Özgün Araştırma / *Original Investigation*

DOI: 10.5578/ced.20260213 • *J Pediatr Inf 2026;20(2):113-119*

Çocuklarda Serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Aktivitesi ile Toplum Kökenli Pnömoni Arasında Bir İlişki Var mı?

Is There Any Association Between Serum Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Activity and Community-Acquired Pneumonia in Children?

Gizem Yılmaz Çalık[1](İD), Serçin Taşar[3](İD), Rukiye Ünsal Saç[3](İD), Elmas Öğüş[2](İD), Medine Ayşin Taşar[3](İD), Mehmet Şeneş[2](İD)

[1] *Pursaklar Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye*
[2] *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye*
[3] *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye*

Makale atfı: Yılmaz Çalık G, Taşar S, Ünsal Saç R, Öğüş E, Taşar MA, Şeneş M. Çocuklarda serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesi ile toplum kökenli pnömoni arasında bir ilişki var mı?. J Pediatr Inf 2026;20(2):113-119.

Öz

Giriş: Bu çalışmanın temel amacı, toplum kökenli pnömoni (TKP) tanısı alan pediyatrik hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivite düzeylerini araştırmak ve serum ACE aktivitesi ile lökosit (WBC), nötrofil (NEU) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 1 ay-13 yaş arasındaki çocuklar dahil edilmiştir. Toplum kökenli pnömoni tanısı; öksürük, balgam, ateş veya üşüme-titreme, taşikardi, takipne, göğüs çekilmeleri, akciğer oskültasyon bulguları gibi klinik semptomlara ve alveoler infiltrasyon veya konsolidasyonu gösteren radyografik kanıtlara dayandırılmıştır. Toplum kökenli pnömoni grubu bakteriyel (n= 50) ve viral (n= 31) olarak alt gruplara ayrılmış ve sağlıklı kontrollerle (n= 54) karşılaştırılmıştır. Serum ACE aktivitesi, WBC, NEU ve CRP düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Toplum kökenli pnömonili hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum ACE aktivitesi, WBC sayısı, NEU sayısı ve CRP düzeyi açısından anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p= 0.036, <0.001, <0.001 ve 0.022). Ancak üç grup arasında serum ACE aktivitesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Serum ACE aktivitesi ile yaş, WBC, NEU veya CRP düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. Toplum kökenli pnömoniyi öngörmede serum ACE aktivitesinin ROC eğrisi altındaki alanı 0.60 (%95 Güven aralığı: 0.51–0.70, p= 0035) olarak bulunmuştur.

Abstract

Objective: The main purpose of this study was to investigate serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity levels in pediatric patients diagnosed with community-acquired pneumonia (CAP) and healthy controls and to determine the link between serum ACE activity and white blood cells (WBC), neutrophil (NEU) and C-reactive protein (CRP) levels.

Material and Methods: Children aged between 1 month-13 years were included in the study. The diagnosis of CAP was based on clinical symptoms- such as cough, sputum, fever or chills, tachycardia, tachypnea, chest retractions, pulmonary auscultation findings- and radiographic evidence of alveolar infiltration or consolidation. The CAP group was further classified as bacterial (n= 50) or viral (n= 31) and compared with healthy controls (n= 54). Serum ACE activity, WBC, NEU, and CRP levels were measured.

Results: There were significant differences between the patients with CAP and healthy controls in serum ACE activity, WBC count, NEU count, and CRP level (p= 0.036, <0.001, <0.001, and 0.022, respectively). However, no significant difference in serum ACE activity was found among the three groups. No correlation was observed between serum ACE activity and age, WBC, NEU, or CRP levels. The area under the ROC curve for serum ACE activity in predicting CAP was 0.60 (95% Confidence interval: 0.51–0.70, p= 0.035).

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Gizem Yılmaz Çalık

Pursaklar Devlet Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya Kliniği,
Ankara, Türkiye

E-mail: gizemyilmazcalik@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.10.2025 **Kabul Tarihi:** 25.11.2025
Çevrim İçi Yayın Tarihi: 01.07.2026

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.
©Telif Hakkı 2026 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Sonuç: Serum ACE aktivitesi, TKP hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilmektedir. Bununla birlikte, viral ve bakteriyel pnömoniyi ayırt etmede etkili bir belirteç değildir. Ayrıca, her laboratuvar kullandığı analitik yönteme ve ilgili yaş gruplarına göre serum ACE aktivitesi için kendi referans aralığını belirlemelidir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, toplum kökenli pnömoni, çocuk hasta, ayırıcı tanı

Conclusion: Serum ACE activity can distinguish CAP patients from healthy controls. However, it is not an effective marker for differentiating between viral and bacterial pneumonia. In addition, each laboratory should establish its own reference interval for serum ACE activity based on the analytical method employed and the relevant age groups.

