

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

YAŞLI PNÖMONİLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ İLE
İNFLAMATUAR ADİPOKİNLERİN İLİŞKİSİ

AYBÜKE SİNEM ŞENSOY

DANIŞMAN
PROF. DR. İ. MURAT BOLAYIRLI

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

Bu çalışma 08.03.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyokimya Anabilim Dalı,
Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. İbrahim Murat Bolayır
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Hafize UZUN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Ahmet BELCE
Biruni Üniversitesi
Tıp Fakültesi



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

"Ad Soyadı" (İmza)

Aybike Sinem ŞENSOY
Kulu

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçimi ve çalışmaların yürütülmesi için her zaman bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum, danışmanlığı tez ile sınırlı olmayan değerli hocam; Prof. Dr. İ. Murat BOLAYIRLI' ya

Yüksek lisans eğitimim süresince her zaman hoşgörülü olan, imkân ve yardımlarını esirgemeyen, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hafize UZUN'a,

Tez çalışmamda bana hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, ayrıca çalışkanlığı, profesyonelliği ve disiplini ile kendime örnek aldığım, Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU'na

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli tüm akademisyenleri ile emekli hocalarına,

Vaka toplamamda büyük emekleri ve destekleri olan, destekleri sadece tezimle sınırlı olmayan, tezimde yer aldıkları için kendimi her zaman şanslı hissettiğim değerli yardımcı araştırmacılarım Doç. Dr. Mahir Cengiz ve Doç. Dr. Serap Şahin Yavuzer'e

Prof. Dr. Alper Döventaş, Doç. Dr. Hakan Yavuzer, Doç. Dr. Ersan Atahan'a

Hiç çekinmeden akıl danışabildiğim; samimiyeti ve içtenliği için değerli hocamız Prof. Dr. Özlem Balcı Ekmekçi'ye

Yüksek lisans eğitimim süresince, arkadaşlıklarını ve desteklerini esirgemeyen tüm yüksek lisans ve doktora öğrencilerine

Maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen annem Ümit; babam Selahattin ve abim Tuğkan KÜÇÜKÇOLAK 'a

Her zaman her konuda destek aldığım, hayatımı kolaylaştıran değerli eşim, Tarık ŞENSOY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 49581

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİ
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pnömoni	3
2.1.1. Tanı	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Klinik ve laboratuvar Bulgular	4
2.1.4. Sınıflandırma.....	4
2.1.5. Toplumsal Kökenli Pnömoniler	5
2.1.6. Yaşlılarda Toplum Kökenli Pnömoni	7
2.1.7. Risk sınıflandırılması	8
2.1.8. Pnömonilerde Tedavi Yaklaşımı.....	12
2.1.9. Pnömonilerden Korunmada Aşılamanın Yeri.....	14
2.2. Vitamin D.....	15
2.2.1. Vitamin D'nin sentezi, metabolizması ve etki mekanizması.....	16
2.2.2. Vitamin D ve İmmün Sistem	17
2.2.3. Vitamin D ve Pnömoni	18
2.3. Prokalsitonin	18
2.4. Adipoz Doku ve İnflamasyon	21
2.4.1. Visfatin.....	21
2.4.2. Adiponektin.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27

3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması	27
3.2. Dışlama kriterleri	27
3.3. Örneklerin alınması ve araştırılan parametreler	27
3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler	28
3.5. Yöntemler	28
3.5.1. Serum Visfatin Düzeylerinin Ölçülmesi;	29
3.5.2. Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçülmesi	30
3.5.3. Serum Prokalsitonin Düzeylerinin Ölçülmesi	32
3.5.4. Serum Vitamin D Düzeylerinin Ölçülmesi	34
3.5.5. Serum CRP Düzeylerinin Ölçülmesi	35
3.6. İstatistik Hesaplamalar	35
4. BULGULAR	36
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	36
4.2. Yaş gruplarına göre karşılaştırılması	39
4.3. Korelasyon değerleri :	41
5. TARTIŞMA	50
KAYNAKLAR	56
HAM VERİLER	65
İNTİHAL RAPORU	69
ETİK KURUL KARARI	71
ÖZGEÇMİŞ	72

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Pnömonilerin Sınıflandırılması. (17)	5
Tablo 2-2 Toplumsal Kökenli Pnömonilerin Başlıca Etkenleri ve Kolaylaştırıcı İnfeksiyon Riskini Artıran Faktörler (17).	7
Tablo 2-3 Pnömoni Şiddeti İndeksi (PSI: Pneumonia Severity Index) (7).....	9
Tablo 2-4 CURB-65 skorlaması (7).....	10
Tablo 2-5 APACHE II Skoru.....	11
Tablo 2-6 Toplumda gelişen pnömonilerde Empirik Tedavi (18).....	14
Tablo 4-1 Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin cinsiyet dağılımı	36
Tablo 4-2 Gruplar arası bel çevresi, VKİ ve yaş arasındaki ilişki	37
Tablo 4-3 Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri.....	37
Tablo 4-4 Hasta ve kontrol gruplarının CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin ve visfatin değerleri	38
Tablo 4-5 Genç hasta ve sağlıklı grupların CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4-6 Yaşlı hasta ve sağlıklı gruplarının CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4-7 Genç ve yaşlı sağlıklı grupların CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4-8 Genç ve yaşlı hasta bireylerin CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4-9 Tüm gruplara ait CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin ve visfatin değerleri için ROC analizi sonuçları.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Aktif D Vitamini Oluşumu.....	17
Şekil 2-2 Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü	19
Şekil 2-3 Çeşitli hastalıklarda serum PCT düzeyleri	19
Şekil 2-4 Adiponektinin anti-inflamatuvar özellikleri.....	26
Şekil 3-1 Visfatin standart eğrisi.	30
Şekil 3-2 Adiponektin standart eğrisi	32
Şekil 3-3 Prokalsitonin standart eğrisi	34
Şekil 4-1 Gruplar arası 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması	43
Şekil 4-2 Gruplar arası Prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması	44
Şekil 4-3 Gruplar Arası Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	45
Şekil 4-4 Gruplar Arası Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması	46
Şekil 4-5 Gruplar Arası CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47
Şekil 4-6 Gruplar Arası Lökosit düzeylerinin karşılaştırılması	48
Şekil 4-7 Tüm gruplara ait CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin ve visfatin değerleri için ROC eğrisi	49

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

Acrp30: Adipoz kompleman ilgili protein 30 kDa “Adipose Complement Related Protein Of 30 Kda”

AIDS: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu “Acquired Immune Deficiency Syndrome”

ALP: Alkali fosfataz ‘alkaline phosphatase’

AMPK: Adenozin Monofosfat ile aktive olan Protein Kinaz “AMP-Activated Protein Kinase”

APACHE: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation”

APN: Adiponektin

Asp: Aspartik asid

BUN: Kan Üre Azotu

CRP: C- Reaktif Protein

DVBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

ELISA: Enzim İşaretli İmmün Yöntem “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”

HMW: Yüksek Molekül Ağırlığı

IL-6: İnterlökin 6

IOM: The Institute of Medicine

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LMW: Düşük Moleküler Ağırlığı

MMW: Orta Molekül Ağırlığı

NAMPT: Nikotinamid Fosforibozil Transferaz “Nicotinamide Phosphoribosyl Transferase”

PBEF: Pre-B Hücre Koloni Stimüle Edici Faktör “Pre-B Cell Colony Enhancing Factor”

PCT: Prokalsitonin

PCV: Konjuge Pnökok Aşısı “Pneumococcal Conjugate Vaccine”

PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör

PPV: Polisakkarit Pnökok Aşısı “Polysaccharide Pneumococcal Vaccine”

PSI: Pnömoni Şiddeti İndeksi

PTH: Paratiroid Hormon

ROC: Receiver Operating Characteristic

St- HRP: Steptavidin-horseraddish peroksidaz

TKP: Toplum Kökenli Pnömoni

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör İnhibitör "Tümör Necrosis Factor Alfa"

VDR: Vitamin D Reseptörü

VKİ: Vücut Kütle İndeksi "Body Mass Index"



ÖZET

Şensoy, S. Yaşlı pnömonili hastalarda D vitamini ile adipokinlerin ilişkisi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.2019.

Toplum kökenli pnömoni (TKP) tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık problemidir. Çalışmamızda, yaşlı ve genç TKP olgularında adipoz dokudan salgılanan adipositokinlerden adiponektin ve visfatinin serum düzeyleri ile serum vitamin D ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Dahiliye, Geriatri ve Göğüs Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran genç ve yaşlı TKP olguları ve bunlara yaşça uygun kontrol grupları dahil edildi. Çalışma grupları dağılımı; pnömonili yaşlı hasta grubu (n:43), pnömonili genç hasta grubu (n:49), yaşlı kontrol grubu (n:42) ve genç kontrol grubu (n:41) şeklindedir. Serum adiponektin, visfatin ve prokalsitonin düzeyleri enzim immünassay (ELISA) yöntemiyle, vitamin D kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; TKP'li olgularda CRP ($p<0.0001$), prokalsitonin ($p=0.004$) ve visfatin ($p=0.012$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum 25(OH) vitamin D ($p=0.002$) ve adiponektin ($p<0.0001$) düzeyleri ise TKP'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Pnömonili genç hasta grubu ve genç kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; serum CRP, prokalsitonin ve visfatin düzeyleri anlamlı olarak yüksek (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.028$, $p=0.047$), serum 25(OH) vitamin D ve adiponektin düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.019$ ve $p=0.004$). Pnömonili yaşlı hasta grubu, yaşlı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise; serum CRP ve visfatin düzeyleri anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$ ve $p=0.045$), serum 25(OH) vitamin D ve adiponektin düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.047$ ve $p<0.001$). Çalışmamızda, aynı zamanda, kontrol grubunun da vitamin D düzeylerinin (ortalama: 20.70 ± 15.37) düşük olması toplumumuzdaki genel vitamin D düşüklüğünü destekler niteliktedir. Adiponektin, visfatin ve vitamin D düzeylerinin de TKP ile ilişkili olabileceği görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Toplum kökenli pnömoni, vitamin D, prokalsitonin, visfatin, adiponektin.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 49581

ABSTRACT

Şensoy, S. Relationship Between Vitamin D and Adipokines in Elderly Pneumonia Patients. Istanbul University- Cerrahpaşa, Graduate Education Institute, Department of Medical Biochemistry, Master Thesis. İstanbul.2019.

CAP (community-acquired pneumonia) is an increasingly common health problem in the world. In this study, we aimed to investigate the relationship between serum adiponectin and visfatin levels and serum vitamin D, procalcitonin levels in elderly and young CAP patients who admitted to Cerrahpaşa Medicine Faculty Department of General Internal Medicine, Geriatrics and Chest Diseases to Polyclinic. The elderly CAP patients (n=43), young CAP patients (n=49), elderly control group (n=42), young control group (n=41) were included to our study. Serum adiponectin, visfatin and procalcitonin levels were measured by ELISA, vitamin D by chemiluminescence and C- reactive protein (CRP) by immuno-turbidimetric methods

In our study, when the patient and control group were compared; CRP ($p<0.0001$), procalcitonin ($p=0.004$) and visfatin ($p=0.012$) were significantly higher in patients with CAP than control group. 25 (OH) D ($p=0.002$) and adiponectin ($p<0.0001$) were significantly lower in patients with CAP than control group. Young patients with CAP had significantly higher serum CRP, procalcitonin and visfatin levels ($p<0.001$, $p=0.028$, $p=0.047$), and significantly lower serum 25(OH) vitamin D ve adiponectin levels ($p=0.019$, $p=0.004$) than young control group. Elderly patients with CAP had significantly higher serum CRP and visfatin levels ($p<0.001$, $p=0.045$), and significantly lower serum 25(OH) vitamin D ve adiponectin levels ($p=0.047$, $p<0.001$) than elderly control group. In our study, we think that visfatin, procalcitonin and vitamin D levels may be related with CAP. The low levels of vitamin D levels (mean 20.70 ± 15.37) in the control group also supported the general decrease in vitamin D in our population.

Key Words: Community-acquired pneumonia, vitamin D, procalcitonin, visfatin, adiponectin,

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 49581

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni; konak savunmasının yetersiz kalması ve bunun sonucunda farklı patojen mikroorganizmaların alt solunum yollarına yayılması ile ortaya çıkan bir akciğer inflamatuvar durumudur (1). Toplum kökenli pnömoni (TKP) bilinen herhangi bir immün yetmezliği olmayan kişilerde, toplumdan edinilmiş patojenlere bağlı olarak gelişen pnömoni tipidir (2).

Yaşlı hastalarda TKP genç hastalara göre daha şiddetli olabilir ve tedavi geciktiğinde kötü prognoz ile sonuçlanabilir. Fiziksel muayene yaşlılarda gençlere göre daha az güvenilirdir. TKP tanısı için belirti ve semptomlara dayanan birkaç tahmin modeli bulunmasına rağmen, hiçbiri yaşlı hastalar için spesifik olarak geliştirilmemiş veya doğrulanmamıştır (3). Dolayısıyla pnömoni tanısında muayene bulgularının yanında bazı belirteçler önemlidir.

D vitamininin infeksiyon savunma ve bağışıklık sistemi üzerinde rolü olduğu bildirilmiştir (4-5). Düşük serum 25 (OH) D konsantrasyonunun pnömoni için sigara kadar önemli bir risk faktörü olabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır (6). Şüphesiz ki bağışıklık sisteminin regülasyonunda merkezi rolü vardır ve çeşitli solunum rahatsızlıkları (astım, tüberküloz, solunum yolları infeksiyonu) ile ilişkisi bilinen bir ilişkidir.

Adipositokinler, adipoz dokudan salgılanan sitokin özelliğindeki moleküllerdir ve adını buradan almıştır. Adipositokinler; akut ve kronik inflamatuvar süreçlerde, aralarında pnömonide yer aldığı otoimmün hastalıkların patogenezinde görev almaktadır (7). Adiponektin pro-inflamatuvar sitokinleri (IL-6, ve nükleer faktör-KB, TNF- α) inhibe eden baskın anti-inflamatuvar adipokindir ve anti-inflamatuvar sitokinleri indükler. Primer amino asit dizisine bakıldığında adiponektinin, kompleman protein ailesinin bir üyesi olan C1q'a benzerlik içerdiği ve ayrıca globüler kısmının X-ışını kristalografisi incelenmesi sonucunda TNF- α ile güçlü bir yapısal benzerlik gösterdiği ortaya konulmuştur (8). Adiponektinin bu yapısal özellikleri, immün sistemde rol aldığını göstermektedir. Visfatin monositlerde T hücrelerinin aktivitesinde rol alan moleküllerin ve kemotaktik moleküllerin salınımını artırır(9). Visfatin ayrıca nötrofillerden de salgılanarak inflamasyon uyarısının meydana gelmesinde rol alır ve hücrenin apoptozisini baskılayarak ömrünü uzatır (10).

Yaptığımız araştırmada yaşlı ve genç popülasyonda yeni tanı almış pnömoni hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda serum adiponektin, visfatin, prokalsitonin ve 25(OH) D düzeyleri ölçülerek, bu parametrelerin aralarındaki ilişkiler ve pnömoni patogenezinin değerlendirilmesindeki rolleri araştırılmıştır. Literatürde yaşlı populusyonda bu parametreleri birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömoni

2.1.1. Tanı

Günümüzde pnömoni (zatürre) olarak bilinen solunum hastalığı M.Ö. 4.yy da Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Pnömoni, eski Yunanca πνεῖν "nefes almak, solumak" fiilinden türetilmiştir (11-12).

Pnömoni akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen, klinik ve radyolojik konsolidasyon bulgularıyla karakterize olan akut bir inflamasyondur. Şiddetli pnömonilerde epitel nekrozu da görülebilir (13-14).

Bu inflamasyon; radyasyon gibi fiziksel ve kemoterapötik ajanlarla tedavi sırasında kullanılan ilaçlar gibi kimyasal nedenlerin de aralarında olduğu infeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelebilmektedir. En sık enfeksiyöz (virüs, bakteri, mantar, parazit gibi) nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Pnömoni bu patolojilerin sonucunda gelişen, ateş, solunum sistemine ait belirtiler ve fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulgularının parankimal tutulumunu gösterdiği klinik bir tablodur (12).

2.1.2. Etiyoloji

- Yaşlılık
- Pulmoner hastalık öyküsü
- Sigara kullanım öyküsü
- Yakında geçirilmiş viral infeksiyon
- Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kronik fronküloz
- Alkolizm, epilepsi, diş operasyonu
- İntravenöz ilaç kullanımı
- Malignite, lenfoproliferatif hastalık, multipl miyelom, nefrotik sendrom, aspleni, konjenital immünoglobülin yetersizliği
- Hayvan, kuş ve çevresel etkenlerin yoğun olduğu yörelere seyahat öyküsü

- Kontamine havalandırma sistemlerine maruziyet, uçak seyahatine bağlı solunum mukozasında dehidratasyon
- Gereksiz ve fazla antibiyotik kullanımı.

2.1.3. Klinik ve laboratuvar Bulgular

Pnömonili hastalarda öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma, plöretik göğüs ağrısı gibi çeşitli semptomlar çok sık gözlenebilir de bilinçte değişiklik, gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma vb.) gibi solunumla ilgili olmayan semptomlar da özellikle yaşlı hastalarda görülebilir. Hatta bu semptomlar daha baskın olabilir. Hastaların fiziksel muayenesinde sıklıkla yüksek ateş veya hipotermi, titreme ve konfüzyon gibi belirtiler gözlenir. Dinleme bulguları olarak göğüs hışırtısı ve azalmış solunum sesleri bulunabilir. Laboratuvar testlerindeki değişiklikler; lökositler, nötrofil ve C-reaktif protein (CRP)'de artış, hiponatremi ve koagülasyon bozuklukları ile kendini gösterir (15). Hasta öyküsünden elde edilen bilgiler ve fiziksel muayene doğru tanı elde etmek için yeterli değildir. Düzgün bir tanı için akciğer grafisinde infiltrasyonun tanımlanması gerekir. İnfiltrasyonun varlığı tanıyı doğrular ama belirli bir etiyolojik ajan tahmin edemez (16).

2.1.4. Sınıflandırma

Anatomik lokalizasyona göre pnömoniler üç gruba ayrılırlar. Bir veya daha çok lob etkilenirse lobar pnömoni denir. “*Streptococcus pneumoniae*” pnömonisi örnek verilebilir. Akciğerin iletilici hava yolları ve çevre parankiminin inflamasyonu, lobüler pnömoni olarak bilinir ve “*staphylococcus aureus*” pnömonisi iyi bir örnektir. Diğer bir grup interstisyel mesafeyi etkileyen pnömoniler olup, interstisyel pnömoni olarak bilinirler ve viral pnömoniler bu grupta incelenirler. Etiyolojik nedenlerine göre pnömoniler; bakteriyel, viral, fungal ve paraziter olarak sınıflandırılabilirler. Klinik belirtilerine göre; üşüme, titreme, ateş, öksürük, balgam, radyolojik konsolidasyon gölgeleri izleniyorsa tipik pnömoniden ve bu semptomların çoğunun olmayıp sadece kuru öksürük, değişik radyolojik görünümünün olduğu durumlarda ise atipik pnömonilerden bahsedilir. Solunum yolu virusları, “*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydoiphila. Pneumoniae*, *Clamydophila Psittaci* ve *Coxiella. Burnetii*” atipik pnömoni şeklinde görülürler. Son yıllarda daha sık kullanılan ve pnömonileri değerlendirilmede, tedavinin oluşturulmasında daha pratik sonuçlar veren farklı bir

sınıflandırma tercih edilmektedir. Bu sınıflandırma; toplumsal kökenli pnömoniler, hastane kökenli pnömoniler, immünsüprese hastalarda görülen pnömonilerdir (14).

Tablo 2-1 Pnömonilerin Sınıflandırılması. (17)

Anatomik yerleşimlerine göre	Etyolojilerine göre	
<ul style="list-style-type: none"> • Nonsegmental alveoler (lober) pnömoni • Bronkopnömoni (lobuler pnömoni) • İnterstisyel pnömoni 	İnfeksiyöz	Non-infeksiyöz
	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel • Viral • Paraziter • Fungal • Mikobakteriyel 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiziksel • Kimyasal • İmmünolojik
Klinik tabloya göre		
<ul style="list-style-type: none"> • Tipik pnömoni • Atipik pnömoni 		
Ampirik tedavi yaklaşımına göre	Diğerleri	
<ul style="list-style-type: none"> • Toplumsal kökenli pnömoniler • Hastanede gelişen pnömoniler (Sağlık bakımıyla ve ventilatör ilişkili pnömomi) • İmmunitesi baskılanmış hastalarda gelişen pnömoniler 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirasyon pnömonisi • Yaşlılarda gelişen pnömoniler 	

2.1.5. Toplumsal Kökenli Pnömoniler

2.1.5.1. Tanı

Bilinen bir immün yetmezliği olmayan kişinin toplumdan kazandığı pnömoni, toplum kökenli pnömoni (TKP) olarak tanımlanmaktadır (17).

2.1.5.2. Epidemiyoloji

TKP, tüm dünyada artan sağlık kuruluşları ziyaretlerinin, sağlık harcamalarının, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Avrupa ülkelerinde yıllık insidansı %0.5-1.1 olarak bildirilmekte olup, yaşlanma süreci ile insidansı da artmaktadır. Finlandiya’da her 1000 kişide yıllık TKP insidansına bakıldığında, 16-59 yaş grubunda 6, 60-74 yaş grubunda 20, 75 ve üstü yaş grubunda ise 34 olarak bildirilmiştir (18-19).

TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkinlik Projesi'nin sonuç raporuna göre; pnömoniler, son iki ay içerisinde tanısı konulan ilk 20 akut ve kronik hastalık arasında %1.15 görülme sıklığı ile 15. sıradadır (20).

