

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA D
VİTAMİNİNİN İMMUN SİSTEM VE
İNFLAMASYONDAKİ ROLÜNÜN PROKALSİTONİN VE
DİŐER PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Müge BEKMEZ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA D
VİTAMİNİNİN İMMUN SİSTEM VE
İNFLAMASYONDAKİ ROLÜNÜN PROKALSİTONİN VE
DİĞER PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Müge BEKMEZ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özkan ALATAŞ

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Müge BEKMEZ'e ait "Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında D Vitamininin İmmun Sistem ve İnflamasyondaki Rolünün Prokalsitonin ve Diğer Parametrelerle İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 26.12.2013

Jüri Başkanı Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Güngör KANBAK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Sema USLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜRLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarıma başta tez danışmanım Prof. Dr. Özkan ALATAŞ'a ve Prof. Dr. Ömer ÇOLAK'a, Prof. Dr. Mine ERDEN İNAL'a, Prof. Dr. Güngör KANBAK'a, Prof. Dr. Sema USLU'ya, Doç. Dr. Emine SÜTKEN DEMİRKAN'a Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ'e,; Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Füsun ALATAŞ'a, Prof. Dr. Sinan ERGİNEL'e, Arş. Gör. Dr. Bengü DOĞAN'a; Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÇİFTÇİ'ye; Biyolog İpek ERTORUN ve Sema GÜREL'e; sağlık teknisyeni Zeliha ÇİÇEK'e, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında emeği geçen Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Selma METİNTAŞ'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Bekmez, M. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında D vitamininin immun sistem ve inflamasyondaki rolünün prokalsitonin ve diğer parametrelerle ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. D vitamini immun regulasyon, solunumsal hastalıklar ve kanser gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olan hastalarda, D vitamininin prokalsitonin ve diğer inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin incelenmesidir. Çalışmaya 90 ASYE tanılı hasta ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma grupları; kronik obstruktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi (KOAHA) (n=30), toplum kökenli pnömoni (TKP) (n=45), KOAHA+TKP (n=15) ve kontrol grubu (n=50) idi. Çalışmamızda katılımcıların D vitamini, prokalsitonin (PCT), yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), parathormon, lökosit, nötrofil, lenfosit sayıları, hemoglobin miktarları, miyeloperoksidaz (MPO) ve kitotriozidaz aktivitelerini belirledik. D vitamini seviyesi hasta gruplarında kontrol grubundan düşük iken; MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayısı ise yüksekti (p=0.000). D vitamini seviyeleri MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayısı ile negatif koreleydi (p=0.000). Ayrıca lökosit ve nötrofil sayıları, D vitamini ile negatif korelasyona sahipken, MPO ve PCT ile pozitif korelasyona sahipti (p=0.000). D vitamini, MPO, PCT ve bu testlerin ikili kullanımı pnömoni tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahipti. Çizilen Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisinde; D vitamini için eğri altında kalan alan (EAA) 0.954, sensitivite 81.5, spesifite 98, MPO için EAA 0.975, sensitivite 100, spesifite 92, PCT için EAA 0.933, sensitivite 85.2, spesifite 98 bulundu. MPO ve D vitamini birlikte değerlendirildiğinde EAA 0.993'e yükselirken, sensitivite 96.3, spesifite 98 bulundu. MPO ve PCT için ise EAA 0.990'e yükselirken, sensitivite 96.3, spesifite 94 bulundu. D vitamini eksikliği KOAHA ve pnömoni hastalarında oldukça yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle, alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini düzeyi bakılmasını ve gerekli durumlarda tedaviye eklenmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, Toplum kökenli pnömoni, D vitamini, Prokalsitonin.

ABSTRACT

Bekmez, M. The role of vitamin D with procalcitonin and the other parameters in immune system and inflammation in lower respiratory tract infections. Eskişehir Osmangazi University, Department of Medical Biochemistry, Thesis of Specialty in Medicine, Eskişehir, 2013. Vitamin D may be a key player in immune regulation, respiratory diseases and in the development of cancer. The aim of this study was to investigate the role of vitamin D with procalcitonin and other inflammatory parameters in patients with lower respiratory tract infections (LRTI). 90 patients with LRTI and 50 healthy volunteers were included. The study groups were; patients with chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation (COPD AE) (n=30), community acquired pneumonia (CAP) (n=45), COPD+CAP (n=15) and control group (n=50). We evaluated vitamin D, procalcitonin (PCT), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), parathormone, leucocyte, neutrophil, lymphocyte, hemoglobin counts, myeloperoxidase (MPO) ve chitotriosidase activities. Vitamin D levels were lower and MPO, PCT, hs-CRP and leucocyte count were higher in patient groups than control (p=0.000). Vitamin D levels had a negative correlation with MPO, PCT, hs-CRP and leucocyte count (p=0.000). Leucocyte and neutrophil counts had a negative correlation with vitamin D and a positive correlation with MPO and PCT (p=0.000). Vitamin D, MPO, PCT had a considerably sensitivity and specificity for the diagnosis of pneumonia. The Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was done. The area under the curve (AUC) for vitamin D was 0.954, sensitivity 81.5, 98. AUC for MPO was 0.975, sensitivity and specificity were 100, 92. AUC for PCT was 0.933, sensitivity and specificity were 85.2, 98. AUC for MPO plus vitamin D was 0.993, sensitivity and specificity were 96.3, 98. AUC for MPO plus PCT was 0.990, sensitivity and specificity were 96.3, 94. According to our results, vitamin D deficiency is frequent in patients with LRTI. Therefore, we recommend to measure vitamin D levels in these patients and to add vitamin D supplementation to treatment if necessary.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Community acquired pneumonia, Vitamin D, Procalcitonin.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.4. KOAİ'ta Patoloji	4
2.1.5. KOAİ Patogenezi	5
2.1.6. Tanı	14
2.2. KOAİ Akut Atak	14
2.2.1. Tanım	14
2.2.2. Epidemiyoloji	14
2.2.3. Risk Faktörleri	15
2.2.4. Akut Atak Etiyolojisi	15
2.3. Toplum Kökenli Pnömoniler	16
2.3.1. Tanım	16
2.3.2. Epidemiyoloji	16
2.3.3. Etiyoloji	17
2.3.4. Patogenez	17
2.3.5. Tanı	18
2.3.6. Klinik Yaklaşım	19

	Sayfa
2.4. D Vitamini	23
2.4.1. Tanım	23
2.4.2. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması	23
2.4.3. D Vitamininin Etki Mekanizması	25
2.4.4. D Vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi	28
2.4.5. D Vitamini ve İmmun Fonksiyonların Regülasyonu	29
2.4.6. D Vitamini ve Solunum Yolu Hastalıkları	32
2.4.7. D Vitamini Düzeyi	33
2.5. Prokalsitonin (PCT)	34
2.5.1. Prokalsitonin Biyokimyası ve Fizyolojisi	34
2.5.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Prokalsitoninin Yeri	36
2.5.3. KOAH Alevlenmelerinde Prokalsitoninin Yeri	36
2.6. Yüksek Duyarlılıklı CRP (hs-CRP)	37
2.7. Kitotriozidaz (CHIT)	39
2.8. Miyeloperoksidaz (MPO)	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Olguları	45
3.2. Laboratuvar	47
3.3. Yöntemler	47
3.3.1. D Vitamini Ölçümü	47
3.3.2. Prokalsitonin Ölçümü	48
3.3.3. Miyeloperoksidaz Aktivitesinin Ölçümü	49
3.3.4. Kitotriozidaz Aktivitesinin Ölçümü	50
3.4. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