Keywords: Angiotensin-converting enzyme, community-acquired pneumonia, children, differential diagnosis

Giriş

Serum anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) kan basıncının düzenlenmesi ve elektrolit homeostazındaki rolü iyi bilinmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enziminin birçok doku ve hücre tipinde bulunsa da, başlıca akciğerler, bağırsaklar, böbrekler ve kan damarlarındaki epitel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir (1,2). Kan basıncı düştüğünde, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktive olur ve böbreklerden renin salınır. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür. Daha sonra anjiyotensin I, ACE etkisiyle oldukça aktif formu olan anjiyotensin II'ye çevrilir. Anjiyotensin II vazokonstriksiyona neden olur ve aldosteron salınımını uyararak kan basıncında artışa yol açar (3). Bu reaksiyonun ardından endotelde eksprese edilen ACE dolaşıma salınır.

Toplum kökenli pnömoni (TKP), dünya genelinde çocukluk çağının en yaygın hastalıklarından biridir ve bakteri ve virüs gibi enfeksiyöz etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde gelişen akut enflamasyon ile karakterizedir (4-6). Toplum kökenli pnömoni; yüksek ateş, solunum sıkıntısı bulguları, enfeksiyonun laboratuvar göstergeleri ve fizik muayene ve/veya akciğer grafisi ile saptanan parankimal tutulum ile klinik olarak kendini gösterir (6,7).

Sarkoidoz, pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu gibi akciğer hastalıklarında serum ACE düzeylerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (8-12). Pnömoni sırasında serum ACE aktivitesindeki azalmayı açıklamak için üç temel hipotez öne sürülmüştür (9). İlk hipoteze göre, enflamasyona uğramış pulmoner vasküler endotel daha az enzim üretir ve salgılar. İkinci hipotez, pnömoni sırasında pulmoner homeostazı korumak amacıyla anjiyotensin II'ye olan ihtiyacın arttığını ileri sürer. Üçüncü hipotez ise pnömoni sırasında dolaşımda bulunabilen nitrik oksit, nitrik oksit salan bileşikler veya reaktif oksijen türleri gibi ACE inhibitörü maddelerin varlığını içerir.

Bu çalışmada, hastaneye başvuru sırasında yapılan rutin muayene ve testler kullanılarak, TKP tanısı alan pediyatrik hastalar ile sağlıklı çocukların ayırt edilmesinde serum ACE aktivitesinin kullanımını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca serum ACE aktivitesinin TKP'nin ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmayı hedefledik. İkincil amaçlarımız arasında serum ACE aktivitesi için kesim değerinin belirlenmesi ve TKP tanısı bağlamında beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, nötrofil (NEU) sayısı ve C-reaktif protein (CRP) ile korelasyonunun değerlendirilmesi yer almaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma tasarımı ve popülasyon

Bu çalışma, Türkiye'nin Ankara ilinde bulunan Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, yerel Etik Kurul onayı (onay no: 778/2021) alınarak ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalardan veya yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma popülasyonu beyaz-Kafkas etnik kökenine sahip bireylerden oluşmaktadır.

Bu çalışma, Ekim 2021-Mart 2022 tarihleri arasında pediyatri kliniğinde yürütülen prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Toplum kökenli pnömoniyi düşündüren semptomlarla hastaneye başvuran ve yatırılarak izlenen 1 ay-13 yaş arasındaki çocuklar ile rutin sağlık kontrolleri için polikliniğe başvuran sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Toplum kökenli pnömoni tanısı, daha önce yayımlanmış kılavuzlara dayanılarak; öksürük, balgam üretimi, ateş veya titreme, taşikardi, takipne, göğüs çekilmeleri, akciğer oskültasyon bulguları ve akciğer grafisinde alveoler infiltrasyon veya konsolidasyon gibi TKP ile uyumlu radyografik bulgular göz önünde bulundurularak konulmuştur (7,13,14). Tüm akciğer grafileri, çocukların tanılarından habersiz (kör) bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Radyolog, grafileri bakteriyel pnömoni, viral pnömoni veya her iki duruma uyumlu olarak sınıflandırmıştır. Bu bulgulara göre hastalar viral veya bakteriyel pnömoni olarak kategorize edilmiş ve uygun tedavi başlatılmıştır.

Türk Toraks Derneği'nin Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu'na göre, etken patojeni belirlemeye yönelik tanısal incelemeler yalnızca hastanede yatan hastalar için önerilmektedir (15). Çalışmamızdaki tüm hastalar pediyatri polikliniğine başvuran ve ayaktan takip edilen hastalar olduğundan, balgam kültürü ve solunum yolu viral polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) panelleri yapılmamıştır.

Kronik hastalığı olan, malignitesi bulunan, düzenli ilaç kullanan (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya sistemik kortikosteroidleri içeren immünsüpresif tedavi alan) ya da son 30 gün içinde hastanede yatış öyküsü bulunan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Örnek toplama

Başvuru sırasında, tam kan sayımı analizi için 2 mL venöz kan rutin olarak K2EDTA tüplerine (BD Diagnostics, Franklin Lakes, NY, ABD) ve biyokimyasal inceleme için jel ayırıcı serum tüplerine (Vacutainer® SST™ II Plus, BD Diagnostics, Franklin

Lakes, NY, ABD) alındı. Serum örnekleri, venipunkturdan sonraki bir saat içinde 4 °C'de 2500 g'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edildi. Biyokimyasal analizden arta kalan serum, serum ACE aktivitesinin ölçümü için mikrotüplere alikotlandı. Hemolitik, lipemik ve ikterik örnekler LIH indeks analizi ile dışlandı.