İlk basamak sağlık kuruluşlarına başvuru nedenlerini inceleyen farklı bir çalışmanın sonuçlarında da, olguların %2.8'sini alt solunum yolu, %22.9'unu da üst solunum yolu infeksiyonlarının oluşturduğu bildirilmiştir (21). Yine Sağlık Bakanlığı 2004 yılı sağlık istatistiklerine bakıldığında, pnömoni hastalarının tüm hastane yatışları içinde %1.9'unu oluşturduğu görülmektedir (22). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda yaklaşık 4 milyon kişinin TKP tanısı aldığı ve bunların yaklaşık 600.000'nin hastane koşullarında tedavi gerektirdiği düşünülmektedir (23). Günümüzde antibiyotiklerin yaygın ve uygun kullanımı ve etkin bağışıklama stratejileri sayesinde infeksiyon hastalıklarından ölümler azalırken, TKP'ye bağlı morbidite ve mortalite oranları yüksek seyretmeye devam etmektedir. İngiltere ve ABD'de pnömoniler ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer alırken, infeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise 1. sırada bulunmaktadır (24). Ülkemizde alt solunum yolu infeksiyonları, ölüm nedenleri arasında %4.2 oranı ile 5. sırada yer almaktadır (20). Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılı istatistiklerine bakıldığında, bir yıllık dönemde hastanede gerçekleşen ölümlerin %1.8'ine pnömonilerin neden olduğu ve yine tüm pnömonilerin %1.5 kadarının fatal seyrettiği gözlemlenmiştir (22).

Tablo 2-2 Toplumsal Kökenli Pnömonilerin Başlıca Etkenleri ve Kolaylaştırıcı İnfeksiyon Riskini Artıran Faktörler (17).

<p>Gram-negatif enterik bakteriler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakımevinde yaşama • Eşlik eden kardiyopulmoner hastalık • Birden fazla eşlik eden hastalık • Yakın geçmişte antibiyotik kullanımı 	<p>Pseudomonas aeruginosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibroz, ağır KOAH) • Kortikosteroid tedavisi (prednizon >10 mg /gün) • Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (son bir ayda 7 günden daha uzun) • Malnütrisyon
<p>Anaerob bakteriler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periodontal hastalık, kötü ağız hijyeni • Aspirasyon olasılığı • IV madde bağımlılığı • Tıkayıcı bronş patolojileri 	<p>Haemophilus influenzae</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigara kullanımı öyküsü • KOAH
<p>Staphylococcus aureus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakımevinde yaşama • Yakın zamanda grip geçirmiş olma • IV madde bağımlılığı 	<p>Legionella pneumophila</p> <ul style="list-style-type: none"> • İleri yaş, malignite, KOAH, kortikosteroid tedavisi • Sigara kullanımı öyküsü • Yakın zamanda konaklamalı seyahat, otel, ofis ortamında kalma • Ev su tesisatında değişiklik

2.1.6. Yaşlılarda Toplum Kökenli Pnömoni

TKP, yaşlılarda giderek artan bir sağlık sorunudur. Yaşlanmaya bağlı komorbidite, beslenme durumu, yutkunma fonksiyonunda bozukluk gibi birçok faktör yaşlı popülasyonda TKP insidansındaki artış ile ilişkilendirilir (25). Ayrıca, TKP’li hastalarda mortalite artan yaşla birlikte önemli ölçüde artar. “*Streptococcus pneumoniae*”, hala yaşlılar arasında en yaygın patojendir. Ancak, ilaca dirençli mikroorganizmalar ve aspirasyon pnömonisi de TKP’ye neden olabilir (26). 65 yaş ve üstü kişilerde TKP’nin hastaneye yatış nedenleri arasında üçüncü olduğu ve bu yaş grubundaki hastaneye yatan hastaların yaklaşık %50’sinde TKP olduğu bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda TKP riskinin artışı çeşitli faktörlere bağlıdır. Hastanede yatan 4534 TKP’li hastada yapılan prospektif kohort bir çalışmada son 17 yılda (1995-2012)

hastaneye yatan 80 yaş ve üstü hasta sayısında önemli ölçüde artış olduğunu göstermiştir (27). Komorbiditesi olmayan sağlıklı yaşlılarda bile bağışıklık ve akciğer fonksiyonu bozulabilir. İnsan ve hayvan modellerinde pulmoner konak savunması üzerinde mekanik bariyerler, fagositik aktivite, humoral ve T hücre immünite gibi yaşa bağlı etkiler gösterilmiştir. Benzer şekilde yaşlanma ile birlikte özellikle, periferik antijene özgü T ve B-hücre fonksiyonunda bir azalma gibi bağışıklık sistemi değişiklikleri gözlenir. Sonuç olarak, doğal killer hücrelerin, makrofajların ve nötrofillerin fonksiyonu da yaşlı bireylerde azalır (26).

Pnömoni yaşlı popülasyonda tipik bulgularla karşımıza çıkmayabilir. Hastalar primer olarak solunumsal semptomlarla değil, günlük fonksiyonlarda azalma, konfüzyon, halsizlik, altta yatan KOAH, renal yetmezlik ve hiponatremi gibi metabolik anormalliklerin ortaya çıkması şeklinde kendini gösterebilir. Yapılan bir çalışmada öksürük, ateş ve nefes darlığı bulgularından birine sahip olan hasta oranı %56 olarak saptanmıştır (28).

2.1.7. Risk sınıflandırılması

Risk sınıflandırılması; TKP'nin klinik yönetimine, ampirik antibiyotik tedavi seçimine, ayrıca hastalarda ayaktan bakım, hastaneye yatış ve yoğun bakıma kabulde en uygun düzenlemeye destek için yapılmıştır (15). Bu kapsamda Fine ve arkadaşları 1997 yılında Pnömoni Şiddeti İndeksi (PSI) kavramını geliştirdi (27). PSI indeksi gereksiz ve uzun süreli hastane yatışlarının önüne geçmeyi amaçlayan, yaygın kullanılan bir skorlama sistemidir (Tablo 2-3). Ancak ikinci ya da üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında uygulanabilecek çok sayıda laboratuvar ölçümünü gerektirmektedir. Klinikte kullanımında güçlükler yaşanabilir (16).

Tablo 2-3 Pnömoni Şiddeti İndeksi (PSI: Pneumonia Severity Index) (7).

Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
Yaş		Laboratuvar bulguları	
Erkek	Yıl	Kan üre azotu ≥ 30 mg/dl	20
Kadın	Yıl-10	Sodyum ≤ 130 mmol/L	20
Huzurevinde kalmak	10	Glukoz ≥ 250 mg/dl	10
Komorbidite		Hematokrit < 30	10
Tümör varlığı	30	Akciğer radyografisi	
Karaciğer hastalığı	20	Plevral efüzyon	10
Konjestif Kalp Yetmezliği	10		
Kardiyovasküler – Serebrovasküler Hastalıklar	10		
Böbrek hastalığı	10		
Vital bulgular		Oksijenasyon	
Mental bozukluk	20	Arter pH < 7.35	30
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	20	PaO ₂ < 60 mmHg	10
Sistolik arter basıncı ≤ 90 mmHg	20	SaO ₂ < 90	10
Isı ≤ 35 °C veya ≥ 40 °C	15		
Kalp hızı ≥ 125 dk	10		

İngiliz Toraks Derneği tarafından 2003 yılında prognostik puanı belirlemek için daha sık kullanılan ve daha kolay olan CURB-65 skorlaması önerilmiştir. (Tablo 2-4) (8).

Tablo 2-4 CURB-65 skorlaması (7).

Konfüzyon	
Üre	>42,8 mg/dL
Solunum sayısı	≥30/dk.
Kan basıncı	sistolik<90 mmHg veya diyastolik≤60 mmHg
Yaş	≥65
Her bir ölçütün varlığı bir puan olarak hesaplanır. (Kan üre azotu ölçülüyorsa >20 mg/dl [7 mmol/l])	

RİSK SINIFI (total puan)	TEDAVİ YERİ
I. <50	Ayaktan tedavi
II. (51-70)	Ayaktan tedavi
III. (71-90)	Ayaktan tedavi veya kısa süreli yatış
IV. (91-130)	Yatış (yoğun bakım olabilir)
V. (>130)	Yatış (muhtemelen yoğun bakım)

Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hem PSI'in hem de CURB-65'in artan yaşla birlikte ayırt etme gücünün azalmış olduğu sonucuna varmışlardır (27).

Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE) skor sistemi yıllardır yoğun bakım için altın standart olmuştur. Kritik hastalarda hastalığın şiddetini değerlendirmek için dünya çapında en sık kullanılan skordur. Hastalığın şiddetini değerlendiren ilk versiyon 34 fizyolojik parametreye bağlıdır. 1981 yılında Knaus tarafından tanımlanmıştır. Bir sonraki versiyonu APACHE II 1985 yılında tanımlanmıştır ve hastane ölüm riskini hesaplamada kullanılmıştır (28).

APACHE II'de fizyolojik ölçümlerin sayısı, çok sık olarak ölçülmeyen laktik asit düzeyi, serum osmolalitesi ve cilt allerji testi gibi parametrelerin çıkarılması ile 34'den 12'ye indirilmiştir. Bu parametrelerin çıkarılması, skorun belirlenmesinde değer kaybına yol açmamıştır. Kan üre azotu (BUN) yerine daha özgül olan serum kreatinin değeri ve serum bikarbonatın yerine arteryal pH kullanılmıştır (24).

APACHE II skoru üç bölümden oluşur, a) 12 akut fizyolojik parametreler b) Hastanın yaşı c) Kronik hastalıklar ve cerrahi işlemler

Hesaplama için kısa bilgisayar programları APACHE II skorunu kullanmayı kolaylaştırır. (28)

Tablo 2-5 APACHE II Skoru

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler				Düşük değerler				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı rektal (c°)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama Arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49.9
Kalp atım sayısı (atım/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı (/dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenasyon F _I O ₂ ≥0.5 ise alveolar Arterial gradient DO ₂ (mmHg) F _I O ₂ ≤0.5 ise PaO ₂ (mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200 > 70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Kreatinin (mg/dL)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit(mm ³ X1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

A. Toplam akut fizyolojik skoru (yukarıdaki 12 parametre puanın toplamı)

B. Yaş puanı (yıl) <44: 0 puan, 44-54: 2 puan, 55-64: 3 puan, 65-74: 5 puan, ≥75: 6 puan

C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünyüpresyon varsa *, a) opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta: 5 puan b) elektif postoperatif hasta: 2 puan

*Organ yetmezliği veya immün supresyon varlığında aşağıdaki kriterlere göre karar verilmektedir.

Hepatik yetmezlik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon verileri, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma epizodları.

Kardiyovasküler yetmezlik: İstirahatte veya minimal aktivitede angina veya kardiyak semptom (NYHA sınıf IV).

Respiratuvar yetmezlik: Merdiven çıkma, ev işlerini yapma gibi egzersizleri kısıtlayan kronik restriktif, obstrüktif hastalık veya kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ağır pulmoner hipertansiyon (>40 mmHg) veya ventilatör bağımlılığı olan hastalar.

Renal yetmezlik: Kronik hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulananlar.

İmmün Supresyon: İmmünyüpresör, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid tedavisi alanlar; lösemi, lenfoma, AIDS gibi infeksiyon rezistansı baskılayacak kadar ilerlemiş hastalığı olanlar.

Toplam Apache II skoru: A+B+C

2.1.8. Pnömonilerde Tedavi Yaklaşımı

TKP'li hastanın değerlendirilmesinde ilk olarak şu soruların yanıtı verilmelidir; Hastaneye yatırılmalı mı ? Yoğun bakım gereksinimi var mı ? Hangi antibiyotiklerle tedaviye başlanmalı ? (30)

Hekimin bu kararı vermesine skora sistemleri yardımcı olur. Son yıllarda güncellenen birçok tedavi rehberi, bu konuda CURB-65 (tablo 2-4) ve PSI (tablo 2-3) indekslerini önermektedir. Her iki indeksin geçerliliği birçok hasta üzerinde denenerek

gösterilmiştir. Fakat, hastaneye yatış kararının klinik bir karar olduğu unutulmamalıdır (18).

2.1.8.1. TKP’de Gruplara Göre Empirik Antibiyotik Tedavisi

Tüm laboratuvar testleri ve invazif/non invazif tanı yöntemlerine rağmen , TKP olgularının yaklaşık yarısında etken belirlenmemektedir. Etmenin belirlenmesi zaman alıcı ve masarflı bir süreçtir. Bu durum ampirik antibiyotik tedavisini başlangıçta uygulanmasını zorunlu hale getirmektedir. Hastanın hangi grupta yer aldığı belirlendikten sonra, ilgili grup için (Tablo 2-6) önerilen empirik tedavi rejimi başlanmalıdır (18). Antibiyotik tedavisi, TKP yönetiminin temel taşıdır, çünkü antimikrobiyallerin uygulanmasındaki gecikme mortalite ile ilişkilidir (31). Hastaneye yatırılan hastalarda ilk sekiz saat içinde uygun antibiyotik tedavisine başlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32).

Hastaların risk faktörlerinin varlığı/yokluğu, vücut ağırlığı parametresine bağlı olarak ait olduğu gruplar belirlenmeli, daha sonra da bu gruplara yönelik (Tablo 2-6) önerilen ampirik tedavi rejimi başlanmalıdır. Bu tedavi rejimlerinin her grup için sık rastlanan sorumlu patojenleri kapsayan, etkin, maliyeti düşük, dar spektrumlu ilaçlar olması hedeflenmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı hem maliyet hem de antibiyotik direnci gelişimi açısından önerilmemektedir. Bu öneriler sadece başlangıç tedavisi için geçerlidir. Etyolojik tanı kesinleştirildiğinde etkene yönelik tedavi düzenlenir (32).

Tablo 2-6 Toplumda gelişen pnömonilerde Empirik Tedavi (18)

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Risk ve ağırlık faktörü yok	Risk faktörü var, Ağırlık faktörü yok	Ağırlık faktörü var a) Risk faktörü yok b) Risk faktörü var	Yoğun bakım ölçütleri var a) <i>Pseudomonas</i> riski yok b) <i>Pseudomonas</i> riski var
Ayaktan Tedavi	Poliklinikte tedavi	Klinikte tedavi	Yoğun bakımda tedavi
Empirik tedavi Penisilin (amoksisilin,prokain penisilin) ya da Makrolid veya Doksisisiklin	Empirik tedavi 2. kuşak sefalosporin veya beta- laktamaz inhibitörlü aminopenisilin ± Makrolid veya Doksisisiklin	Empirik tedavi GRUP IIIa Makrolid veya penisilin GRUP IIIb 2. veya 3. kuşak anti-Pseudomonas olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid veya Doksisisiklin ya da Tek başına yeni fluorokinolon	Empirik tedavi GRUP IVa 3. kuşak anti- <i>Pseudomonas</i> olmayan sefalosporin veya beta- laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da Tek başına yeni fluorokinolon GRUP IVb Anti- <i>Pseudomonas</i> beta-laktam + Siprofloksasin, ofloksasin veya aminoglikozid + Makrolid†

2.1.9. Pnömonilerden Korunmada Aşılamanın Yeri

Son yıllarda yaşlı bireylerde sıklığı giderek artan pnömokok infeksiyonlarına karşı primer korunmada, pnömokok aşılarının kullanımını öneren birçok çalışma vardır.(33,34,35). Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)) kılavuzu yaşlıların (65 yaş ve üstü) pnömokok infeksiyonuna ait risk faktörü olsun ya da olmasın aşılmasını önermektedir (36). Polisakkarid pnömokok aşısı (PPV) ve pnömokokal konjuge aşı (PCV) olmak üzere, iki tip pnömokokal aşı bulunmaktadır: Bu iki tip aşı da inaktive bakteri aşısıdır. 1983 yılında geliştirilen PPV aşısı birden fazla tip pnömokokal bakteri proteini içermektedir.

PPV-23 olarak da adlandırılan bu aşının içerisinde 23 farklı tip pnömokoka ait bakteri proteinleri bulunmaktadır. Bu 23 tip, klinik olarak ağır seyreden (invaziv) pnömokok hastalıklarının yaklaşık %88'ine neden olmaktadır. İki yaş altındaki çocuklarda kullanılmak üzere pnömokokal konjuge aşılar ruhsat almıştır. Bu aşının üç tipi bulunmaktadır. 2000 yılında PCV-7 (PCV) olarak bilinen tipi ruhsatlandırılmıştır. Yedi tip pnömokokal bakteri proteini içeren bir aşıdır. Serotiplendirme yetersizliğinden dolayı 2010 yılında PCV-10 ve PCV-13 aşıları kullanıma girmiştir. 30 Aralık 2011 tarihinde Prevnar13 50 yaş üstü insanlarda pnömokokal pnömoniyi önlemek için kullanım onayı almıştır (37). Pnömokal TKP vakalarının çoğu (%30 ila %78), PCV13 aşısı tarafından kapsanan serotiplerden kaynaklanmıştır. Çocukluk çağı aşılması sonrası PCV13 ile ilişkili pnömoni insidansı azalmıştır (38). Yakın zamanda ≥ 65 yaşlarında erişkinlerde yapılan bir çalışmada PCV13 aşısının invazif olmayan TKP için %45 ila %46 etkinliğe sahipken menenjit hariç invazif pnömokokal hastalıklar için etkinliğinin %75 olduğu gösterilmiştir (39).

2.2. Vitamin D

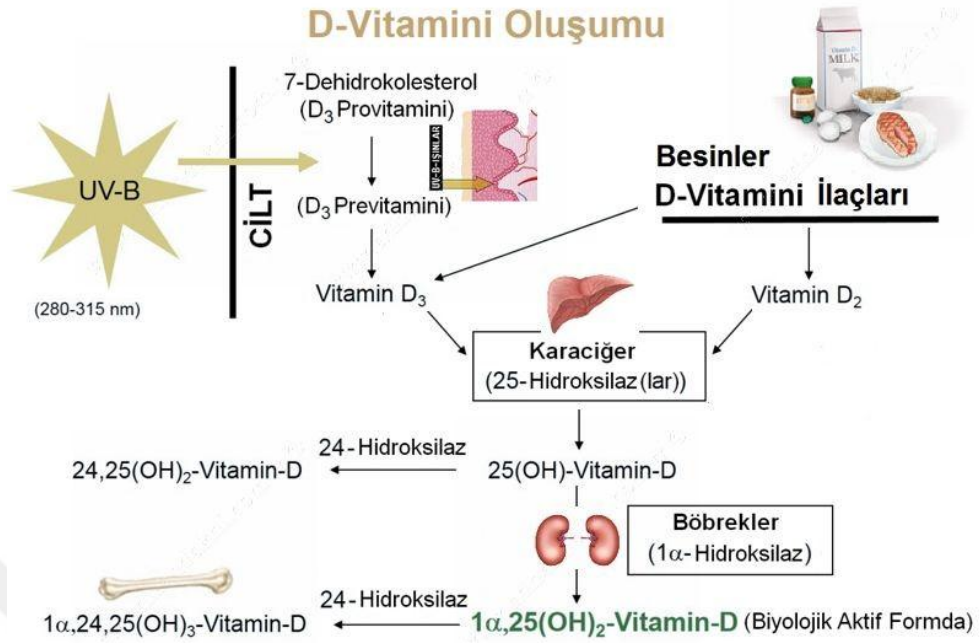
D vitamini, tüm yaşam boyunca güneş ışığına maruz kalan fitoplankton, zooplankton, birçok bitki ve hayvanlar tarafından sentezlenebilen, bilinen en eski hormonlardan biridir (40).

D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. D₂ ve D₃ vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır (41).

25 (OH) D, vitamin D durumu için en doğru belirteçtir. Endokrin Derneği (Endocrine Society) Vitamin D düzeylerinin 20 ng/mL (50 nmol/L)'den düşük olmasını eksiklik, 20 ile 29.9 ng/mL (52-72 nmol/L) arasında olmasını yetersizlik ve 30 ng/mL (75 nmol/L)'den yüksek olmasını yeterli olarak kabul etmektedir. Buna karşılık Amerika'daki Tıp Enstitüsü (The Institute of Medicine (IOM)) 20 ng/mL'den yüksek düzeylerin nüfusun çoğu için yeterli düzey olduğu görüşündedir (42) .

2.2.1. Vitamin D'nin sentezi, metabolizması ve etki mekanizması

Vitaminler genel olarak vücutta sentezlenmeyip, dışarıdan alınması gereken ve enzimatik reaksiyonlarda görev alan bileşiklerdir. D vitamini ise farklı olarak vücutta yapılabilen bir vitamindir (43). D vitamini safra tuzlarının etkisiyle ince bağırsaktan şilomikronlarla sistemik dolaşıma geçerek bir taşıyıcı protein olan D vitamini bağlayıcı α -globülin'e bağlanarak taşınır. Deriden gelen ve diyetle alınan vit D₃, karaciğere gelip burada 25-hidroksilaz enziminin katalizlediği reaksiyonla 25-hidroksivitamin D (25(OH)D₃, kalsidiol) formuna dönüşür. Plazmadaki en önemli D₃ vitamini metaboliti ve depo şekli 25(OH) D₃'dir. Sonrasında 25(OH)D₃ vit D-bağlayıcı proteine bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir. Böbreklerde bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimi yardımı ile aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂ D₃, kalsitriol)'e dönüşür. Böbrekte bulunan 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesinin düzenlenmesinde, plazma paratiroid hormonu (PTH) rol oynar. Böbrekte üretilen 1,25(OH)₂D₃ vitamini , PTH serum kalsiyum (Ca) ve fosfor(P) metabolizmasında önemli rol oynar. Böbrek ve bağırsaklardan, P ve Ca ve absorpsiyonu 1,25(OH)₂D₃ tarafından artırılır. 1-alfa hidroksilaz az miktarda kemik ve plasenta da bulunur. Vitamin D'nin 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ formları, 24-hidroksilaz enzimi aracılığıyla inaktif metabolitlerine dönüşür (şekil 2-1). Osteoblast ve osteositlerden salgılanan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), bir yandan D vitamini sentezini baskımlarken inaktif metabolitlerine dönüşümünü de artırır. FGF-23, paratiroid hormon ve 1-alfa hidroksilaz enziminin gen ekspresyonunu azaltır, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırır (44).



