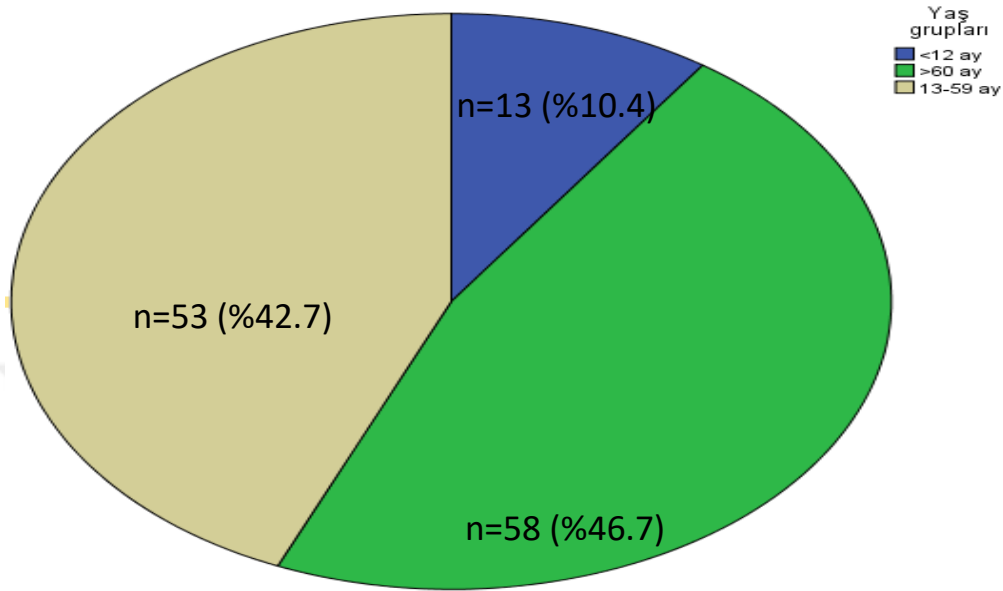
Tablo 11: Pnömoni ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Kontrol (n=56)	Pnömoni (n=124)	P
Yaş (Ay)	71.7 $\pm$ 34.4	67.5 $\pm$ 50.5	0.079*
Cinsiyet, (n) (E/K)	26/30	71/53	0.5*
Hemoglobin (g/dl)	12.6 $\pm$ 0.8	12.2 $\pm$ 1.5	0.1
WBC (/mm ³)	8008 $\pm$ 2515	13231 $\pm$ 6299	<0.001
Nötrofil (/mm ³)	3942 $\pm$ 1807	9297 $\pm$ 5586	<0.001*
Lenfosit (/mm ³)	3124 $\pm$ 1318	2687 $\pm$ 2088	0.001*
CRP (mg/dL)	0.4 $\pm$ 1	43.8 $\pm$ 51.2	<0.001*
Sedimentasyon(mm/h)	12 $\pm$ 2.8	33.3 $\pm$ 22.7	0.033*
Sodyum (mEq/L)	137.1 $\pm$ 2	136.3 $\pm$ 3.1	0.087
Potasyum (mEq/L)	4.4 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.6	0.22
BUN (mg/dL)	23.9 $\pm$ 5.9	22.5 $\pm$ 7.2	0.21
Kreatinin (mg/dL)	0.4 $\pm$ 0	0.4 $\pm$ 0.1	0.94
AST (IU/L)	31 $\pm$ 20.8	31.1 $\pm$ 10.4	0.068*
ALT (IU/L)	17.3 $\pm$ 9.7	17.4 $\pm$ 15	0.27*

(WBC:Lökosit, CRP:C-reaktif protein, BUN:Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz,

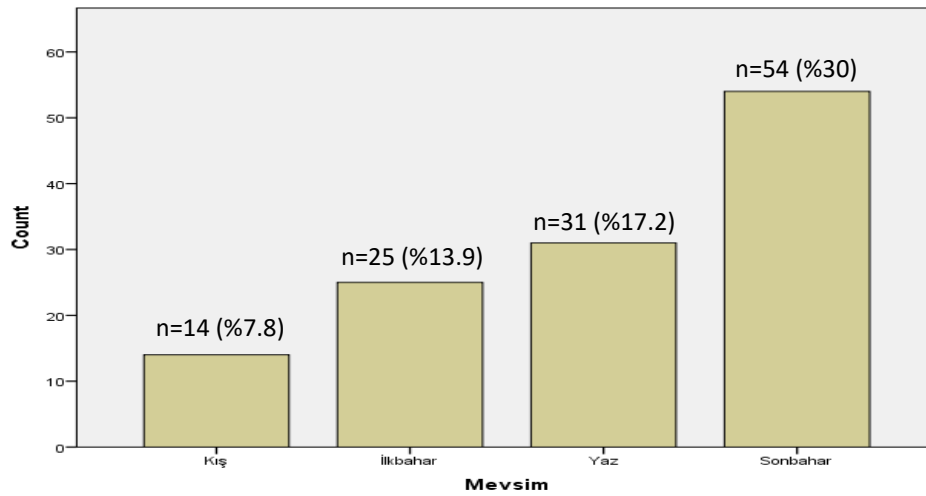
ALT:Alanin aminotransferaz)(*:Mann-Whitney U)

Pnömoni tanılı olgularımızın 13 tanesi (%10.4) 12 aydan küçük, 53 tanesi (%42.7) 13-59 ayları arasında ve 58 tanesi de (%46.7) 60 aydan büyüktü (Şekil 4).



Şekil 4: Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların 25 tanesi (%13.9) ilkbaharda, 31 tanesi (%17.2) yaz aylarında, 54 tanesi (%30) sonbaharda ve 14 tanesi de (%7.8) kış aylarında başvurmuştu (Şekil 5).



Şekil 5: Olgularımızın başvuru mevsimlerine göre dağılımı

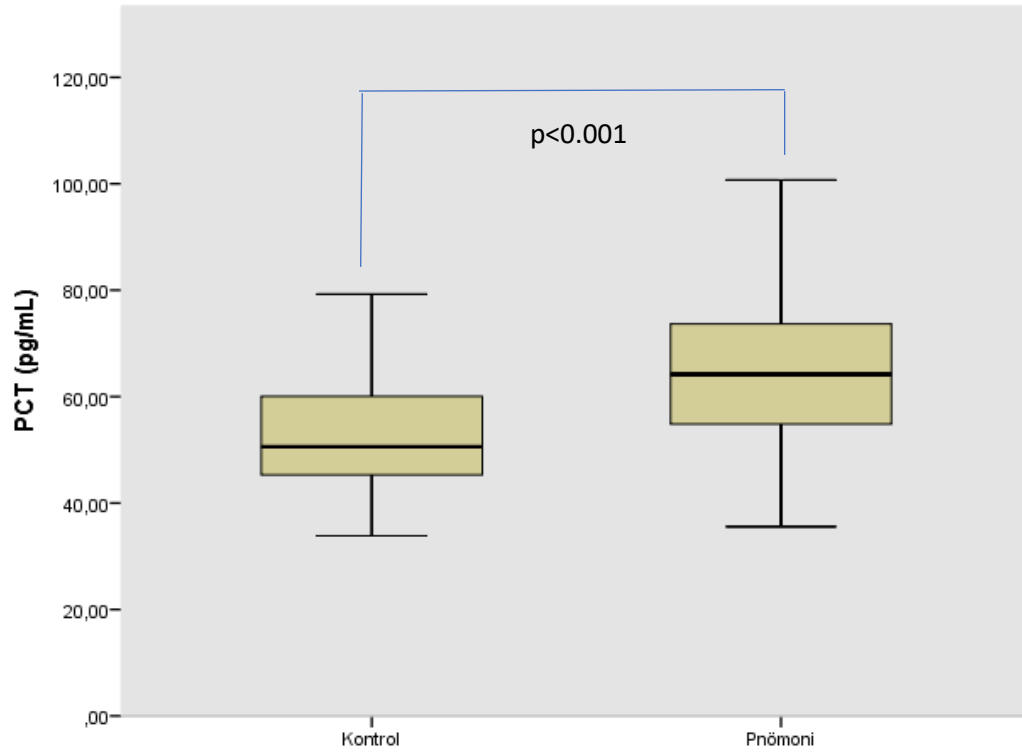
Kontrol grubuna göre pnömonisi olan bireylerde WBC ve nötrofil sayıları yüksek iken (sırasıyla 8008 ± 2515 vs. $13231 \pm 6299/\text{mm}^3$, $p < 0.001$ ve 3942 ± 1807 vs. $9297 \pm 5586/\text{mm}^3$, $p < 0.001$), lenfosit sayıları düşüktü (3124 ± 1318 vs. $2687 \pm 2088/\text{mm}^3$, $p = 0.001$). Aynı şekilde pnömonisi olan bireylerde CRP ve eritrosit sedimentasyon değerleri de kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 43.8 ± 51.2 vs. 0.4 ± 1 mg/dL, $p < 0.001$ ve 33.3 ± 22.7 vs. 12 ± 2.8 mm/h, $p = 0.033$). Diğer biyokimyasal parametreler için gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Pnömonisi olan bireylerde PCT kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda yüksekti (67 ± 54.8 vs. 54.8 ± 16 pg/mL, $p < 0.001$) (Tablo 12) (Şekil 6).

Tablo 12: Pnömoni ve kontrol gruplarının PCT ve nöropeptid değerlerinin karşılaştırılması

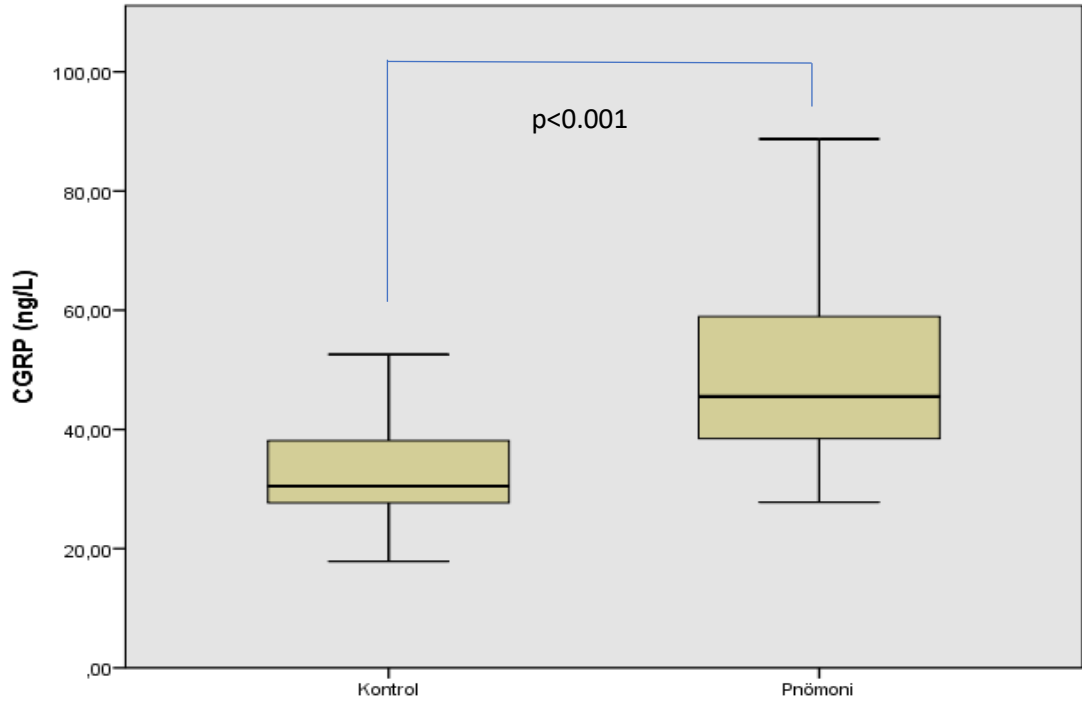
Özellikler	Kontrol (n=56)	Pnömoni (n=124)	P
PCT (pg/mL)	54.8 ± 16	67 ± 54.8	$<0.001^*$
CGRP (ng/L)	34.8 ± 13	50.8 ± 17.8	<0.001
VİP (ng/L)	66.3 ± 16	85.9 ± 30.7	0.011
Nöropeptid Y (ng/L)	60.4 ± 22.8	53.6 ± 27	0.002^*
Substans P (ng/L)	129.4 ± 49.5	142.1 ± 61.7	0.14