Bir çalışmada, serum ACE aktivitesinin -20 °C'de saklandığında yalnızca bir haftaya kadar stabil kaldığı gösterilmiştir (16). Diğer çalışmalarda ise serum veya plazma ACE aktivitesinin -20 °C'de birkaç ay veya yıl boyunca genellikle stabil kaldığı; ancak serumun dondurulup çözülmesi ya da -70 °C'de saklanmasının ACE aktivitesini yaklaşık %15 oranında artırabileceği bildirilmiştir (17,18). Bu nedenle, bu çalışmada örnekler -20 °C'de en fazla bir hafta saklanmış, ardından çözülerek analiz edilmiştir.

Analitik ölçümler

Tam kan sayımı ve biyokimya analizleri başvuru günü gerçekleştirilmiştir. Beyaz kan hücresi ve NEU sayıları, Sysmex XN 3000 cihazında (Sysmex Co., Kobe, Japonya) yarı iletken lazer ışını kullanılarak akım sitometrisi yöntemiyle ölçülmüştür. C-reaktif protein düzeyleri, Roche Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, ABD) partikül güçlendirilmiş immünoturbidimetrik yöntem ile belirlenmiştir.

Serum ACE aktivitesi, Roche Cobas c501 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, ABD), BEN Biochemical Enterprise (Milano, İtalya) tarafından sağlanan ACE reaktifleri kullanılarak ölçülmüştür. Anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi, substrat olarak FAPGG (N-(3-(2-furil)akriloyl)-L-fenilalanilglisilglisin) kullanılarak kinetik kolorimetrik yöntem ile belirlenmiştir. 340 nm dalga boyunda ve 37 °C'de FAPGG absorbansındaki zamanla azalma, örnekteki ACE aktivitesi ile orantılıdır. Trigliserid, hemoglobin ve bilirubin için girişim sırasıyla 1000 mg/dL, 300 mg/dL ve 20 mg/dL'ye kadar sabittir. Analiz öncesinde serum ACE aktivitesi için kalibrasyon ve iç kalite kontrol çalışmaları yapılmıştır. Üreticiye göre saptama limiti 2.6 IU/L, yöntem lineerliği 150 IU/L'ye kadardır. Referans aralığı 8–52 IU/L'dir. İntra-assay varyasyon katsayısı (CV) %1.3, inter-assay CV ise %2'dir.

İstatistiksel analiz

Veriler, Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) sürüm 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve GraphPad Prism (sürüm 10; GraphPad Software, Boston, MA, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Klinik verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Tüm değişkenler normal dağılmadığı için sonuçlar ortanca ve aralık (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

Pnömoni hastaları ile kontrol grubu arasında WBC, NEU, serum ACE aktivitesi, CRP düzeyleri ve yaşın karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bakteriyel pnömoni, viral pnömoni ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapılarak ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Serum ACE aktivitesi ile diğer parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizde pnömoni tanısının bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Serum ACE aktivitesinin pnömoniyi öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmek için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi uygulanmıştır.

Bulgular

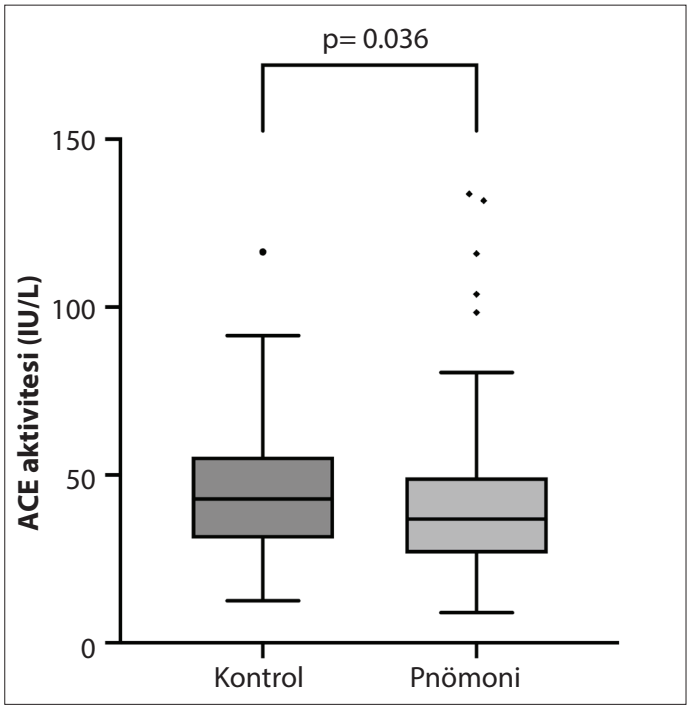
Toplam 140 çocuk (72 erkek ve 68 kız) başlangıçta çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak, dahil edilme kriterlerini karşılamayan veya yeterli kan örneği bulunmayan dört erkek ve bir kız çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, nihai analiz 1 ay-13 yaş arasında (ortanca yaş: 2 yıl) olan 135 çocuk (68 erkek ve 67 kız) ile gerçekleştirilmiştir. Bu çocukların 54 (%40)'ü sağlıklı kontrol grubu olarak sınıflandırılırken, 81 (%60)'i pnömoni tanısı almıştır. Pnömoni grubunda yer alan hastaların 31 (%23)'i viral pnömoni, 50 (%37)'si bakteriyel pnömoni olarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların ortalama vücut sıcaklığı 38.2 °C (standart sapma= 1.0; aralık: 35.6-41.0 °C) olarak bulunmuştur.