Şekil 2-1 Aktif D Vitamini Oluşumu

2.2.2. Vitamin D ve İmmün Sistem

Geçmişte vitamin D klasik olarak kalsiyum ve kemik homeostazının düzenleyicisi olarak biliniyordu. Günümüzde vitamin D'nin insan vücudunda çok sayıda fizyolojik süreçte rol aldığı bilinmektedir.

Son 10 yılda vitamin D'nin insan sağlığı üzerindeki rolü hakkında bilgilerimiz, vitamin D reseptörünün (VDR) ve Vitamin D aktive edici enzim 1α-Hidroksilaz (CYP27B1) 'ın bağırsak, pankreas, prostat ve bağışıklık sistemi hücreleri gibi birçok hücre tipinden salgılandığının bulunması sonucunda önemli ölçüde değişmiştir. Bu bulgular vitamin D'nin insan sağlığı üzerindeki etkisine daha geniş bir bakış açısıyla değerlendirilmesini sağlamıştır (42).

Gelişmiş ülkelerde toplumun %50'sinden fazlasında düşük D vitamini düzeyleri mevcuttur (45). Vitamin D reseptörleri immün hücreler (monositler, T hücreleri) üzerinde bulunur. Bu nedenle vitamin D'nin bağışıklık yanıtı ve kronik inflamasyon üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir (46).

Son yıllarda akciğerlerde ve immün sistemin çeşitli hücrelerinde vitamin D metabolize eden enzimlerin ve vitamin D reseptörlerinin bulunması, vitamin D'nin solunum fonksiyonlardaki rolünü değerlendirmeye yönelik birçok çalışmanın

yapılmasına yol açmıştır. Makrofajlardan antimikrobiyal aktiviteye sahip peptidlerin ve endotel hücrelerden beta defensinlerin üretimi vitamin D tarafından uyarılır, bu da immün yanıtta vitamin D'nin aktivitesini göstermektedir (47-48). D vitamini birkaç yolla bağışıklık sistemini etkileyebilir. Bunlardan birinde viral infeksiyon varlığında akciğer epitel hücreleri vitamin D'yi inaktif formdan aktif forma dönüştürür. Bir diğerinde, bakteri ve virüslere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olan bir peptid olan katesilidin üretimini uyarır. Hayvan çalışmaları influenza A ile mücadelede katelisidinin etkisinin güçlü olduğunu göstermiştir (49).

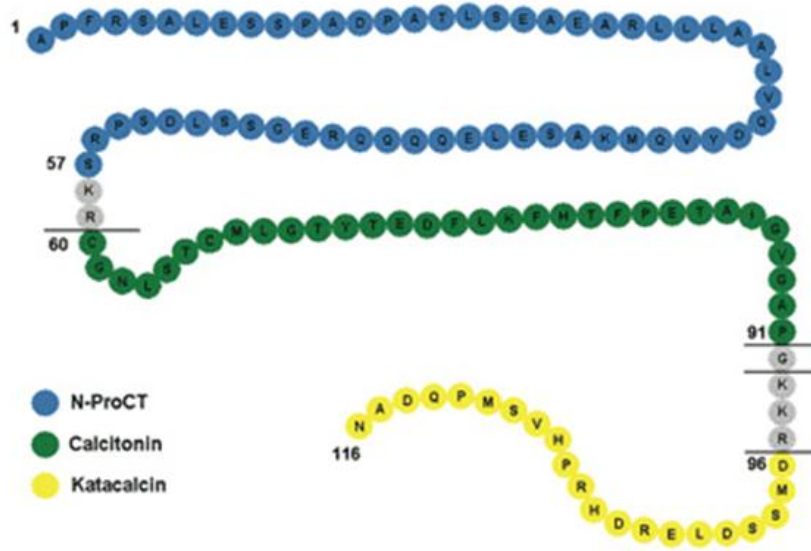
2.2.3. Vitamin D ve Pnömoni

Vitamin D eksikliği kış aylarında, güneş ışığına maruz kalma azaldığı için tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Özellikle yaşlılarda daha sık olarak görülmektedir. Diğer bir yaygın hastalık olan pnömoni de etkili antibiyotik tedavisi ve önleyici aşıya rağmen morbidite ve mortalite ile önemli ölçüde ilişkilidir (50).

Vitamin D eksikliği tanımı kemik ve mineral metabolizmasına dayanır ve hala 25(OH)D'nin immünolojik rolü için uygun olan düzeyi bilinmemektedir. 30 ng/mL 25(OH)D düzeyleri ,TKP riskinde önemli artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ancak Vitamin D'nin immünolojik fonksiyonları için ideal Vitamin D düzeyleri ve optimal dozu belirsizliğini sürdürmektedir (51).

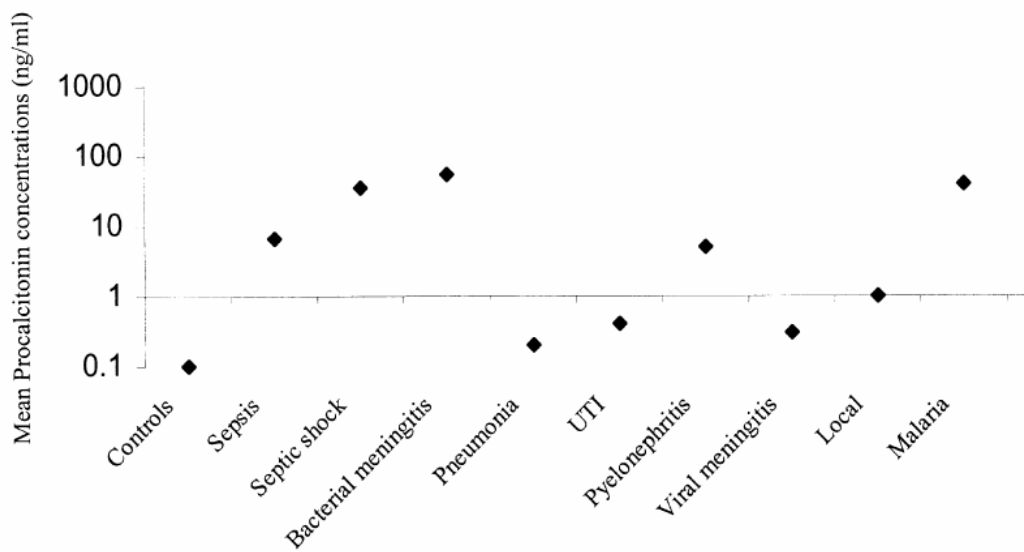
2.3. Prokalsitonin

Kalsitoninin hücre içi ön maddesi olan preprokalsitonin Moya ve arkadaşları tarafından 1975 yılında bulunmuştur. Prokalsitonin'in (PCT) tam yapısı 1981 yılından beri bilinmektedir. Assicot ve arkadaşları 1993 yılında bakteriyel infeksiyonlu hastalarda PCT düzeylerinin arttığını bildirdiğinde PCT inflamatuvar durumların teşhisinde ve saptanmasında önemli bir protein haline gelmiştir (52). PCT 13 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahip 116 amino asitten oluşan bir proteindir (şekil 2-2). CALC-1 geni tarafından 11. kromozomunun kısa kolunda kodlanmıştır. Tiroid bezi hücrelerinden kalsitonin'in prohormonu olarak salgılanır. 32 amino asitlik kalsitonin dizisi PCT dizisinin 60. ve 91. konumları arasında bulunur (53).



Şekil 2-2 Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü

Assicot grubu tarafından yapılan ilk çalışmanın ardından diğer yayınlanmış veriler serum PCT seviyelerinin çeşitli bakteriyel ve sıtma enfeksiyonu olan hastalarda önemli ölçüde arttığı görüşünü desteklemektedir (52). Çeşitli hastalıklarda serum PCT düzeyleri şekil 2-3’de verilmiştir.



Şekil 2-3 Çeşitli hastalıklarda serum PCT düzeyleri

PCT serum konsantrasyonu sağlıklı insanlarda çok düşüktür (< 0.1 ng/ml). PCT'nin dolaşıma çeşitli hastalık durumlarında yüksek konsantrasyonlarda salınmasına, kalsitonin düzeylerinin anlamlı yükselişleri eşlik etmez (54).

Nefes darlığı dahil birçok belirti ve bulguları olan ve pekçok hastalığa ait semptomları bulunan yaşlı hastalarda pnömoni tanısı koyabilmek genelde zordur. Akciğer grafisi bulguları yetersiz olabilir. Bu nedenle prokalsitonin gibi inflamasyon ya da infeksiyon belirteçlerinin kullanımı tanı sürecinde bir rehber olarak önerilmiştir (55). Akut tedavide prokalsitonin rolü son yıllarda çok kapsamlı incelenmiştir. Belirgin solunum yolu semptomlarına sahip hastalarda prokalsitoninin yararlılığı özellikle vurgulanmıştır. Bu belirteçin pnömoninin diğer akut klinik durumlardan ayırt edilmesi için yararlı olduğu kanıtlanmıştır (56-57). CRP, birçok klinik olguda kullanılan önemli bir biyolojik belirteçtir, ancak geleneksel olarak pnömoninin tanı sürecinde faydalı bir rehber olması için yeteri kadar spesifik olmadığı düşünülmektedir. Eşlik eden önemli hastalığı olmayan erişkin hastalarda serumda PCT ölçümünün, pnömoninin hem tanı hem de prognozunu değerlendirilmesinde kullanımı yaygın bir şekilde tavsiye edilir. Buna rağmen, pnömonide prokalsitonin ve CRP'yi karşılaştıran çalışmaların çoğu, prokalsitoninin CRP'den daha iyi olmasa da karşılaştırılabilir bir tanısal performans sergilediği sonucunu göstermektedir (58-59). Sadece bir çalışma pnömonide PCT'nin CRP'den daha iyi bir belirteç olduğunu söylemekle birlikte her iki testinde klinik uygulamalarda avantajı olmadığını da belirtmiştir (60). Akut solunum yolu semptomları ile hastaneye başvuran 65 yaş üstü multimorbid hastalarda serum PCT pnömoninin teşhisi için yeterli değildir (61).

TKP'nin nedenleri iki temel gruba ayrılmıştır, tipik bakteriyel patojenler ve atipik bakteriyel patojenler. Tipik bakteriyel patojenler *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, ve *Haemophilus influenzae*'yi içerir, atipik patojenler ise *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* virüslerini içerir. Tipik ve atipik pnömoniyi ayırt etmek için PCT'nin en etkili eşik değeri tanımlanmamıştır (62).

Pnömonilerde hastalığın şiddeti farklı kriterlerle değerlendirilebilir (çoğunlukla PSI,CURB-65,CRB-65). Pnömonilere bağlı ilk bir ay içindeki ölüm oranının artmış PCT (özellikle >0.50 ng/mL) düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ancak prokalsitonin düzeyleri için kesin bir cutt-off değeri belirlenmemiştir. PCT her zaman dikkatli yorumlanması ve klinik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. PCT ayrıca diagnostik faktör yerine prognostik faktör olarak kabul edilmelidir (63-64).

2.4. Adipoz Doku ve İnflamasyon

Son yıllarda, adipoz dokunun organizmada fonksiyonları hakkında bildiklerimiz büyük ölçüde değişmiştir. Adipoz dokunun, sadece enerji depolama alanı veya endokrin sistem modülatörü olmadığı, aynı zamanda inflamasyon da dahil olmak üzere çok önemli süreçlerin önemli düzenleyicisi olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun yanı sıra otoimmün hastalıkların kesin etiyojisi hala bilinmezliğini korumaktadır. Otoimmün hastalıklara sahip hasta sayıları her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle adipoz dokudan salgılanan inflamasyonu etkileyen proteinler ile otoimmünitenin başlangıcı ve sürekliliği arasındaki bağlantıya olan ilgi artmıştır (65). İlk olarak Zhang ve ark.'larının 1994'de leptini tanımlamalarından sonra adipoz doku bir endokrin organ olarak değerlendirilmeye başlamıştır (66). Adipoz dokunun salgıladığı moleküller sitokin özelliğinde olduklarından bu moleküllere adipositokin adı verilmiştir. Adipositokinler; akut ve kronik inflamasyonda, obezite, insülin rezistansı, metabolik sendrom, gibi otoimmun hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. Adipoz doku adipositlerin yanı sıra T hücreleri ve miyeloid içermektedir. Normal denge durumunda beyaz yağ dokusu anti inflmatuar özelliğe sahiptir. TH2, T hücre alt grubu, bunu tersine döndürebilecek kapasiteye sahipken, T düzenleyici hücre (Treg), B düzenleyici hücre (Breg) ve NKT hücre alt popülasyonları, inflamasyonu baskılayıcı kapasiteye sahiptir. (65-67)

2.4.1. Visfatin

1994 yılında bulunan visfatinin, ilk olarak B hücre öncüllerinin matürasyon süreçlerinde, interlökin-7 ve kök hücre faktörünün etkilerini artırdığı gözlemlenmiş ve Pre-B hücre koloni arttırıcı faktör olarak tanımlanmıştır (PBEF) (68). Martin ve ark. 2001 yılında Haemophilus Ducreyi bakterisinden "nadV" olarak adlandırılan bir gen klonlamışlar ve bu gen ürünün Nampt (nikotinamid fosforibozil transferaz) enzimatik

aktivitesine sahip olduğunu göstermişlerdir (69). Bu genin ürününün, memelilerdeki PBEF ile belirgin bir homoloji gösterdiğini bulmuşlardır. Rangvaux ve ark. da 2002 yılında PBEF'i Nad biyosentezindeki Nampt olarak tanımlamışlardır (70). Son olarak 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından visceral adipoz dokuda üretildiği için bu moleküle Visfatin adını vermişlerdir (71).

Visfatin; 491 amino asit içeren 52 kDa ağırlığında bir polipeptittir. Visfatin homodimer yapıda olup, her bir monomeri 22- β tabaka ve 15- α heliks yapısından oluşmaktadır. Üç domaini (A,B,C) bulunmaktadır. Visfatinin 219. konumunda bulunan aspartik asid (Asp), nikotinamid fosforibozil transferaz enziminin substratı nikotinamide olan özgülüğünü düzenler. Bu ilişki, nikotinamidin amid grubu ile aspartat arasında hidrojen bağı oluşumu ile meydana gelir (72).

Visfatinin iki farklı formu vardır. İntrasellüler formu; NAD-bağımlı enzimlerin aktivitelerinin sürdürülmesinde görevlidir. Maturasyon, besin alımına yanıt, hayatta kalma (survival) gibi hücrel metabolizma olaylarının düzenlenmesinde rol oynar. Ekstrasellüler formu ise, hem pek çok farklı hücre tipi hem de adipoz dokudan sentezlenip hücre dışı ortama salınmaktadır. Böylece geniş alanda etkiler gösterebilmektedir (73).

Fukuhara ve ark. yaptıkları çalışmada visfatinin daha çok visceral yağ dokusundan salgılandığını bildirmiştir. Çalışmalarında plazma visfatin düzeylerinin; visceral yağ kitlesi ile güçlü, subkutan yağ kitlesi ile ise zayıf bir korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (71). Ancak visfatinin tek kaynağı visceral yağ dokusu olmayıp ayrıca monosit, nötrofil, lenfosit, hepatosit, iskelet kası ve pnömositlerden de sentezlenmektedir (74).

Aynı çalışmada visfatinin insüline benzer etkileri olduğu gösterilmiştir. Visfatinin insülin reseptörüne, insülinin farklı bir bölgeden bağlanarak, hücre kültüründe insülin benzeri etkileri oluşturduğunu, farelerde ise plazma glukoz düzeylerini düşürdüğünü bildirilmişlerdir. Visfatinin antidiyabetik bir adipositokin olarak tanımlanmıştır (71). Ancak visfatin, insülin ile benzer reseptör afinitesine sahip olmasına rağmen plazma konsantrasyonları insülinin çok düşüktür (74).

2.4.1.1. Visfatin ve İnflamasyon

Visfatin, B hücre olgunlaşmasını uyardığı ve nötrofil apoptozisini inhibe ettiği için sitokin olarak adlandırılmıştır (74). İnsan monositleri ile yapılan bir çalışmada daha önce PBEF olarak adlandırılan visfatinin, “IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1Ra” gibi pro ve anti inflamatuvar sitokinlerin üretimini doza bağlı olarak indüklediği gösterilmiştir (75).

Bu sitokinler pek çok infeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar. Ayrıca visfatin insan monositlerindeki kostimülatör moleküllerden CD80, CD40 ve CD54 (ICAM-1)'in ekspresyonunu artırır. Bu da T hücre aktivasyonunu destekler (76).

Visfatin, nötrofiller ve makrofajları içeren doğuştan olan immün sistem hücrelerinde çeşitli proinflamatuvar uyarıcılar tarafından upregüle olur ve bu sitokin sistemik inflamasyonu olan ya da sepsisli hastalarda nötrofillerde sentezlenerek apoptozisin engellenmesinde temel rol oynar (77).

Visfatin aralarında nötrofiller ve makrofajlarında bulunduğu doğal immün sistem hücrelerinin konak ya da mikrobiyal kaynaklı proinflamatuvar ajanlarla uyarılmasıyla upregüle olur. Bu sitokin inflamatuvar uyarıcıya maruz kalmış nötrofillerin apoptozunun inhibisyonunda ve sistemik infeksiyonlu ya da sepsisli hastaların dolaşımındaki nötrofillerin ortamdaki uzaklaştırılmasında rol oynar.

Son yıllarda yapılan çalışmalar akut akciğer hasarı olan fare modellerinde, serum ve bronkoalveoler sıvıda visfatin seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Visfatin geninin birkaç polimorfizmi, riskli hasta gruplarında akut solunum sıkıntısı sendromu gelişme sıklığı ve yoğun bakım ünitesi mortalite oranlarının artması ile ilişkilidir. Ayrıca Visfatin seviyeleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda artar ve bu artış TNF-a ve CRP artışı ile korelasyon gösterir. Fakat toplum kökenli pnömoni hastalarının plazma konsantrasyonları hakkında çok az bilgi vardır (78).

2.4.2. Adiponektin

1995 yılında bulunan adiponektin, adipoz doku ile diğer metabolik ilişkili organlar arasında ilişkide kritik bir haberci olmasından dolayı büyük ilgi görmüştür. Scherer ve arkadaşları 30 kDa ağırlığındaki adiponektini; adiposit kompleman ilişkili protein, (Acrp30) olarak adlandırdı (79).

Adiponektin yaklaşık tamamı adipositler tarafından üretilen ve salgılanan bir proteindir. Adiponektin sağlıklı erişkinlerde ve farelerde dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Toplam plazma proteininin %0.01'i olarak hesaplanmıştır. Adiponektinin insanlardaki dolaşım seviyeleri 2 – 30 µg/mL arasındadır ve yarı ömrü 45-75 dk arasındadır (80).

Dolaşımdaki adiponektin; düşük (LMW), orta (MMW) ve yüksek (HMW) molekül ağırlıklı olarak üç şekilde bulunur. Hedef dokular üzerindeki etkileri farklı olabilir. Son çalışmalar sistemik adiponektinin insülin direncini düzenlemede HMW izoformunun en aktif izoformu olduğunu göstermiştir. Adiponektinin izoform dağılımı ve konsantrasyonları cinsiyete göre farklılık gösterir. Bu farklılıklar ergenlik döneminde ortaya çıkar ve dolaşımdaki testesteronun HMW adiponektin üretimini inhibe etmesi sonucunda oluşur (81).

Adiponektinin 3 reseptörü tanımlanmıştır; AdipoR1, AdipoR2 ve T-cadherin. Bu üç reseptörün tanımlanması, adiponektin fonksiyonlarının açıklanması için kolaylık sağlamıştır. Hem adiponektin hem ona ait reseptörlerinin kristal yapılarının çözülmesi, diabet, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde potansiyel güçlü etkileri olan adiponektin ve benzerlerine ait moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Ayrıca adiponektin araştırmaları sonucunda temel hücrel mekanizmaların aydınlatılması, yağ dokusunun önemli bir endokrin organ olarak görev yaptığını ortaya koymuştur (79-80).

AdipoR1 her dokuda bulunmakla birlikte en çok iskelet kasında eksprese edilir. AMP- aktive edici protein kinaz (AMPK) yolağının aktivasyonu ile ilişkilidir. AdipoR2 ise en çok karaciğerde bulunur ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) yolağı ile ilişkilidir. Vasküler endotel hücrelerde ve düz kasta eksprese edilen üçüncü reseptör T- cadherin ise HMW ve heksamerik adiponektinin reseptörüdür. AdipoR1 ve

R2 aktivasyonu sonucunda hepatik ve iskelet kasında artmış yağ asidi oksidasyonu, iskelet kasında artmış laktat üretimi, azalmış hepatik glukoneogenez, artmış hücrel glukoz alımı ve inflamasyonun ve oksidatif stresin inhibisyonu gözlenir. T-cadherin aktivasyonu; vasküler endotel hücrelerini oksidatif stres ve indüklenmiş apoptose karşı korur. Ayrıca ateroskleroz bölgelerinde çok ekprese edildiği bildirilmiştir (82-83).