25(OH) D	25 hidroksi vitamin D
AAT	α 1-antitripsin
ABD	Amerika birleşik devletleri
ALP	Alkalen fosfataz
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonları
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BAL	Bronkoalveoler lavaj
BOLD	Obstruktif akciğer hastalığı yükü
BUN	Kan üre azotu
BTS	İngiliz toraks derneği
Ca	Kalsiyum
C1q	Kompleman faktör q1
C3	Kompleman faktör 3
CD4	T lenfosit CD4 proteini
CD8	T lenfosit CD8 proteini
Cl	Klor
CHIT	Kitotriozidaz
CRP	C-reaktif proteini
CT	Kalsitonin
CURB-65	Pnömoni tedavisinde kullanılan skora
CXC	Kemokin (C-X-C motif)
CXCL	Kemokin ligand
CXCR	Kemokin reseptör
DBP	D vitamini bağlayan protein
DH	Dentritik hücre
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
FEV1	1. sn'deki ekspiratuvar hacim
FEV1/FVC	1. sn'deki ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı
FGF 23	Fibroblast büyüme faktörü 23
GM-CSF	Granülosit monosit-koloni stimulan faktör
GOLD	Kronik obstruktif akciğer hastalığı için genel başlangıç

Hs-CRP	Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
KC	Katakalsin
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LPS	Lipopolisakkarid
LT	Lökotrien
MMP	Matriks metalloproteinaz
MPO	Miyeloperoksidaz
Na	Sodyum
NF-κB	Nükleer faktör-kappa B
NHANES III	Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesinin Üçüncü Anketi
NO	Nitrik oksit
N-proCT	Prokalsitoninin N terminal bölgesi
OIF	Osteoklastogenezis inhibitör faktör
OPG	Osteoprotogerin
OPGL	Osteoprotogerin-ligand
P	Fosfor
PaCO ₂	Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı
PaO ₂	Arteriyel oksijen basıncı
PCT	Prokalsitonin
pH	Arteriyel kandaki H ⁺ iyonunun gücü
PI	Fosfotidil inositol
PLATINO	Latin Amerika pulmoner obstruksiyon çalışması
PMNL	Polimorf nüveli lökosit
PSI	Pnömoni ciddiyet indeksi
PT	Protrombin zamanı
PTH	Paratiroid hormon
RANK	NF-KB reseptör aktivatörü
RANKL	NF-KB reseptör aktivatör ligandı
RXR	Retinoik asit X reseptörü
SaO ₂	Arteriyel oksijen saturasyonu

SLPI	Sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü
TBC	Tüberküloz
Tc	Sitotoksik T hücreleri
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü β
Th1	İnflamatuar T hücreleri
Th2	Antiinflamatuvar T hücreleri
TLR	Toll like reseptör
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
TKP	Toplum kökenli pnömoni
UV	Ultraviole
VDR	Vitamin D reseptörü
VDRE	D vitamini cevap elemanı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar hücreler	7
2.2. KOAH'ta makrofaj, nötrofil ve epitelyum hücrelerinin TNF- α ve IL-8 aracılığı ile etkileşimi, TNF- α 'nın IL-8 sentezi üzerine etkisi	12
2.3. KOAH patogenezinde inflamasyon	14
2.4. D vitamini sentezi ve metabolizması	25
2.5. D vitamininin etki mekanizması	26
2.6. Doğal immünite	32
2.7. Prokalsitoninin aminoasit dizilişi	34
2.8. Prokalsitonini oluşturan yapılar	35
2.9. CRP molekülünün yapısı	38
2.10. Kitotriozidazın yapısı	40
2.11. Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu/ Antioksidan enzimlerin etkileri	42
2.12. Nötrofil fagositozu ve MPO sistemi	43
3.1. Prokalsitonin ölçüm yöntemi	48
4.1. Çalışma gruplarının D vitamini düzeyleri	57
4.2. Çalışma gruplarının MPO aktiviteleri	57
4.3. Çalışma gruplarının PCT düzeyleri	58
4.4. D vitamini-MPO arasındaki ilişki	60
4.5. D vitamini-PCT arasındaki ilişki	60
4.6. TKP ve kontrol grubunu ayırmada D vitamininin tanısal yaklaşımı	61
4.7. TKP ve kontrol grubunu ayırmada MPO'nun tanısal yaklaşımı	62

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. KOAH risk faktörleri	4
2.2. KOAH'ta patolojik değişiklikler	5
2.3. KOAH atakta risk faktörleri	15
2.4. KOAH akut atak nedenleri	16
2.5. TKP tanısında laboratuvar incelemelerinin yeri	18
2.6. TKP risk faktörleri	19
2.7. TKP'de ağırlık faktörleri	20
2.8. CURB-65 kriterleri	20
2.9. CURB-65 skorlaması	21
2.10. PSI kriterleri	22
2.11. PSI skorlaması	23
2.12. Serum 25(OH)D düzeyleri	33
3.1. Hasta izlem formu örneği	46
3.2. Prokalsitonin için laboratuvarımızda kullanılan referans aralıkları	49
4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve sigara öyküleri	53
4.2. Çalışma gruplarının D vitamini metabolizması ile ilgili laboratuvar bulguları	54
4.3. Çalışma gruplarının D vitamini ve inflamasyon markırları düzeyleri	55
4.4. Çalışma grupları arasında D vitamini ve inflamasyon markırları düzeylerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları (p değerleri)	56
4.5. D vitamini ve inflamasyon markırları arasındaki ilişki	59
4.6. TKP ve kontrol grubunu ayırmada markırların tanısal yaklaşımı	61
4.7. D vitamini ve lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları arasındaki ilişki	63
4.8. KOAH grubunda D vitamini ve sigara öyküsü (paket/yıl) arasındaki ilişki	63
4.9. KOAH grubunda D vitamini ve hemoglobin miktarı arasındaki ilişki	64

1. GİRİŞ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) hekim başvurularının, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. ASYE denince akut bronşit, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) akut alevlenmesi ve pnömoni akla gelmektedir (1).

Pnömoni; alveoller, distal havayolları ve akciğer interstisyumunun enfeksiyonu ile birlikte klinik ve radyolojik olarak akciğerin bir veya daha fazla lobunda konsolidasyon bulgularının varlığı şeklinde tanımlanabilir (2). Pnömoniler İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölüm nedenleri arasında 6. sırada; enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise 1. sırada yer almaktadır (1).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006'da KOAH'ı kısmi ve progresif havayolu obstrüksiyonunun bulunduğu, akciğer dışı sistemlerin de tutulduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (3). KOAH'ın patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'ta kronik inflamatuvar değişiklikler hava yollarında, parankimde ve damarsal yapıların tümünde birden izlenmektedir (4).

Uzun yıllar D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak, son 20–25 yılda yapılan çalışmalar bize bu bilinen fonksiyonların dışında D vitamininin, daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bugün otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, multiple skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, respiratuvar hastalıklar ve kalp hastalıklarının oluşumunda D vitamininin eksikliğinin rolü olabileceği bildirilmektedir (5).