Pnömoni tanısı alan hastalar ile kontrol grubuna ait demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

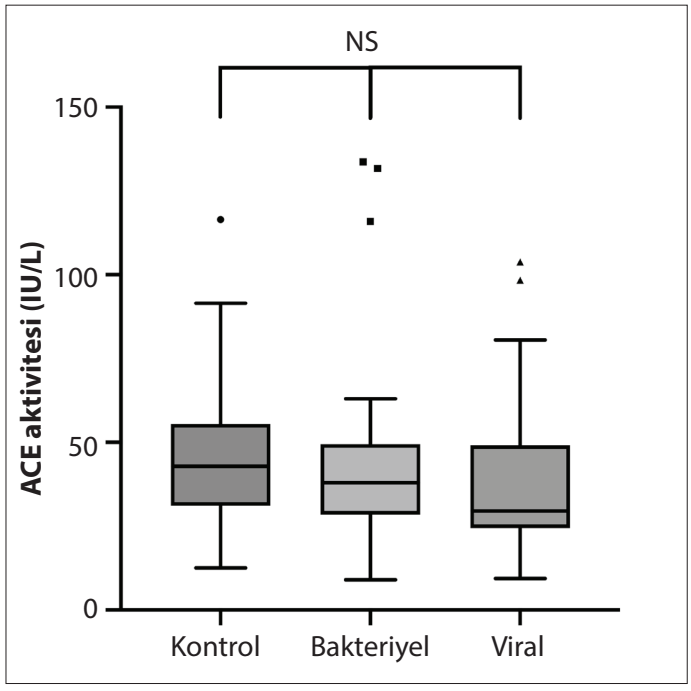
Tablo 1. Demografik veriler ve grupların karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n= 54)	Pnömoni (n= 81)	p	Bakteriyel Pnömoni (n= 50)	Viral Pnömoni (n= 31)	p*	$p^{a,b,c}$
Cinsiyet							
Kız	29	38		26	12		
Erkek	25	43		24	19		
Yaş(yıl)	2.0 (3 ay-12 yıl)	2.0 (1 ay-13 yıl)	0.501	2.0 (1 ay-13 yıl)	1.5 (1 ay-7 yıl)	0.123	NS, NS, NS
WBC sayısı (10^9/L)	8.62 (3.6-16.9)	12.0 (4.4-28.4)	**<0.001**	13.7 (4.4-28.4)	9.2 (4.9-19.7)	**<0.001**	**<0.001**, NS, **0.000**
NEU sayısı (10^9/L)	3.35 (0.72-10.1)	5.7 (1.0-19.5)	**<0.001**	8.1 (1.2-19.5)	3.1 (1.0-12.5)	**<0.001**	**0.000**, NS, **0.000**
CRP (mg/L)	2.54 (0.1-68.8)	5.2 (0.1-182)	**0.022**	6.5 (0.1-182)	1.6 (0.2-21.8)	**0.002**	**0.003**, NS, **0.018**
Serum ACE aktivitesi (IU/L)	42.9 (12.6-116.5)	36.9 (9-133.7)	**0.036**	38 (9-133)	29.5 (9.4-103.9)	0.065	NS, NS, NS

Veriler medyan (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. Kalın yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir (p< 0.05).
* işareti kontrol, bakteriyel pnömoni ve viral pnömoni grupları için Kruskal-Wallis testini ifade eder. ^{a,b,c} sırasıyla kontrol-bakteriyel pnömoni, kontrol-viral pnömoni ve bakteriyel-viral pnömoni grupları için Mann-Whitney U testini göstermektedir. Anlamlılık değerleri, çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak hesaplanmıştır.
WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, CRP: C-reaktif protein, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, NS: Anlamlı değil.



Şekil 1. Kontrol ve pnömoni gruplarında serum ACE aktivite düzeyleri.



Şekil 2. Kontrol, bakteriyel ve viral pnömoni gruplarında serum ACE aktivite düzeyleri.