2.4.2.1. Adiponektin ve İnflamasyon

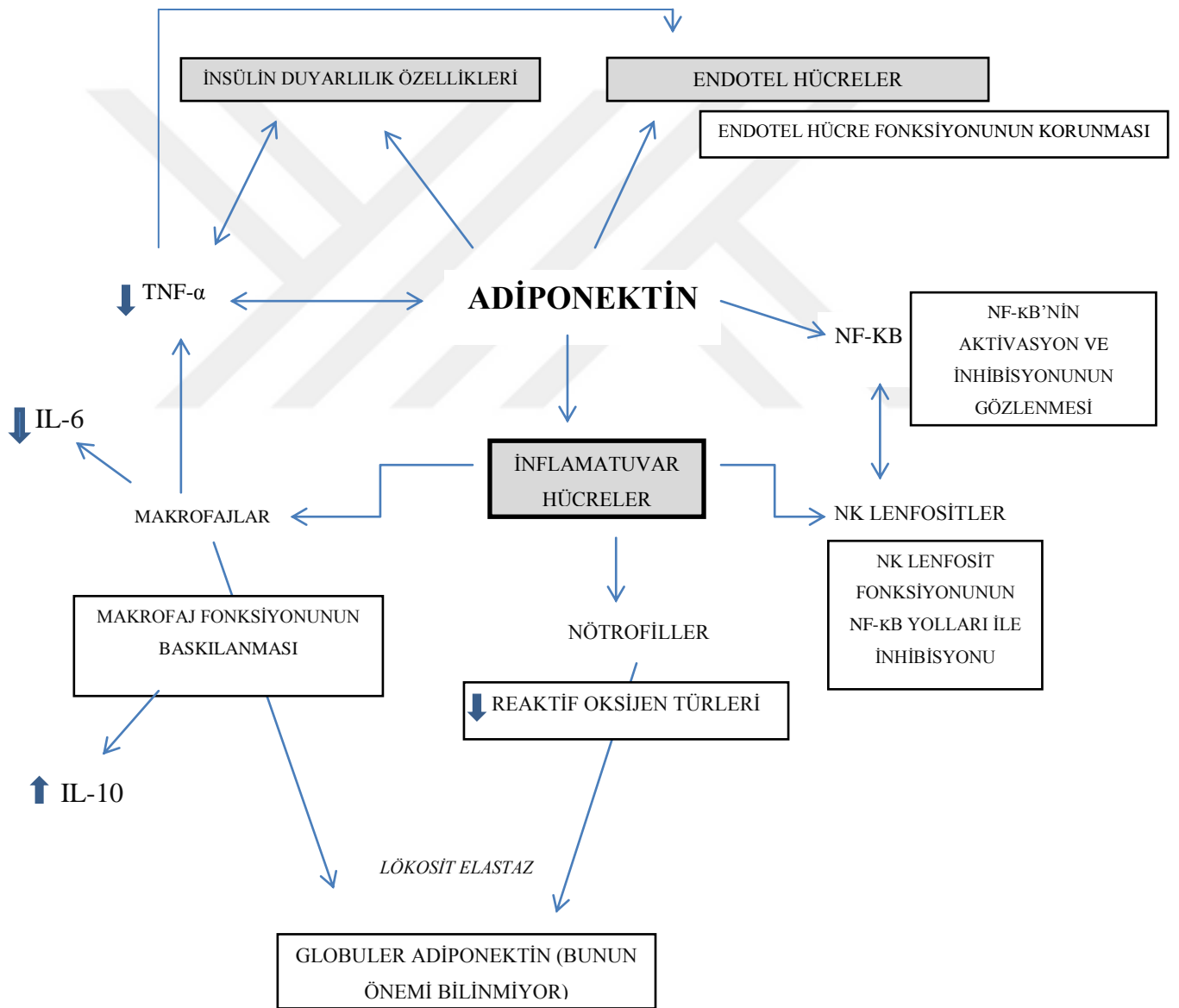
Adiponektin; artmış adipozite ve inflamatuvar yanıt sırasında sentezi azalan bir adipositokindir. Obez insan ya da hayvan çalışmalarında pulmoner inflamasyonunda adiponektinin önemi konusunda çok az şey bilinmektedir. Adiponektin akciğer hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği konusunda bazı veriler vardır. Bilinen üç adiponektin reseptörü (AdipoR1, AdipoR2 ve T-cadherin) akciğerlerde ekprese edilir. Ayrıca adiponektin, bronkoalveolar lavaj sıvısından izole edilmiştir (84).

Adiponektin, bu 3 reseptörünün de aktivasyonu ile anti-inflamatuvar etki gösterir. Adiponektin çoğunlukla TNF- α , IL-6 ve nükleer faktör- κ B gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek, anti-inflamatuvar etki gösteren bir adipokindir. Anti-inflamatuvar sitokinleri (IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti) indükleyebilir. Aynı zamanda adiponektin belirli koşullar altında pro-inflamatuvar etki gösterebilir (80-81). Yapılan ilk çalışmalar adiponektinin, endotel hücreleri üzerindeki anti inflamatuvar etkilerini, TNF- α ile indüklenen adezyon molekül ekspresyonunun inhibe ederek gösterdiğini öne sürmektedir (85). Adiponektinin anti-inflamatuvar özellikleri Şekil 2-4 de gösterilmiştir.

Adiponektin, kompleman faktörü C1q ile benzer bir yapıya sahiptir. C1q, doğuştan gelen bağışıklığın iyi bilinen bir bileşenidir. C1q, makrofaj ve diğer doğal immün sistem hücrelerinin polarizasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. C1q ve adiponektinin her ikisi, apoptotik hücrelerin efferositoz adı verilen fagositoz yoluyla uzaklaştırılmaları ve otoimmünitenin önlenmesini düzenleyen bir reseptör olan Mer tirozin kinaz (Mer) sayesinde apoptotik hücrelerin klirensini artırır. Organizmada en yaygın bulunan adipokin olan adiponektin, inflamasyona karşı koruyucu çok sayıda özelliğe sahiptir. Çeşitli metabolik hastalıklar ve inflamatuvar

belirteçlerindeki artışın adiponektin düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86).

KOAH'lı hastalarda, adiponektin konsantrasyonları, hastalığın süresine, şiddeti ve organizmanın uyumuna bağlı olarak yüksek veya düşük bulunabilir. Benzer bir yaklaşımla, APACHE II skoruna sahip kritik hastalarda veya bakteriyel pnömoni olgularında farklı adiponektin konsantrasyonları görülebilmektedir (87).



Şekil 2-4 Adiponektinin anti-inflamatuvar özellikleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (3 Aralık 2014; 83045809/604.101 nolu belge). Çalışmaya alınan tüm olgulara ve sağlıklı bireylere, çalışma öncesinde çalışmayı anlatan bilgilendirme formu verilmiş ve imzalı onay belgesi alınmıştır.

Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Dahiliye, Geriatri ve Göğüs Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran genç ve yaşlı TKP olguları ve bunlara yaşça uygun kontrol grupları dahil edildi.

Çalışma gruplarımız Ocak 2015 – Kasım 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Dahiliye, Geriatri ve Göğüs Hastalıkları Poliklinikleri'nde tedavi gören yaşlı ve genç bireyler arasından seçildi. 175 kişiyi kapsayan ve aşağıda tanımlanan 4 çalışma grubu oluşturuldu.

- 1) Yaşlı pnömonili (TKP) hastalar (60 yaş ve üstü) n:43
- 2) 60 yaş altı pnömonili hastalar (18 –60 yaş arası) n:49
- 3) Yaşlı pnömoni olmayan sağlıklı kontrol grubu (60 yaş ve üstü) n:42
- 4) 60 yaş altı pnömoni olmayan sağlıklı kontrol grubu (18 –60 yaş arası) n:41

3.2. Dışlama kriterleri

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sepsis, kanser, aktif tüberküloz, aktif HIV hastaları, immüsupresan tedavisi alan, splenektomi ya da transplant uygulanmış hastalar ve hamileler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Örneklerin alınması ve araştırılan parametreler

15'er mL'lik periferik kan örnekleri 10-12 saatlik gece açlığı sonrası sabah saat 08.00-10.00 arasında alınmıştır. 30 dakika içinde 5000g'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri prokalsitonin, visfatin, adiponektin ve vitamin D analizleri yapılmaya kadar uygun mikrosantrifüj tüplerine etiketlenerek bölünüp – 20 °C' de depolandı. Hemolizli kan örnekleri çalışmaya dahil edilmedi.

Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri, sodyum, potasyum, kalsiyum, C- reaktif protein (CRP), alkali fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH), ve tam kan sayımları aynı gün içinde Fikret Biyal Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

- 8 mL'lik jelli kuru tüp
- 2 mL'lik EDTA'lı tüp
- Mavi mikropipet uçları
- Sarı mikropipet uçları
- 20- 100 µl'lik mikropipet
- 2- 20 µl'lik mikropipet
- Dispenser (Eppendorf Multiple Plus)
- Mikrosantrifüj tüpleri
- ELISA yıkayıcısı (Elx50 Auto Strip Washer Bio-Tek Ğnstruments Ğnc.)
- ELISA okuyucusu (Elx800 Bio-Tek Ğnstruments inc.)
- Mikroplak karıştırıcı (shaker)
- Yazıcı (hp Laser Jet 1010)
- Buzdolabı (Beko)
- -20 °C derin dondurucu (Indesit)
- Hormon analizörü (Roche Cobas c602)
- Hormon analizörü (Liason)
- Biyokimya analizörü (Roche Cobas C800)
- Santrifüj (Janetzki T30)
- Santrifüj (Universal 320R Hettich Zentrifugen)
- Distile su cihazı

ELISA kitleleri: PCT, Visfatin, Adiponektin

Kemilüminesans kitleleri: 25- OH Vitamin D

3.5. Yöntemler

Çalışmamızda prokalsitonin, visfatin ve adiponektin için enzim işaretli immün yöntem (ELISA), vitamin D için kemilüminesans yöntemi kullanılmıştır.

3.5.1. Serum Visfatin Düzeylerinin Ölçülmesi;

Serum visfatin düzeylerinin ölçülmesinde ELISA (Human Visfatin ELISA Kit, SunRed, Katalog no: 201-12-0026) ticari kiti kullanıldı.

Sensivite: 0.032 ng/mL, okuma aralığı: 0.04 ng/mL – 10 ng/mL, Intra Assay: CV<10 %, Inter Assay <12%

3.5.1.1. Yöntemin Prensibi

İnsan Visfatin ELISA Kiti, sandiviç ELISA prensibine dayanır. Visfatin'in serum, plazma ve çeşitli doku sıvılarında kantitatif belirlenmesi için kullanılır. İnsan visfatini için spesifik monoklonal antikolarla kaplanmış mikro plak kuyucuklara eklenen visfatinler; biyotinillenmiş ikincil antikolarla ve Streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP)'nin de eklenmesi ile immün kompleksler oluşturur.

Inkübasyon ve yıkama işlemlerinden sonra bağlanmamış enzimler ortamdan uzaklaştırılır. Kromojen A ve B solüsyonlarının eklenmesiyle oluşan reaksiyon sonucu örnekteki bağlı VF miktarıyla orantılı olarak maviye doğru olan renk değişimi görülür. Renk değişimi eklenen asit(stop) çözeltisi ile durdurulur. En son sarıya dönüşen rengin absorbansı 450 nm 'de ölçülür.

3.5.1.2. Kullanılan Ayıraçlar

1. Yıkama çözeltisi
2. VF standart çözeltisi
3. Biyotin bağlı anti visfatin çözeltisi
4. St – HRP konjugat reaktifi
5. Dilüsyon tamponu
6. Kromojen A çözeltisi
7. Kromojen B çözeltisi
8. Durdurma (stop) çözeltisi

3.5.1.3. Testin Yapılışı

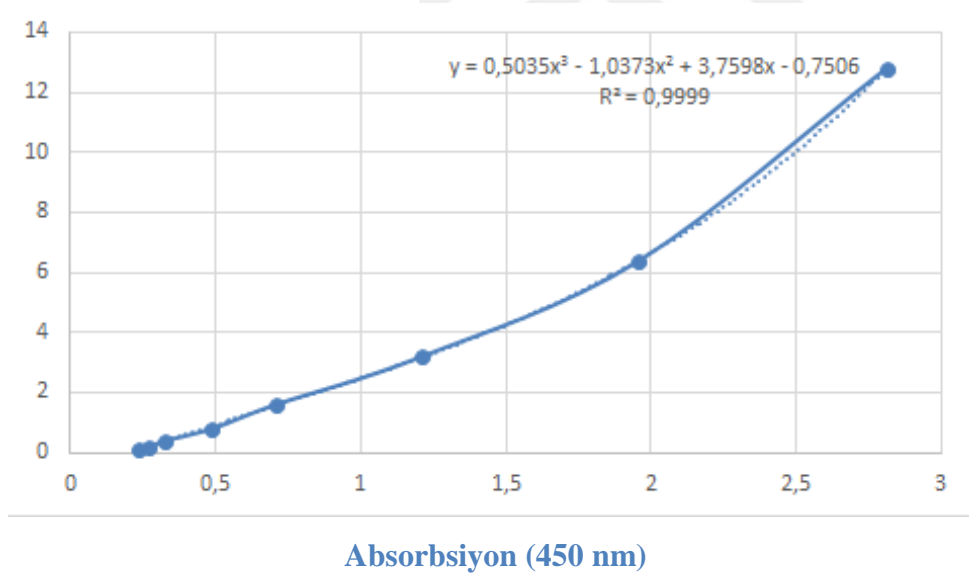
Kitin içindeki tüm ayıraçlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına gelmesi için 30 dakika beklendi, içinde kristalize tuz kalmadığından emin olundu. Tüm ayıraçlar kitte önerildiği şekilde hazırlandı. Standart kuyucuklarına 50 µL standartlar ve 50 µL Streptavidin-Hrp pipetlendi, test kuyucuklarına ise 40µl örnek, 10 µL VF antikoru ve 50 µL Streptavidin-HRP pipetlendi. 37 °C 'de mikroplak karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübe

edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuk otomatik elisa yıkayıcı kullanılarak 600 µL yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkandı ve fazlalıklar havlu kâğıda emdirildi. Her kuyucuğa 50 µL kromojen A çözeltisi ve ardından 50 µL kromojen B çözeltisi eklendikten sonra 37 °C’de mikropalak karıştırıcı üzerinde 10 dakika karanlık ortamda inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi.450 nm’de absorbanslar okundu.

3.5.1.4. Hesaplama

Elde edilen standart absorbansları grafikte yerine konularak örneklerdeki visfatin konsantrasyonlarına denk gelen absorbanslar bu grafik yardımı ile ng/mL olarak hesaplandı (şekil 3-1).

Standart konsantrasyon (ng/mL)



Şekil 3-1 Visfatin standart eğrisi.

3.5.2. Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçülmesi

Serum adiponektin düzeylerinin ölçülmesinde ELİSA (Human Adiponektin ELİSA Assaypro LLC katalog no: EA2500-1) ticari kiti kullanıldı.

Okuma aralığı: 0.391-25 ng/mL, intra assay CV: 3.0 %, inter-assay CV: 8.3 %

3.5.2.1. Yöntemin Prensibi

Human adiponektin ELISA kiti sandviç ELİSA prensibine dayanır. Bu yöntemde insan adiponektini için spesifik poliklonal antikorlar önceden 96 kuyucuklu mikroplağa kaplanmıştır. Standart ve örneklerin içinde bulunan adiponektin kuyucuklardaki bağlı antikorlar ve biotinle işaretli adiponektine özgü poliklonal antikorlar tarafından sandviç yapı oluşturur. Bağlanmayan tüm materyaller yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, streptavidin-peroksidaz konjugatı kuyucuklara eklenir. Kromojen solüsyonunun eklenmesiyle, örnekteki bağlı adiponektin miktarıyla orantılı olarak maviye doğru bir renk değişimi oluşturulur. Bu renk değişimi eklenen asit çözeltisi ile sonlandırılır. Sonuçta oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm’de ölçülür.

3.5.2.2. Kullanılan Ayıraçlar

1. Yıkama çözeltisi
2. Adiponektin standart çözeltisi
3. Biyotin bağlı anti adiponektin çözeltisi
4. Streptavidin-peroksidaz konjugat reaktifi
5. Mix dilüent
6. Kromojen çözeltisi
7. Durdurma (stop) çözeltisi

3.5.2.3. Testin Yapılışı

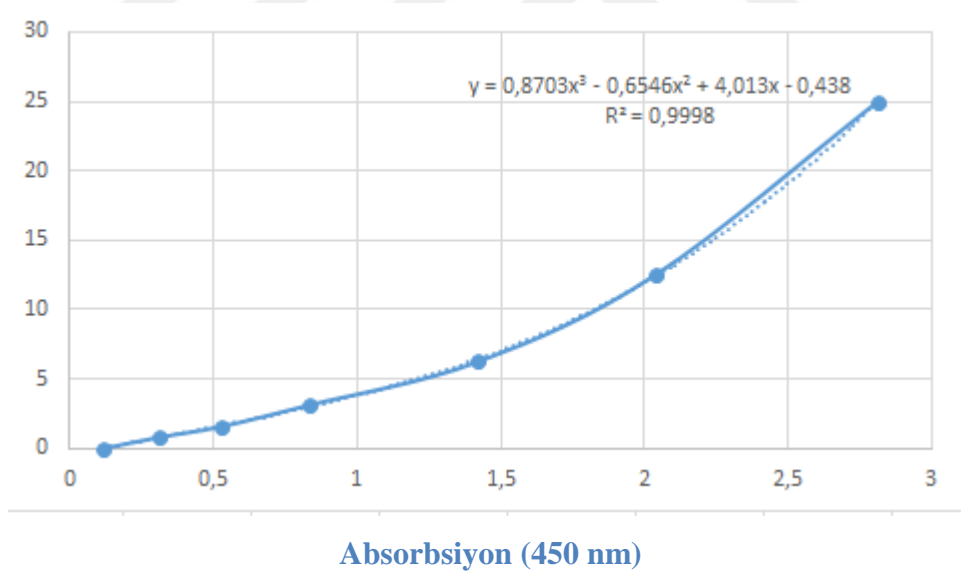
Kitin içindeki tüm ayıraçlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına gelmesi için 30 dakika beklendi, içinde kristalize tuz kalmadığından emin olundu. Tüm ayıraçlar kitte önerildiği şekilde hazırlandı. Örnekler 1:500 oranında sample diluent ile dilüe edildi. 50 µL standartlar (0-8), kör ve örnekler kuyucuklara pipetlendi ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuk, otomatik elisa yıkayıcı kullanılarak 300 µL yıkama tamponu ile 6 defa yıkandı. Her kuyucuğa 50 µL biyotin

bağlı antikor eklendi ve 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuk aynı şekilde yıkandı. Her kuyucuğa 50µL streptavidin- peroksidaz konjugatı eklendi ve 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuk yine aynı şekilde yıkandı. Her kuyucuğa 50 µL kromojen substratı eklendi ve 10 dakika ya da optimal mavi rengi oluşana kadar inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi. Renk maviden sarıya döndü. 450 nm'lik dalga boyunda absorbands mikropalak okuyucuda okundu.

3.5.2.4. Hesaplama

Elde edilen standart absorbandsları grafikte yerine konularak örneklerdeki visfatin konsantrasyonlarına denk gelen absorbandslar bu grafik yardımı ile ng/mL olarak hesaplandı (şekil 3-2).

Standart konsantrasyon (ng/mL)



Şekil 3-2 Adiponektin standart eğrisi

3.5.3. Serum Prokalsitonin Düzeylerinin Ölçülmesi

Serum prokalsitonin düzeylerinin ölçülmesinde ELISA (Human Visfatin ELISA Kit, SunRed, Katalog no: 201-12-0978) ticari kiti kullanıldı. Sensivite: 5.125 pg/mL, okuma aralığı: 6 pg/mL – 2000 pg/mL,

3.5.3.1. Yöntemin Prensibi

Human Prokalsitonin ELISA Kiti, sandviç ELISA prensibine dayanır. Bu yöntemde insan Prokalsitonin'i için spesifik monoklonal antikorlar önceden 96 kuyucuklu mikropolağa kaplanmıştır. Standartlar ve örneklerin içinde bulunan prokalsitonin; kuyucuklardaki bağı antikorlar ve biyotinle işaretli prokalsitonine özgü poliklonal antikorlar tarafından sandviç yapı oluşturur. Bağlanamayan tüm materyaller yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra streptavidin-peroksidaz konjugatı kuyucuklara eklenir. Kromojen A ve B solüsyonlarının eklenmesiyle oluşan reaksiyon sonucu örnekteki bağı prokalsitonin miktarıyla orantılı olarak maviye doğru olan renk değişimi oluşturulur, renk değişimi eklenen asit ile sonlandırılır, sonuçta oluşan sarı rengin absorbanı 450 nm 'de ölçülür.

3.5.3.2. Kullanılan Ayıraçlar

1. Yıkama çözeltisi
2. Prokalsitonin standart çözeltisi
3. Biyotin bağı anti Prokalsitonin çözeltisi
4. Streptavidin – peroksidaz konjugat reaktifi
5. Mix Dilüent
6. Kromojen A çözeltisi
7. Kromojen B çözeltisi
8. Durdurma (stop) çözeltisi

3.5.3.3. Testin Yapılışı

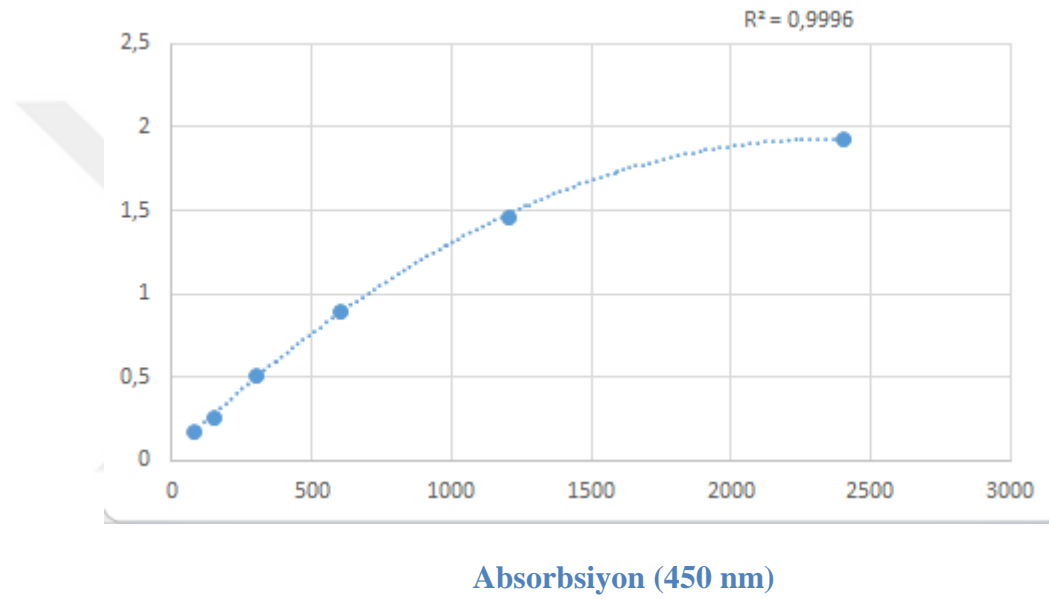
Kitin içindeki tüm ayıraçlar kullanılmadan önce oda sıcaklığına gelmesi için 30 dakika beklendi, içinde kristalize tuz kalmadığından emin olundu. Tüm ayıraçlar kitte önerildiği şekilde hazırlandı. Standart kuyucuklarına 50 µL standartlar ve 50 µl Streptavidin-Hrp, test kuyucuklarına ise 40 µL örnek, 10 µL PCT antikor ve 50 µl Streptavidin- HRP pipetlendi. 37 °C 'de mikropak karıştırıcı üzerinde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuk otomatik elisa yıkayıcı kullanılarak 600 µL. yıkama çözeltisi ile 5 defa yıkandı. Her kuyucuğa 50 µL kromojen solüsyonu A ve ardından 50 µL kromojen solüsyonu B eklendikten sonra 37 °C'de mikropate shaker

üzerinde 10 dakika karanlık ortamda inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuğa 50 µL dondorma çözeltisi eklendi, 450 nm’de absorpsiyon okundu.