(PCT: Prokalsitonin, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid, VİP: Vazoaktif intestinal peptid, *:Mann-Whitney U)



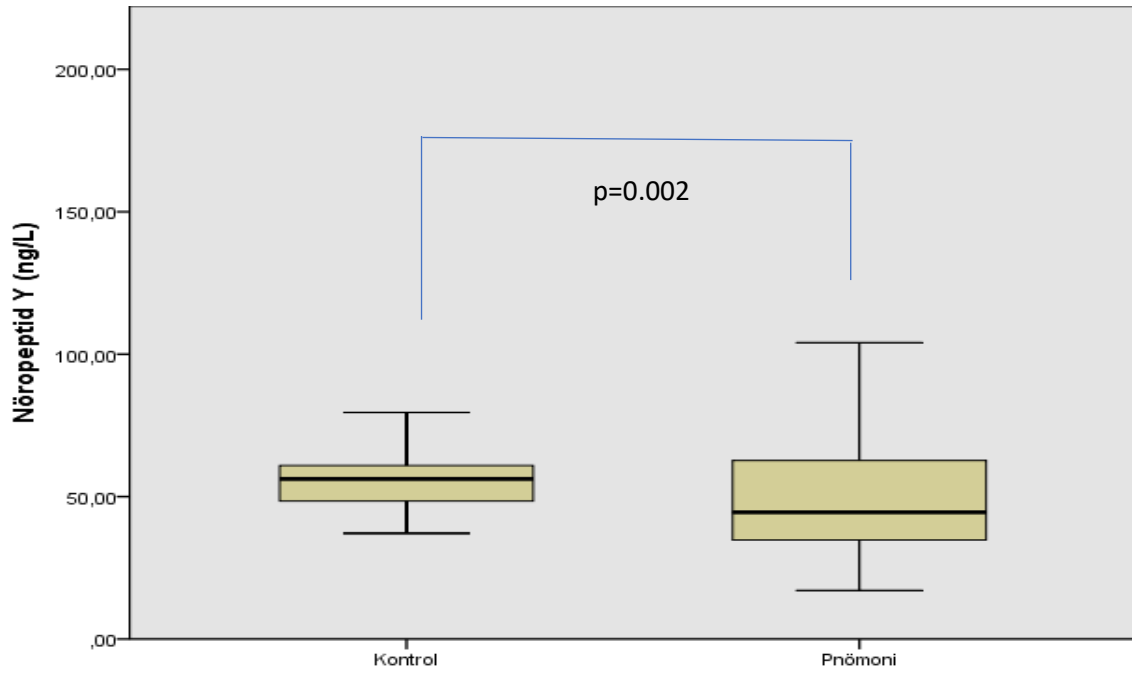
Şekil 6: Pnömoni ve kontrol gruplarının PCT düzeylerinin karşılaştırılması (PCT:Prokalsitonin)

Çalışmamızda CGRP’de pnömonisi olan bireylerde kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda yüksekti (50.8 ± 17.8 vs. 34.8 ± 13 ng/L, $p < 0.001$) (Tablo 12) (Şekil 7).



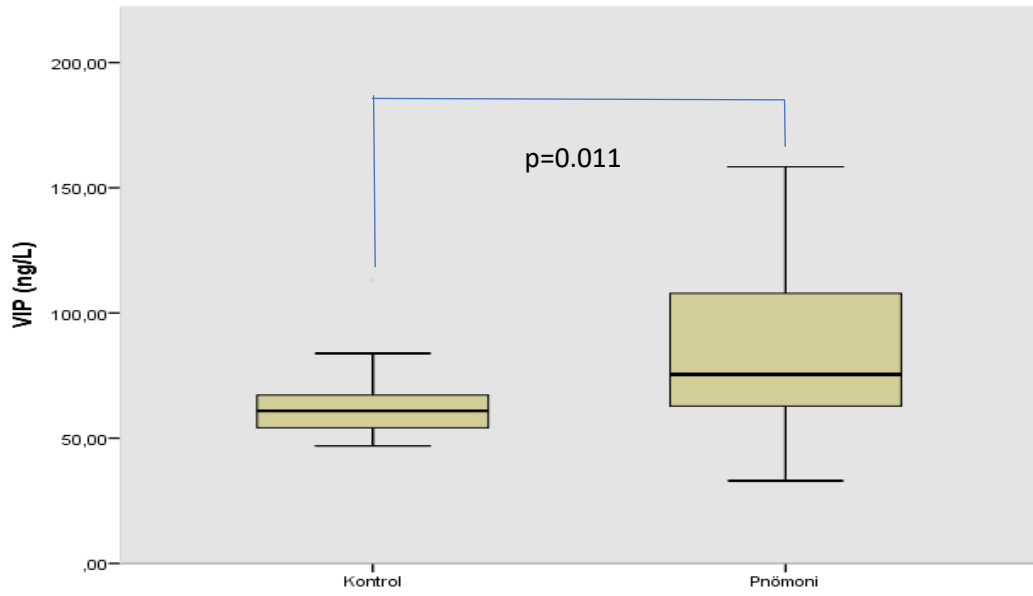
Şekil 7: Pnömoni ve kontrol gruplarının CGRP düzeylerinin karşılaştırılması (CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid)

Buna karşılık Nöropeptid Y ise pnömonisi olan bireylerde kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda düşüktü (53.6 ± 27 vs. 60.4 ± 22.8 ng/L, $p=0.002$) (Tablo 12) (Şekil 8).



Şekil 8: Pnömoni ve kontrol gruplarının Nöropeptid Y düzeylerinin karşılaştırılması

Yine VİP pnömonisi olan bireylerde kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda yüksekti (85.9 ± 30.7 vs. 66.3 ± 16 ng/L, $p=0.011$) (Tablo 12) (Şekil 9). Gruplar arasında substans P değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (142.1 ± 61.7 vs. 129.4 ± 49.5 ng/L, $p=0.14$) (Tablo 12).



Şekil 9: Pnömoni ve kontrol gruplarının VIP düzeylerinin karşılaştırılması (VIP: Vazoaktif intestinal peptid)

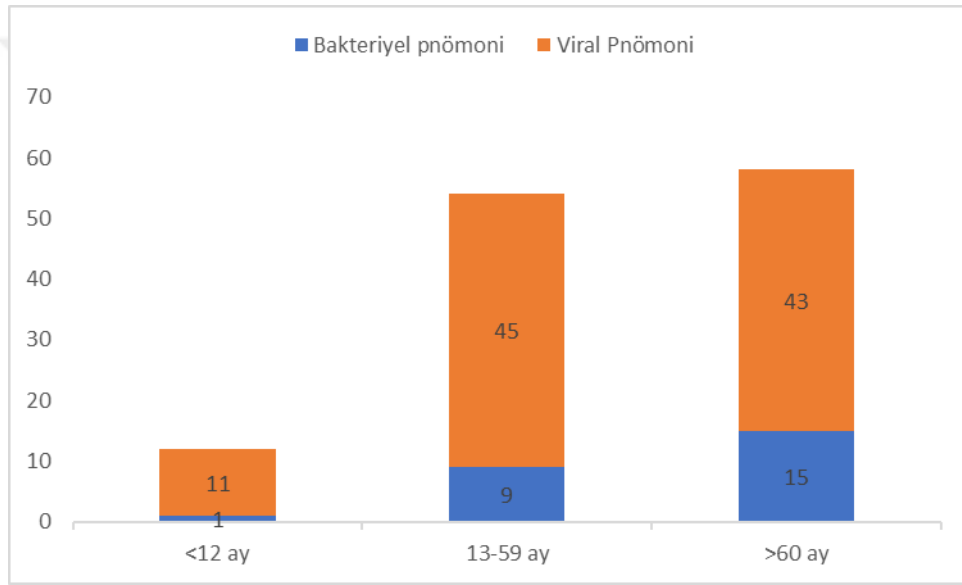
Çalışmaya alınan pnömonili olgular PCT değerlerine göre gruplandırıldı, literatüre göre $PCT < 0.8$ olanlar viral, $PCT \geq 0.8$ olanlar da viral olarak kabul edildi, bu gruplamaya göre olguların 25 tanesi bakteriyel, 99 tanesi de viral pnömoni olarak kabul edildi. Bakteriyel pnömonili hastaların yaşları 70.4 ± 36.6 ay iken, viral pnömonili hastaların yaşları 66.5 ± 54.3 ay idi, iki grup arasında yaşlar açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.21$) (Tablo 13).

Tablo 13: Pnömoni tiplerinin demografik, klinik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Bakteriyel/mikst pnömoni (n=25)	Viral pnömoni (n=99)	p
Yaş (Ay)	70.4±36.6	66.5±54.3	0.21*
Cinsiyet, (n) (E/K)	16/9	57/42	0.56*
Hospitalizasyon süresi (gün)	3.7±2.4	3.4±2.7	0.43*
Yoğun bakım ünitesine yatış, (n)	1 (%4)	1 (%1)	0.28*
Eski pnömoni hospitalizasyonu, (n)	2 (%8)	3 (%3)	0.25*
Ateş, (n)	20 (%80)	86 (%86.9)	0.38*
Öksürük, (n)	56 (%100)	68 (%100)	NA
Göğüs ağrısı, (n)	4 (%16)	21 (%21.2)	0.56*
Hırıltılı solunum, (n)	12 (%48)	56 (%56.6)	0.44*
Solunum sıkıntısı, (n)	11 (%44)	34 (%34.3)	0.37*
Siyanoz, (n)	3 (%12)	8 (%8.1)	0.53*
Retraksiyon, (n)	8 (%32)	18 (%18.2)	0.12*
Oksijen saturasyonu	93.4±4.1	94.7±4.1	0.17
Solunum sayısı (/dk)	30.6±12.4	28.4±12.2	0.4
Nabız (/dk)	113.9±29.8	113±27.5	0.88
Hemoglobin (g/dl)	12.3±1.2	12.2±1.5	0.9
WBC (/mm ³)	14562±6567	12895±6219	0.23
Nötrofil (/mm ³)	11461±6095	8751±5345	0.026*
Lenfosit (/mm ³)	1907±860	2884±2257	0.046*
CRP (mg/dL)	60.8±59.9	39.5±48.1	0.016*
Sedimentasyon (mm/h)	35.4±26.7	32.8±21.9	0.89*
Sodyum (mEq/L)	137±2.4	136.1±3.3	0.22
Potasyum (mEq/L)	4.3±0.5	4.3±0.5	0.89
BUN (mg/dL)	22.2±5.4	22.63±7.5	0.8
Kreatinin (mg/dL)	0.4±0.1	0.4±0.1	0.9
AST (IU/L)	33.9±27.8	32.8±12.8	0.17*
ALT (IU/L)	18.8±18.6	17.1±14	0.81*
İdrar dansitesi	1014.3±6.9	1014±7	0.87

(WBC:Lökosit, CRP:C-reaktif protein, BUN:Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz) (*:Mann-Whitney U, NA:Anlamalı değil)

Oniki aydan küçük pnömonili olguların 1 tanesi (%8.3) bakteri, 11 tanesi de (%91.6) virüs kaynaklı idi. On üç-elli dokuz ayları arasındaki pnömonili olguların 9 tanesi (%16.6) bakteri, 45 tanesi de (%83.3) virüs kaynaklı idi. Altmış aydan büyük pnömonili olguların ise 15 tanesi (%25.8) bakteri ve 43 tanesi de (%74.1) virüs kaynaklı idi (Şekil 10).