Pnömoni ve kontrol grupları arasında serum ACE aktivitesi, WBC sayısı, NEU sayısı ve CRP düzeyi açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (sırasıyla p= 0.036, <0.001, <0.001 ve 0.022). Beyaz kan hücresi, NEU ve CRP düzeyleri pnömoni hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunurken serum ACE aktivitesi bu grupta anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (Şekil 1). İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca yaş, WBC, NEU, CRP düzeyi ve serum ACE aktivitesi cinsiyete göre karşılaştırıldığında, kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Pnömoni tanısı alan hastalar ayrıca bakteriyel ve viral pnömoni olarak sınıflandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında serum ACE aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 2). Beyaz kan hücresi, NEU ve CRP düzeylerinin analizinde ise bakteriyel ve viral pnömoni grupları ile bakteriyel pnömoni ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar bulunmuş; ancak viral pnömoni ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Serum ACE aktivitesi ile yaş, WBC, NEU ve CRP düzeyi arasındaki korelasyonlar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşılık, WBC ve NEU sayıları arasında çok güçlü, pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r= 0.81, p< 0.001). Yaş ile NEU sayısı (r= 0.30, p< 0.001), CRP ile WBC sayısı (r= 0.25, p< 0.001) ve CRP ile NEU sayısı (r= 0.34, p< 0.001) arasında ise zayıf ancak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Ayrıntılı korelasyon verileri Tablo 2'de sunulmuştur.

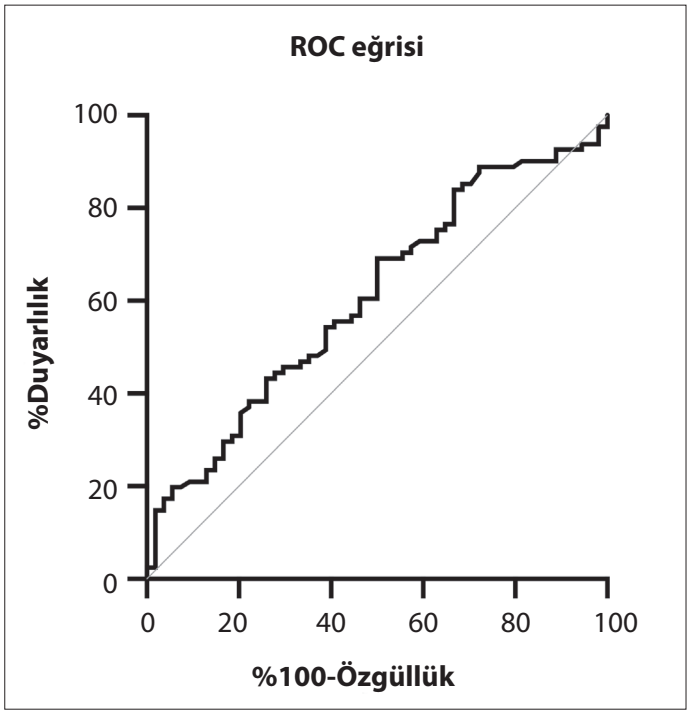
Pnömoniyi öngörmede serum ACE aktivitesi için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.60 olarak bulunmuştur [%95 güven aralığı (GA): 0.51-0.70, p= 0.035] (Şekil 3). En uygun kesim değeri 44.4 IU/L olarak belirlenmiş olup duyarlılık %69.1 ve özgüllük %50.9'dur. Pozitif olabilirlik oranı 1.41, negatif olabilirlik oranı ise 0.61 olarak hesaplanmıştır.

Pnömoni tanısı ile yaş, WBC, NEU, CRP ve serum ACE aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Beyaz kan hücresi sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p= 0.033) ancak olasılık oranı bir olarak hesaplanmıştır. Hiçbir değişken bağımsız anlamlı bir belirleyici olarak saptanmamıştır. Çok değişkenli model pnömoniyi %66.7 doğrulukla öngörürken yalnızca serum ACE aktivitesi %58.5 doğruluk sağlamıştır. Lojistik regresyon analizine ait ayrıntılı sonuçlar Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Parametreler arasındaki Spearman rho korelasyonları

		Yaş	WBC	NEU	CRP	ACE
Yaş	Spearman's rho r	1.000				
WBC sayısı	Spearman's rho r	.070	1.000			
NEU sayısı	Spearman's rho r	**.300**	**.811**	1.000		
CRP	Spearman's rho r	-.013	**.252**	**.338**	1.000	
Serum ACE aktivitesi	Spearman's rho r	-.110	.036	-.030	.069	1.000

Kalın değerler, iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu göstermektedir (p< 0.001).
WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, CRP: C-reaktif protein, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, r: Korelasyon katsayısı.



Şekil 3. ACE aktivitesi için ROC eğrisi.
Serum ACE aktivitesinin pnömoniyi öngörmedeki ROC eğrisi altında kalan alan 0.60 olarak bulunmuştur (%95 GA: 0.51-0.70, p= 0.035).

Tablo 3. Pnömoniyi öngörmeye yönelik lojistik regresyon modeli

	p	OR	%95 GA için OR
Yaş	.343	.932	(0.806-1.078)
WBC sayısı	**.033**	1.000	(1.000-1.000)
NEU sayısı	.541	1.000	(1.000-1.000)
CRP	.496	1.008	(0.985-1.032)
Serum ACE aktivitesi	.151	.988	(0.971-1.005)
Sabit	.051	.231	

Kalın yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir (p< 0.05).
WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, CRP: C-reaktif protein, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, GA: Güven aralığı; OR: Olasılık oranı.