3.5.3.4. Hesaplama

Elde edilen standart absorpsiyonları grafikte yerine konularak örneklerdeki prokalsitonin konsantrasyonlarına denk gelen absorpsiyonlar bu grafik yardımı ile ng/mL olarak hesaplandı (şekil 3-3).

Standart konsantrasyon (ng/mL)



Şekil 3-3 Prokalsitonin standart eğrisi

3.5.4. Serum Vitamin D Düzeylerinin Ölçülmesi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında LIAISON Analizörü ve aynı marka kitler kullanılarak tayin edilmiştir.

3.5.4.1. Yöntemin Prensipleri

Serumda total 25-OH vitamin D’ nin tayin yöntemi direk yarışmalı kemiluminesans immunoassay (CLIA)’ dir. İlk inkübasyon sırasında; 25-OH vitamin D bağlandığı proteinden ayrılır; katı fazda spesifik antikora bağlanır. 10 dakika sonra işaretleyici (isoluminol bağlanmış vitamin D) eklenir. İkinci bir 10 dakikalık inkübasyondan sonra bağlı olmayan materyaller bir yıkama döngüsüyle uzaklaştırılır. Daha sonra; başlangıç reaktifleri eklenerek hızlı bir kemiluminesans reaksiyonu

indüklenmiş olur. Işık sinyali bir foton çoğaltıcı (photomultiplier) ile bağlı ışık birimleri (RLU, relative light units) cinsinden ölçülür. Işık sinyali; kalibratörlerde, kontrollerde, numunelerde 25-OH vitamin D konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

3.5.5. Serum CRP Düzeylerinin Ölçülmesi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında serumda CRP düzeyleri immüno türbidimetre yöntemi ile ROCHE otoanalizatörü ile ölçüldü.

3.6. İstatistik Hesaplamalar

Elde edilen sonuçların istatistiki analizi SPSS 20.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren parametrik verilerin analizi Student- t Testi, normal dağılıma uymayan verilerin analizi Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Elde edilen parametrik veriler ortalama \pm standart sapma değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizi Chi-square test kullanılarak değerlendirildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon analizi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Pnömonide tanısal doğruluğu değerlendirmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. İstatiksel olarak 0,05' in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Çalışmamızda yer alan TKP'li olguların (n=92) 44'ü (%47,8) kadın ve 48'si (%52,2) erkektir. Ortalama yaşları 57.69 ± 18.44 yıldır. Kontrol grubunda 35'i (%42,2) erkek, 48'si (%57,8) kadın olmak üzere toplam 175 gönüllü bulunmaktadır. Ortalama yaşları 55.87 ± 14.55 yıldır. Hasta grubu ile kontrol gruplarının cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p= 0.186$) . (Tablo 4-1) .

Tablo 4-1 Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin cinsiyet dağılımı

	Gruplar			p değeri
	Hasta n=92	Kontrol n=83	Total n=175	
Erkek	48 (%52.2)	35 (%42.2)	83(%47.4)	0.186
Kadın	44 (%47.8)	48 (%57.8)	92(%52.6)	

Student t- testi ile gruplar birbirleriyle kıyaslanmıştır.

Tüm gruplardaki bireyler VKİ, bel çevresi ve yaş açısından değerlendirildiğinde; bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. VKİ ele alındığında ise genç hasta gruptaki VKİ değerleri, yaşlı hasta grubuna göre yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (a: $p=0.010$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yaş açısından incelendiğinde ise genç kontrol grubu ve yaşlı kontrol grubu arasında (b: $p=<0.001$) , genç hasta grubu ve yaşlı hasta grubu arasında (a: $p=<0.001$) anlamlı bir fark gözlendi. (Tablo 4-2).

Tablo 4-2 Gruplar arası bel çevresi, VKİ ve yaş arasındaki ilişki

	VKI	Bel Çevresi	Yaş
Genç kontrol (n=41)	26,41±3,77	86,26±12,82	43,71±9,97
Genç hasta (n=49)	28,99±4,35	95,11±9,39	43,55±11,49
Yaşlı kontrol (n=42)	26,06±3,82	92,42±8,55	67,74±5,84 ^b
Yaşlı hasta(n=43)	23,92±1,73 ^a	93,60±8,38	74,19±8,58 ^a

a. Genç hasta grubuna göre fark $p < 0.010$

b. Genç kontrol grubuna göre fark $p < 0.001$

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde, TKP hasta grubundaki lökosit değerleri, kontrol grubuna göre yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$) (şekil 4-6) (Tablo 4-3.).

Tablo 4-3 Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri

Değişkenler		Ortalama±Standart sapma	P değeri
Glukoz (mg/dl)	Kontrol	91.87±13.35	0.131
	Hasta	97.55±24.20	
PTH (pg/mL)	Kontrol	53.69±31.71	0.528
	Hasta	59.73±46.86	
ALP (U/L)	Kontrol	77.38±30.45	0.119
	Hasta	87.41±34.71	
Ca (mg/dL)	Kontrol	9.25±0.35	0.076
	Hasta	9.11±0.43	
Na (mmol/L)	Kontrol	140.28±3.75	0.474
	Hasta	139.87±2.10	
K (mmol/L)	Kontrol	4.45±0.40	0.943
	Hasta	4.45±0.48	
Lökosit ($10^3/ mm^3$)	Kontrol	6.76±1.81	0.008
	Hasta	7.88±2.80	

CRP değerleri TKP'li olgularda 26.22 mg/dL, kontrol grubunda ise 2.33 mg/dL 'dir. TKP'li olgularda CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.0001$). Prokalsitonin hasta grubunda 0.61 ng/dl, kontrol grubunda ise 0.27 ng/dL olup, TKP'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p=0.004$). 25 (OH) D hastalarda 14.10 pg/mL olup, 20.70 pg/ml olan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p=0.002$). Adiponektin ortalama değerleri TKP hasta grubunda 6.75 ng/mL, kontrol grubunda ise 13.08 ng/mL 'dir. TKP hastalardaki ortalama adiponektin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.0001$). Visfatin ortalaması TKP'li hastalarda 5.47 ng/mL olup kontrol grubunda 3.83 ng/mL olup; TKP hastalarındaki visfatin ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.012$) (Tablo 4-4).

Tablo 4-4 Hasta ve kontrol gruplarının CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin ve visfatin değerleri

Değişkenler		Ortalama±Standart sapma	p değeri
CRP (mg/dL)	Kontrol	2.33±2.17	<0.0001
	Hasta	26.22±33.36	
Prokalsitonin (ng/dL)	Kontrol	0.27±0.11	0.004
	Hasta	0.61±1.02	
25 (OH) D (pg/mL)	Kontrol	20.70±15.37	0.002
	Hasta	14.10±12.15	
Adiponektin (ng/mL)	Kontrol	13.08±10.19	<0.0001
	Hasta	6.75±6.03	
Visfatin (ng/mL)	Kontrol	3.83±2.99	0.012
	Hasta	5.47±4.54	

Normal dağılıma uymayan parametrelerin logaritmaları alınarak normal dağılıma uygun hale getirildikten sonra Student t- testi ile gruplar birbirleriyle kıyaslanmıştır.

4.2. Yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Genç hasta bireylerin ortalama CRP değerleri, genç sağlıklı gruptan ayrıca yaşlı hasta gruptaki ortalama CRP değerleri yaşlı sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$) (şekil 4-5). Genç hastalardaki ortalama prokalsitonin değerleri genç sağlıklı bireylerin ortalama prokalsitonin değerlerinden anlamlı derecede yüksektir ($p=0.028$)(şekil 4-2). Yaşlı gruptaki prokalsitonin değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. 25(OH) D değerleri genç ve yaşlı sağlıklı bireylerde genç ve yaşlı hasta gruptan anlamlı derecede yüksektir (gençlerde $p=0.019$, yaşlılarda $p=0.047$) (şekil 4-1). Genç sağlıklı bireylerdeki adiponektin değerleri genç hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p=0.004$). Durum yaşlı grupta da benzerdir, yaşlı sağlıklı bireylerdeki adiponektin düzeylerinin yaşlı hasta grubuna yüksekliği istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (şekil 4-4). Visfatin değerleri ise hem genç hem de yaşlı gruptaki hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Sırasıyla $p= 0.047$, $p=0.045$)(şekil 4-3) (Tablo 4-5, Tablo 4-6).

Tablo 4-5 Genç hasta ve sağlıklı grupların CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Ortalama±Standart sapma	p değeri
CRP (mg/dL)	Genç hasta grubu	21.57±34.99	<0.0001
	Genç sağlıklı grubu	2.33±2.25	
Prokalsitonin (ng/dL)	Genç hasta grubu	0.64±1.09	0.028
	Genç sağlıklı grubu	0.27±0.14	
25 (OH) D (pg/mL)	Genç hasta grubu	12.51±7.02	0.019
	Genç sağlıklı grubu	18.43±14.98	
Adiponektin (ng/mL)	Genç hasta grubu	6.24±5.47	0.004
	Genç sağlıklı grubu	11.68±10.40	
Visfatin (ng/mL)	Genç hasta grubu	6.75±5.25	0.047
	Genç sağlıklı grubu	4.66±3.84	
Lökosit ($10^3/mm^3$)	Genç hasta grubu	7.71±2.47	0.074
	Genç sağlıklı grubu	6.80±1.83	

Tablo 4-6 Yaşlı hasta ve sağlıklı gruplarının CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Ortalama±Standart sapma	p değeri
CRP (mg/dL)	Yaşlı hasta grubu	31.41±31.01	<0.0001
	Yaşlı sağlıklı grubu	2.34±2.13	
Prokalsitonin (ng/dL)	Yaşlı hasta grubu	0.57±0.92	0.071
	Yaşlı sağlıklı grubu	0.28±0.072	
25 (OH) D (pg/mL)	Yaşlı hasta grubu	15.88±16.00	0.047
	Yaşlı sağlıklı grubu	22.87±15.61	
Adiponektin (ng/mL)	Yaşlı hasta grubu	7.30±6.60	<0.0001
	Yaşlı sağlıklı grubu	14.40±9.93	
Visfatin (ng/mL)	Yaşlı hasta grubu	4.01±3.01	0.045
	Yaşlı sağlıklı grubu	2.91±1.08	
Lökosit ($10^3/mm^3$)	Yaşlı hasta grubu	8.06±3.16	0.055
	Yaşlı sağlıklı grubu	6.69±1.81	

Genç ve yaşlı sağlıklı bireylerin CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerleri karşılaştırıldığında; genç sağlıklı grubun visfatin değerleri yaşlı sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (p=0.012) (Tablo 4-7)

Tablo 4-7 Genç ve yaşlı sağlıklı grupların CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Ortalama±Standart sapma	p değeri
CRP (mg/dL)	Genç sağlıklı grubu	2.33±2.25	0.983
	Yaşlı sağlıklı grubu	2.34±2.12	
Prokalsitonin (ng/dL)	Genç sağlıklı grubu	0.27±0.14	0.713
	Yaşlı sağlıklı grubu	0.28±0.072	
25 (OH) D (pg/mL)	Genç sağlıklı grubu	18.43±14.98	0.193
	Yaşlı sağlıklı grubu	22.87±15.61	
Adiponektin (ng/mL)	Genç sağlıklı grubu	11.68±10.40	0.229
	Yaşlı sağlıklı grubu	14.40±9.93	
Visfatin (ng/mL)	Genç sağlıklı grubu	4.66±3.84	0.012*
	Yaşlı sağlıklı grubu	2.91±1.08	
Lökosit ($10^3/mm^3$)	Genç sağlıklı grubu	6.80±1.83	0.815
	Yaşlı sağlıklı grubu	6.69±1.81	

Genç ve yaşlı hasta bireylerin CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerleri karşılaştırıldığında; genç hasta grubunun visfatin değerleri yaşlı hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (p=0.005) (Tablo 4-8).

Tablo 4-8 Genç ve yaşlı hasta bireylerin CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin, visfatin ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Ortalama±Standart sapma	p değeri
CRP (mg/dL)	Genç hasta grubu	21.57±34.10	0.161
	Yaşlı hasta grubu	31.41±31.01	
Prokalsitonin (ng/dL)	Genç hasta grubu	0.64±1.09	0.772
	Yaşlı hasta grubu	0.57±0.92	
25 (OH) D (pg/mL)	Genç hasta grubu	12.51±7.02	0.218
	Yaşlı hasta grubu	15.88±16.00	
Adiponektin (ng/mL)	Genç hasta grubu	6.24±5.47	0.409
	Yaşlı hasta grubu	7.30±6.60	
Visfatin (ng/mL)	Genç hasta grubu	6.75±5.25	0.005*
	Yaşlı hasta grubu	4.01±3.01	
Lökosit ($10^3/mm^3$)	Genç hasta grubu	7.71±2.47	0.610
	Yaşlı hasta grubu	8.06±3.16	

4.3. Korelasyon değerleri :

Gruplar total olarak ele alındığında;

1. Yaş ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,305$, $p=0.041$).
2. Yaş ile visfatin arasında negatif korelasyon bulundu ($r=- 0,219$, $p=0.08$).
3. VKİ ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,0557$, $p<0.0001$).
4. VKİ ile visfatin arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,303$, $p=0.38$).
5. CRP ile Lökosit ($10^3/mm^3$) arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,235$, $p=0.007$).

Gruplar içinde pearson's korelasyon analizi yapıldığında;

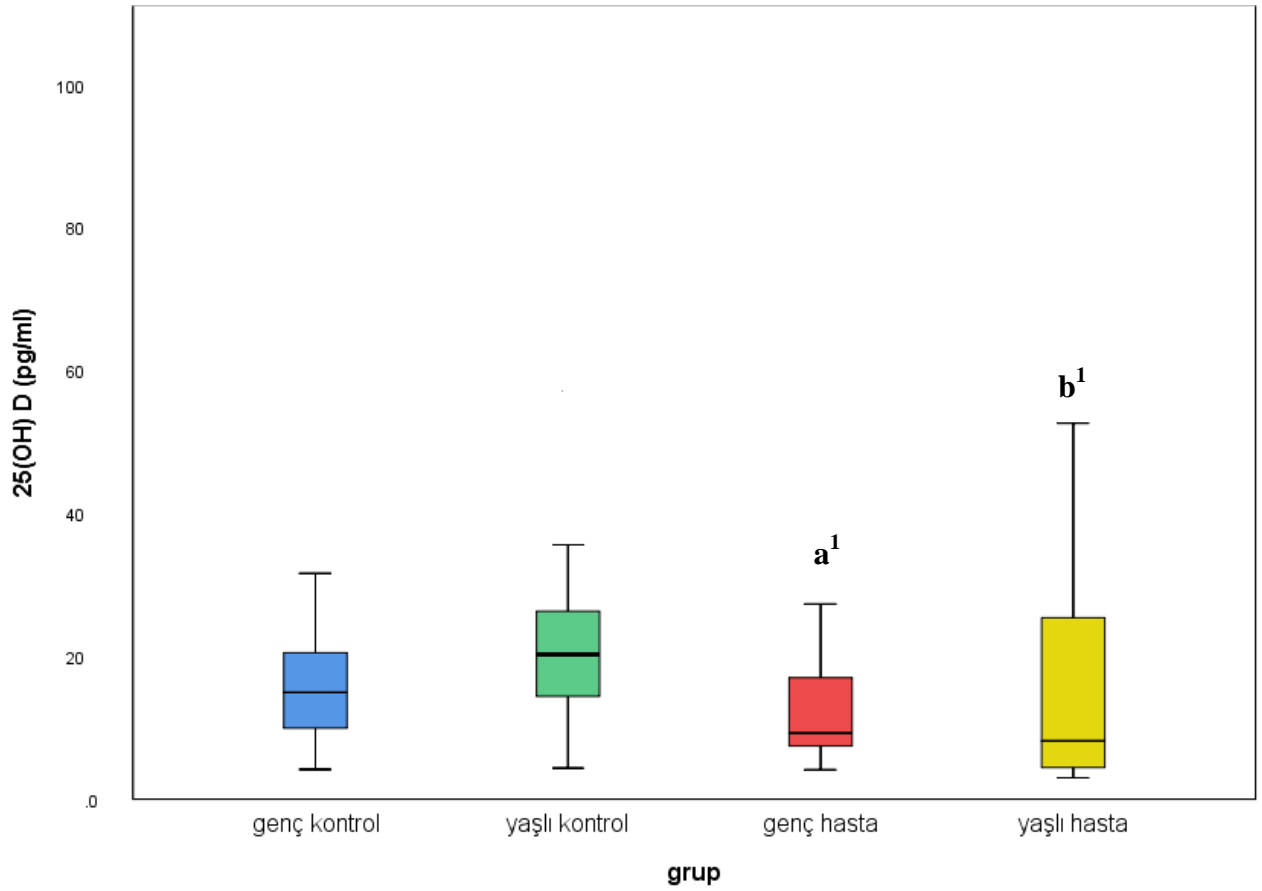
1. Hasta grubunda yaş ve visfatin arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,269$, $p=0.017$).

2. Kontrol grubunda yaş ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (r:0.380 p:0.035). Aynı şekilde genç grupta da yaş ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (r:0,398 p:0.036).
3. Kontrol grubunda yaş ve adiponektin arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,233, p=0.035).
4. Kontrol grubunda VKİ ile CRP arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,501, p=0.002).
5. Hem kontrol grubunda hem de genç grupta VKİ ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla, r=0,593, p<0.0001; r=0,715, p<0.0001).
6. Kontrol grubunda ve yaşlı grupta CRP ile Lökosit (10^{-3} /mm³) arasında pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla, r=0,308, p=0.012; r=0,461, p<0.0001).
7. Kontrol grubunda prokalsitonin ve adiponektin arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,287, p=0.02).
8. Genç grupta yaş ve VKİ arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,455, p=0.010).
9. Genç grupta VKİ ile 25 (OH) D arasında negatif korelasyon bulundu (r= -0,383, p=0.037).
10. Yaşlı bireylerde yaş ve CRP arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,296, p=0.006).

Tablo 4-9 Tüm gruplara ait CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin ve visfatin değerleri için ROC analizi sonuçları

Değişkenler	Sensitivite (%)	Spesitive(%)	AUC	Cutoff	p değeri
25 (OH) D (pg/mL)	64.8	66.7	0.692	14.75	0.0001
Prokalsitonin (ng/dL)	46	46,3	0.535	0.24	0.510
CRP (mg/dL)	88,9	85,2	0.925	3.49	0.0001
Adiponektin (ng/mL)	61.1	63,5	0.687	8.5	0.001
Visfatin (ng/mL)	54	33,3	0.645	5.5	0.007

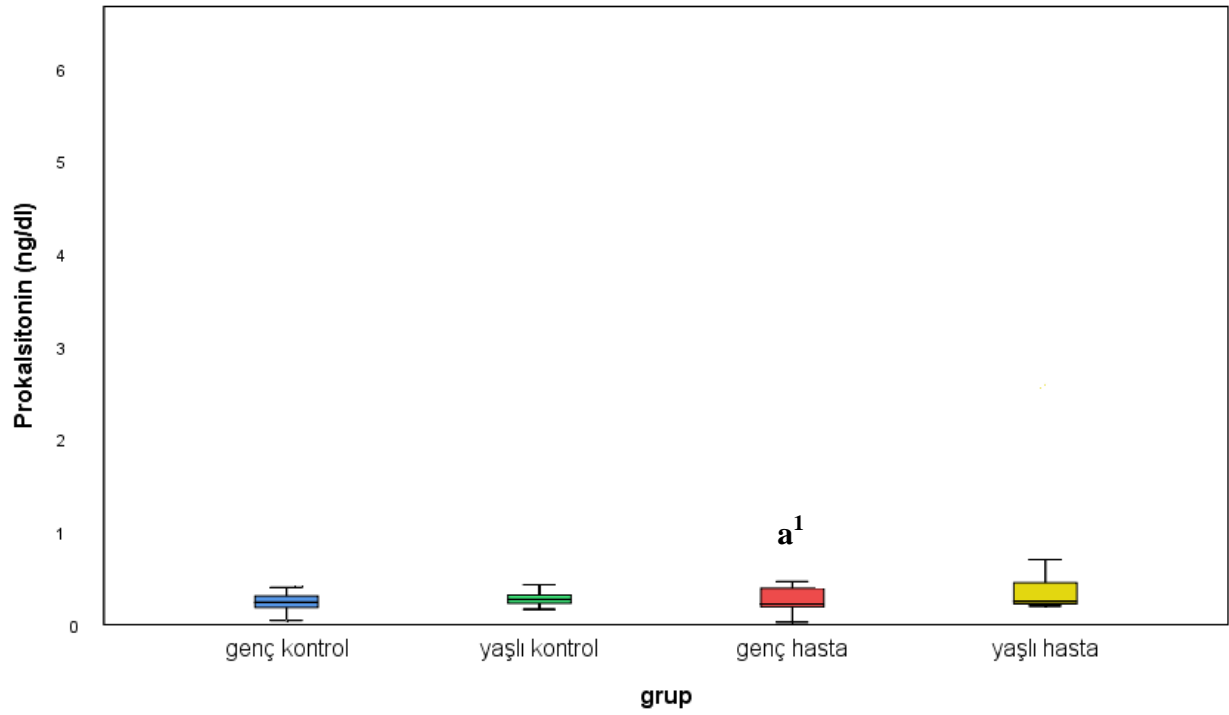
ROC analizi doğrultusunda iki grup arasındaki bireyleri ayırmada CRP değerlerinin tanı değeri gücünün en yüksek olduğu görüldü ($p < 0.0001$;) ve CRP cut off değeri 3.49 (Tablo 4-9)(şekil 4-7).