Vitamin D₃ antiproliferatif, diferansiyatif ve immünomodülatör etkilere sahiptir (6). Akciğer “*remodelling*”i de dahil olmak üzere fibroblast proliferasyonu ve metalloproteinaz aktivitesinin rol oynadığı süreçlerde D vitamininin etkisi bildirilmektedir (7). Aynı zamanda, immün aracılı inflamatuvar süreçler KOAH patogenezinde ön plana çıkmıştır. Hava yolu inflamasyonu, santral patolojik süreç olarak tanımlanmaktadır (8). D vitamini eksikliği ise oksidatif stresi artırmaktadır (9). Oksidatif stres de KOAH'taki inflamasyonda rolü olan önemli bir faktördür. D vitamini; stres, sigara içiciliği, hava kirleticiler ile etkileşim, oksidatif/antioksidatif dengesizlik aracılığıyla akciğer inflamasyonuna ve akciğer fonksiyonlarında

bozulmaya yol açabilir (10). Bu hastalarda D vitamini düzeyinin bilinmesi ve eksikliği durumunda beklenen etkilerinin objektif parametrelerle gösterilmesi, D vitamini replasmanının önemini ortaya çıkarmak açısından anlamlı olabilir.

Prokalsitonin (PCT) kalsitonin (CT) hormonu ile aynı diziye sahip 116 aminoasitli bir proteindir (11). C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı gibi enfeksiyon belirteci olarak kullanılan inflamatuvar bir parametredir (12). Prokalsitonin, ASYE ile gelen hastalarda etiyolojiyi tahmin etmede klinik ve laboratuvar bulgulara ek olarak tanısal bir parametre olabilir (13).

Miyeloperoksidaz (MPO), doğal immün sistemin dominant etkili hücresi ve akut inflamasyonun başlıca hücresi olan nötrofillerde antimikrobiyal aktivitede etkilidir (14). MPO'nun antimikrobiyal aktivitesinin nötrofillerin fagolizozomlarında hipoklorik asit ve diğer toksik ajanları üreterek mikropları inhibe edici ve öldürücü etkiye sahip olduğu görülmüştür (15).

Kitotriozidaz (CHIT), kitinaz sınıfı [EC 3.2.1.14] bir enzimdir ve insan vücudunda sadece doku makrofajları ve nötrofilik granülosit öncü hücrelerinde, lizozomal glikolipid (örneğin Gaucher hastalığı), demir veya glikojen birikimi gibi patolojik durumlarda aşırı miktarda sentez ve sekrete edilmektedir (16). Makrofajların interferon-gamma (IFN- γ), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve lipopolisakkarid (LPS) ile uyarılması sonucunda CHIT aktivitesi ve CHIT 1 mRNA düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Bu da CHIT'in çeşitli lizozomal ve hematolojik hastalıklarda makrofaj aktivasyonunun biyokimyasal belirteci olmasının yanı sıra immunolojik cevabın bir bileşeni de olabileceğini düşündürmektedir (17).

Bu tez çalışmasının amacı, hastanemiz Göğüs Hastalıkları kliniğinde izlenen veya polikliniğe başvuran ASYE tanımlı hastalarda, D vitamininin immun sistem ve inflamasyon üzerine rolünün araştırılmasıdır. Bu amaçla D vitamininin prokalsitonin ve diğer inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin incelenmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (18). Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve başta sigara olmak üzere zararlı partikül ve gazlara karşı pulmoner sistemde oluşan anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAİ, yeterince bilinmeyen ve yeterince tanı konulamayan bir hastalıktır (19). Ancak son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, KOAİ prevalansı hakkında daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan *The Latin America Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease* (PLATINO)'dır (19). Diğeri ise, *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmadır (20). KOAİ prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda; GOLD tarafından önerilen sabit oran ölçütü [postbronkodilatatör 1. sn'deki ekspiratuar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV_1/FVC) < %70], kullanıldığında KOAİ prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (19,20).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAİ gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait faktörleri ve çevresel etkenleri içerir. Kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri; sigara içimi, genetik eğilim (α -1 antitripsin yetmezliği), iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyettir. KOAİ'nin gelişmesi ve ilerlemesinde en belirgin faktörün sigara olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin % 25'inden azında KOAİ gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAİ'ye bağlı mortalitenin % 15'ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerin de

etiyojide önemli olduğunu desteklemektedir (4). KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir (21).

Tablo 2.1. KOAH Risk Faktörleri (21)

<i>Çevresel faktörler</i>	<i>Kişiyeye bağlı faktörler</i>
Sigara içimi	α 1-Antitripsin eksikliği
Mesleki maruziyet	Ailevi ve genetik faktörler
Hava kirliliği	Cinsiyet
Sosyoekonomik faktörler	Düşük doğum ağırlığı
Beslenme	Hava yolu aşırı duyarlılığı
Solunum yolu enfeksiyonları	

2.1.4. KOAH’ta Patoloji

KOAH’a özgü patolojik değişiklikler büyük hava yolları, periferik hava yolları, parankim ve akciğer damar yatağında izlenir. Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri içerir. KOAH patolojisinde gözlenen değişiklikler Tablo 2.2’de özetlenmiştir (22).

Tablo 2.2. KOAH'ta Patolojik Değişiklikler (22)

	<i>İnflamatuvar hücreler</i>	<i>Yapısal değişiklikler</i>
Büyük hava yolları (trakea, bronş ve çapı > 2 mm hava yolları)	Makrofaj CD8 T Lenfosit Az sayıda polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skvamöz metaplazi
Periferik hava yolları (çapı < 2 mm hava yolları)	Makrofaj T Lenfosit CD8>CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşioler fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T Lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobuler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