Şekil 10: Pnömoni tipine göre olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı

Bakteriyel pnömonili hastaların 16 tanesi erkek ve 9 tanesi kız iken, viral pnömonili hastaların 57 tanesi erkek ve 42 tanesi kız idi, iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.56$) (Tablo 13).

Bakteriyel ve viral pnömonili olgular arasında ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve hırıltılı solunum gibi şikayet, solunum sıkıntısı, siyanoz, retraksiyon, nabız ve solunum sayısı gibi fizik muayene bulguları açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 13).

Bakteriyel pnömonili hastaların 2 tanesi (%8), viral pnömonili hastaların ise 3 tanesi (%3) anamnezlerinden daha önceden pnömoni nedeniyle hospitalize edildikleri tespit edilmişlerdir, iki grup arasında daha önceden pnömoni nedeniyle hospitalizasyon oranları açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.25$) (Tablo 13).

Bakteriyel pnömonili hastalar 1-14 gün arasında ve ortalama 3.3 ± 2.6 gün, viral pnömonili hastalar ise 1-15 gün arasında ve ortalama 3.7 ± 2.8 gün süreyle hospitalize edilmişlerdir, iki grup arasında hospitalizasyon süreleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.43$) (Tablo 13).

Bakteriyel pnömonili hastaların 1 tanesi (%4), viral pnömonili hastaların ise 1 tanesi (%1) yoğun bakım ünitelerine yatırıldı, iki grup arasında yoğun bakım ünitelerine yatış oranları açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.28$) (Tablo 13).

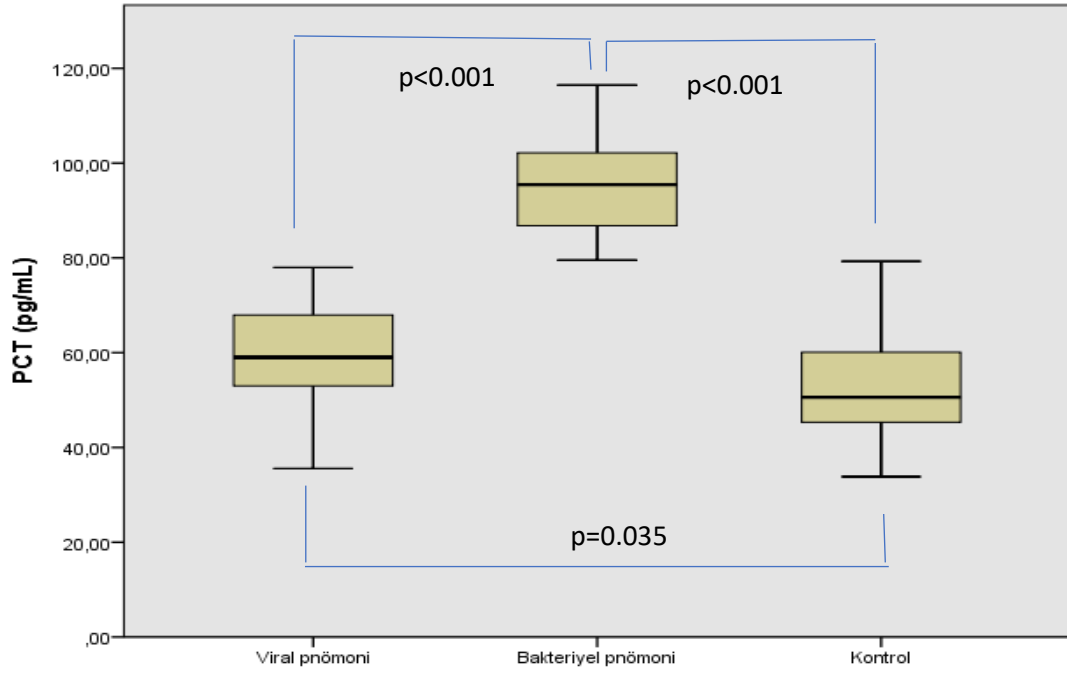
Viral pnömonisi olanlara göre bakteriyel pnömonisi olan bireylerde lenfosit ve nötrofil sayıları anlamlı oranda farklı idi (sırasıyla 2884 ± 2257 vs. $1907\pm 860/\text{mm}^3$, $p=0.046$ ve 8751 ± 5345 vs. $11461\pm 6095/\text{mm}^3$, $p=0.026$). Aynı şekilde viral pnömonisi olanlara göre bakteriyel pnömonisi olanlarda CRP değerleri de anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 39.5 ± 48.1 vs. 60.8 ± 59.9 mg/dL, $p=0.016$). Gruplar arasında diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 13).

Bakteriyel/mikst ve viral pnömonili olgular arasında PCT değerleri açısından anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.001$). Kontrol grubundakilere göre bakteriyel ve viral pnömonisi olanlarda PCT değerleri anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 54.8 ± 16 vs. 95.2 ± 10.9 pg/mL, $p<0.001$ ve 54.8 ± 16 vs. 59.6 ± 9.3 pg/mL, $p=0.035$). Bakteriyel ve viral pnömonisi olanlar arasında PCT değerleri açısından da anlamlı bir farklılık vardı (95.2 ± 10.9 vs. 59.6 ± 9.3 pg/mL, $p<0.001$) (Tablo 14) (Şekil 11).

Tablo 14: Pnömoni tipi ve kontrol gruplarının PCT ve nöropeptid değerlerinin karşılaştırılması

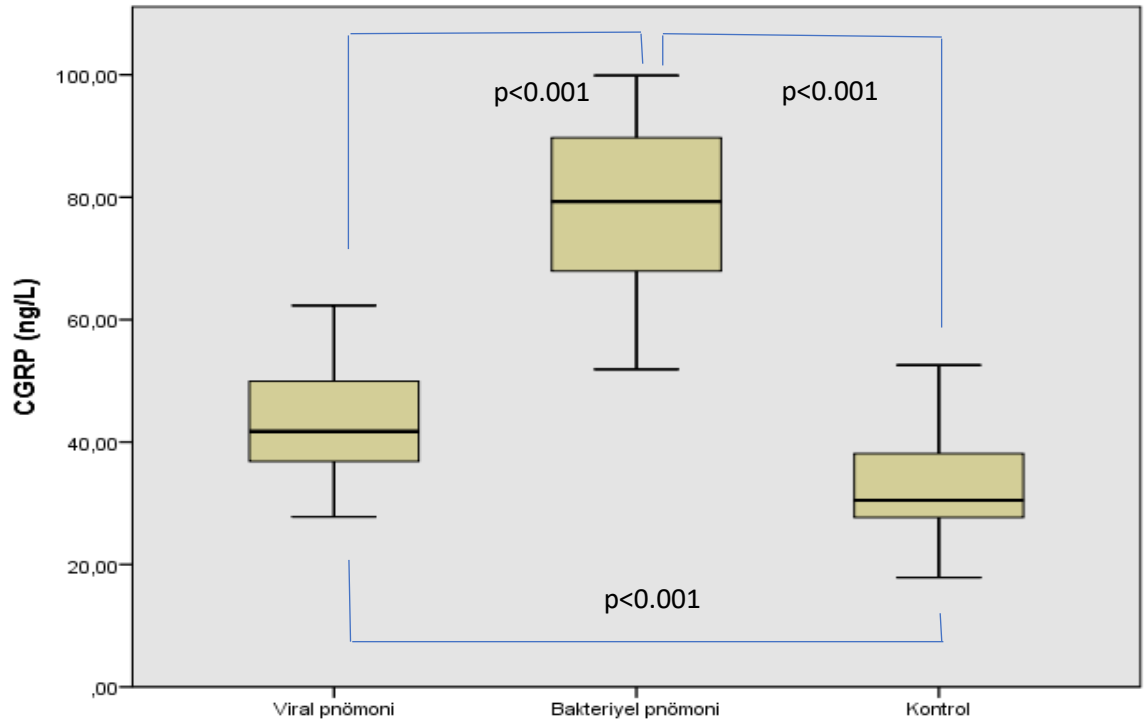
Özellikler	Kontrol ¹ (n=56)	Bakteriyel/ mikst pnömoni ² (n=25)	Viral pnömoni ³ (n=99)	p ^{Total}	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
PCT (pg/mL)	54.8±16	95.2±10.9	59.6±9.3	<0.001	<0.001	0.035	<0.001
CGRP (ng/L)	34.8±13	79±13.8	43.7±10	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Nöropeptid Y (ng/L)	60.4±22.8	81.7±27	46.5±22	<0.001	0.001	0.001	<0.001
VİP (ng/L)	66.3±16	99.6±21.8	81.3±32	0.003	0.002	0.15	0.062
Substans P (ng/L)	129.4±49.5	227.8±59.8	120.4±39.5	<0.001	<0.001	0.73	<0.001

(PCT:Prokalsitonin, CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid, VİP: Vazoaktif intestinal peptid)



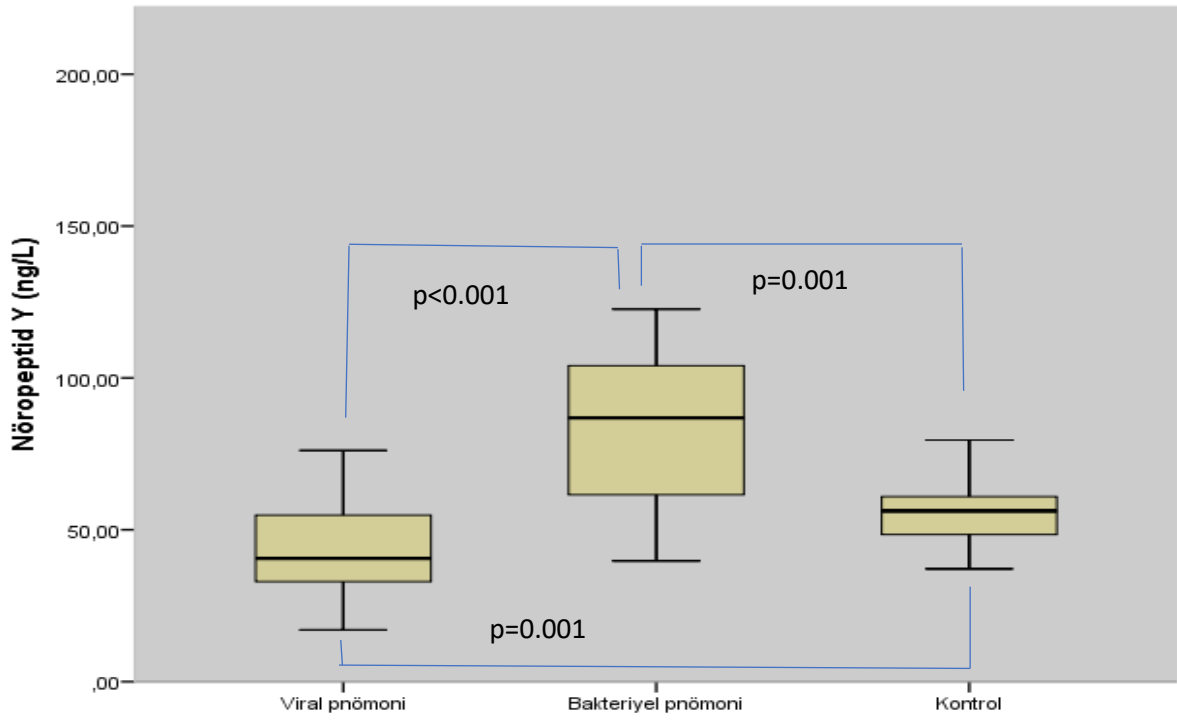
Şekil 11: Pnömoni tipi ve kontrol gruplarının PCT değerlerinin karşılaştırılması (PCT:Prokalsitonin)

Gruplar arasında CGRP değerleri açısından anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). Kontrol grubundakilere göre bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlarda CGRP değerleri anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 34.8 ± 13 vs. 79 ± 13.8 ng/L, $p<0.001$ ve 34.8 ± 13 vs. 43.7 ± 10 ng/L, $p<0.001$). Bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında CGRP değerleri açısından da anlamlı bir farklılık vardı (79 ± 13.8 vs. 43.7 ± 10 ng/L, $p<0.001$) (Tablo 14) (Şekil 12).