Tartışma

Pnömoni, çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan biridir. Bu çalışmada, serum ACE aktivitesinin TKP'si olan çocukları sağlıklı akranlarından ayırt etmedeki ve bakteriyel ile viral etiyolojileri birbirinden ayırmadaki potansiyel rolünü araştırdık. Serum ACE aktivitesinin, pnömoni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede azaldığı ve bunun önceki çalışmalarla uyumlu olduğu saptandı (12,19). Ancak, hastalık durumunu tek başına ayırt etme gücünün sınırlı olduğu görüldü. Anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi viral pnömonide bakteriyel pnömoniye göre daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dikkat çekici olarak, ACE aktivitesi WBC sayısı, NEU sayısı ve CRP gibi enflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirildiğinde genel tanısal doğrulukta artış gözlendi. Bu durum, ACE'nin tek başına bir belirteç olmaktan ziyade, çok parametreli bir tanısal yaklaşım içinde tamamlayıcı bir belirteç olarak potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Serum ACE aktivitesi ile pnömoni arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bunların çoğu erişkin hastaları kapsamaktadır (9,12,20,21). Pediyatrik popülasyonda serum ACE aktivitesini inceleyen bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, hiçbiri özellikle pnömonili çocuk hastalara odaklanmamıştır (22-24).

van de Gerde ve arkadaşlarının çalışmasında, pnömoni atakları sırasında serum ACE aktivitesinde anlamlı bir azalma olduğu ve iyileşme döneminde değerlerin referans aralığına döndüğü gösterilmiştir (21). Anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesindeki azalma, bakteriyel ve viral pnömoni grupları arasında benzer bulunmuş ve her iki grup için başvuru sırasındaki ortalama serum aktivitesi 29 IU/L olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise başvuru anındaki serum ACE aktivitesi viral pnömonili hastalarda 29.5 IU/L, bakteriyel pnömonili hastalarda ise 38 IU/L olarak saptanmıştır. Serum ACE aktivitesi viral pnömoni grubunda daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, van de Gerde ve arkadaşlarının çalışmasının erişkin hastalarda yapılmış olması, bizim pediyatrik popülasyonumuzla doğrudan karşılaştırılmasını sınırlamaktadır. Buna karşılık, Abouzeid ve arkadaşlarının pediyatrik TKP hastalarını içeren çalışmasında, sağlıklı kontroller ile TKP hastaları arasında ortalama ACE aktivitesi açısından anlamlı fark bulunmuş (sırasıyla 58 ± 12.6 IU/L ve 36.7 ± 9.4 IU/L). Bu bulgular, hem sonuçlarımız hem de çalışmamızdaki yaş grubu ile uyumludur (19).

SARS-CoV-2 pnömonisi olan erişkin hastaları içeren çalışmalarda, hastalar ile sağlıklı bireyler arasında serum ACE aktivitesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (25,26). Güler ve arkadaşları, hastalarda ortanca serum ACE aktivitesini 38.0 IU/L, kontrol grubunda ise 32.0 IU/L olarak bildirmiştir (25). Buna karşılık Henry ve arkadaşları, hastalarda ortanca değeri 41.1 IU/L, kontrollerde ise 42.9 IU/L olarak bulmuştur (26). Bizim çalışmamızda ise viral pnömonili hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ortanca serum ACE aktivitesi sırasıyla 29.5 IU/L ve 42.9 IU/L olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarla uyumlu olarak iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir; ancak viral pnömonili hastalarımızdaki serum ACE aktivitesi, söz konusu çalışmalarda bildirilen değerlerden daha düşük bulunmuştur.

Çocuklar ve adolesanlarda serum ACE aktivitesi erişkinlere göre daha yüksektir (23,24). FAPGG temelli enzimatik aktivite ölçüm yöntemi kullanılan bir çalışmada, plazma ACE düzeylerinin çocuklarda (6 ay-17 yaş) 13-100 IU/L, erişkinlerde ise 9-67 IU/L arasında değiştiği bildirilmiştir (27). Rodriguez ve arkadaşlarının farklı bir yöntem kullandıkları çalışmada ise serum ACE aktivitesi çocuklarda (0 ay-15 yaş) 46.7 ± 11.93 IU/L, erişkinlerde 32.1 ± 8.53 IU/L olarak bulunmuştur (23).

Bénéteau-Burnat ve arkadaşları, erişkinler için ACE referans aralıklarını derlemiş ve ölçüm koşullarının standardize edilmesini önermiştir; özellikle substrat olarak 0.8-1.0 mmol/L konsantrasyonda FAPGG kullanılması, 340 nm dalga boyu ve HEPES pH 8.2 tamponu ile her cihaz için uygun diferansiyel absorbsiyon değerlerinin belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (17). Benzer şekilde bizim ölçümümüzde de 340 nm dalga boyu kullanılmış ve kit prospektüsünde belirtilen FAPGG substrat konsantrasyonu >0.25 mmol/L olarak uygulanmıştır.