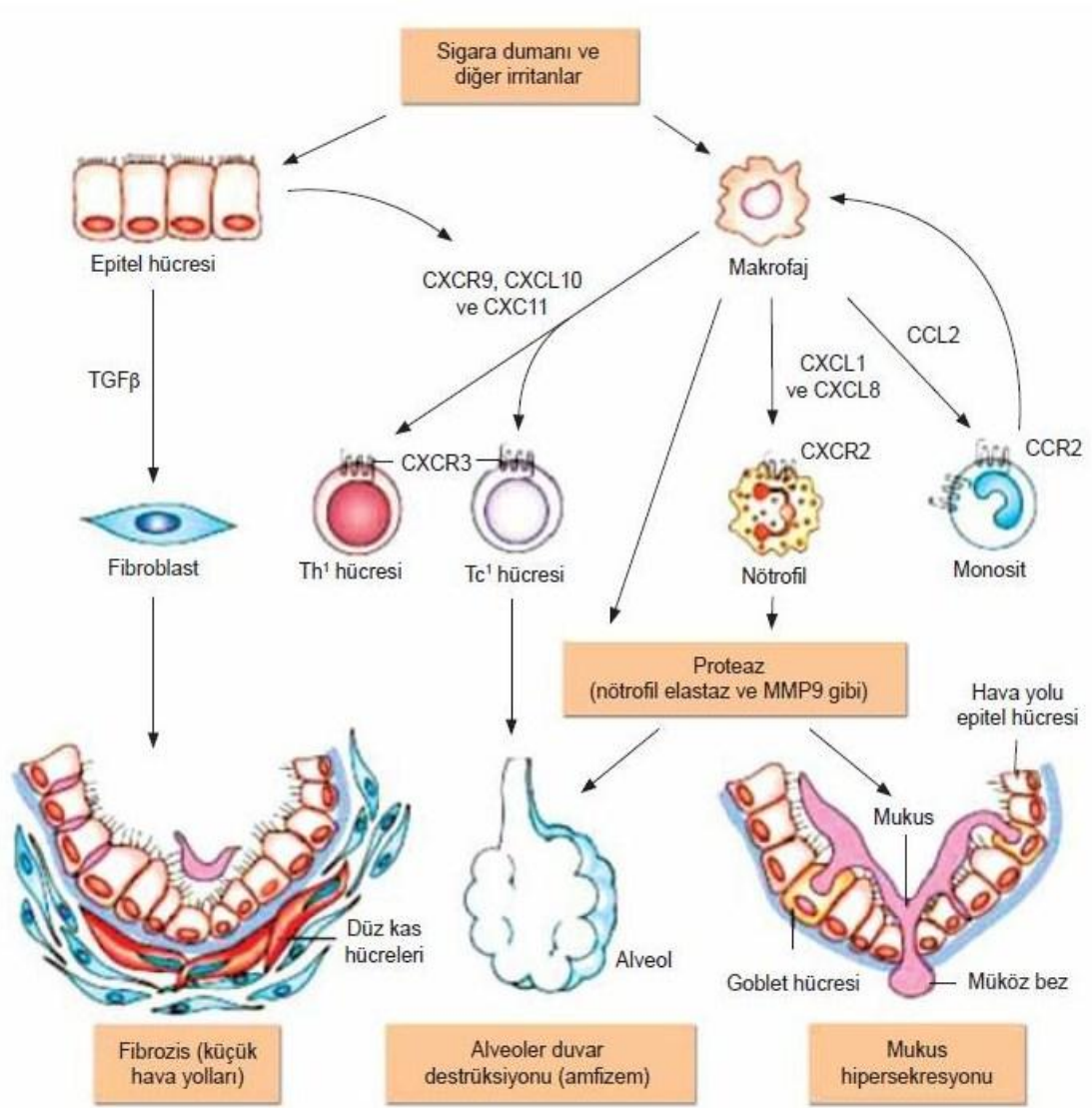
2.1.5. KOAH Patogenezi

Patogenezi Akciğer İnflamasyonu

KOAH'taki temel fizyopatolojik mekanizma olan hava yollarının kronik inflamasyonu, sigara ve benzeri iritanlara verilen aşırı inflamatuvar yanıtı bağlıdır. Sigara içicilerinde de benzer inflamatuvar değişiklikler olmakla birlikte KOAH'a göre çok daha hafiftir. KOAH'lı hastalardaki bu aşırı inflamatuvar yanıtın nedeni açık değildir.

KOAH'ta inflamatuvar hücreler karakteristik olarak alt solunum yollarına yerleşmiştir. Başta makrofajlar, CD8+ T (sitotoksik) lenfositler ve nötrofiller olmak üzere birçok inflamatuvar hücre bu süreçte rol alır. İnflamatuvar hücre sayısındaki artışın yanı sıra yaşam süreleri ve aktiviteleri de artar. Hücreler, salgıladıkları mediatörler aracılığı ile etkileşime girerek kompleks bir inflamatuvar yanıt oluştururlar. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu ve tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olmaktadır. Sigara ve diğer iritanların inhalasyonu havayolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmakta ve bu da büyük

olasılıkla aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8+ T lenfositlerden nötrofil kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açmaktadır. Makrofajların, hem nötrofil kemotaktik faktörler ve mediatörler [interlökin-8 (IL-8), TNF- α , lökotrien B-4 (LTB-4) gibi], hem de proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'ta anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, çeşitli sitokinlerin salınımını artırmakta ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır (23). T lenfositlerin salgıladıkları enzimler ve sitokinler (perforin, granzim, TNF- α) ile hücre hasarına katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığında sorumlu oldukları düşünülmektedir. Eozinofillerin ise KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak ortaya konamamış fakat atak sırasında hava yollarında eozinofil aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (24). KOAH'ta ayrıca hava yolu epitel hücrelerinin de doğal bronkodilatatör (nitrik oksit ve prostasiklin E2 gibi) salgılarının azalıp bronkokonstrüktörlerin salınımını artırarak ve kemotaktik sitokinler (IL-2 ve 8) serbestleştirerek hava akımı kısıtlanmasına ve hücre hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir (25). KOAH patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücre ve mediatörler Şekil 2.1'de gösterilmiştir (26).



Şekil 2.1. KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar hücreler (26)

Patogenezinde Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler

Nötrofiller

Nötrofillerin KOAH'taki rolü konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Başta nötrofil elastaz olmak üzere, proteinaz 3 ve matris metalloproteinaz (MMP) gibi enzimler sekrete ederek doku yıkımına neden olurlar. Bunlar aynı zamanda kuvvetli mukus sekresyonu stimülanıdır (27). Nötrofillerin kronik bronşit ve amfizemin patogenezinde önemli bir role sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bazı çalışmalar nötrofil kaynaklı enzimlerin sigara ile ilişkili KOAH'ın pek çok özelliğini direkt yolla ortaya çıkarabildiğini göstermiştir. Örneğin; nötrofil elastaz, proteinaz-3

ve katepsin B'nin deney hayvanlarında amfizematöz lezyonlar oluşturabildiği; nötrofil elastaz, katepsin G ve katepsin B'nin bronşial hastalık oluşturduğu gösterilmiştir. Bunlardan özellikle nötrofil elastaz önemlidir. KOAH'lılarda nötrofillerin standart bir kimyasal uyarana karşı artmış bir kemotaktik yanıt gösterdiği ve her hücrenin hem bazal durumda hem de up-regüle edildiğinde bağ dokusunu sindirime uğratma yeteneğinin daha fazla olduğu ve bu değişikliklerin artmış reseptör ekspresyonuyla ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu yıkımın α 1-antitripsin (AAT) tarafından azaltılabileceği, ancak tamamen ortadan kaldırılamadığı gösterilmiştir. AAT eksikliğinde gerçek bir proteaz/antiproteaz dengesizliği mevcuttur (28). Bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir tablo ortaya çıkmaktadır (4).

Makrofajlar

Pek çok dokuda olduğu gibi makrofajlar akciğerlerin temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hâlâ tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'ta büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5-10 kat fazla) olduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da sigara içenlerde amfizematöz değişikliklerin (alveolar destrüksiyonun geliştiği) ilk görüldüğü yer olan respiratuar bronşiolde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- α , IL-8 ve LTB-4 gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleştirilmektedir. Alveoler makrofajlar aynı zamanda MMP 2, 9 ve 12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Bu inflamatuvar proteinlerin büyük kısmının up regulasyonunda KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B (NF- κ B) rol oynamaktadır. Sonuçta, makrofajlar KOAH'ta nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynamaktadırlar (4). Yapılan çalışmalarda, hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında

korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir (4).

T Lenfositler

Santral, periferik havayolları ve akciğer parankiminde CD8+T lenfositler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositlerin total sayısı artmıştır (29). Salgıladıkları mediatörler ile inflamasyonun devamlılığını sağladıkları, epitel hasarı ve Tip 1 alveoler hücre apoptozisinden sorumlu oldukları düşünülmektedir (30). İnflamasyonun T hücre sayısı ile alveoler destrüksiyon ve havayolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında korelasyon vardır (29). Ancak T hücre patofizyolojisi ile ilgili netlik olmamakla beraber CD8+ T lenfositlerin perforin, granzim-B, TNF- α salınımı ile alveoler epitel hücrelerinin sitoliz ve apoptozise uğradığı bilinmektedir.

Eozinofiller

Eozinofillerin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein ve eozinofilik peroksidaz düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememelerine bağlanmaktadır. Eozinofil degranülasyonundan, nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığı gösterilmiştir (31).

Mast Hücreler

KOAH patogenezinde rolü olduğuna dair görüşler bulunmaktadır. Hava yollarında arttığı ve bronş lavajında da mast hücre mediatörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (32).