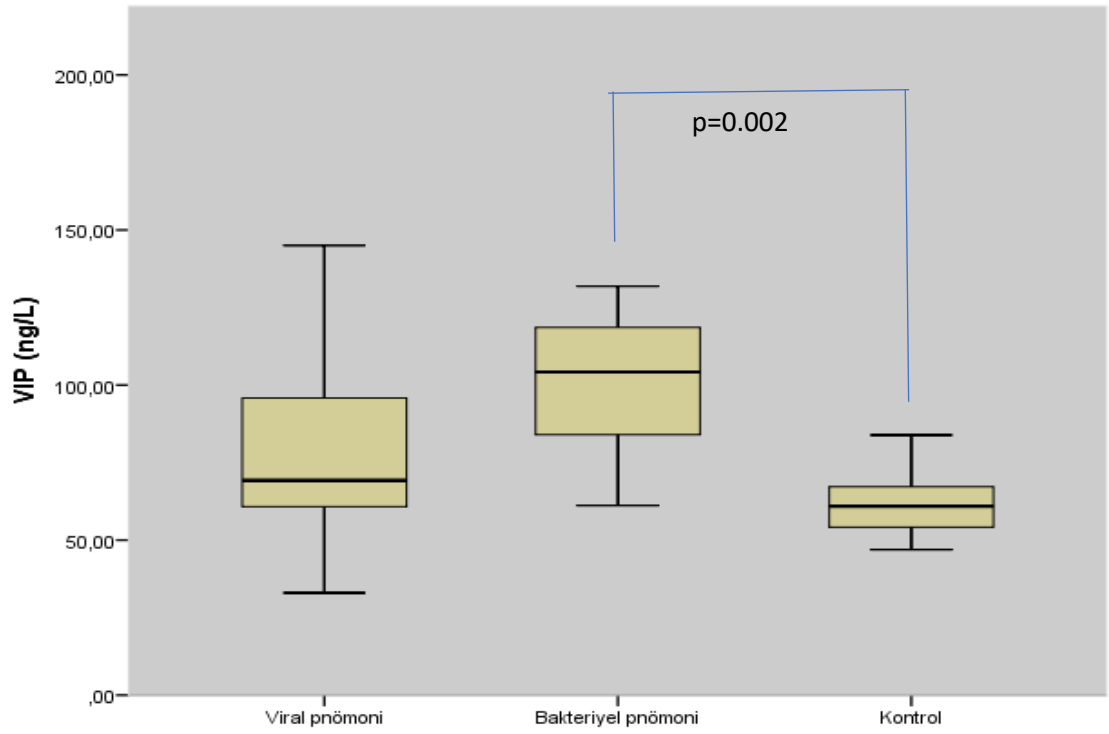
Şekil 12 Pnömoni tipi ve kontrol gruplarının CGRP değerlerinin karşılaştırılması (CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid)

Gruplar arasında Nöropeptid Y değerleri açısından anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). Kontrol grubundakilere göre Nöropeptid Y değerleri bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda anlamlı oranda yüksek iken, viral pnömonisi olanlarda ise anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 60.4 ± 22.8 vs. 81.7 ± 27 ng/L, $p=0.001$ ve 60.4 ± 22.8 vs. 46.5 ± 22 ng/L, $p=0.001$). Bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında Nöropeptid Y değerleri açısından da anlamlı bir farklılık vardı (81.7 ± 27 vs. 46.5 ± 22 ng/dL, $p<0.001$) (Tablo 14) (Şekil 13).



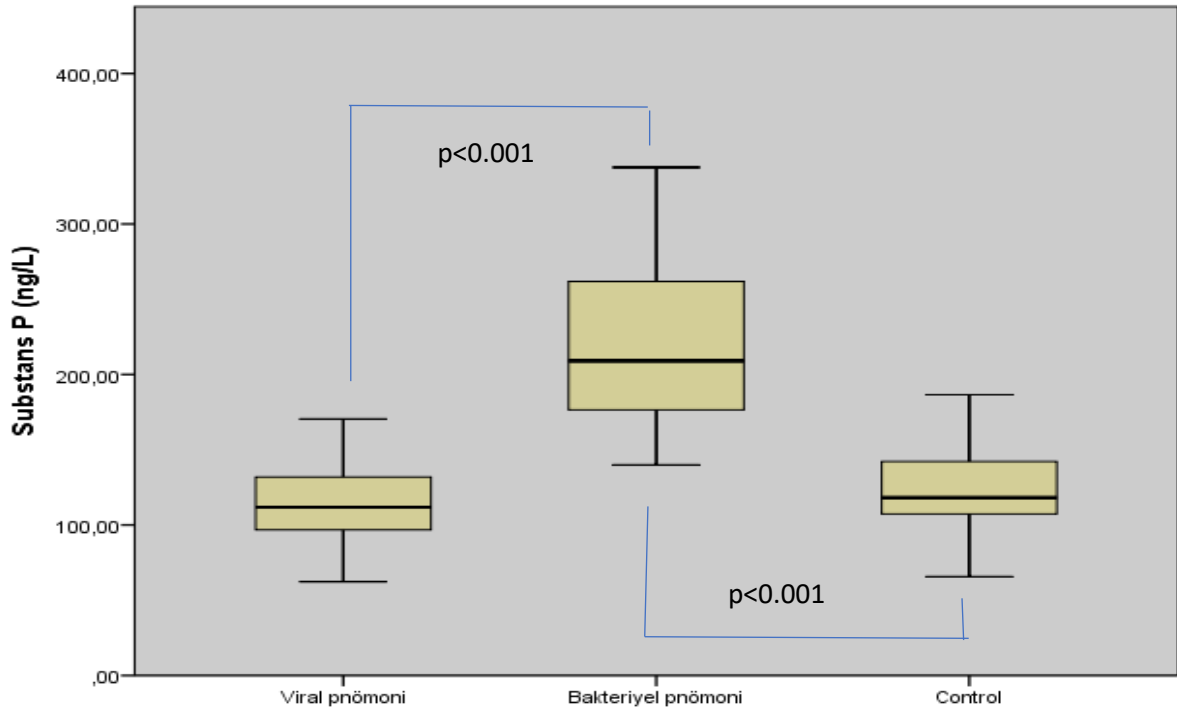
Şekil 13: Pnömoni tipi ve kontrol gruplarının Nöropeptid Y değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında VİP değerleri açısından anlamlı bir fark vardı ($p=0.003$). Kontrol grubundakilere göre viral pnömonisi olanlarda istatistiksel farklılık saptanmazken, bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda VİP değerleri anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 66.3 ± 16 vs. 81.3 ± 32 ng/L, $p=0.15$ ve 66.3 ± 16 vs. 99.6 ± 21.8 ng/L, $p=0.002$). Ancak bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında VİP değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu (99.6 ± 21.8 vs. 81.3 ± 32 ng/L, $p=0.062$) (Tablo 14) (Şekil 14).



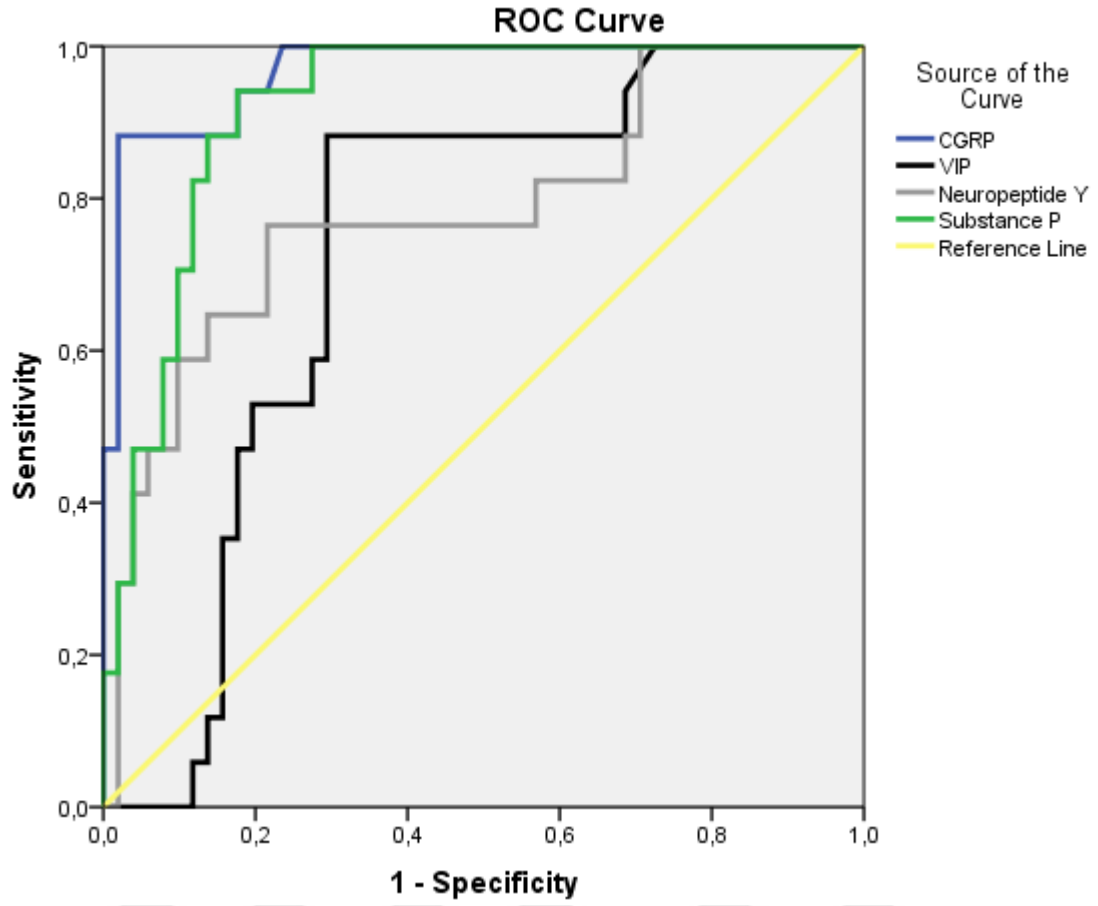
Şekil 14: Pnömoni tipi ve kontrol gruplarının VIP değerlerinin karşılaştırılması (VIP: Vazoaktif intestinal peptid)

Gruplar arasında Substans P değerleri açısından anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$). Kontrol grubundakilere göre viral pnömonisi olanlarda istatistiksel farklılık saptanmazken, bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda substans P değerleri anlamlı oranda yükseldi (sırasıyla 129.4 ± 49.5 vs. 120.4 ± 39.5 ng/L, $p = 0.73$ ve 129.4 ± 49.5 vs. 227.8 ± 59.8 ng/L, $p < 0.001$). Bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında substans P değerleri açısından da anlamlı bir farklılık vardı (227.8 ± 59.8 vs. 120.4 ± 39.5 ng/L, $p < 0.001$) (Tablo 14) (Şekil 16).



Şekil 15: Pnömoni tipi ve kontrol gruplarının Substans P değerlerinin karşılaştırılması

ROC analizi bakteriyel/mikst ve viral pnömoni ayırımında CGRP'nin 58.3 cut-off değerinin sensitivitenin %88 ve spesifitesinin %88 (AUC:0.96; 95% CI (0.93-1), $p<0.001$), VIP'in 85.3 cut-off değerinin sensitivitenin %70 ve spesifitesinin %70 (AUC:0.73; 95% CI (0.60-0.85), $p=0.005$), nöropeptid Y'nin 62 cut-off değerinin sensitivitenin %76 ve spesifitesinin %76 (AUC:0.78; 95% CI (0.64-0.92), $p<0.001$), substans P'nin 159.4 cut-off değerinin de sensitivitenin %88 ve spesifitesinin %84 olduğunu gösterdi (AUC:0.92; 95% CI (0.85-0.98), $p<0.001$) (Şekil 16).