Muller, FAPGG substratı kullanılarak ölçülen serum ACE aktiviteleri üzerine yapılan çalışmaları özetlemiş ve referans aralıklarındaki değişkenliğe dikkat çekmiştir (28). Bu değişkenlik, ACE genindeki insersiyon (I)/delesyon (D) polimorfizminin etkisi ve test protokollerindeki farklılıklara bağlanmıştır (28,29). Bu nedenle ACE aktivitesinin ölçümü için farklı yöntemler ve reaktifler bulunmaktadır ve ACE I/D'ye özgü referans aralıkları yerine tek bir referans aralığının kullanılması, yorumlama doğruluğunu azaltabilir (29-32). Sonuç olarak, çalışmalar arasında referans aralıkları farklılık göstermekte olup bu test için tam bir standardizasyon sağlanamamıştır (17,29). Bu nedenle her laboratuvarın serum ACE aktivitesi için kendi referans aralıklarını belirlemesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, bakteriyel ve viral pnömoni ayrımı için kan ve/veya balgam kültürleri ile solunum yolu viral PZR paneli kullanılmamıştır; çünkü bu tanısal testler ayaktan hastalar için gerekli değildir ve tanılar pediyatri uzmanı tarafından klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konulmuştur. Ayrıca anjiyotensin II, ACE proteini veya prokalsitonin gibi diğer önemli biyobelirteçler çalışmaya dahil edilmemiştir. İkinci olarak, veriler yalnızca hastaneye başvuru anında alınan örneklerle sınırlı olup ayırıcı tanıya odaklanılmıştır; hastalığın klinik seyri ve prognozu değerlendirilmemiştir. Tedavi sonrası serum ACE aktivitesi, WBC, NEU sayısı ve CRP düzeylerine ait takip ölçümleri de pediyatrik hastalarda örnek kısıtlılığı nedeniyle yapılamamıştır. Üçüncü olarak, katılımcılarda serum ACE aktivitesini etkileyebilecek ACE genindeki insersiyon/delesyon polimorfizmi açısından genotiplendirme yapılmamıştır. Son olarak, katılımcıların ortanca yaşı iki yıl olup bu durum bulgularımızın daha büyük çocuklara genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Farklı gelişim dönemlerini kapsayan daha geniş pediyatrik yaş gruplarında yapılacak çalışmalar, bulgularımızın doğrulanması açısından gereklidir.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız pnömonili pediyatrik hastalarda serum ACE aktivitesini değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biri olması açısından dikkat çekicidir. Serum ACE aktivitesi pnömoni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş olsa da, bakteriyel ve viral pnömoniyi ayırt etmede yeterli olmamıştır. Ayrıca serum ACE aktivitesinin erişkin değerlerinden farklılık göstermesi ve kullanılan yöntem ile yaş gruplarına göre değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle, her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesi gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 778/2021, Tarih: 20.10.2021)

Hakem Değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - RÜS, ST, MAT; Tasarım - EÖ, RÜS, MAT; Denetleme - EÖ, MAT, MŞ; Kaynaklar - EÖ, ST, GYÇ; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - RÜS, GYÇ; Analiz ve/veya işlemesi - GYÇ, ST, MŞ; Literatür taraması - GYÇ, MAT; Yazıyı yazan - GYÇ, ST, MŞ; Eleştirel inceleme - GYÇ, ST, MŞ.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. *Johnson AR, Schulz WW, Noguiera LA, Erdös EG. Kinins and angiotensins. Angiotensin I converting enzyme (kininase II) in endothelial cells cultured from human pulmonary arteries and veins. Clin Exp Hypertens (1978) 1980;2(3-4):659-74. https://doi.org/10.3109/10641968009037135*
2. *Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 Infection and circulating ACE2 levels: Protective role in women and children. Front Pediatr 2020;8:206. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00206*
3. *Baudin B. New aspects on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease. Clin Chem Lab Med 2002;40. https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.042*
4. *Le Saux N, Robinson JL. Uncomplicated pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. Paediatr Child Health 2015;20:441-5. https://doi.org/10.1093/pch/20.8.441*
5. *Klugman KP, Chien YW, Madhi SA. Pneumococcal pneumonia and influenza: A deadly combination. Vaccine 2009;27:C9-14. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.007*
6. *Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. Paediatr Respir Rev 2006;7:145-51. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.03.011*
7. *Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax 2011;66:ii1-23. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598*
8. *Henry BM, Benoit JL, Rose J, de Oliveira MHS, Lippi G, Benoit SW. Serum ACE activity and plasma ACE concentration in patients with SARS-CoV-2 infection. Scand J Clin Lab Invest 2021;81(4):272-5. https://doi.org/10.1080/00365513.2021.1926536*
9. *Meijvis SCA, Cornips MCA, Endeman H, Ruven HJT, Jan Danser AH, Biesma DH, et al. Prognostic value of serum angiotensin-converting enzyme activity for outcome of community-acquired pneumonia. Clin Chem Lab Med 2011;49:1525-32. https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.626*
10. *Chebbi D, Marzouk S, Snoussi M, Jallouli M, Gouiaa N, Boudawara T, et al. Retrospective study of elderly onset sarcoidosis in Tunisian patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2021;38:e2021016.*