Epitel Hücreleri

KOAH'ta hava yolu epitel hücreleri ve mezenkimal hücrelerin de mediatörler salgılayarak inflamasyona katkıda buldukları düşünülmektedir. Epitel hücrelerinin salgıladıkları mediatörler [TNF- α , IL8 ve granülosit monosit-koloni stimülan faktör (GM-CSF)] ile makrofajlarla birlikte inflamasyonda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Epitelyal kaynaklı TNF- α , IL-1 β , GM-CSF ve IL-8 gibi çeşitli mediatörler inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda

görev alırlar. Özellikle küçük hava yolu epitel hücrelerinden kaynaklanan transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) fibrozis gelişiminde etkili bir mediatördür. Bunun dışında epitel hücreleri tarafından salgılanan doğal bronkodilatatör etkili nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 ve antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 KOAH'ta azalmaktadır (33). Tüm bu inflamatuvar hücreler KOAH'lı olmayan sigara içicilerinde de birikebilir. Tam olarak bilinmeyen faktörler bu inflamatuvar yanıtı şiddetlendirerek KOAH'a yol açmaktadır.

İnflamatuvar Mediatörler

KOAH'ta inflamatuvar hücre göçüne neden olan aktif proinflamatuvar mediatörler salgılanır. Bu mediatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (34). LTB-4, IL-8, TNF- α ve IL-6 özellikle önemlidir. Çünkü bu mediatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır. KOAH'luların balgamlarında başlıca nötrofil kemotaktik faktörler olan IL-8, TNF- α , kemokin ligand 1 (CXCL1) ve monosit kemoatraktan protein-1 bulunur (35).

Lökotrien B-4 (LTB-4)

LTB-4 güçlü bir nötrofil kemoatraktan faktördür. KOAH'luların bronkoalveoler lavaj (BAL) ve balgam örneklerinde LTB-4 düzeyinde artış bulunmakta olup büyük oranda alveoler makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir ve nötrofil aktivasyonunda görev almaktadır. Makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salgılanmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyon ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Ataklar sırasında balgamda IL-8 seviyesindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (30).

Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

TNF- α önemli bir inflamasyon tetikleyicisidir ve KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Aktifleştirdiği NF- κ B yardımıyla epitel hücrelerinde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. Ayrıca antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un da salgılanmasını azaltarak inflamasyonu artırır. Şekil 2.2'de makrofaj, nötrofil ve epitelyum hücrelerinin TNF- α ve IL-8 aracılığı ile etkileşimi, TNF- α 'nın IL-8 sentezi üzerine etkisi gösterilmektedir (36).

İnterlökin-6 (IL-6)

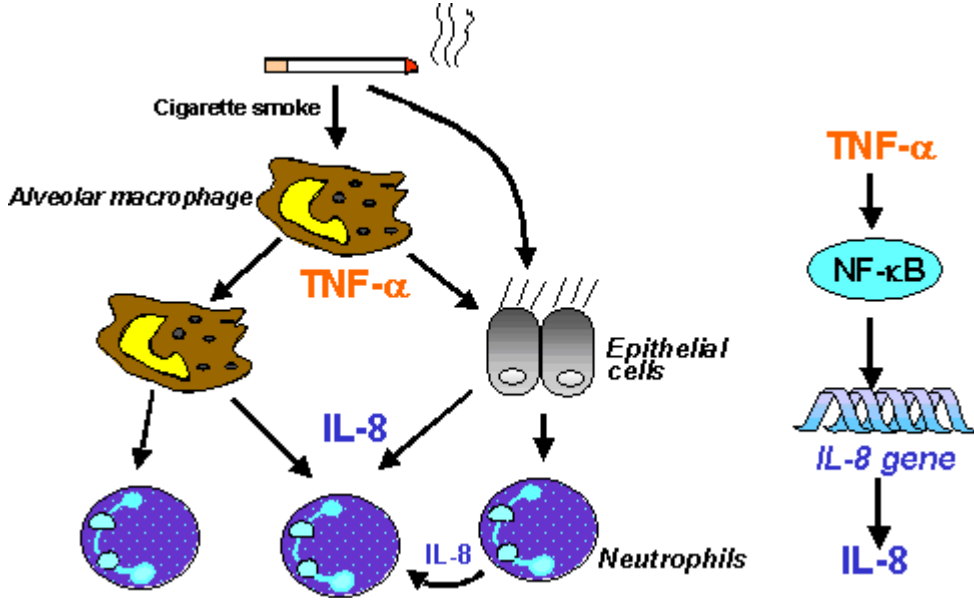
Kronik inflamatuvar prostepte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder (37). IL-6 sigara ve benzeri çevresel strese yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve diğer birçok inflamatuvar hücrede sentezlenir (38). Kronik olarak çok az miktarda salınımında dahi IL-6'nın akut faz yanıtında major sistemik etkisi vardır (36).

Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

KOAH'lı hastaların küçük hava yollarında ve alveoler epitelyum hücrelerinde arttığı gösterilen TGF- β , peribronşiyal fibroziste rol alır (39).

Endotelin-1 (ET-1)

Özellikle ataklar sırasında olmak üzere KOAH'lı hastaların balgamında artış gösterir. Şiddetli pulmoner hipertansiyonda pulmoner *remodelling*de rolü olabileceği düşünülmektedir (40).



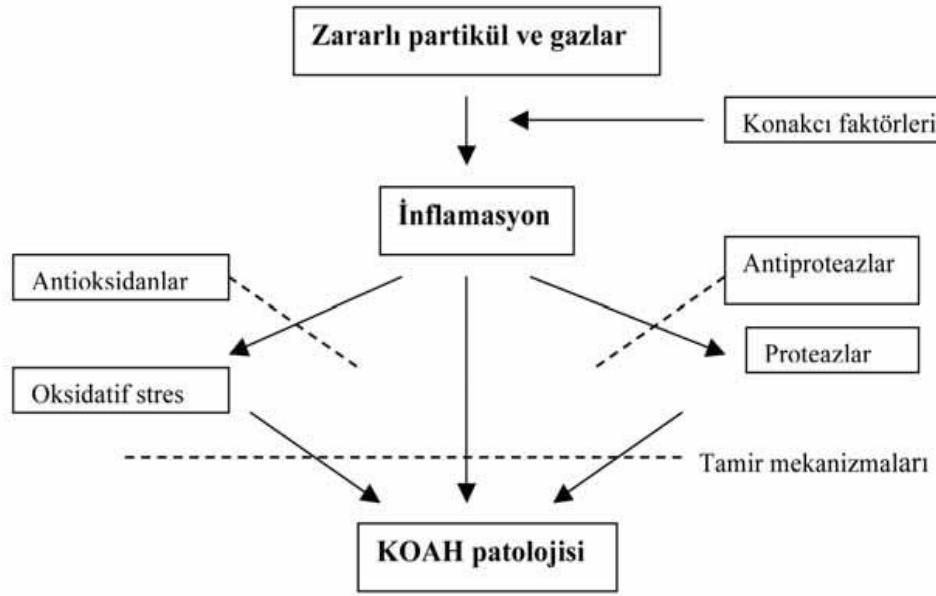
Şekil 2.2. KOAH'ta makrofaj, nötrofil ve epitelyum hücrelerinin TNF- α ve IL-8 aracılığı ile etkileşimi, TNF- α 'nın IL-8 sentezi üzerine etkisi (36)

Patogeneizde Proteinaz/Antiproteinaz Dengesizliği

KOAH patogenezinden sorumlu tutulan en önemli hipotez proteinaz/antiproteinaz dengesizliğidir. KOAH'ta hem inflamasyon ve oksidatif stresin etkisi ile hem de başta nötrofiller olmak üzere aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik enzimler nedeni ile proteolitik aktivite artmıştır (4). KOAH patogenezinde rolü olan başlıca proteazlar; nötrofil elastaz, proteinaz 3, katepsin G, sistein proteazlar ve MMP'lerdir. Bunlardan en önemlisi nötrofil elastazdır ve hedefi alveol duvarının en önemli yapıtaşı olan elastindir. MMP'ler 20'den fazla endopeptidenden oluşan bir grup proteolitik enzimdir ve ekstraselüler matriksin tüm komponentlerini (elastin, kollagen, proteoglikan, laminin, fibronektin) parçalarlar (33). Buna karşılık başta AAT olmak üzere α -2 makroglobulin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI) ve doku matriks metalloproteaz inhibitörü gibi antiproteazların aktivitesinde azalma mevcuttur (27).