Şekil 166: Bakteriyel/mikst pnömoniye viral pnömoniden ayırt eden ROC analizi

5. TARTIŞMA

TKP, özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (Rudan *et al.*, 2013). 5 yaşın altındaki çocuklarda dünya çapında yıllık pnömoni insidansının yaklaşık 120 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu vakaların 1.3 milyon kadarı ölümlle sonuçlanmaktadır. Ölümlerin %81'i 2 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir (Nascimento-Carvalho, 2020).

Hastalarımızın 71 tanesi (%57.2) erkek, 53 tanesi (%42.7) kızdı. Juven ve ark. (Juvén, Ruuskanen and Mertsola, 2003) tarafından yapılan çalışmada hastaların benzer oranlarda (%56'sının erkek, %44'ünün kız) olduğu görülmüştür (Hsieh *et al.*, 2016).

Bakteriyel/mikst pnömoniler her mevsimde karşımıza çıkabilmesine rağmen sıklıkla kış ve ilkbahar aylarında görülürler, ancak salgın oluşturmazlar. Viral infeksiyon salgınları esnasında ise insidansları artar. Viral pnömoniler ise mevsimsel olarak insidans farkı gösterirler, soğuk iklimlerde sonbahar ve kış dönemlerinde, tropikal iklimlerde ise yağışlı mevsimlerde salgınlar yaparlar (Korppi *et al.*, 2008). Çalışmamızda hastaların 25 tanesi (%13.9) ilkbaharda, 31 tanesi (%17.2) yaz aylarında, 54 tanesi (%30) sonbaharda ve 14 tanesi de (%7.8) kış aylarında başvurdu.

Yapılan çalışmalarda pnömoni nedenli ölümlerin mevsimsel varyasyonunu ve etiyolojik faktörleri araştırılmıştır. Pnömoni kaynaklı ölümlerin kış aylarında (Aralık-Şubat) ve yağışlı mevsimde (Haziran-Eylül) artış gösterdiği tespit edilmiştir. Etiyolojik çıkarımlar açısından, pnömoni ölümlerinde özellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b ve Respiratuvar Sinsiyal Virüs (RSV) gibi mikroorganizmaların mevsimsel etkinlik gösterdiği görülmüştür (Farrar *et al.*, 2019).

Sancaklı ve ark. (Sancakli, Yenigün and Kirdar, 2012) bronşiyolit, bronkopnömoni ve pnömoni tanılarıyla izlenmiş 87 olgu ile yaptıkları araştırmada, olguların %67.8'inde PCR ile

etyolojik kaynağın virüs olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızdaki pnömonili olguların benzer şekilde çoğunluğu viral pnömoni idi.

TKP’de başvuru şikayetleri genellikle ateş, özellikle prodüktif olmak üzere öksürük ve hırıltılı solunum iken, sık rastlanılan bulgular ise takipne, taşikardi, dinleme bulguları (ral, ronkus, vb) ve solunum sıkıntısıdır (Nazan ŞEN and Hikmet ÖZHAN, 2016). Yapılan bir çalışmada pnömoninin en sık rastlanan klinik belirtileri %76.5 ile öksürük ve % 67.1 ile ateş olarak bildirilmiştir (Fak *et al.*, 2021). Başka bir çalışmada da bu oranlar %89 ile öksürük ve %88 ile de yüksek ateş şeklinde verilmiştir (Korppi *et al.*, 2008). Bizim çalışmamızda da en sık başvuru şikayeti bakteriyel/mikst ve viral pnömoni grubunda ortak olarak %100 ile öksürük olup, bunu sırasıyla %80/%86.9(bakteriyel/mikst-viral) ile ateş ve %48/56.6(bakteriyel/mikst-viral) ile de hırıltılı solunum izlemiştir.

ABD’de yapılan bir çalışmada TKP nedeniyle hospitalize edilen çocukların %4’ünün hayatlarının bir döneminde aynı tanı nedeniyle hospitalize edildikleri saptanmıştır. Çalışmamızda da bu değer %4 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda etkenlere göre rehospitalizasyon oranlarına bakıldığında bakteriyel/mikst pnömonili hastalarda bu değer %8, viral pnömonili hastalarda ise %3 olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatırılan çocukların %51’inin 2-4 gün, %33’ünün 5-7 gün, %9’unun 8-14 gün, %7’sinin ise 15 günden daha uzun ve ortalama olarak 4.4 gün kaldığı tespit edilmiştir. Bu süre bakteriyel/mikst pnömonisi olan çocuklar için 4.6 gün iken, viral pnömonisi olan çocuklar için 4 gün olarak belirtilmiştir (Jain, Self, *et al.*, 2015). Çalışmamızda bakteriyel/mikst pnömonili hastalar 1-14 gün arasında ve ortalama 3.3 ± 2.6 gün, viral pnömonili hastalar ise 1-15 gün arasında ve ortalama 3.7 ± 2.8 gün süreyle hospitalize edilmişlerdir. Literatürde TKP’li çocukların %21’inin yoğun bakımlara yatırıldıkları bildirilmektedir (Jain, Williams, *et al.*, 2015), bu değer çalışmamızda %1.6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu değer bakteriyel/mikst pnömonisi olan çocuklar için %4, viral pnömonili hastaların ise %1 idi.

Pnömoni tanısında sıklıkla kullanılan laboratuvar parametreleri WBC, mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'dir. Viral etken kaynaklı pnömonilerde WBC normal/yüksek olabilir ve genellikle lenfosit hakimiyeti söz konusudur. Bakteriyel/mikst kaynaklı pnömonilerde ise WBC artmış olup, sıklıkla 15.000-40.000/mm³ arasındadır ve genellikle granülosit hakimiyeti ile seyretmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı çoğunlukla bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda yükselmektedir, komplike olmayan viral ve riketsiyal enfeksiyonlarda ise normal veya hafif derecede yüksektir. Eritrosit sedimentasyon hızının enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumlarında da yükselmesi nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlar için özgünlüğü düşüktür (Harris *et al.*, 2011 a). CRP, inflamatuvar süreçlerde en yaygın olarak kullanılan spesifik olmayan bir biyobelirteçtir, WBC ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi diğer akut faz parametrelerine göre daha fazla duyarlılık gösterir. Düşük özgüllüğüne rağmen CRP, inflamatuvar hastalıkların taranması, tanısı ve tedavisinin izlenmesi için kullanılmaktadır (Krüger and Welte, 2012). Tapısz ve ark. (Tapısz *et al.*, 2011) çalışmasında, akut faz reaktanı olarak CRP yüksekliğinin tedavi değişikliği gereksinimi ile de ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda kontrol grubuna göre pnömonisi olan bireylerde WBC ve nötrofil sayıları yüksek iken, lenfosit sayılarının düşük olduğu bulunmuştur, aynı zamanda pnömonisi olan bireylerde CRP ve eritrosit sedimentasyon değerlerinin de kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Diğer biyokimyasal parametreler için ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın odaklandığı esas parametreler nöropeptitlerdir. Bunun nedeni, nöropeptitlerin, immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen ve inflamasyonun gelişimini modüle eden peptitler olmasıdır (Burbach, 2011). Nöropeptitler, akciğer inflamasyonunun patofizyolojisinde de önemli rol oynarlar (Barnes, 1986). Nöropeptitlerin akciğer inflamasyonundaki rolü, immün hücrelerin görevlerini düzenlemesi ve inflamasyonun oluşumunu kontrol etmesi yoluyla gerçekleşir. Bu nedenle, bu nöropeptitlerin seviyelerinin

tespiti, inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak kullanılabilir ve akciğer inflamasyonunun yönetiminde faydalı olabilir.

PCT, prekürsör bir protein olup, kalsitonin hormonuna dönüştürüldüğünde kalsiyum metabolizmasında rol oynar. Son yıllarda yapılan araştırmalar, PCT'nin inflamasyon ve enfeksiyonlarla ilişkili birçok patolojik süreçte de rol oynadığını göstermektedir (Sakran *et al.*, 2012).

PCT üretiminin özellikle bakteriyel enfeksiyon esnasında arttığı, PCT'nin enfeksiyonların seyrinde ve sepsiste kullanılabilecek bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Sağlıklı bireylerde serum PCT seviyeleri genellikle düşüktür. Bununla birlikte bakteriyel enfeksiyonlar ve bunlara bağlı olarak gelişebilecek sepsis/septik şok veya sistemik inflamasyonla giden durumlarda PCT'nin üretimi, doğrudan endotoksinler veya bunların tetiklediği IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi birçok proinflamatuvar sitokin tarafından uyarılabilir (Torgutalp *et al.*, 2020). PCT, CALC-I geni tarafından kodlanır (Müller and Prat, 2006). İnfeksiyöz bir uyarıdan sonraki 2 saat içinde PCT serumda saptanabilir hale gelir, bu cevap CRP'ye kıyasla daha hızlı, IL-6'ya göre ise daha yavaştır (Krüger and Welte, 2012) (Karakioulaki and Stolz, 2019).

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, alt solunum yolu enfeksiyonunda PCT düzeylerine dayalı bir yaklaşımın hastaların daha az antibiyotik kullanımıyla ilişkili olabileceğini ve klinik sonuçları iyileştirebileceğini öne sürmüş, antibiyotik tedavisine başlanması veya devam etmesi konusundaki kararlar PCT düzeylerine göre almışlardır. Standart klinik pratik grubunda ise kararlar klinik değerlendirme ve geleneksel yöntemlere dayandırılmıştır, anılan çalışmada PCT'li tedavi grubunun diğer gruba kıyasla daha az antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuçlar PCT'nin alt solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda antibiyotik kullanımını azaltmada etkili olabileceğini göstermiştir (Huang *et al.*, 2018). Çalışmamız da TKP tanısında PCT'nin kullanılabileceğini göstermiştir.

Nöropeptitler enfeksiyon etkenlerine karşı lokal ve sistemik bağışıklık sistemi tepkilerini düzenlediği kabul edildiğinden yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Ercan, Oktay and Erin, 2001). Yapılan çalışmalarda nöropeptidlerin sepsis, üriner sistem enfeksiyonları ve otitis media gibi enfeksiyöz tabloların tanısında faydalı olabilecekleri ifade edilmiştir (Devesa *et al.*, 2011) (Altuntaş *et al.*, 2014) (Eyigor *et al.*, 2012). Bu nöropeptidlerden birisi CGRP'dir. Baranowsky ve ark. (Baranowsky *et al.*, 2020) PCT'nin, kalsitonin genle ilgili peptid reseptör 2 aracılığıyla CGRP'nin salınımını uyardığını bildirmiş, bu sayede CGRP'nin vazodilatasyon ve inflamasyonu modüle etmesine aracılık ettiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada ayrıca, PCT'nin sepsik şok sırasında seviyelerinin artması nedeniyle, potansiyel bir tedavi hedefi olarak kullanılabileceğine işaret etmiştir.

Strecker ve ark. (Strecker *et al.*, 2006) çalışmasında CGRP salınımının yüksek potasyum konsantrasyonu ve elektriksel stimülasyon gibi uyaranlar tarafından arttırılabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, CGRP'nin, kalp fonksiyonlarını modüle ettiği ve vazodilatasyona neden olduğu da bilinmektedir (Baranowsky *et al.*, 2020).

Joyce ve ark. (Joyce *et al.*, 1990) sepsis hastalarında CGRP seviyelerini incelemişlerdir. Çalışma, sepsis hastalarında CGRP seviyelerinin arttığını ve bu artışın şiddetli sepsis ve septik şoklu hastalarda daha da yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak CGRP artışının enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğu ve CGRP seviyelerinin sepsis prognozunu tahmin etmede kullanılabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamız da serum seviyesi yükselen CGRP'nin TKP tanısında kullanılabileceğini göstermiştir.