Şekil 4-1 Gruplar arası 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması

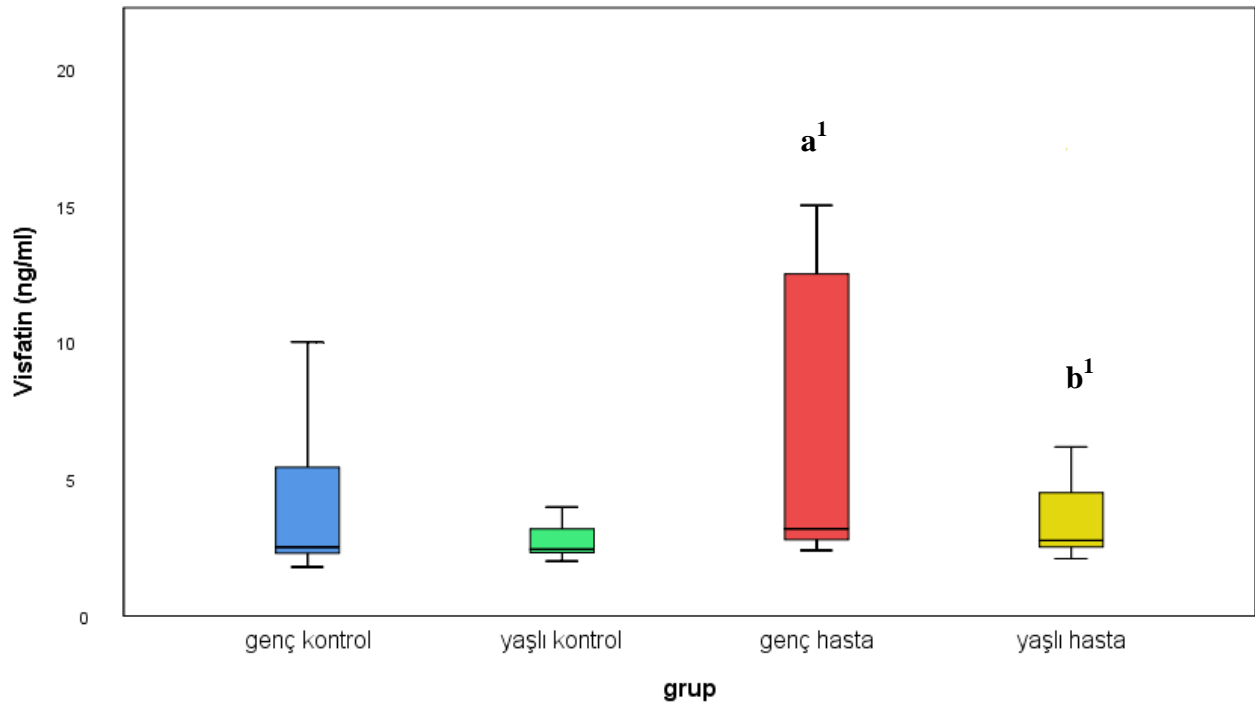
a: Genç kontrol grubu ile genç hasta grubunun karşılaştırılması; a^1 : $p=0.019$

b: Yaşlı kontrol grubu ile yaşlı hasta grubunun karşılaştırılması; b^1 : $p=0.047$



Şekil 4-2 Gruplar arası Prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması

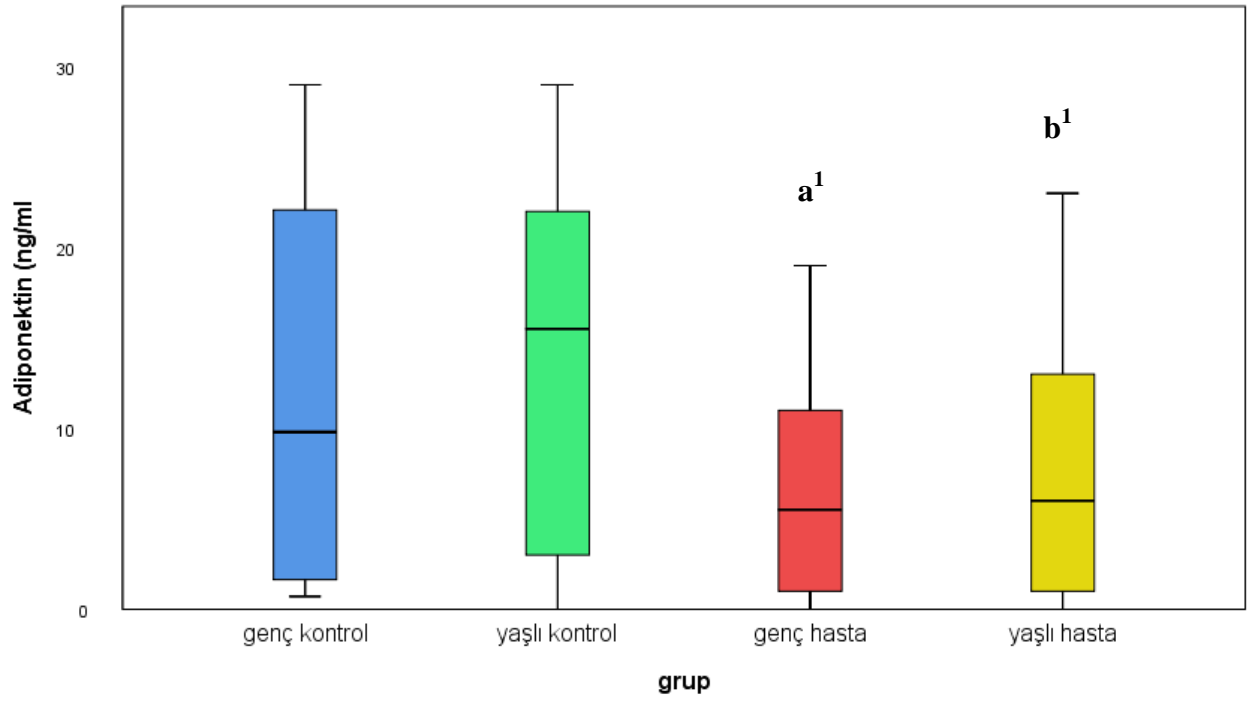
a: Genç kontrol grubu ile genç hasta grubunun karşılaştırılması; a¹: p=0.028



Şekil 4-3 Gruplar Arası Viscosity Düzeylerinin Karşılaştırılması

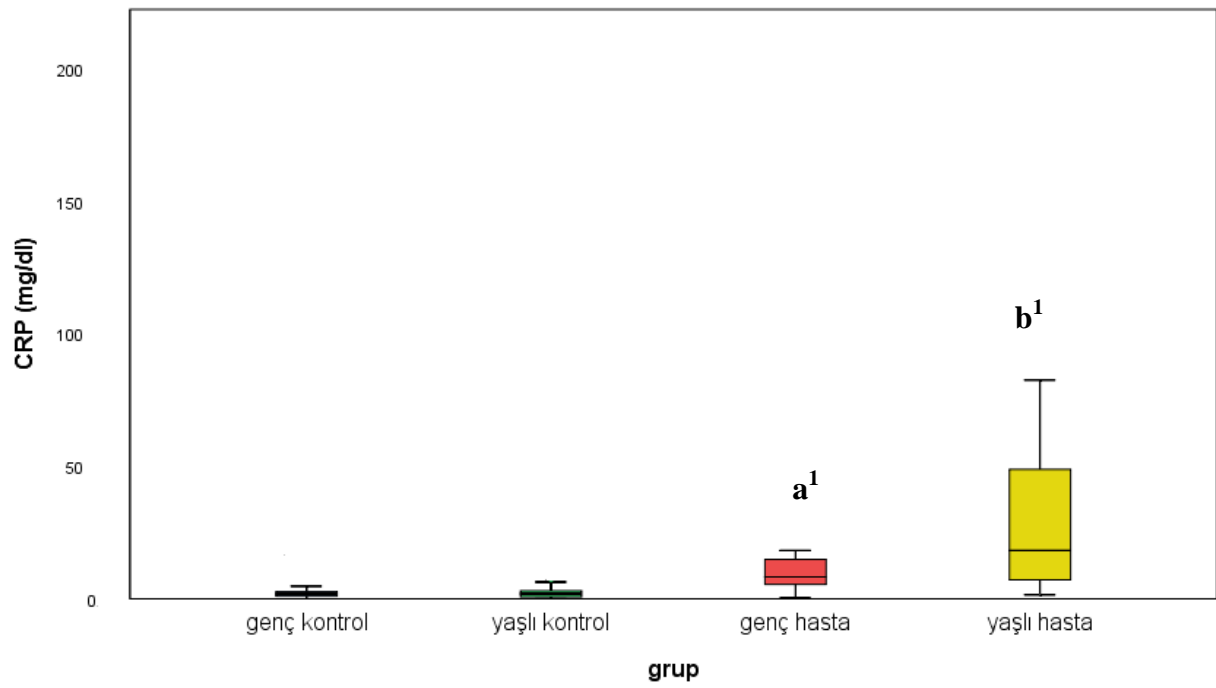
a. Genç kontrol grubu ile genç hasta grubunun karşılaştırılması; a¹: p=0.047

b. Yaşlı kontrol grubu ile yaşlı hasta grubunun karşılaştırılması; b¹: p=0.045



Şekil 4-4 Gruplar Arası Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması

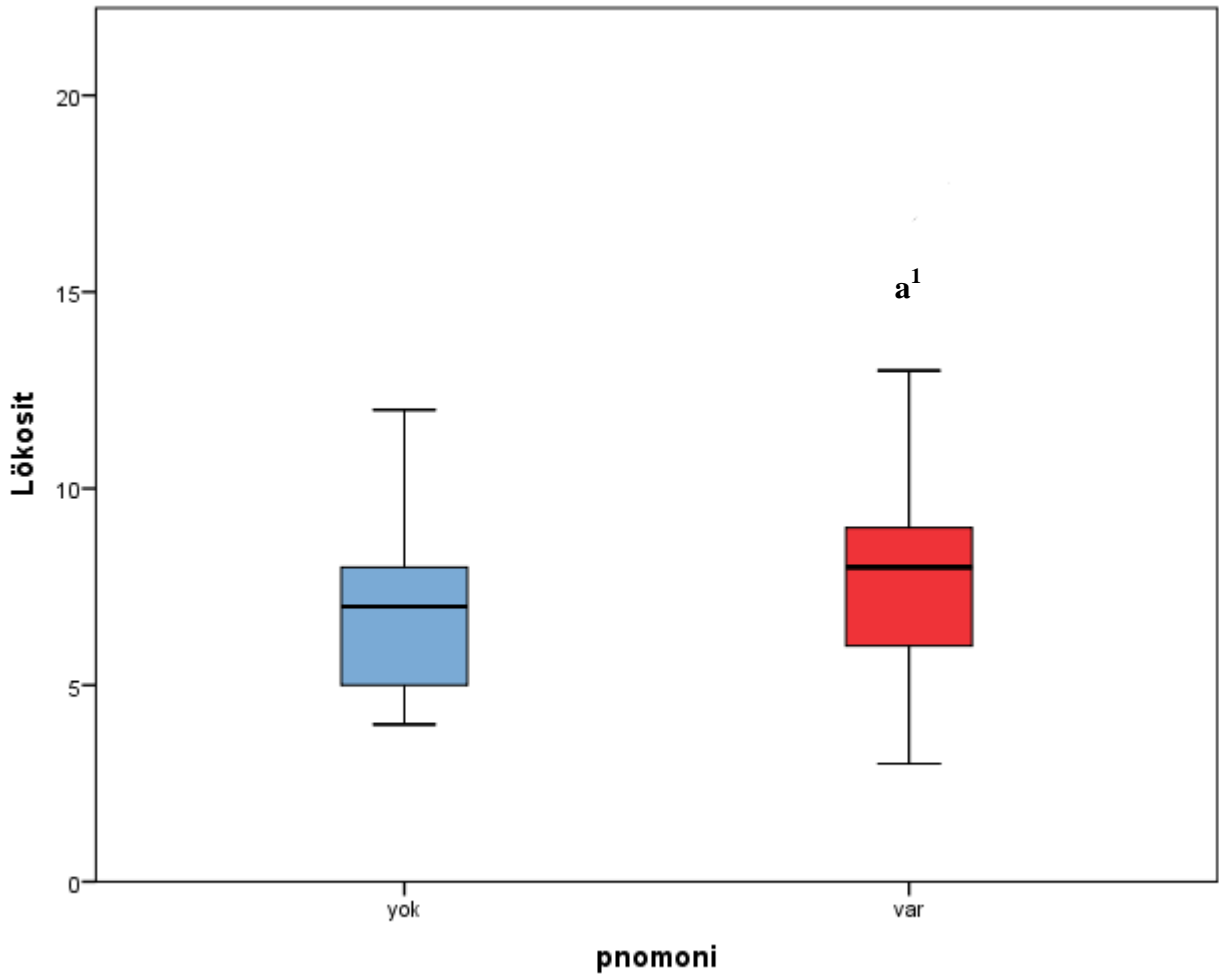
- a. Genç kontrol ile genç hasta grubunun karşılaştırılması; a¹: p=0.004
b. Yaşlı kontrol grubu ile yaşlı hasta grubunun karşılaştırılması; b¹: p<0.001



Şekil 4-5 Gruplar Arası CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

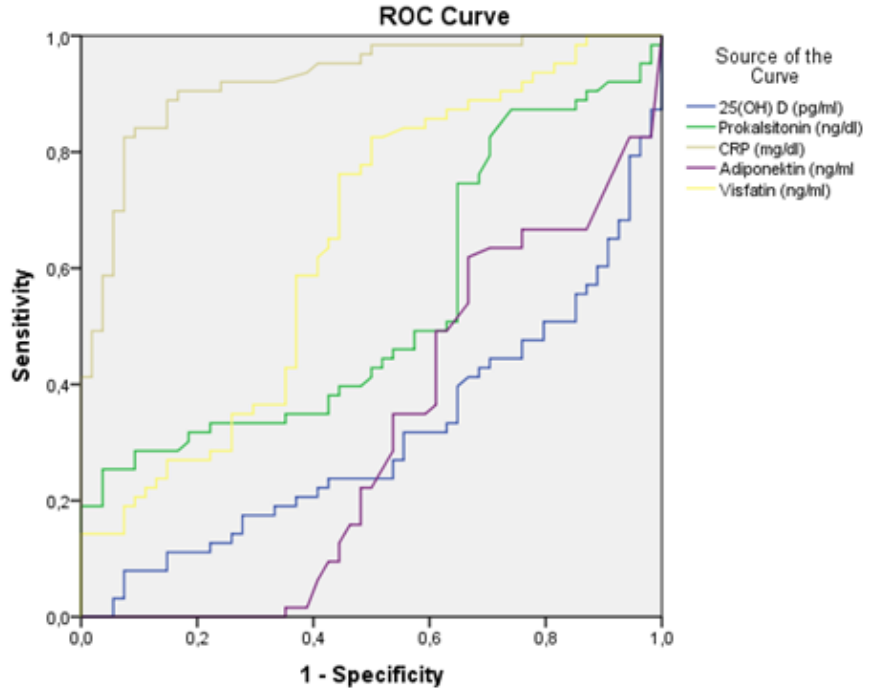
a. Genç kontrol grubu ile hasta kontrol grubunun karşılaştırılması; a¹: p<0.0001

b. Genç kontrol grubu ile hasta kontrol grubunun karşılaştırılması; b¹: p<0.001



Şekil 4-6 Gruplar Arası Lökosit düzeylerinin karşılaştırılması

a. Kontrol grubu ile hasta grubunun karşılaştırılması; $a^1:p= 0.008$



Şekil 4-7 Tüm gruplara ait CRP, prokalsitonin, 25 (OH) D, adiponektin ve visfatin değerleri için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Pnömoni; konak savunmasının yetersiz kalması ve bunun sonucunda farklı patojen mikroorganizmaların alt solunum yollarına yayılması ile ortaya çıkan bir akciğer inflamatuvar durumudur (4). Toplum kökenli pnömoni (TKP), immün süpresif tedavi almayan ve bilinen immün yetmezlik hikayesi olmayan bireylerde, toplumdan edinilen patojenlere bağlı olarak ortaya çıkan pnömoni tipidir (2). Toplum kökenli pnömoni (TKP) yaşlılar arasında giderek artan bir sağlık sorunudur. Yaşlanmayla ilişkili olarak komorbiditeler, beslenme durumu ve yutma bozukluğu gibi birçok faktör, yaşlı popülasyonda TKP insidansının artmasında rol oynamaktadır. Ayrıca, TKP’li hastalarda mortalite, artan yaşla birlikte dramatik bir şekilde artmaktadır (27).

Vitamin D ve solunum hastalıkları üzerine olan son çalışmalara göre, vitamin D eksikliği solunum yolu infeksiyonu duyarlılığına katkıda bulunabilir. Ayrıca serum 25(OH)D düzeylerinin pnömoni şiddeti ve hastaneye yatış ile negatif korelasyonu vardır (88). Maalouf ve ark. Vit D’nin doğuştan gelen bağışıklığı polimorfonükleer hücrelerdeki, monositlerdeki ve makrofajlardaki toll benzeri reseptörleri aktive ederek harekete geçirebildiğini bildirmiştir (89).

Aregbesola ve ark. Finlandiya’da 59-73 yaş aralığında 723 erkek ve 698 kadın birey üzerinde yaptıkları çalışmada D vitamini düzeylerine quartiller oluşturmuşlar. 1. Quartil D vitamini düzeylerini 8.9-33.8 ng/mL, 2. quartil D vitamini düzeylerini 33.9-50.7 ng/mL ve 3. Quartil D vitamini düzeylerini 50.8-111.7 ng/mL olarak tespit etmişlerdir. D vitamini düzeyleri daha düşük grupta 3 yıl süreli takipte pnömoni gelişme riskinin 3. gruba göre 2.6 kat arttığını belirtmişlerdir. Bunun D vitaminin immün sistemi düzenleyici mekanizmaları artırarak (doğuştan, T hücre bağımlı immün yanıtlar ve nötrofillerden hidrojen peroksit salınımı vb.) yaptığını öne sürmüşlerdir. Düşük düzeylerdeki D vitaminin yaşlı bireylerde alt solunum yolları infeksiyonları için bir risk faktörü olacağını savunmuşlardır (6).

Quraishi ve ark. Amerika Birleşik Devletleri’nde 17 yaş üzeri 16975 kişide yaptıkları kohort çalışmada vitamin D median değeri 24 ng/mL (interquartile aralığı 18-32 ng/mL) dir. 1 yıllık takip süresinde olguların %2.1’inde toplumsal kazanılmış pnömoni geliştiğini bildirmişlerdir. Yaş, demografik veriler ve klinik bulgulara

düzenlemeler yapıldıktan sonra D vitamini düzeyleri <30 ng/mL olan bireylerin, D vitamini düzeyleri >30 ng/mL olan bireylere göre %56 oranında TKP gelişme risklerinin fazla olduğunu bildirmişlerdir (90).

Çalışmamızda 25(OH)D hastalarda 14.10 pg/mL olup, 20.70 pg/mL olan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p=0.002$). Benzer olarak Brance ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada TKP'li hastanede yatan erişkinlerin sadece %1.8'inde 25(OH)D >30 ng/mL bulundu ve yüksek oranda 25(OH)D eksikliği (%85) vardı. Bu kısmen, kış mevsiminde yüksek bir prevalansa sahip olan TKP özellikleri ile açıklanabilir. Bununla birlikte TKP'li hastalarda, yaz-sonbahar mevsimlerinde de eksiklik görülmüştür (16.1 ± 10.9 ng/mL). Ayrıca, Brance ve ark. hastanede yatan yaşlı hastalarda 25(OH) D ve TKP düzeyi arasındaki korelasyonu araştırmış ve TKP ile hastaneye yatırılan hastaların pnömoni olmayan gruba göre daha düşük 25(OH)D seviyesine sahip olduklarını bulmuşlardır (91).

Kim ve ark. Kore'de 797 pnömoni hastasında (230 kadın, 567 erkek) yaptıkları çalışmada 641 hastanın D vitamini düzeylerinin 20 ng/mL'den düşük olduğunu göstermişlerdir. Düşük D vitamini düzeylerinin solunum yolları infeksiyonları gelişme riski için kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu, D vitamini düzeyleri ve hastane de kalış süreleri arasında ters orantılı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak genelin aksine PSI ve CURB 65 ile değerlendirilen pnömoni şiddetinin serum 25(OH)D konsantrasyonu ile ilişkili olmadığını bulmuş ve bunu etken organizmanın virülansı, aşılama, bireysel beslenme durumu gibi diğer faktörlerin hastalığın şiddetini etkileyebilmesi ile açıklamışlardır (51). Diğer taraftan Ocak 2000-Mart 2014 tarihleri arasında yayımlanan on dört gözlemsel rapordan oluşan bir meta-analiz, vitamin D eksikliğinin, ağır hastalıklar ve kritik hastalığın mortalitesine duyarlılığı artırdığını göstermektedir (92).