Patogenezde Oksidan/Antioksidan Dengesizliği

KOAH gelişiminde öne sürülen hipotezlerden biri de oksidan/antioksidan dengesizliğidir. KOAH'ta artmış oksidan aktivitenin kaynağı, sigara dumanı ve aktifleşmiş nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerden salınan oksidan maddelerdir (22,25). Normal bireylerde akciğerlerde bulunan süperoksit dismutaz, glutasyon, vitamin C gibi antioksidanlar oksidatif stresten organizmayı korurlar. Ancak KOAH'ta artmış oksidan stres ve antioksidan seviyelerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (41). KOAH'lı hastalarda periferik kanda, ekspiryum havasında ve indüklenmiş balgam incelemelerinde hidrojen peroksit, 8-izoprostan, NO gibi oksidatif stres belirteçlerinin arttığı, bu artışın ataklarda daha belirgin hale geldiği ortaya konmuştur (22). Oksidanlar, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek hücre hasarına ve disfonksiyonuna yol açarlar. Bunun yanı sıra MMP gibi proteazları aktive ederek ve SLPI gibi antiproteazları inaktive ederek proteaz/antiproteaz dengesizliğine yol açarak hücre hasarına neden olurlar (Şekil 2.3) (22). Ayrıca çeşitli inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu arttırarak inflamasyonun devamını kolaylaştırdıkları gibi direkt bronkokonstrüktör etkileri ile de hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunurlar (4). Alt solunum yolları değişik antioksidan sistemleri içerir. Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemlerde başlıca; süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz gibi enzimler, serum kaynaklı albümin, laktoferrin, transferin, müsin, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler bulunur.



Şekil 2.3. KOAH patogenezinde inflamasyon (22)

2.1.6. Tanı

Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünülmelidir (22). KOAH tanısı, hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuar hava akımı kısıtlılığının varlığı ile konulur. KOAH tanısı için FEV₁/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır (42).

2.2. KOAH Akut Atak

2.2.1. Tanım

GOLD, alevlenme tanımını 'hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut olaylar' olarak tanımlamaktadır (43).

2.2.2. Epidemiyoloji

Atak; hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürür, solunum yetmezliğine yol açar, erken ölümlere neden olur. ABD'de her yıl 500.000 hasta atak nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. KOAH tanılı hastalar yılda 1-3 kez atak nedeniyle hekime

başvurmakta, %3-16'sı hastaneye yatırılmakta ve %3-10'u ölümlle sonuçlanmaktadır (44). Yoğun bakım gerektiren ağır KOAH'lı olgulardaki mortalitenin %11 olduğu ancak 6. ayda %33'e ulaştığı saptanmıştır (45). Yakın zamanda atak geçirenler atak geçirmeyenlerden, hastanede yatışı gerekenler gerekmeyenlerden daha yüksek ölüm riskine sahip bulunmuştur (46).

2.2.3. Risk Faktörleri

Tablo 2.3. KOAH atakta risk faktörleri (47)

Ağır KOAH	Geçirilmiş pnömoni
FEV1<%50	Yoğun bakıma yatış
Hipoksi, karbondioksit yüksekliği	Sigara içmeye devam edilmesi
Yılda 4'ten fazla atak geçirme	Düşük vücut kitle indeksi
Altta yatan başka bir hastalığın olması	Anksiyete, depresyon
İleri yaş	Yetersiz/yanlış tedavi
Kortikosteroid kullanımı	Tedavi uyumsuzluğu

2.2.4. Akut Atak Etiyolojisi

Akut atak semptomları ile başvuran hastalarda öncelikle atak etiyolojisi araştırılmalı, pulmoner tromboemboli, konjestif kalp yetmezliği, tedavi uyumsuzluğu, pnömotoraks vb. durumlar ekarte edilmelidir. En sık görülen alevlenme nedenleri trakeobronşiyal enfeksiyonlar (özellikle bakteriyel ve viral) ve hava kirliliğidir (48). Hava kirliliğinin KOAH alevlenmelerine yol açarak, doktora başvurma oranında ve erken ölümlerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Hava kirliliği KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %5'inden sorumludur (49). Tablo 2.4'de KOAH akut atağın primer ve sekonder nedenleri gösterilmiştir (50).

Tablo 2.4. KOAH akut atak nedenleri (50)

<i>Primer Nedenler</i>
Trakeobronşial sistemin enfeksiyonu
Hava kirliliği
<i>Sekonder Nedenler</i>
Pnömoni
Kalp yetersizliği veya aritmiler
Pulmoner emboli
Spontan pnömotoraks
Uygun olmayan oksijen tedavisi
İlaçlar (hipnotikler, trankilizanlar, diüretikler)
Metabolik hastalıklar (diabetes mellitus, elektrolit bozukluğu vs.)
Beslenme bozukluğu
Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs.)
Son dönem solunum sistemi hastalığı (solunum kas yorgunluğu vs.)

2.3. Toplum Kökenli Pnömoniler

2.3.1. Tanım

Pnömoni, akciğerlerde klinik ve/veya radyolojik konsolidasyon bulguları ile karakterize akut inflamasyon olarak tanımlanır. Büyük çoğunluğunda infeksiyöz etkenler rol oynamakla birlikte, nadiren fiziksel ve kimyasal nedenlerle de oluşabilmektedir (51). Toplum kökenli pnömoni (TKP), toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir.

2.3.2. Epidemiyoloji

Toplum kökenli pnömoninin erişkinlerdeki yıllık insidans hızı 1.6-13.4/1000 arasında değişirken, hastaneye yatış oranları %22-51 arasındadır (52). ABD’de yılda 5.6 milyon kişide TKP oluştuğu ve bunların 1.1 milyonunun hastanede tedavi gerektirdiği tahmin edilmektedir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda mortalite %1-5 arasında iken, hastanede tedavi edilen olgularda %12’ye, yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda ise %40’a ulaşmaktadır (53). Türkiye’de yatış gerektiren pnömoni insidansı %0.13, ayaktan takip ve tedavi edilenlerde ise %0.17 olarak

hesaplanmaktadır. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılanlarda mortalite hızının %2.3, ayaktan tedavi edilenlerde ise %0.11 olduğu saptanmıştır (54).

2.3.3. Etiyoloji

TKP vakalarının %50'sinden çoğunda etiyolojik neden saptanamamaktadır (55). Ayaktan tedavi edilen TKP'de etkenlerin %30'undan virüsler, %45'inden atipik pnömoni etkenleri ve %25'inden diğer bakteri etkenleri sorumlu tutulmaktadır. Hastanede yatarak tedavi gören pnömonili hastalarda ise %60 oranında bakteriyel etken saptanmaktadır (56).

S. pneumoniae, bakteriyel pnömoninin majör etkeni olup sıklığı %27-55 arasındadır. Olguların %25'inde atipik etkenlerin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Atipik etkenler arasında *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve respiratuar virüsler bulunmaktadır. *Haemophilus influenzae tip b*, %8 oranında görülen diğer bir önemli etkidir (57). Hastaneye kabul edilen TKP'li hastalarla ilgili bir çalışmada etiyolojide %18 virüsler sorumlu olarak bulunmuştur (58).