VIP, sinir sistemi ve bağışıklık sistemi arasındaki iletişimi sağlayan bir moleküldür, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtları düzenleyen birçok sitokin ve mediyatörün salınımını etkileyebilir. VIP'nin antiinflamatuvar etkileri arasında sitokin üretimini azaltma, nötrofil aktivasyonunu inhibe etme ve makrofajların inflamatuvar yanıtlarını baskılama yer alır

(Strecker *et al.*, 2006). Bu nedenle, VIP'nin pnömoni gibi inflamatuvar akciğer hastalıklarının patogeneğinde modölatör bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Delgado and Ganea, 2013). Çalışmamız da serum seviyesi yükselen VIP'nin TKP tanısında kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak, VIP'nin spesifik olarak pnömoni patogeneğinde hangi mekanizmalar aracılığıyla etkili olduğunu belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bir diğer nöropeptit olan substans P nötrofillerin kemotaksisini uyarır, dendritik hücrelerden IL-10 salgısını inhibe eder (Strecker *et al.*, 2006). Yapılan çalışmalarda substance P'nin immünolojik yanıtta önemli bir rol oynayabileceğini ve potansiyel olarak yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabileceğini gösterilmiştir (Hsieh *et al.*, 2016). Ancak çalışmamızda TKP'li bireylerde substans P değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Nöropeptid Y güçlü bir inflamasyon düzenleyicisidir, hücrelerin adezyonunu, migrasyonunu, monosit/makrofaj fagositozunu ve sitokin sekresyonunu düzenler (Dimitrijević and Stanojević, 2013). Enfeksiyon durumunda, artan nöropeptid Y'nin immün yanıtı düzenlemede rolü bulunmaktadır (Chen *et al.*, 2020). Yapılan çalışmalarda genellikle artan nöropeptid Y'nin etkileri üzerinde durulmuş (Ma *et al.*, 2014) (Dawbarn, De Quidt and Emson, 1985) ve bu artışın inflamasyonları baskılamaya yardımcı olduğu ifade edilmiştir (Taniguchi *et al.*, 2022). Buna karşılık çalışmamız düşük serum nöropeptid Y seviyelerinin pnömoni tanısında faydalı olabileceğini göstermiştir.

Yüksek nöropeptid Y seviyelerinin aksine düşük nöropeptid Y seviyelerinin hastalıklarla ilişkisine dair yayınlar nadirdir. Wang ve ark. (Wang *et al.*, 1992) endotoksin şoku sırasında ratlarda CGRP ve nöropeptid Y seviyelerinin değişimini incelemişlerdir. Anılan çalışmada endotoksin şokunun başlangıç aşamasında CGRP ve nöropeptid Y seviyelerinin arttığını göstermişlerdir, ancak zaman geçtikçe güçlü bir vazokonstriktör ve norepinefrin ile indüklenen vazokonstriksiyonun güçlendiricisi olan nöropeptid Y seviyelerinin azaldığını ifade

etmişlerdir (Wang *et al.*, 1992). Yapılan bir diğer çalışmada düşük nöropeptid Y konsantrasyonlarının atipik febril konvülsiyon gelişiminde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Lin *et al.*, 2010). Bir başka çalışmada ise akut böbrek hasarı ile nöropeptid Y düzeylerine bakılmış, akut böbrek hasarı geliştiğinde erken evrede serum nöropeptid Y düzeylerinin hızla düştüğü gösterilmiş, ardından nöropeptid Y'nin makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek böbreği hasardan koruyabildiği ifade edilmiştir (Tan *et al.*, 2023). Çalışmamızdaki nöropeptid Y düzeylerindeki bu düşüklüğün hastaların pnömoninin erken evrelerinde müracaat etmesine bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

PCT seviyelerinin pnömoni gibi enfeksiyon durumlarında artışının ana mekanizmalarından biri, bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu sistemik inflamasyondur. Bakteriyel enfeksiyonlar, enfeksiyon bölgesindeki immün hücrelerin aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon, PCT üretimini artıran sitokinlerin salınımını tetikler. Bunun yanı sıra, PCT seviyelerinin artması, enfeksiyona bağlı endotelial disfonksiyon ve mikroorganizmalara karşı immün yanıtın uyarılması gibi diğer mekanizmalara da bağlı olabilir. PCT seviyelerinin viral enfeksiyonlarda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır, ancak viral enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlardan farklı bir immün yanıtı tetiklediği ve daha lokalize bir inflamatuvar yanıtı sebep olduğu düşünülmektedir (Wacker *et al.*, 2013). Yapılan çalışmalarda bakteriyel/mikst kaynaklı hastaların atipik veya viral kaynaklı olanlara kıyasla daha yüksek PCT seviyelerine sahip olduğunu öne sürenler olduğu gibi (Self *et al.*, 2017), (Paudel *et al.*, 2020), (Krüger *et al.*, 2009), aksini iddia edenler de bulunmaktadır (Kamat *et al.*, 2020). Wacker ve ark. (Wacker *et al.*, 2013) yüksek PCT değerlerinin, bazı hastalarda bakteriyel enfeksiyondan ziyade invaziv viral enfeksiyonun varlığını gösterebileceğini öne sürmüşlerdir, esas olarak viral ve özellikle bakteriyel tespit yöntemlerinin sınırlamaları nedeniyle viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ayrımındaki ikileme vurgu yapmış ve PCT yüksekliğinin mikrobiyal istilanın

invazivliğini ve ciddiyetini yansıttığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda da sağlıklı kontrollere göre hem bakteriyel/mikst ve hem de viral pnömonili olgularda PCT değerleri açısından anlamlı yüksekti, diğer yandan PCT değerlerinin bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında ayırım yaptırabilecek bir parametre olduğu da saptandı.

Bakteriyel/mikst enfeksiyonlarda artan CGRP'nin immünsupresyona yol açabileceği ifade edilmiştir (Holzmann, 2013). Buna karşılık Tao ve ark. (Tao, Jiang and Chen, 2020) çalışmasında ise pnömonili hastalarda düşük serum CGRP düzeylerinin saptandığını ve artan CGRP'nin çocuklarda mortalite için bir risk faktörü olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda serum CGRP değerlerinin bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlarda yükseldiği saptandı, diğer taraftan bu biyobelirteç iki pnömoni tipi arasında ayırım yapmaya da imkân vermektedir.

VIP antiinflamatuvar, immün modülatör ve vazodilatör özelliklere sahip bir neuropeptittir (Delgado and Ganea, 2013). VIP ayrıca sahip olduğu antiinflamatuvar etkinliği sayesinde enfeksiyonların yayılmasını sınırladığı düşünülmektedir (Eyigor *et al.*, 2012). COVID-19 pnömonisi tanısı konulmuş hastalara VIP tedavisinin uygulanmasının hızlı bir klinik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir görülmüştür, bu tedavi ile hastaların solunum durumu hızla düzeldiği, oksijen gereksinimlerinin ve yoğun bakım ihtiyaçlarının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, tedavi sonrası viral yük ve inflamatuvar belirteçlerde de düşüşler gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak VIP'nin COVID-19 pnömonisi gibi ciddi solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde potansiyel bir role sahip olabileceği ifade edilmiştir (Beshay *et al.*, 2021). Çalışmamızda gruplar arasında VIP değerleri açısından anlamlı bir fark vardı. Kontrol grubundakilere göre viral pnömonisi olanlarda istatistiksel farklılık saptanmazken, bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda VIP değerleri anlamlı oranda yüksekti. Ancak

bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında VIP değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Nöropeptid Y'nin farklı reseptörlere bağlanarak işlevlerini yerine getirdiği bilinmektedir. Nöropeptid Y, Y1 reseptörünü aktive ederek IL-1 β ve NO salınımını inhibe edebilir (Ferreira *et al.*, 2010), Y1 ve Y2 reseptörlerini de aktive ederek granülositlerin fagosite etme yeteneklerini değiştirmektedir (Bedoui *et al.*, 2008). Nöropeptid Y'nin nötrofil fagositozu üzerinde doza bağımlı bir etkisi vardır, düşük konsantrasyonlarda fagositozu önemli ölçüde artırırken, yüksek dozlarda fagositozu inhibe etmektedir (Bedoui *et al.*, 2008). Çalışmamızdaki nöropeptid Y seviyelerindeki düşmelerin de pnömonili hastalarda fagositozu arttırıcı etkisi olduğunu düşündürmüştür. Viral solunum yolu enfeksiyonları, hastaları bakteriyel/mikst pnömoniye daha yatkın hale getirebilir (Jain, Williams, *et al.*, 2015). Viral ve bakteriyel/mikst solunum yolu enfeksiyonlarını ayırtetmek için hızlı ve doğru testlerin eksikliği önemli bir sorundur. Virüs kaynaklı olgularda gereksiz yere antibiyotik kullanımını bakterilerde antibiyotik direncinin artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda gruplar arasında Nöropeptid Y değerleri açısından anlamlı bir farklılık vardı. Nöropeptid Y değerleri PCT ve CGRP gibi tüm gruplar arasında anlamlı oranda değişiklik göstermekteydi, kontrol grubundakilere göre nöropeptid Y bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda anlamlı oranda yüksek iken, viral pnömonisi olanlarda anlamlı oranda düşüktü. Bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında da nöropeptid Y değerleri açısından anlamlı bir farklılık vardı, bu da nöropeptid Y'nin bakteriyel/mikst ve viral pnömoniler arasında ayırım yapabilecek bir nöropeptid olduğuna işaret etmektedir. Nöropeptid Y iştah ile ilişkili bir nöropeptiddir. Yapılan çalışmalarda inflamasyonlarda artan pro-inflamatuvar sitokinlerin nöropeptid Y'yi baskılayarak iştahsızlığa neden olduğu gösterilmiştir (Sonti, Ilyin and Plata-Salamán, 1996). Virüs ve bakteri koenfeksiyonu ile giden akut solunum yolu hastalıklarında inflamasyon sadece virüs enfeksiyonları ile gidenlere göre daha şiddetli olmaktadır (Wu *et al.*, 2016). Bu özellik dikkate

alındığında beklenen bakteriyel/mikst enfeksiyonlarda nöropeptid Y'nin düşük saptanması idi, ancak ilginç bir şekilde çalışmamızda viral pnömonilerde nöropeptid Y değerleri daha düşük tespit edildi. Nöropeptid Y düzeylerindeki bu düşüklüğün Wacker ve ark. ((Wacker *et al.*, 2013)) çalışmasında da belirtildiği gibi viral enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlardan daha lokalize bir inflamatuvar yanıtı açması olabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında substans P değerleri açısından da anlamlı bir fark vardı, substans P'nin nöropeptid Y gibi sağlıklı kontrollere göre bakteriyel/mikst pnömonilerde arttığı ve viral pnömonilerde ise azaldığı saptandı. Kontrol grubundakilere göre viral pnömonisi olanlarda istatistiksel farklılık saptanmazken, bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda VIP değerleri anlamlı oranda yüksekti. Diğer taraftan substans P'nin bakteriyel/mikst ve viral pnömonisi olanlar arasında ayırım yaptırabilecek bir parametre olduğu da saptandı. Substans P değerlerindeki bu artışın sitokinlerin salgılanmasını modüle etme yanında, nötrofil ve makrofajlardaki fagositozu uyarma amacı taşıdığı da düşünülmektedir (Mashaghi *et al.*, 2016).

Çalışmamızda CGRP'nin 58.3 cut-off değerinin %88 sensitivite ve %88spesifite ile, VIP'in 85.3 cut-off değerinin %70 sensitivite ve %70 spesifite ile, nöropeptid Y'nin 62 cut-off değerinin %76 sensitivite ve %76 spesifite ile, substans P'nin de 159.4 cut-off değerinin %88 sensitivite ve %84 spesifite ile bakteriyel/mikst enfeksiyonlara işaret ettiği gösterildi.