11. *Gerard L, Lecocq M, Bouzin C, Hoton D, Schmit G, Pereira JP, et al. Increased angiotensin-converting enzyme 2 and loss of alveolar type II cells in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2021;204:1024-34. https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4461OC*
12. *Kerttula Y, Weber TH. Serum angiotensin converting enzyme in pneumonias. J Clin Pathol 1986;39:1250-3. https://doi.org/10.1136/jcp.39.11.1250*
13. *Community Acquired Pneumonia Guideline Team. Evidence-based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age. Guideline 14 (Internet). Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2005, page 1-16. Available from: https://www.hoihohaptphcm.org/index.php?option=com_attachments&task=download&id=112 (Accessed date: 2024 Jun 28).*
14. *World Health Organization. Pneumonia Vaccine Trial Investigators', Group and World Health Organization. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children / World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group (Internet). WHO/V&B/01.35. World Health Organization; 2001. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/66956 (Accessed date: 2024 Jun 28).*
15. *Turkish Thoracic Society. Consensus Report on the Diagnosis and Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children, 2023. Turkish Thoracic Society Publications; Ankara, 2023. Available from: https://www.toraks.org.tr*
16. *Culjak M, Nikolac N, Simundic AM. Short-term storage stability of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity. Clin Chim Acta 2015;446:261-2. https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.001*
17. *Bénéteau-Burnat B, Baudin B. Angiotensin-converting enzyme: Clinical applications and laboratory investigations on serum and other biological fluids. Crit Rev Clin Lab Sci 1991;28:337-56. https://doi.org/10.3109/10408369109106868*
18. *Szabó AÁ, Enyedi EE, Altorjay IT, Hajnal P, Pintér TB, Mányiné IS, et al. Get reliable laboratory findings - how to recognize the deceptive effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the laboratory diagnostics of sarcoidosis? Clin Chem Lab Med 2024;62:1393-401. https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1288*
19. *Abouzeid H, Alkholy UM, Abdou MA, Morsy SM, Abdelrahman HM, Sherif AM, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in Egyptian children with CAP: A case-control study. Pediatr Pulmonol 2017;52:1592-8. https://doi.org/10.1002/ppul.23886*
20. *Al'tshuler BI, Roïtman AP, Dolgov VV, Iarovaia GA, Neshkova EA, Fedorova TA. The change in the activity of angiotensin converting enzyme in patients with pneumonia and chronic obstructive pulmonary diseases. Klin Lab Diagn 2002;(1):10-5.*
21. *van de Garde EMW, Endeman H, Deneer VHM, Biesma DH, Ruven HJT, van Velzen-Blad H, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D corrected serum ACE activity and severity assessment of community-acquired pneumonia. Clin Chem Lab Med 2007;45:1326-31. https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.268*
22. *Landazuri P, Granobles C, Loango N. Gender differences in serum angiotensin-converting enzyme activity and blood pressure in children: an observational study. Arq Bras Cardiol 2008;91:352-7. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001800005*
23. *Rodriguez GE, Shin BC, Abernathy RS, Kendig EL. Serum angiotensin-converting enzyme activity in normal children and in those with sarcoidosis. J Pediatr 1981;99:68-72. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80959-6*
24. *Bénéteau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. Clin Chem 1990;36:344-6. https://doi.org/10.1093/clinchem/36.2.344*
25. *Avanoglu Guler A, Tombul N, Aysert Yıldız P, Özger HS, Hızel K, Gulbahar O, et al. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease. Scand J Clin Lab Invest 2021;81:160-5. https://doi.org/10.1080/00365513.2021.1871641*
26. *Henry BM, Benoit JL, Rose J, de Oliveira MHS, Lippi G, Benoit SW. Serum ACE activity and plasma ACE concentration in patients with SARS-CoV-2 infection. Scand J Clin Lab Invest 2021;81:272-5. https://doi.org/10.1080/00365513.2021.1926536*
27. *Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: Protective role in women and children. Front Pediatr 2020;8:206. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00206*
28. *Muller BR. Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. Ann Clin Biochem 2002;39:436-43. https://doi.org/10.1258/000456302320314449*
29. *Biller H, Zissel G, Ruprecht B, Nauck M, Busse Grawitz A, Muller-Quernheim J. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. Eur Respir J 2006;28:1085-91. https://doi.org/10.1183/09031936.00050106*
30. *Kruit A, Grutters JC, Gerritsen WBM, Kos S, Wodzig WKWH, van den Bosch JMM, et al. ACE I/D-corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis. Respir Med 2007;101:510-5. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.06.025*
31. *Csongrádi A, Enyedi A, Takács I, Végh T, Mányiné IS, Pólik Z, et al. Optimized angiotensin-converting enzyme activity assay for the accurate diagnosis of sarcoidosis. Clin Chem Lab Med 2018;56:1117-25. https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0837*
32. *Nissen PH, Campbell NB, Højskov CS, Fløe A, Hoffmann HJ, Hilberg O, et al. Development of a high-resolution melting genotyping assay for the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and establishment of genotype-specific reference intervals in a Danish population. Ann Clin Biochem 2015;52:105-12. https://doi.org/10.1177/0004563214529261*