2.3.4. Patogenez

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda bozulan homeostazın yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz reaksiyonu olarak bilinir ve metabolik, endokrinolojik ve immünolojik olayları kapsar. Enfeksiyon etkeni veya ürünlerinin uyarısıyla aktive olan makrofajlar salgıladıkları sitokinlerle (TNF, IL-1, IL-6) bu akut faz reaksiyonunu başlatırlar (59). Pnömoni, solunum sisteminin savunma mekanizmalarında bir bozukluk olması ve/veya akciğerlere bu sistemin baş edemeyeceği kadar çok veya virülan mikroorganizmaların gelmesiyle oluşur. Enfeksiyon ajanları alt solunum yollarına, üst solunum yolları florasının aspirasyonu, enfekte aerosollerin inhalasyonu, hematogen ve daha az sıklıkla da komşuluk yoluyla ulaşmaktadır. Akciğer savunma mekanizması anatomik ve mekanik bariyerler, humoral immünite, hücreli immünite ve fagositer aktiviteden oluşmaktadır (60).

2.3.5. Tanı

Toplum kökenli pnömonilerde hastalar, semptom ve bulgulara göre iki grupta toplanabilir. Ateş ile birlikte öksürük, balgam çıkarma, dispne ve plöritik ağrı gibi akut başlangıçlı solunum semptomlarının varlığı tipik pnömoniyi düşündürür (61). Daha çok gençlerde subfebril ateş, kuru öksürük, titreme, baş ağrısı ve kırgınlık ile birlikte sinsi başlangıç varlığı atipik pnömoniyi akla getirmelidir (62).

TKP'de hastanın semptomları ve fizik muayene bulgularıyla beraber hastanın başvurduğu sağlık birimine göre gerekli laboratuvar incelemeleri yapılarak tanıya karar verilir (Tablo 2.5) (63). Uyumlu semptomlar ve fizik muayene bulgularıyla beraber akciğer grafisinde infiltratların görülmesi tanı için yeterlidir (64). Toplum kökenli pnömonilerde lökositoz, PMNL artışı, sola kayma, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerinde artış, transaminazlarda, kan üre azotu ve kreatinin değerlerinde artış, elektrolit dengesizliği olabilir. Hastaneye yatırılan hastalarda özellikle prognostik açıdan bilgi verdiği için kan gazları tayini yapılmalıdır (65).

Tablo 2.5. TKP tanısında laboratuvar incelemelerinin yeri (63)

	Birinci Basamak	Poliklinik/Acil Servis	Yatan Hasta
Akciğer grafisi	±	+	+
Kan sayımı	±	+	+
Biyokimya	±	+	+
Balgamın gram boyaması	±	+	+
Balgam kültürü	-	-	+
Kan kültürü	-	-	+
Seroloji	-	-	±
İdrarda legionella antijeni	-	-	±*
Torasentez	-	-	+**
Oksijen satürasyonu ölçümü	-	-	+

*Legionella enfeksiyonu kuşkusu varsa **Plevra sıvısı varlığında

2.3.6. Klinik Yaklaşım

Pnömoni tanısı almış bir hastada hemen tedaviye başlama endikasyonu vardır. Son yıllarda yayınlanan tanı ve tedavi rehberlerinde bazı ölçütler esas alınarak başlangıçta önerilen ampirik tedavi yaklaşımına göre olgular gruplara ayrılmaktadır. Birinci basamakta görülen pnömoni olguları için verilmesi gereken ilk karar, olguların hastaneye sevk edilmesi gerekip gerekmediğidir. Komplikasyon ve mortalite riski yüksek hastalar önceden belirlenerek erken dönemde hastaneye sevk edilmelidir. Türk Toraks Derneği Rehberi'ne göre bu kararı verirken dikkate alınması gereken risk faktörleri ve ağırlaştırıcı faktörler Tablo 2.6 ve 2.7'de özetlenmiştir (1).

Tablo 2.6. TKP risk faktörleri (1)

RİSK FAKTÖRLERİ
❖ 65 yaş ve üzeri
❖ Eşlik eden hastalık
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
- Bronşiektazi
- Kistik Fibrozis
- Diabetes Mellitus
- Böbrek Hastalığı
- Konjestif Kalp Yetmezliği
- Karaciğer Hastalığı
- Malignite
- Serebrovasküler Hastalık
❖ Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış
❖ Aspirasyon şüphesi
❖ Splenektomi
❖ Alkolizm
❖ Malnütrisyon
❖ Huzurevinde yaşama

Tablo 2.7. TKP’de ağırlık faktörleri (1)

KLİNİK	LABORATUVAR
<ul style="list-style-type: none"> - Bilinç değişikliği - Ateş<35°C veya >40°C (oral) - Kan basıncı (sistolik <90 mmHg, diyastolik<60 mmHg) - Solunum sayısı>30/dk - Siyanoz 	<ul style="list-style-type: none"> - Beyaz küre<4000 mm³; >30000 mm³ - Kan gazları (oda havasında); PaO₂<60 mmHg, PaCO₂>50 mmHg, SaO₂<%92, pH<7.35 - BUN>30 mg/dl (10.7 mmol/L) - Na<130 mEq/L - Akciğer filminde multilober tutulum, kavite, plevral efüzyon, hızlı progresyon - Sepsis veya organ disfonksiyonu bulguları (metabolik asidoz, uzamış PT, aPTT, trombositopeni, fibrin yıkım ürünleri>1.40)

Ağırlaştırıcı faktörlerden biri veya daha fazlası olan olgular hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. BUN: Kan üre azotu, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, Na: Sodyum, PaO₂: Arteriyel oksijen basıncı, PaCO₂: Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı, SaO₂: Arteriyel oksijen saturasyonu, pH: Arteriyel kandaki H⁺ iyonu konsantrasyonunun gücü

Ayaktan tedavi görecektir TKP hastalarını tanımlamak için *Infectious Diseases Society of America*’nın 2007 yılı konsensus raporunda, *Pneumonia Severity Index* (PSI) ve *British Thoracic Society* (BTS) kriterleri kullanılmaktadır (66,67). BTS kriterlerinin son modifikasyonu sonucu CURB-65 kriterleri tanımlanmıştır (67). CURB-65 faktörleri ve değerlendirme ölçütleri Tablo 2.8 ve 2.9’ da gösterilmiştir (58).

Tablo 2.8. CURB-65 kriterleri (58)

Klinik Faktör	Puan
Konfüzyon	1
BUN>19 mg/dl	1
Solunum sayısı> 30/dakika	1
Arteriyel kan basıncı Sistolik<90mmHg Diastolik≤60 mmHg	1
Yaş≥65	1

Tablo 2.9. CURB-65 skorlaması (58)

CURB-65 Skor	Mortalite (0-30 gün)	Öneri
0	% 0.7	Evde tedavi
1	% 2.1	Evde tedavi
2	% 9.2	Hastanede tedavi
3	% 14.5	Yoğun bakım ünitesinde tedavi
4 ve 5	% 40-57	Yoğun bakım ünitesinde tedavi

PSI, 257 hastanede, 38.000 TKP hastası ile yapılan kohort çalışmasına dayanır. Hastalar mortalite açısından 5 risk grubuna ayrılmaktadır. PSI kriterleri ve risk skorlaması Tablo 2.10 ve 2.11' de özetlenmiştir (1).