Sonuç olarak bulgularımız, nöropeptitlerin TPK tanısında kullanılabileceği gibi, bakteriyel/mikst ve viral pnömonilerin ayırtedilmesinde de kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ancak, bu sonuçlar daha fazla ve daha geniş çalışmalar ile desteklenmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pnömoni dünyada çocukluk çağının en önemli morbidite nedenlerinden birisidir. Tanı ve tedavideki gecikmeler morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır. Biz de bu çalışmamızda nöropeptidlerin hem pnömonilerin erkenden tanısının konulmasında ve hem de bakteriyel/mikst ile viral pnömonilerin birbirinden ayırtedilebilmesinde yeri olup olmadığını inceledik. Çalışmaya hastanemize başvuran orta veya ağır pnömoni tanılı 124 olgu ve 56 sağlıklı birey dahil edildi. Kontrollere göre pnömonisi olanlarda serum PCT yanında CGRP ve VIP seviyeleri yüksek iken, nöropeptid Y değerleri düşüktü. Serum PCT değerlerine göre pnömonili olgularımızın 25 tanesinin bakteriyel/mikst ve 99 tanesinin de viral pnömoni olduğu kabul edildi. Viral pnömonisi olanlara göre bakteriyel/mikst pnömonisi olanlarda serum PCT ve CGRP değerleri yüksek iken, nöropeptid Y ve substans P değerleri ise düşüktü. ROC analizi bakteriyel/mikst ve viral pnömoni ayırımında CGRP'nin 58.3 cut-off değerinin sensitivitenin %88 ve spesifitesinin %88 (AUC:0.96; 95% CI (0.93-1), $p<0.001$), VIP'in 85.3 cut-off değerinin sensitivitenin %70 ve spesifitesinin %70 (AUC:0.73; 95% CI (0.60-0.85), $p=0.005$), nöropeptid Y'nin 62 cut-off değerinin sensitivitenin %76 ve spesifitesinin %76 (AUC:0.78; 95% CI (0.64-0.92), $p<0.001$), substans P'nin 159.4 cut-off değerinin de sensitivitenin %88 ve spesifitesinin %84 olduğunu gösterdi (AUC:0.92; 95% CI (0.85-0.98), $p<0.001$). Sonuç olarak çalışmamız, nöropeptitlerin pnömoni tanısında kullanılabileceği gibi, bakteriyel/mikst ve viral pnömonilerin ayırtedilmesinde de kullanılabileceğine işaret etmektedir. Sonucumuzun bu konuda yapılacak olan daha geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesini bekliyoruz.

7. KAYNAKÇA

1. Adler-Shohet, F. and Lieberman, J.M. (1998) 'Bacterial pneumonia in children', *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 9(3), pp. 191–198. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1045-1870\(98\)80031-9](https://doi.org/10.1016/S1045-1870(98)80031-9).
2. Almagor, M., Yatziv, S. and Kahane, I. (1983) 'Inhibition of host cell catalase by *Mycoplasma pneumoniae*: a possible mechanism for cell injury', *Infection and Immunity*, 41(1), pp. 251–256. Available at: <https://doi.org/10.1128/IAI.41.1.251-256.1983>.
3. Altuntaş, S.Ç. *et al.* (2014) 'Changes in urine levels of substance P, vasoactive intestinal peptide and calcitonin-gene-related peptide in patients with urinary tract infections', *Peptides*, 56, pp. 151–155. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.04.003>.
4. Asef, A. *et al.* (2022) 'The Role of HLA-DRB1 Alleles in Pulmonary Cystic Fibrosis', *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 21(2), pp. 189–196. Available at: <https://doi.org/10.18502/ijaai.v21i2.9226>.
5. Baranowsky, A. *et al.* (2020) 'Procalcitonin Exerts a Mediator Role in Septic Shock through the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor', *Critical Care Medicine*, pp. E41–E52. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004731>.
6. Barnes, P.J. (1986) 'Neural control of human airways in health and disease', *American Review of Respiratory Disease*, 134(6), pp. 1289–1314. Available at: <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.6.1289>.
7. Bedoui, S. *et al.* (2008) 'Neuropeptide Y receptor-specifically modulates human neutrophil function', *Journal of Neuroimmunology*, 195(1–2), pp. 88–95. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.01.012>.

8. Beshay, S. *et al.* (2021) 'Rapid Clinical Recovery from Critical COVID-19 Pneumonia with Vasoactive Intestinal Peptide Treatment', *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(4), p. S501. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.2036>.
9. Bradley, J.S. *et al.* (2011a) 'Executive summary: 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*, 53(7), pp. 617–630. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cir625>.
10. Bradley, J.S. *et al.* (2011b) '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*, 53(7), pp. 25–76. Available at:
<https://doi.org/10.1093/cid/cir531>.
11. Burbach, J.P.H. (2011) *What Are Neuropeptides?*, *Methods in Molecular Biology*. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-310-3_1.
12. Cardinale, F. *et al.* (2013) 'Community-acquired pneumonia in children', *Early Human Development*, 89(SUPPL3). Available at:
<https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2013.07.023>.
13. Chen, W. *et al.* (2020) 'Neuropeptide Y Is an Immunomodulatory Factor : Direct and Indirect', 11(October), pp. 1–14. Available at:
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580378>.
14. cherry *et al.* (2014) *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book*. philadelphia: elsevier saunders. Available at:
<https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=dUM4AQAAQBAJ&oi=fnd&pg=P>

P1&dq=Shah,+S.S.,+Bradley,+J.S.,+2019.+Pediatric+community-acquired+pneumonia.+In:+Cherry,+J.,+et+al.+(Eds.),+Feigin+and+Cherry's+Textbook+of+Pediatric+Infectious+Diseases,+8th+edn.+Elsevier&ots=5C3IaC2-2-&sig=e_FY9LOK9_6FRo21H_9On4_GPQ8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (Accessed: 16 May 2023).

15. Chitra S. Mani (2008) *Acute Pneumonia and Its Complications*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173499/pdf/main.pdf> (Accessed: 11 March 2023).
16. Datar, P. *et al.* (2005) 'Substance P: Structure, Function, and Therapeutics', *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 4(1), pp. 75–103. Available at: <https://doi.org/10.2174/1568026043451636>.
17. Dawbarn, D., De Quidt, M.E. and Emson, P.C. (1985) 'Survival of basal ganglia neuropeptide Y-somatostatin neurones in Huntington's disease', *Brain Research*, 340(2), pp. 251–260. Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90921-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90921-7).
18. Delgado, M. and Ganea, D. (2013) 'Vasoactive intestinal peptide: A neuropeptide with pleiotropic immune functions', *Amino Acids*, 45(1), pp. 25–39. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1184-8>.
19. Devesa, I. *et al.* (2011) 'Role of the transient receptor potential vanilloid 1 in inflammation and sepsis', *Journal of Inflammation Research*, 4(1), pp. 67–81. Available at: <https://doi.org/10.2147/JIR.S12978>.
20. Dimitrijević, M. and Stanojević, S. (2013) 'The intriguing mission of neuropeptide y in the immune system', *Amino Acids*, 45(1), pp. 41–53. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1185-7>.

21. Elias B. Chahine and M. Steven Mayberry (2012) *Update on the Treatment and Prevention of Community-Acquired Pneumonia in Children*, *PEDIATRICS*. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/update-on-the-treatment-and-prevention-of-community-acquired-pneumonia-in-children> (Accessed: 16 May 2023).
22. Ercan, F., Oktay, S. and Erin, N. (2001) 'Role of afferent neurons in stress induced degenerative changes of the bladder', *Journal of Urology*, 165(1), pp. 235–239. Available at: <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00070>.
23. Eyigor, H. *et al.* (2012) 'Substance P and vasoactive intestinal peptide levels in middle ear effusions of children', *Acta Oto-Laryngologica*, 132(10), pp. 1036–1041. Available at: <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.680981>.
24. Fak, T.I.P. *et al.* (2021) 'PNÖMONİSİ Olan Çocuklardaki Klinik , Laboratuvar Bulguları Ve Prognostik Faktörler'.
25. Farrar, D.S. *et al.* (2019) 'Seasonal variation and etiologic inferences of childhood pneumonia and diarrhea mortality in India', *eLife*, 8. Available at: <https://doi.org/10.7554/ELIFE.46202>.
26. Ferreira, R. *et al.* (2010) 'Neuropeptide Y Modulation of Interleukin-1 β (IL-1 β)-induced Nitric Oxide Production in Microglia', *Journal of Biological Chemistry*, 285(53), pp. 41921–41934. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.164020>.
27. Fung, A.W.S. *et al.* (2017) 'The role of procalcitonin in diagnosis of sepsis and antibiotic stewardship: opportunities and challenges', *Clinical Chemistry*, 63(9), pp. 1436–1441. Available at: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.272294>.
28. Gomes, R.N. *et al.* (2006) 'Calcitonin gene-related peptide inhibits local acute inflammation and protects mice against lethal endotoxemia', *Shock*, 24(6), pp. 590–594. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000183395.29014.7c>.

29. Günal, Ö. and Şener Barut, H. (2009) ‘Sepsis ve prokalsitonin Sepsis and procalcitonin’, *Cumhuriyet Medical Journal Cumhuriyet Med J*, 31, pp. 502–512.
30. Hacımustafaoğlu, M. (2012) ‘Değişen pediatrik pnömoni epidemiyolojisi ve etkenleri’, *Ankem dergisi*, 26(Ek 2), pp. 224–233.
31. Harris, M. *et al.* (2011 a) ‘British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011’. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>.
32. Harris, M. *et al.* (2011 b) ‘British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011’. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>.
33. Heiskanen-Kosma, T. *et al.* (2009) ‘Risk Factors for Community-acquired Pneumonia in Children: A Population-based Case-control Study’, <http://dx.doi.org/10.3109/00365549709019043>, 29(3), pp. 281–285. Available at: <https://doi.org/10.3109/00365549709019043>.
34. Hökfelt, T. *et al.* (2000) ‘Neuropeptides - An overview’, *Neuropharmacology*, 39(8), pp. 1337–1356. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00010-1).
35. Holzmann, B. (2013) ‘Modulation of immune responses by the neuropeptide CGRP’, *Amino Acids*, 45(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1161-2>.
36. Hsieh, T. *et al.* (2016) ‘The Role of Substance P in Pulmonary Clearance of Bacteria in Comparative Injury Models’, *The American Journal of Pathology*, 186(12), p. 3236. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.AJPATH.2016.08.014>.
37. Huang, D.T. *et al.* (2018) ‘Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection’, *New England Journal of Medicine*, 379(3), pp. 236–249. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802670>.

38. Ingram, P.R. *et al.* (2010) 'Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection', *Intensive Care Medicine*, 36(3), pp. 528–532. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1746-3>.
39. İyner, İ. *et al.* (2021) 'Periferik Fasiyal Paralizi ile Kliniğimize Başvuran Hastaların Analizi Analysis of Patients Applied to Our Clinic With Peripheral Facial Paralysis', *Journal of Harran University Medical Faculty*, 18(3), pp. 489–492. Available at: <https://doi.org/10.35440/hutfd.676073>.
40. Jain, S., Self, W.H., *et al.* (2015) 'Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults', *New England Journal of Medicine*, 373(5), pp. 415–427. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
41. Jain, S., Williams, D.J., *et al.* (2015) 'Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children', *New England Journal of Medicine*, 372(9), pp. 835–845. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405870>.
42. Johnson, J.E. *et al.* (2007) 'The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection', *Modern Pathology*, 20, pp. 108–119. Available at: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800725>.
43. Joyce, C.D. *et al.* (1990) 'Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis.', *Surgery*, 108(6), pp. 1097–1101. Available at: <https://europepmc.org/article/med/2247835> (Accessed: 15 April 2023).
44. Juvén, T., Ruuskanen, O. and Mertsola, J. (2003) 'Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children', *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 21(1), pp. 52–56. Available at: <https://doi.org/10.1080/02813430310000573>.
45. Kamat, I.S. *et al.* (2020) 'Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis', *Clinical Infectious Diseases*, 70(3), pp. 538–542. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz545>.