Birçok çalışma obez olmayan kişiler ile obez olanlar karşılaştırıldığında, obez kişilerde serum total 25(OH)D konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu göstermiştir. Holland ve ark. pnömonili hastalarda yaptıkları çalışmada D vitaminin, D vitamini reseptörlerine bağlanmasıyla antimikrobiyal peptidler olan katelisidin ve beta defensini artırdığını göstererek, D vitamini ve inflamasyon ilişkisine dikkat çekmişlerdir (93). Obezitede 25(OH)D düzeyindeki azalmanın kesin mekanizması tam olarak aydınlatılmamasına rağmen, araştırma bulguları artan metabolik klirens ve artan adipoz doku ile D vitamini alımı veya biyoyararlanımının azaldığını göstermektedir. D

vitamininin yağ dokusunda birikebileceği hipotezini de bu bulgu açıklayabilir (94). Çalışmamızda da bunları destekler nitelikte genç grupta VKİ ile 25(OH)D arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0,383$, $p = 0,037$).

Önemli komorbiditesi olmayan erişkin hastalarda serumda PCT ölçümü hem diagnostik hem prognostik amaçlar için pnömoninin verimli bir belirteci olarak yaygın bir şekilde tavsiye edilir. Buna rağmen pnömonide PCT ve CRP'i karşılaştıran neredeyse tüm çalışmalar teşhisdeki performansının CRP'den daha iyi olmadığı sonucuna varmışlardır (64).

CRP düzeyi, çalışmamıza alınan hastalarda, pnömoni olup olmadığı ayrımını yapabilmektedir. Eğri koordinatları incelendiğinde CRP düzeyi 3.49 mg/dl ve altında olmasının, pnömoni tanısını %88.9 duyarlılık ve %85,2 özgüllük ile ekarte ettirdiği tespit edildi ($p < 0,0001$). PCT değerleri ise genç TKP'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p = 0,004$), fakat ROC analizine göre pnömoni için ayırt edici doğruluğu bulunmadı ($p = 0,937$).

Çalışmamızı destekler nitelikte bir çalışmada akut solunum semptomları ile hastanede yatan multimorbid yaşlı hastalardan oluşan bir grupta, serum hs-CRP değerleri pnömoni tanısıyla önemli ölçüde ilişkilidir. Diğer bir yandan serum PCT değerleri ile pnömoni ve pnömoni olmayan hastalar arasında anlamlı düzeyde ayırım yapılamamaktadır (61). Bunun yanısıra; PCT'nin CRP'ye göre daha yüksek ayırt edici özelliği olduğunu savunan birçok çalışma vardır. Menendez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da 30 günlük mortalite tahmininde CRP'nin ayırt ettirici doğruluğu 0,68 prokalsitonininki ise 0,66 olarak bulunmuştur (95). Müller ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada prokalsitonin ayırt ettirici doğruluğu 0.88, CRP'nin ayırt ettirici doğruluğu 0.76 olarak bulunmuş ve prokalsitoninin daha iyi tanı koydurucu özelliği olduğu tespit edilmiştir (96).

Bizim çalışmamızda PCT düzeylerinin pnömoni tanısında ayırt edici olarak bulunamamasının sebebi, PCT konsantrasyonunun antibiyotikle yapılan etkili bir tedavide hızlı bir şekilde düşmesine bağlanabilir. Nawas ve ark.'larının yaptığı çalışmada olduğu gibi; PCT düzeyleri 1. günde ölçülmüş olsa da antibiyotik verilmeden önce ölçüldüğü kesin olarak belirtilmemiştir (97). Fakat diğer taraftan, CRP düzeylerinin immünsüpresan (steroidler) ilaçlar ile düştüğü fakat PCT düzeylerinin

etkilenmediğini gösteren ve PCT'nin CRP'ye göre daha yüksek duyarlılık, spesifite açısından daha avantajlı olduğunu savunan çalışmalar da vardır (98). Dolayısıyla bu konuda kesin sonuca varabilmek için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Visfatin yağ dokusunun yanısıra diğer birçok inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Pnömonili hastalar patojenik mikroorganizmalar tarafından enfekte olduklarında; PMN, alveolar makrofajlar ve dentritik hücreler gibi çeşitli inflamatuvar hücreleri aktive edebilen çok sayıda inflamatuvar uyarıcılar plazmada açığa çıkar. Şiddetli pnömoni sırasında IL-6, IL-12 and TNF- α gibi çeşitli sitokinler ciddi infeksiyon nedeni ile salgılanır, fakat şu anda az sayıda çalışma şiddetli pnömoni olan hastalarda visfatin düzeylerine odaklanmıştır. Xie ve ark.'nın yaptığı çalışmada, pnömonisi olan hastalarda visfatinin plazma düzeyi artmış ve şiddetli pnömonisi olan hastalarda şiddetli pnömonisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (99). Wei hu ve ark.'nın yaptığı 176 TKP'li hastada ve 95 sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada benzer şekilde visfatin düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ($p < 0.001$) ve diğer sistematik inflamasyon belirteçleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (78). Çalışmamızda da bunları destekler nitelikte TKP'li hastalarda visfatin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p = 0.012$). Pnömonili genç hasta grubunun ve genç kontrol grubunun serum visfatin düzeyleri, pnömonili yaşlı hasta grubu ve yaşlı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.005$, $p = 0.012$)

Ayrıca çalışmamızda tüm gruplar ele alındığında visfatin ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0,303$, $p = 0.38$). Benzer olarak Varma ve ark.'nın yaptığı çalışmada da visfatin ile VKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.75$, $P < 0.001$) (100). Yağ dokusunun visfatin üretiminin önemli bir kaynağı olduğu gösterilmiştir (3,100,101), bu nedenle obez adolesanlarda serum visfatin yüksekliği artmış yağ dokusuna atfedilebilir. Ayrıca, yeni çalışmalar ve çalışmamızda da elde edilen sonuçlar visfatinin serum düzeylerinin inflamasyonla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (9,102), dolayısıyla visfatin artışı aşırı kilolu olgularda ortaya çıkan inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilir (103). Fakat Xie Juan ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda (99) visfatin ile VKİ arasında korelasyon bulunamamışlardır. Bazı çalışmalarda plazma visfatin konsantrasyonu ile yaş arasındaki ilişki incelenmiştir fakat sonuçlar çelişkilidir. Gestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda negatif korelasyon

saptanırken (104), metabolik sendromlu hastalarda pozitif korelasyon bulunmuştur (105). Diğer bazı çalışmalar da visfatin ile yaş arasında herhangi bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir (106). Jin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olan obez yetişkin popülasyonda açlık serum visfatin düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur (107). Çalışmamızda ise tüm gruplar ele alındığında serum visfatin ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,219$, $p=0,08$).

Organizmada en yaygın bulunan adipokin olan adiponektin, inflamasyona karşı koruyucu çok sayıda özelliğe sahiptir. Çeşitli metabolik hastalıklar ve inflamatuvar belirteçlerindeki artışın adiponektin düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adiponektinin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır (86). Çalışmamızda TKP'li olgularda adiponektin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,0001$). Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda antiinflamatuvar sitokinlerin salımını arttırarak yaptığı antiinflamatuvar etki nedeniyle adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur. Diğer yandan IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini arttıran proinflamatuvar rolü ile immün hastalıklarda adiponektin düzeyleri kontrol hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (78). Bu çalışmaya göre; bizim çalışmamızdaki TKP'li hasta grubunun kontrol grubuna göre daha düşük olan adiponektin düzeylerini ($p<0,0001$), antiinflamatuvar etkiye bağlı olarak açıklayabiliriz. Guo ve ark. pediatrik olgularda beslenme açısından yüksek riskli gruplarda adiponektin düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduklarını bulmuşlardır (108). Welters ve arkadaşlarının septik şoklu olguların yoğun bakıma yatışlarındaki ve taburcu oldukları günlerdeki total ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında her ikisinde de anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir (109). İstatistiksel olarak yüksek anlamlılık içeren bu farkı göz önünde bulundurarak; TKP'nin tanı ve aktivitesini izlemede serum adiponektin düzeylerinden bir biyobelirteç olarak faydalanılabileceğini düşünebiliriz. Bunun yanısıra bizim çalışmamızda kontrol grubunda yaş ve adiponektin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,233$, $p=0,035$). Literatürde bunu destekleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Yağ dokusunda yaşa bağlı değişikliklerin adipoz doku fonksiyonundaki bir değişiklik ile ilişkili olup olmadığını anlamak için, Turer ve ark. yaptıkları, adipoz doku metabolizması ve adipoz

dokudan türetilen sinyalleme moleküllerinin dolaşım düzeylerine odaklanan bir kesitsel fare çalışmasında insüline benzer şekilde, toplam adiponektinin yaşa duyarlı olmadığı fakat, HMW izoformunun yaş ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (110).

Çalışmamızın zayıf yönleri; dışlama kriterlerine uygun hasta bulmakta güçlük ve olgu sayısının az olması ile alt grupların eşit sayıda dağılmamış olmasıdır.

Yaptığımız çalışmada yaşlı ve genç popülasyonda yeni tanı almış pnömoni hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda adiponektin, visfatin, prokalsitonin ve 25(OH) D düzeyleri ölçülerek, bu parametreler aralarındaki ilişkiler ve pnömoni patogenezinin değerlendirilmesindeki rolleri araştırılmıştır. Literatürde yaşlı popülasyonda bu parametreleri birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız bu parametreleri birlikte değerlendirilerek TKP ile arasındaki ilişkiyi araştırarak ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Sonuç olarak TKP olgularının değerlendirilmesi süreçlerinde klinik bulgular ile birlikte vitamin D, adiponektin ve visfatin düzeylerine bakılmasının inflamasyon süreçlerini anlama ve takip etmede faydalı olabileceği kanaatindeyiz. İleriki dönemlerde daha geniş hasta gruplarında, tedavi öncesi ve sonrası bu parametrelerin inceleneceği çalışmaları planlamaktayız.

KAYNAKLAR

1. Jackson, M. L., Neuzil, K. M., Thompson, W. W., Shay, D. K., Yu, O., Hanson, C. A., & Jackson, L. A. (2004). The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(11), 1642–1650.
2. Arseven, O. Toplum Kökenli Pnömoniler. Solunum Sistemi İnfeksiyonları. Toraks Kitapları. Ekim 2001; Sayı 3: 453-480
3. Takada, T., Yamamoto, Y., Terada, K., Ohta, M., Mikami, W., Yokota, H., Fukuhara, S. (2017). Diagnostic utility of appetite loss in addition to existing prediction models for community-acquired pneumonia in the elderly: A prospective diagnostic study in acute care hospitals in Japan. *BMJ Open*, 7(11).
4. Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: New perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 4(2), 80–90. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0716>
5. Schwalfenberg, G. K. (2011). A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular Nutrition and Food Research*, 55(1), 96–108.
6. Aregbesola, A., Voutilainen, S., Nurmi, T., Virtanen, J. K., Ronkainen, K., & Tuomainen, T.-P. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D3 and the risk of pneumonia in an ageing general population. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67(6), 533–536.
7. Scotece, M., Conde, J., López, V., Lago, F., Pino, J., Gómez-Reino, J. J., & Gualillo, O. (2014). Adiponectin and leptin: New targets in inflammation. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 114(1), 97–102. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12109>
8. Chandran, M., Phillips, S. A., Ciaraldi, T., & Henry, R. R. (2003). Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, 26(8), 2442–2450.
9. Moschen, A. R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., Theurl, M., Niederegger, H., & Tilg, H. (2007). Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties. *The Journal of Immunology*, 178(3), 1748–1758.
10. Jia S.H, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD. (2004). Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*.113:1318–27,2004
11. Özön, Türkçe-Yabancı Kelimeler Sözlüğü (1961).
12. Mckintosh K., M.D. (2002). Community-Acquired Pneumonia in Children, *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 429–437.

- 13.** Stockley, R.A. (1998). Lung infections. 1. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. *Thorax*, 53(1), 58–62.
- 14.** Numanoğlu N., Topçu Willke A. (2000). Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000: 332-45
- 15.** Metlay, J. P., Schulz, R., Li, Y., Singer, D. E., Marrie, T. J., Coley, C. M., Fine, M. J. (2013). Influence of Age on Symptoms at Presentation in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997; 157:1453-1459
- 16.** Macfarlane, J. T., Miller, A. C., Morris, A. H., Rose, D. H., & Smith, W. H. R. (1984). Comparative Radiographic Features of Legionnaires-Disease and Other Sporadic Community Acquired Pneumonias. *Thorax*, 39(3), 216.
- 17.** Özlü T. (1998). Toplum Kökenli Pnömoniler: Tanı Tedavi ve Korunma.
- 18.** Umut S., Bartu Saryal S., Önen ZP., Polatlı M., Ulubay G., Uysal A., T. Bahadır Üskül, Demir AU, et. al. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği, Cilt 10 • Ek 9 • Haziran 2009
- 19.** BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. (2001). *Thorax*, IV1-V64. https://doi.org/10.1136/thorax.56.suppl_4.iv1
- 20.** Saydam, Refik., Merkez, H., & Kanli, İ. B. A. Ş. (2004). Hastalık Yüğü Final Rapor, 1–477.
- 21.** Özlü, T. , Çetinkaya, F. , Öztuna, F. , Bülbül, Y. Trabzon Merkez Sağlık Ocaklarına Başvuran Olgularda Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2002;3 (Ek1):41.
- 22.** Türkiye İstatistik Kurumu, 2004 Sağlık İstatistikleri(<http://www.tuik.gov.tr>)
- 23.** Rule, P., Identify, T. O., With, L. P., & Pneumonia, C.-A. (1997). Prediction Rule to Identify Low- Risk Patients With Community- Acquired Pneumonia, 243–250.
- 24.** Sakarya M. (2006) Skorlama Sistemleri, Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Cilt:4, Sayı:2/2006
- 25.** Centers for Disease Control and Prevention (2003) Trends in aging- United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52: 101-106.
- 26.** Meyer, K. (2001) The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung. *Respir Physiol* 128: 23-31.
- 27.** Alzaabi, A., & Marras, T. K. (2014). Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Geriatrics and Aging*, 8(1), 18–27.
- 28.** Metintaş M. (2004). Sistemik Hastalarda ve Özel Durumlarda Akciğer. ASD toraks yayınları. Isbn=975-97512-1-6. syf:714

- 29.** Niewiński, G. (2014). Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units- the APACHE model. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 46(1), 46–49.
- 30.** Restrepo, M. I., Mortensen, E. M., Rello, J., Brody, J., Anzueto, A. (2010). Late Admission to the ICU in Patients. *CHEST*, 137(3), 552–557.
- 31.** Garnacho-montero, J., Barrero-garcía, I., Gómez-prieto, M. D. G., Martín-loeches, I. (2018). Management and future therapeutic alternatives Ac ce pt us cr t. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 0(0), 1.
- 32.** Niederman, M. S., Bass, J. B., Campbell, G. D., Fein, A. M., Grossman, R. F., Mandell, L. A. , Yu, V. L. (1993). Medical Section of the American Lung Association: Guidelines for the Initial Management of Adults with Community-acquired Pneumonia: Diagnosis, Assessment of Severity, and Initial Antimicrobial Therapy. *American Review of Respiratory Disease*, 148(5), 1418–1426.
- 33.** Moberley, S., Holden, J., Tatham, D. P., & Andrews, R. M. (2013). Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(1).
- 34.** Jackson, L. A., Janoff, E. N. (2008). Vaccines: Pneumococcal Vaccination of Elderly Adults: New Paradigms for Protection. *Clinical Infectious Diseases*, 47(10), 1328–1338.
- 35.** Ortqvist, A., Hedlund, J., Burman, L. A., Elbel, E., Hofer, M., Leinonen, M., ... Makitalo, S. (1998). Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet*, 351(9100), 399–403.
- 36.** Robert, F., John, F., Claire, V., Richard, R., & African, S. (2013). Pneumoccal Polysaccharide Vaccine Efficacy. *JAMA*. 1993; 270:1826-1831.
- 37.** Öztürk, Z.A. , Sayiner Z., Kuyumcu M.E., Yeşil Y., Kepekçi Y. (2012). Geriatrik Popülasyonda Pnömonok Aşılı ve Maliyet-Yararlılıkları. (n.d.).
- 38.** Torres, A., Cillóniz, C., Blasi, F., Chalmers, J. D., Gaillat, J., Dartois, N., Welte, T. (2018). Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respiratory Medicine*, 137, 6–13.
- 39.** Bonten, M. J. M., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., Grobbee, D. E. (2015). Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*, 372(12), 1114–1125.
- 40.** Holick, M. F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 296–307.
- 41.** Özkan, B., & Doñeray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 54(2), 99–119.

42. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502–2521.
43. Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease 1 – 4, 80, 1678–1688.
44. Kıdır, V. (2013). Cardiovascular and metabolic effects of vitamin D. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 4(3), 398–404.
45. Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*, 357, 266–281.
46. Liefwaard, M. C., Ligthart, S., Vitezova, A., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Jong, J. C. K. De, Dehghan, A. (2015). Vitamin D and C-reactive protein: A mendelian randomization study. *PLoS ONE*, 10(7), 1–12.
47. White, J. H. (2010). Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: Past, present and future. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1–2), 234–238.
48. Wang, T. T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., White, J. H. (2004). Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. *The Journal of Immunology*, 173(5), 2909–2912.
49. De Sa Del Fiol, F., Barberato-Filho, S., Lopes, L. C., & de Cassia Bergamaschi, C. (2015). Vitamin D and respiratory infections. *Journal of Infection in Developing Countries*, 9(4), 355–361.
50. Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27–S72.
51. Kim, H. J., Jang, J. G., Hong, K. S., Park, J., & Choi, E. (2015). Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired pneumonia, 19(February), 729–734.
52. Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., Bohuon, C., (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet*, 341: 515-18.
53. Maruna, P., Nedelníková, K., Gürlich, R. (2000). Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol Res*. 49 Suppl 1: S57-S61.
54. O'Connor, E., Venkatesh, B., Lipman, J., Mashongonyika, C., & Hall, J. (2001). Procalcitonin in critical illness. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 3(4), 236–243.
55. Cheng, C. W., Chien, M. H., Su, S. C., & Yang, S. F. (2013). New markers in pneumonia. *Clinica Chimica Acta*, 419, 19–25.

- 56.** Horie, M., Ugajin, M., Suzuki, M., Noguchi, S., Tanaka, W., Yoshihara, H., ... Sakamoto, Y. (2012). Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *American Journal of the Medical Sciences*, 343(1), 30–35.
- 57.** Porfyridis, I., Georgiadis, G., Vogazianos, P., Mitis, G., & Georgiou, A. (2014). C-Reactive Protein, Procalcitonin, Clinical Pulmonary Infection Score, and Pneumonia Severity Scores in Nursing Home Acquired Pneumonia. *Respiratory Care*, 59(4), 574–581.
- 58.** García Vázquez, E., Martínez, J. A., Mensa, J., Sánchez, F., Marcos, M. A., de Roux, A., & Torres, A. (2003). C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*, 21(4), 702–705.
- 59.** Chalmers, J. D., Singanayagam, A., & Hill, A. T. (2008). C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Medicine*, 121(3), 219–225.
- 60.** Hirakata, Y., Yanagihara, K., Kurihara, S., Izumikawa, K., Seki, M., Miyazaki, Y., & Kohno, S. (2008). Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 61(2), 170–174.
- 61.** Nouvenne, A., Ticinesi, A., Folesani, G., Cerundolo, N., Prati, B., Morelli, I., Meschi, T. (2016). The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: Retrospective cohort study. *BMC Geriatrics*, 16(1), 1–8.
- 62.** Fang, G. D., Find, M., Orloff, J., Arisumi, D., Yu, V. L., Kapoor, W., Muder, R. R. (1990). New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)*, 69(5), 307–316
- 63.** Berg, P., & Lindhardt, B. Ø. (2012). The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired- PubMed- NCBI, 59(3).
- 64.** Lee, M., & Snyder, A. (2012). The role of procalcitonin in community-acquired pneumonia: A literature review. *Advanced Emergency Nursing Journal*, 34(3), 259–271
- 65.** Hutcheson, J. (2015). Adipokines influence the inflammatory balance in autoimmunity. *Cytokine*, 75(2), 272–279.
- 66.** Zhang, Y. , Proenca, R. , Maffei, M. , Barone, M. , Leopold, L. , Friedman JM. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* ; 372:425–32.
- 67.** Scotece, M., Conde, J., López, V., Lago, F., Pino, J., Gómez-Reino, J. J., & Gualillo, O. (2014). Adiponectin and leptin: New targets in inflammation. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 114(1), 97–102.