46. Karakioulaki, M. and Stolz, D. (2019) 'Biomarkers in pneumonia-beyond procalcitonin', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), pp. 1–18.
Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20082004>.
47. Korppi, M. *et al.* (2008) 'The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children', *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 97(7), pp. 943–947. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00789.x>.
48. Krüger, S. *et al.* (2009) 'Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP - Results from the German competence network CAPNETZ', *Respiratory Research*, 10, pp. 1–10.
Available at: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-65>.
49. Krüger, S. and Welte, T. (2012) 'Biomarkers in community- acquired pneumonia', 6(2), pp. 203–214.
50. Lin, L.C. *et al.* (2010) 'Lower Plasma Neuropeptide Y Level in Patients With Atypical Febrile Convulsions', *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 26(1), pp. 8–12.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(10\)70002-4](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(10)70002-4).
51. Lynch, J.P. and Sitrin, R.G. (1993) 'Noninfectious mimics of community-acquired pneumonia', *Seminars in Respiratory Infections*, 8(1), pp. 14–45. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0002-1>.
52. Ma, Y. *et al.* (2014) 'The effects of unilateral 6-OHDA lesion in medial forebrain bundle on the motor, cognitive dysfunctions and vulnerability of different striatal interneuron types in rats', *Behavioural Brain Research*, 266, pp. 37–45. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.039>.
53. Mandell, L.A. *et al.* (2007) 'Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired

pneumonia in adults', *Clinical Infectious Diseases*, 44(SUPPL. 2). Available at:
<https://doi.org/10.1086/511159>.

54. Mani, C.S. (2017) *Acute Pneumonia and Its Complications*. Fifth Edit, *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Fifth Edit. Elsevier Inc. Available at:
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00034-7>.

55. Margolis, P. and Gadomski, A. (1998) 'Does this infant have pneumonia?', *Jama*, 279(4), pp. 308–313. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.279.4.308>.

56. Mashaghi, A. *et al.* (2016) 'Neuropeptide Substance P and the Immune Response', *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 73(22), p. 4249. Available at:
<https://doi.org/10.1007/S00018-016-2293-Z>.

57. Mathur, S. *et al.* (2018) 'Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review', *Paediatrics and International Child Health*, 38, pp. S66–S75. Available at:
<https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>.

58. McGann, K.A. and Long, S.S. (2021) 'SECTION B Cardinal Symptom Complexes PART II Clinical Syndromes and Cardinal Features of Infectious Diseases: Approach to Diagnosis and Initial Management 21 Respiratory Tract Symptom Complexes'.

59. Meisner, M. (2002) 'Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin', *Clinica Chimica Acta*, 323(1–2), pp. 17–29. Available at: <https://doi.org/meis>.

60. Michelow, Ian C. *et al.* (2004) 'Diagnostic utility and clinical significance of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia', *Journal of Clinical Microbiology*, 42(7), pp. 3339–3341. Available at:
<https://doi.org/10.1128/JCM.42.7.3339-3341.2004/FORMAT/EPUB>.

61. Michelow, Ian C *et al.* (2004) 'Diagnostic Utility and Clinical Significance of Naso- and Oropharyngeal Samples Used in a PCR Assay To Diagnose Mycoplasma pneumoniae Infection in Children with Community-Acquired Pneumonia', *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 42(7), pp. 3339–3341. Available at: <https://doi.org/10.1128/JCM.42.7.3339>.
62. MS, K. and TJ, S. (2016) *Nelson Textbook of Pediatrics, Community-Acquired Pneumonia*. 20th edn. Edited by Kliegman R *et al.* Philadelphia: Elsevier.
63. Müller, B. and Prat, C. (2006) 'Markers of acute inflammation in assessing and managing lower respiratory tract infections: Focus on procalcitonin', *Clinical Microbiology and Infection*, 12(SUPPL. 9), pp. 8–16. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01654.x>.
64. Nascimento-Carvalho, C.M. (2020) 'Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management', *Jornal de Pediatria*, 96(S1), pp. 29–38. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2019.08.003>.
65. Nazan ŞEN, D. and Hikmet ÖZHAN, M. (2016) 'PNÖMONİ TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi Editörler'.
66. O'Connor, T.M. *et al.* (2004) 'The role of substance P in inflammatory disease', *Journal of Cellular Physiology*, 201(2), pp. 167–180. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcp.20061>.
67. Özdemir, H. *et al.* (2021) 'Sağlıklı Çocuklarda Konjuge Pnömonokok Aşısı Uygulaması Sonrası Pnömonokokal Menenjit ve Bakteriyemi Hastalık Yüğü, Serotip Dağılımı ve Antibiyotik Direnci: Tek Merkez Deneyimi Burden of Pneumococcal Meningitis and Bacteremia, Serotype Distribution and Antibiotic Resistance in Healthy Children After Conjugated Pneumococcal Vaccine Implementation: Single Center Experience', *Hatice Kübra KONCA*, 2. Available at: <https://doi.org/10.5578/mb.20219703>.

68. Özdoğan, Ş. *et al.* (2015) ‘Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoniye Yaklaşım: Amerikan Çocuk Enfeksiyon Derneği Rehberi’, *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital*, 3(3), p. 49. Available at: <https://doi.org/10.5350/SEMB.20150831060742>.
69. Özgür APPAK, U., Arzu SAYINER Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, A. and Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, T. (2021) ‘7. Viral Pnömoni Tanısında Laboratuvar’.
70. P, P., V, R. and S, S. (2018) ‘Typical Bacterial Pneumonia’, *StatPearls* [Preprint]. Available at: <http://europepmc.org/books/NBK534295> (Accessed: 29 April 2023).
71. Parlakay, A.Ö. (2016) ‘Çocukluk Çağı Pnömonilerinde Hastane Yatış Endikasyonları ve Hastanede Tedavi’, *Klinik Tıp Pediatri Dergis*, pp. 25–29.
72. Paudel, R. *et al.* (2020) ‘Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test?’, *International Journal of Medical Sciences*, 17(3), pp. 332–337. Available at: <https://doi.org/10.7150/ijms.39367>.
73. Popovsky, E.Y. and Florin, T.A. (2022) ‘Community-Acquired Pneumonia in Childhood’, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 6, p. 119. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102723-3.00013-5>.
74. ‘Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities • EVIDENCE SUMMARIES •’ (2014).
75. Rudan, I. *et al.* (2013) ‘Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries’, *Journal of Global Health*, 3(1). Available at: <https://doi.org/10.7189/JOGH.03.010401>.
76. Russell, F.A. *et al.* (2014a) ‘Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology’, *Physiological reviews*, 94(4), pp. 1099–1142. Available at: <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00034.2013>.

77. Russell, F.A. *et al.* (2014b) 'Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology', *Physiological Reviews*, 94(4), p. 1099. Available at: <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00034.2013>.
78. Sakran, J. V. *et al.* (2012) 'The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients', *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(2), pp. 413–418. Available at: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31825ff5b7>.
79. Sancaklı, Ö., Yenigün, A. and Kirdar, S. (2012) 'Results of polymerase chain reaction in nasopharyngeal swab specimens of patients with lower respiratory tract infection', *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 6(3), pp. 84–89. Available at: <https://doi.org/10.5152/ced.2012.26>.
80. Satar, Mehmet ,ariso, ayşe engin (2014) 'YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI TEDAVİ ve İZLEM REHBERİ', *Türkiye Neonatoloji Derneği*, pp. 5–26.
81. Self, W.H. *et al.* (2017) 'Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia', *Clinical Infectious Diseases*, 65(2), pp. 183–190. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cix317>.
82. Singhi, S. and Dhawan, A. (1992) 'Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia.', *Indian Pediatrics*, 29(6), pp. 735–740. Available at: <https://europepmc.org/article/med/1500133> (Accessed: 25 March 2023).
83. Somer, A. *et al.* (2006) 'Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in Children with Community-Acquired Pneumonia in Istanbul, Turkey'. Available at: <https://doi.org/10.1093/tropej/fml017>.
84. Somerville, L.K. *et al.* (2015) 'Molecular diagnosis of respiratory viruses', *Pathology*, 47(3), pp. 243–249. Available at: <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000240>.

85. Sonti, G., Ilyin, S.E. and Plata-Salamán, C.R. (1996) 'Neuropeptide Y blocks and reverses interleukin-1 β -induced anorexia in rats', *Peptides*, 17(3), pp. 517–520.
Available at: [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(96\)00016-2](https://doi.org/10.1016/0196-9781(96)00016-2).
86. Strecker, T. *et al.* (2006) 'Release of calcitonin gene-related peptide from the isolated mouse heart: Methodological validation of a new model', *Neuropeptides*, 40(2), pp. 107–113. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2005.11.005>.
87. Stuckey-Schrock, K., Hayes, B.L. and George, C.M. (2012) 'Community-Acquired Pneumonia in Children', 86(7). Available at: www.aafp.org/afp. (Accessed: 12 March 2023).
88. Swaminathan, S. and Rekha, B. (2010) 'Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges'. Available at: <https://doi.org/10.1086/651490>.
89. Tan, R.Z. *et al.* (2023) 'Neuropeptide Y protects kidney from acute kidney injury by inactivating M1 macrophages via the Y1R-NF- κ B-Mincle-dependent mechanism', *International Journal of Biological Sciences*, 19(2), pp. 521–536. Available at: <https://doi.org/10.7150/IJBS.80200>.
90. Taniguchi, A. *et al.* (2022) 'Protective effects of neuropeptide Y against elastase-induced pulmonary emphysema', *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 322(4), pp. L539–L549. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00353.2020>.
91. Tao, B., Jiang, L. and Chen, L. (2020) 'Aberrant expression of calcitonin gene-related peptide and its correlation with prognosis in severe childhood pneumonia', *Clinics*, 75(7), pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1448>.
92. TapIslz, A. *et al.* (2011) 'Ampicillin/sulbactam for children hospitalized with community-acquired pneumonia', *Journal of Infection and Chemotherapy*, 17(4), pp. 504–509. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0208-3>.

93. Tekin, M. *et al.* (2017) ‘Sağlık Bilimleri Derg’, 3(2), pp. 475–486. Available at:
<https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.380115>.
94. Torgutalp, M. *et al.* (2020) ‘Serum Procalcitonin as a Marker for Differential
Diagnosis Between Bacterial Pneumonia and Scleroderma-related Lung Disease’,
Journal of Ankara University Faculty of Medicine, 73(1), pp. 14–19. Available at:
<https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2019.64326>.
95. Umut, S. *et al.* (2023 a) ‘Editörler Editors Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish
Thoracic Society Muzaffer Metintaş’. Available at: www.toraks.org.tr (Accessed: 12
March 2023).
96. Umut, S. *et al.* (2023 b) ‘Editörler Editors Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish
Thoracic Society Muzaffer Metintaş’. Available at: www.toraks.org.tr (Accessed: 15
April 2023).
97. Vijay, G. *et al.* (2018) ‘Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care
Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents’, *Indian Journal of Pediatrics*,
85(10), pp. 861–866. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2662-8>.
98. Vilar, J. *et al.* (2004) ‘Radiology of bacterial pneumonia’, *European Journal of
Radiology*, 51(2), pp. 102–113. Available at:
<https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2004.03.010>.
99. Wacker, C. *et al.* (2013) ‘Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic
review and meta-analysis’, *The Lancet Infectious Diseases*, 13(5), pp. 426–435.
Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7).

100. Waites, K.B. and Talkington, D.F. (2004) 'Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen', *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, 17(4), pp. 697–728. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.697>.
101. Wang, X. *et al.* (1992) 'Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and neuropeptide Y (NPY) levels are elevated in plasma and decreased in vena cava during endotoxin shock in the rat', *Circulatory shock*, 36(1), pp. 21–30. Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/1551183>.
102. Williams, D.J. *et al.* (2016) 'Predicting severe pneumonia outcomes in children', *Pediatrics*, 138(4). Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1019>.
103. Wu, S.-H. *et al.* (2016) 'Characteristics of respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis co-infection with Mycoplasma pneumoniae and add-on therapy with montelukast', *World Journal of Pediatrics*, 12(1), pp. 88–95. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0024-4>.