- 68.** Samal, B., Sun, Y., Stearns, G., Xie, C., Suggs, S., McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14:1431–1437. [PubMed: 8289818]
- 69.** Martin, P. R., Shea, R. J., & Mulks, M. H. (2001). Identification of a Plasmid-Encoded Gene from *Haemophilus ducreyi* Which Confers NAD Independence, 183(4), 1168–1174
- 70.** Rongvaux, A., She, R. J., Mulks, M. H., Gigot, D., Urbain, J., Leo, O., & Andris, F. (2002). Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAF biosynthesis. *European Journal of Immunology*, 32(11), 3225–3234.
- 71.** Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Shimomura, I. (2005). Visfatin: A protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin. *Science*, 307(5708), 426–430.
- 72.** Wang, P., Vanhoutte, P. M., & Miao, C. Y. (2012). Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 59(1), 1–9.
- 73.** Peiró, C., Romacho, T., Carraro, R., & Sánchez-Ferrer, C. F. (2010). Visfatin/PBEF/Nampt: A new cardiovascular target? *Frontiers in Pharmacology*, 1 NOV(November), 1–7
- 74.** Kukla, M., & Mazur, W. (2011). Potential Role of Leptin, Adiponectin and Three Novel Adipokines—Visfatin, Chemerin and Vaspin—in Chronic Hepatitis. *Molecular Medicine*, 17(11–12), 1.
- 75.** Moschen, A. R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., Theurl, M., Niederegger, H., & Tilg, H. (2007). Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties. *The Journal of Immunology*, 178(3), 1748–1758.
- 76.** Lebedeva, T., Dustin, M. L., & Sykulev, Y. (2005). ICAM-1 co-stimulates target cells to facilitate antigen presentation. *Current Opinion in Immunology*, 17(3), 251–258.
- 77.** Longstreet, K. (2008). Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *Massachusetts Review*, 49(3), 364–374.
- 78.** Zhang, M. Y., Dini, A. A., Yang, X. K., Li, L. J., Wu, G. C., Leng, R. X., Ye, D. Q. (2017). Association between serum/plasma adiponectin levels and immune-mediated diseases: a meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*, 309(8), 625–635.
- 79.** Wang, Z. V & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, the past two decades, *Journal of Molecular Cell Biology*, 8(2), 93–100. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>
- 80.** Robinson, K., Prins, J., & Venkatesh, B. (2011). Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critical Care*, 15(2), 1–9.

- 81.** Engle, K. M. , Mei, T-S. , Wasa, M. , Yu, J.-Q. (2008). NIH Public Access. Accounts of Chemical Research, Leptin, Adiponectin and Pulmonary Diseases. 45(6), 788–802.
- 82.** Yamauchi, T. , Kamon, J. , Ito, Y. , Tsuchida, A. , Yokomizo, T. , Kita, S. , Kadowaki, T. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003, 423:762-769.
- 83.** Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., Kadowaki, T. (2007). Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine*, 13(3), 332–339.
- 84.** Mancuso, P. (2010). Obesity and lung inflammation. *Journal of Applied Physiology*, 108(3), 722–728
- 85.** Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clinical Science*, 114(4), 275–288.
- 86.** Cell, M., & Advance, B. (2014). Adiponectin a versatile player of innate immunity. *Journal of Molecular Cell Biology Advance Access published March 11, 2014* 1. *Journal of*, 1–40.
- 87.** Wang, C. (2014). Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): The good. *Mediators of Inflammation*, 2014
- 88.** Lu, D., Zhang, J., Ma, C., Yue, Y., Zou, Z., Yu, C., & Yin, F. (2018). Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 51(4), 435–439
- 89.** Maalouf, N. M. (2008). The noncalcitropic actions of vitamin D: Recent clinical developments. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(4), 408–415.
- 90.** Quraishi, S. A., Bittner, E. A., Christopher, K. B., & Camargo, C. A. (2013). Vitamin D status and community-acquired pneumonia: Results from the third national health and nutrition examination survey. *PLoS ONE*, 8(11), 1–7.
- 91.** Brance, M. L., Miljevic, J. N., Tizziani, R., Taberna, M. E., Grossi, G. P., Toni, P., Brun, L. R. (2018). Serum 25-hydroxyvitamin D levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Respiratory Journal*.
- 92.** de Haan, K., Groeneveld, J. B. J., de Geus, H. R. H., Egal, M., & Struijs, A. (2014). Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 18(1), 1–8.
- 93.** Manaseki-Holland, S., Qader, G., Isaq Masher, M., Bruce, J., Zulf Mughal, M., Chandramohan, D., & Walraven, G. (2010). Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: A randomised controlled trial. *Tropical Medicine and International Health*, 15(10), 1148–1155.

- 94.** Orces, CH. (2018). The association between obesity and vitamin D status among older adults in Ecuador: analysis of the SABE survey. *Nutr Hosp* 2018;35(5):1066-1071.
- 95.** Menéndez, R., Martínez, R., Reyes, S., Mensa, J., Filella, X., Marcos, M. A., Torres, A. (2009). Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*, 64(7), 587–591.
- 96.** Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-983.
- 97.** Nawas, B., & Shah, P. M. (1996). Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection*, 24(6), 434–436.
- 98.** Muller, B., Peri, G., Doni, A., Perruchoud, A. P., Landmann, R., Pasqualini, F., & Mantovani, A. (2002). High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *Journal of Leukocyte Biology*, 72(4), 643–649.
- 99.** Xie, J. (2011). Visfatin levels in patients with severe pneumonia. *World Journal of Emergency Medicine*, 2(2), 132.
- 100.** Varma V. ,Yao-Borengasser, A. , Rasouli, N. , Bodles, A. M. , Bounleut (2016). Human Visfatin Expression: Relationship to Insulin Sensitivity, Intramyocellular Lipids, and Inflammation, 175(1), 88–99.
- 101.** Berndt, J., Klo, N., Kralisch, S., Kovacs, P., Fasshauer, M., Scho, M. R., Blu, M. (2005). Plasma Visfatin Concentrations and Fat Depot–Specific. , 2911–2916.
- 102.** Oki, K., Yamane, K., Kamei, N., Nojima, H., & Kohno, N. (2007). Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clinical Endocrinology*, 67(5), 796–800.
- 103.** Zhang, Y., Y. , Gottardo, L. , Thompson, R., Powers, C., Nolan, D., Duffy, J., Doria, A. (2006). A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity*, 14(12), 2119–2126.
- 104.** T.F. Chan, Y.L. Chen, C.H. Lee, Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. (2006) *J. Soc. Gynecol. Invest.* 13 364–367.
- 105.** T.D. Filippatos, C.S. Derdemezis, D.N. Kiortsis, Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome, *J. Endocrinol. Invest.* 30 (2007) 323–326.
- 106.** Dogru, T., Sonmez, A. , Tasci, I. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 76 (2007) 24–29.

- 107.** Jin, H., Jiang, B., Tang, J., Lu, W., Wang, W., Zhou, L., Chen, M. (2008). Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 79(3), 412–418.
- 108.** Guo, X. H., Sun, Y. F., Wang, J. B., Han, S. Z., Miao, J., & Cui, M. (2017). Value of nutritional risk screening in evaluating adverse clinical outcomes in children with severe pneumonia. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 19(3), 322–326.
- 109.** Welters, I. D., Bing, C., Ding, C., Leuwer, M., & Hall, A. M. (2014). Circulating anti-inflammatory adipokines High Molecular Weight Adiponectin and Zinc- α 2glycoprotein (ZAG) are inhibited in early sepsis, but increase with clinical recovery: A pilot study. *BMC Anesthesiology*, 14(1), 1–10.
- 110.** Turer AT, Khera A, Ayers CR, Turer CB, Grundy SM, Vega GL, Scherer PE (2011) Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia* 54, 2515–2524

HAM VERİLER

Hasta Adı	yaş	cinsiyet	CRP(mg/dl)	Prokalsitonin(ng/dl)	25(OH) D (pg/ml)	Adiponektin(ng/ml)	Visfatin(ng/ml)
MÇ	32	K	2,61	0,083	10,50	2,30	14,42
SC	58	K	4,08	1,297	4,17	1,40	2,74
TB	33	K	2,77	0,167	12,90	1,76	12,86
16	45	E	2,45	0,181	18,90	2,24	1,89
İD	51	K	1,29	0,207	6,37	2,95	13,60
MD	28	K	0,18	1,060	12,70	1,08	2,51
HT	39	K	7,66	0,045	30,50	1,95	2,50
SD	33	K	2,20	2,932	81,30	1,07	2,38
Al	38	K	1,06	0,573	8,31	2,71	1,79
CD	32	E	1,04	0,193	7,62	0,95	2,31
EH	56	E	1,64	0,083	25,80	1,48	10,01
SK	33	E	3,80	1,232	18,50	1,52	2,20
CP	43	K	0,46	0,257	12,20	1,93	12,75
AF	50	K	4,36	0,234	16,50	0,71	10,74
SB	39	K	1,02	0,275	30,50	11,43	2,79
AZ	34	E	0,78	12,050	11,60	1,01	2,37
NO	56	K	2,68	0,628	12,00	18,36	5,35
AO	58	E	0,71	0,201	10,10	1,07	10,47
HE	41	E	2,62	0,187	10,80	6,20	3,91
AŞ	51	K	2,50	0,400	10,90	29,00	4,83
HT	53	E	1,04	0,369	13,90	21,66	5,51
MAE	40	E	1,20	0,308	18,60	20,30	12,77
HC	53	K	1,12	0,368	22,60	20,37	15,01
AA	54	K	0,86	0,350	31,60	12,21	2,09
AE	58	K	2,34	1,022	20,40	11,44	2,06
KC	57	K	0,27	0,631	9,11	29,00	1,95
HA	53	E	1,60	0,182	20,60	9,63	2,48
LA	53	K	2,01	0,251	16,00	17,12	2,28
HY	56	K	3,95	2,711	5,70	23,60	2,79
TA	33	K	2,15	0,206	22,10	9,68	2,45
MS	41	E	1,83	2,500	8,58	10,89	2,16
RD	43	E	0,39	0,193	18,90	26,83	7,69
SS	40	K	1,90	0,261	19,60	9,92	1,95
KY	33	K	12,62	0,186	9,12	28,00	3,88
SÇ	35	E	2,50	0,395	68,20	23,66	2,52
TE	28	E	0,38	0,182	9,82	23,66	2,36
ÇÇ	33	K	0,01	0,299	6,82	29,00	1,80
AÇ	50	E	1,27	0,153	18,10	25,31	2,81
MB	29	K	3,15	0,278	18,10	22,50	2,40
FT	55	K	4,20	0,241	27,30	1,45	2,30
DO	45	K	4,78	0,309	20,30	1,50	3,60

Hasta Adı	yaş	cinsiyet	CRP(mg/dl)	Prokalsitonin(ng/dl)	25(OH) D (pg/ml)	Adiponektin(ng/ml)	Visfatin (ng/ml)
SA	84	K	6,19	1,361	20,70	28,87	2,18
AG	63	K	1,43	0,175	26,20	6,44	2,00
AG	62	E	3,00	0,256	17,40	16,12	3,18
HY	64	E	0,04	0,316	7,66	1,4	10,71
YC	64	K	0,71	2,500	57,20	2,41	2,35
SÖ	64	K	8,06	0,399	21,50	25,97	7,14
SÖ	65	E	0,73	0,270	20,60	16,73	2,00
SK	78	E	2,58	0,247	18,70	9,48	2,60
NR	77	K	0,70	0,310	28,40	28,09	2,59
LC	69	K	0,44	0,184	6,23	22,5	13,50
MAU	60	E	2,00	0,296	18,80	5,92	5,60
MA	61	E	1,05	0,269	20,40	21,25	7,40
HA	70	K	2,03	2,500	12,70	19,37	2,14
RC	64	E	3,36	2,500	21,00	16,18	2,60
AC	60	K	2,61	0,430	15,80	2,97	5,23
YC	68	E	4,65	0,295	22,00	0,92	3,44
MC	60	E	0,63	2,581	32,80	12,15	2,18
GÇ	76	K	3,48	0,351	20,10	3,05	2,18
AY	76	K	0,7,3	0,317	28,00	29	2,39
ŞN	66	E	4,91	0,297	22,90	23,28	2,82
SK	73	K	0,26	0,217	7,80	21,36	3,65
SHU	67	E	1,32	0,383	18,80	23,94	4,96
KK	61	K	0,80	0,319	14,10	6,14	3,28
HT	61	K	2,16	0,902	28,90	3,12	2,31
ZA	65	K	1,41	0,318	16,60	29	2,56
ENI	68	E	2,50	0,172	9,93	10,69	2,34
AK	72	E	2,39	0,165	30,90	23,26	2,44
HÖ	75	K	1,54	4,249	25,90	28,8	3,98
SK	70	K	1,76	0,229	75,20	22,38	2,25
MÜ	66	E	0,17	0,277	28,50	10,64	5,91
ŞB	69	K	2,96	0,239	4,35	21,66	2,39
AK	74	E	2,15	0,365	80,00	20,77	3,26
AlÖ	68	E	9,67	0,383	7,81	26,15	2,50
İE	77	E	3,37	0,232	13,30	14,73	2,30
SK	71	E	2,43	0,254	9,09	21,85	2,40
HK	70	K	1,90	1,707	14,40	14,33	5,97
YA	69	E	0,17	0,185	15,60	1,27	2,40
PT	64	E	6,31	0,179	19,90	0,53	2,58
EÖ	61	K	0,40	2,500	23,60	0,59	8,35
BMB	62	K	0,82	0,274	14,80	0,63	2,37
AR	66	E	3,05	0,234	26,30	12,75	2,48
NR	65	K	1,38	0,372	35,60	0,07	2,76

Hasta Adı	Yaş	cinsiyet	CRP(mg/dl)	Prokalsitonin(ng/dl)	25(OH) D (pg/ml)	Adiponektin(ng/ml)	Visfatin(ng/ml)
ND	29	K	4,90	0,228	6,25	11,93	2,00
YD	45	E	2,50	0,392	7,10	10,49	12,47
YK	55	E	11,50	0,243	8,92	0,75	2,79
SE	58	K	15,59	0,073	7,63	0,95	12,49
SS	45	K	14,02	1,181	7,45	0,31	2,99
SB	31	K	0,27	0,268	9,20	0,77	0,48
SK	54	K	6,70	0,076	6,44	7,03	14,38
FA	48	K	4,71	1,469	5,15	11,29	2,91
CT	32	E	6,40	0,707	8,35	5,12	2,57
MC	48	K	7,96	0,215	9,22	19,12	2,89
FT	59	K	9,42	1,958	6,75	0,72	3,24
HE	56	E	133,35	1,580	7,17	12,44	4,30
AB	55	K	8,41	0,176	7,06	5,76	8,12
EŞ	40	E	2,04	0,027	8,15	13,54	2,71
AA	59	K	8,37	0,166	12,7	18,3	2,25
HT	47	E	6,07	0,180	13,8	6,98	2,73
HM	33	E	11,14	0,285	6,92	12,29	2,40
Gİ	54	K	7,03	0,465	9,18	8,28	2,78
AÖ	51	E	5,46	0,100	14,90	0,74	2,80
LÇ	26	K	8,75	0,201	14,10	11,81	15,00
GD	40	K	15,44	0,193	7,46	0,58	2,96
FÇ	28	K	13,24	0,085	15,65	2,96	2,96
AOÇ	33	E	2,45	0,172	14,40	7,78	10,78
UP	25	E	68,49	0,180	10,60	3,59	2,27
ZA	53	K	8,10	5,497	58,70	0,06	5,61
HK	54	K	95,91	0,193	7,63	0,63	15,00
ÖB	22	K	5,43	0,218	11,6	13,25	15,00
HK	40	K	9,60	0,816	8,44	15,20	3,10
FA	35	K	1,93	0,212	21,50	0,23	3,57
MFÖ	50	E	0,93	0,352	38,30	5,71	2,72
ZU	40	E	62,31	4,574	19,70	4,05	15,00
ÖA	59	E	16,62	1,695	17,00	0,18	3,02
HÇ	20	E	29,43	0,202	19,50	10,09	3,97
İB	39	E	152,05	0,227	18,00	11,73	2,85
EG	47	K	104,48	0,198	5,56	0,10	2,79
HE	21	E	10,42	0,193	18,00	11,2	15,00
FF	59	K	2,92	0,227	9,29	13,62	3,26
SD	44	K	10,85	0,333	4,13	2,56	2,28
AK	44	E	5,01	0,151	16,90	6,63	2,63
ZK	39	K	6,21	0,198	24,00	0,46	3,12
CY	33	E	14,30	22,736	27,30	11,96	15,00
FU	43	K	6,71	0,263	26,00	1,86	15,00
İE	53	K	5,56	0,209	14,20	0,3	2,48
SB	51	K	5,98	0,223	11,80	0,3	15,00
MS	51	E	18,23	0,229	17,00	4,23	15,00
YG	51	E	5,80	2,075	17,00	4,66	7,54
PA	27	K	3,19	1,770	23,20	6,70	2,76
CÇ	55	E	79,04	0,912	5,59	10,72	2,21
Gİ	53	K	15,54	0,450	7,96	1,82	4,20

Hasta Adı	yaş	cinsiyet	CRP(mg/dl)	Prokalsitonin(ng/dl)	25(OH) D (pg/ml)	Adiponektin(ng/ml)	Visfatin(ng/ml)
MM	82	E	50,90	1,474	83,80	12,91	4,79
AA	85	E	41,00	0,173	3,00	15,45	2,64
MEK	74	E	58,00	1,578	20,40	6,75	2,59
ŞK	66	K	1,50	2,532	4,45	5,69	2,27
RB	72	K	3,50	0,483	3,00	0,42	4,99
ET	68	E	12,55	0,461	14,70	0,54	2,57
RB	63	E	13,41	0,248	13,10	11,11	6,18
SA	90	K	6,09	0,257	24,00	5,26	2,00
ZS	62	E	7,22	0,214	26,40	0,65	2,62
VA	74	E	3,47	0,202	47,30	13,51	3,81
MÇ	73	K	47,82	0,195	4,76	6,63	2,90
AA	85	E	13,43	0,338	3,00	6,53	2,94
AA	66	E	32,63	0,170	4,94	0,1	2,76
KD	81	K	18,24	0,196	5,05	0,95	2,65
HN	61	E	119,59	0,244	9,55	0,36	7,65
ND	80	E	72,66	0,199	16,70	0,36	2,52
YŞ	67	E	82,47	0,259	10,50	2,39	2,09
PD	85	K	78,46	0,221	8,16	10,27	3,05
İD	72	K	5,35	0,183	5,98	2,16	5,43
YK	68	E	7,97	0,633	7,16	3,07	2,32
FB	78	K	49,81	0,230	25,40	1,02	2,65
KD	80	K	2,65	0,185	4,51	0,02	2,98
BD	77	K	4,03	0,265	32,80	4,17	10,66
AA	78	E	8,50	0,385	29,60	0,1	2,36
İÖ	62	E	3,49	0,201	52,60	0,56	2,30
ÇY	72	E	68,69	0,225	36,00	23,39	2,05
YP	81	E	32,04	0,254	5,77	9,4	10,32
NE	83	K	11,80	0,701	10,40	15,89	2,43
FK	83	K	73,82	0,208	33,80	10,54	2,57
ŞÇ	70	E	51,95	0,243	5,48	13,37	2,11
PÇ	83	K	29,67	0,249	71,20	3,77	2,12
FA	89	K	37,45	0,453	29,30	0,23	17,00
EA	65	E	7,10	0,217	14,40	16,47	4,50
RE	78	E	14,39	0,224	7,89	4,09	2,20
KS	89	E	25,00	0,182	3,00	20,08	2,00
AMÇ	66	E	22,30	0,217	35,20	16,83	2,30
AÇ	70	K	6,74	5,012	9,10	0,12	4,63
HT	61	K	17,13	0,365	3,20	12,81	3,03
OT	63	E	19,93	0,253	4,12	7,07	2,23
MK	79	E	45,82	0,236	3,00	17,37	3,21
EU	68	K	3,42	0,211	3,69	17,42	2,50
İU		E	121,69	0,238	4,05	6,5	2,66
ZS	67	E	17,00	0,210	4,00	10,34	3,23

İNTİHAL RAPORU

Yaşlı Pnömonili Hastalarda D Vitamini İle İnflamatuvar Adipokinlerin İlişkisi

Yazar Aybüke Sinem

Gönderim Tarihi: 18-Oca-2019 12:11AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1065387087

Dosya adı: -Aybu_ke_Sinem_S_ensoy_-_intihal_s_ablonu_-17.01.2019.docx (267.16K)

Kelime sayısı: 9491

Karakter sayısı: 66594

Yaşlı Pnömonili Hastalarda D Vitamini İle İnflamatuar Adipokinlerin İlişkisi

ORJİNALLIK RAPORU

% 10 BENZERLİK ENDEKSİ	% 6 İNTERNET KAYNAKLARI	% 4 YAYINLAR	% 3 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%2
2	www.akadgeriatri.org İnternet Kaynağı	%1
3	www.toraks.dergisi.org İnternet Kaynağı	%1
4	reyhanlidh.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.yogunbakimdergisi.org İnternet Kaynağı	%1
6	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	%1
7	www.jceionline.org İnternet Kaynağı	%1
8	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 83045809/604.01/ 2 - 2 6 6 2 2 2
Konu:

İstanbul .../ .../


Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

03 Aralık 2014

İlgi: 13.11.2014 tarih, 76624604/050.99-1616 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi **Doç.Dr.Murat BOLAYIRLI**'nin danışmanlığında **Yüksek Lisans Öğrencisi A.Sinem KÜÇÜKÇOLAK**'ın yürütücülüğünde **Doç.Dr.Alper DÖVENTAŞ**, **Uzm.Dr.Hakan YAVUZER**, **Uzm.Dr.Serap Şahin YAVUZER**, **Uzm.Dr.Mahir CENGİZ**, **Uzm.Dr.Filiz DEMİRDAĞ** ve **Uzm.Dr.Ersan ATAHAN**'ın yardımcılıklarında "**Yaşlı Pnömonili Hastalarda D Vitamini ile İnflamatuvar Adipokinlerin İlişkisi**" başlıklı **Yüksek Lisans Tezi** hakkında ilgi yazınız ve ekleri **02 Aralık 2014** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim


Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
2 dosya

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aybüke Sinem	Soyadı	ŞENSOY
Doğ.Yeri	Bursa	Doğ.Tar.	02/01/1988
Uyruğu	T.C.	T.C. Kim No	35116578488
Email	asinem02@gmail.com	Tel	05425055707

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa	2019
Lisans	Balıkesir Üniversitesi / Biyoloji	2011
Lise	Mustafa Kemal Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl- Yıl)
1.	Klinik Araştırma Koordinatörü	MediSmart CRO	2018-
2.	Klinik Araştırma Koordinatörü	Atlas CRO	2017-2018
3.	Klinik Araştırma Koordinatörü	Monitor CRO	2015-2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	orta	iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ms Office	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