Tablo 2.10. PSI kriterleri (1)

Demografik Faktörler	Puanlama
Yaş	
-Erkek	Yıl
-Kadın	Yıl-10
Evde hemşire bakımı	+10
Neoplastik hastalık	+30
Karaciğer hastalığı	+20
Konjestif kalp yetmezliği	+10
Serebrovasküler hastalık	+10
Böbrek hastalığı	+10
Fizik Muayene Bulguları	
Bilinç durum değişikliği	+20
Solunum sayısı ≥ 30 /dk	+20
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	+20
Ateş $< 35^{\circ}\text{C}$ veya $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Nabız ≥ 125 /dk	+10
Laboratuvar ve Radyografik Bulgular	
Arteriyel pH < 7.35	+30
Kan üre azotu ≥ 30 mg/dl (11 mmol/l)	+20
Sodyum < 130 mmol/l	+20
Glukoz ≥ 250 mg/dl (14 mmol/l)	+10
Hematokrit $< \%30$	+10
Arteriyel oksijen basıncı > 60 mmHg veya oksijen saturasyonu $< \%90$	+10
Plevral efüzyon	+10

Tablo 2.11. PSI skoruması (1)

Skor	Risk	Risk sınıfı	Mortalite %
0	Düşük	I	0.1
≤70	Düşük	II	0.6
71-90	Düşük	III	0.9
91-130	Orta	IV	9.3
>130	Yüksek	V	27

Risk sınıfı grup I ve II olan hastalar ayaktan, grup III bir gözlem ünitesinde veya kısa bir hospitalizasyonla, grup IV ve V hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir (68).

2.4. D Vitamini

2.4.1. Tanım

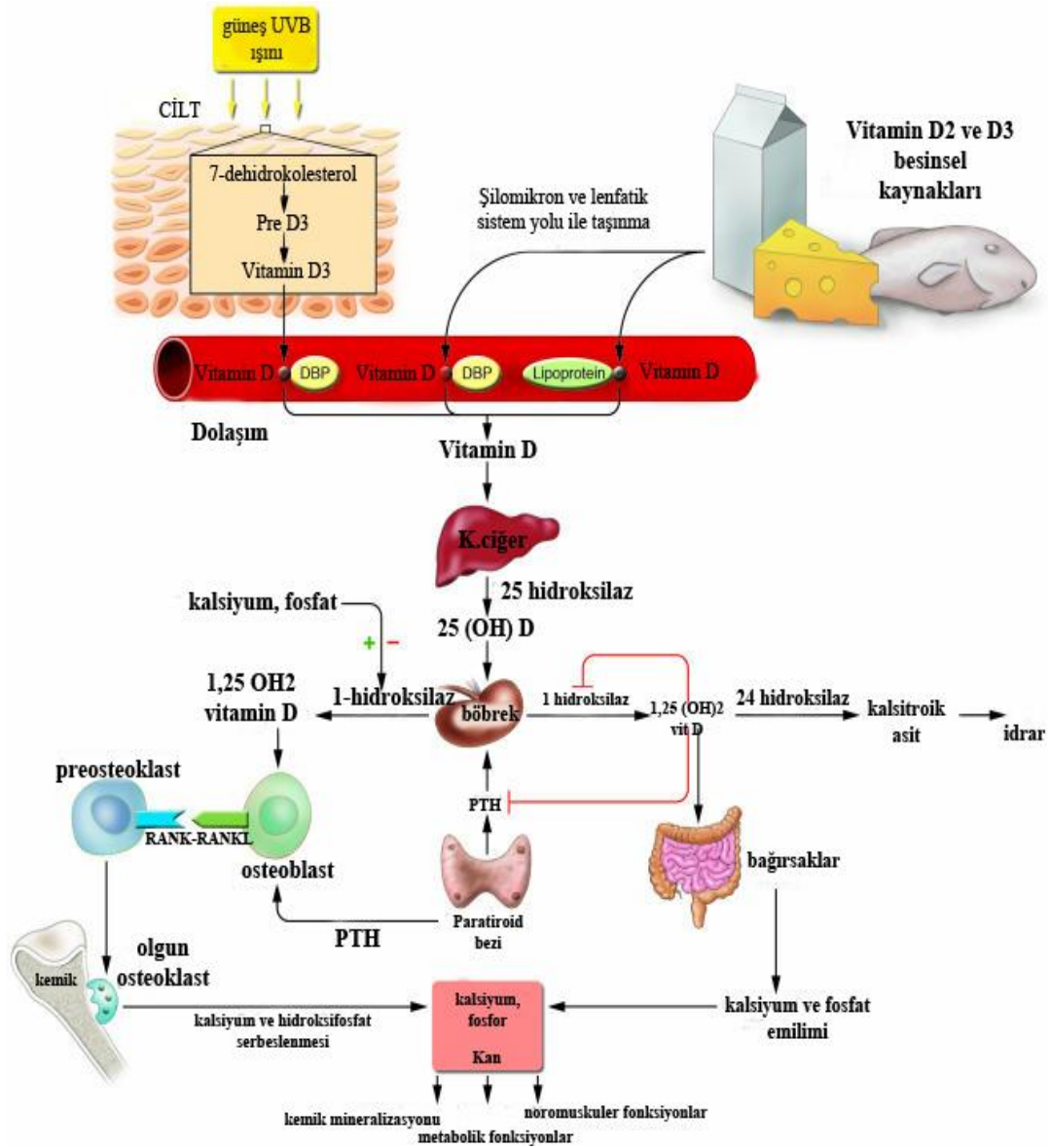
D vitamini, steroid yapıda bir hormondur. İntra ve ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor regülasyonunda en etkili hormon olarak tanımlanmaktadır (69). Uzun zamandır ismi rikets ile birlikte anılan D vitamininin anti-proliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immunomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu vitaminin bir hormon olarak adlandırılmasına neden olmuştur (70).

2.4.2. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Bir ön hormon olan D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D₂ ve D₃'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir (71). Güneşlenmeye bağlı deride vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden vitamin D₃ sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D₃ sentezini sağlayan UV ışınları absorbe eder. Deri pigmenti

melanin, pro vitamin D₃'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bundan dolayı koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir. Diğer yandan coğrafi konum (>35. paralel), mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (>koruma faktörü 8) ve giyinme tipi gibi pek çok diğer faktör güneş ışınlarının deride D vitamini sentezi üzerine olan etkisini azaltmaktadır (71).

Deride UVB ışınlarının etkisi ile 7- dehidrokolesterolden oluşan kolekalsiferol, kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır (72). Diyetle bitkisel besinlerden alınan D₂ vitamini ve hayvansal besinlerden alınan D₃ vitamini safra tuzlarının etkisiyle diğer yağda eriyen vitaminlerle birlikte duodenum ve jejunumdan absorbe edilirler. Absorbsiyondan sonra, şilomikronlarla duktus torasikustan genel kan dolaşımına katılarak karaciğere gelir. Orada deriden gelen kolekalsiferol ile birlikte 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrayarak 25 hidroksivitamin D₃ [25(OH)D₃]’e dönüşür. 25(OH)D, dolaşımdaki ve depolardaki D vitamininin ana şeklidir. 25(OH)D’nin yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. 25(OH)D daha sonra böbrekte proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz’la aktif D vitamini formu 1,25 dihidroksivitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃]’e (kalsitriol) dönüşür. 1 alfa hidroksilaz enzimi; serum PTH, Ca, P seviyeleri ile düzenlenir. Artan 1,25(OH)₂D₃ 24-hidroksilaz enzimini uyararak kendi yıkımını artırır ve inaktif metaboliti olan 24,25 dihidroksivitamin D₃ [24,25(OH)₂D₃] oluşturur ve idrarla atılır (73).



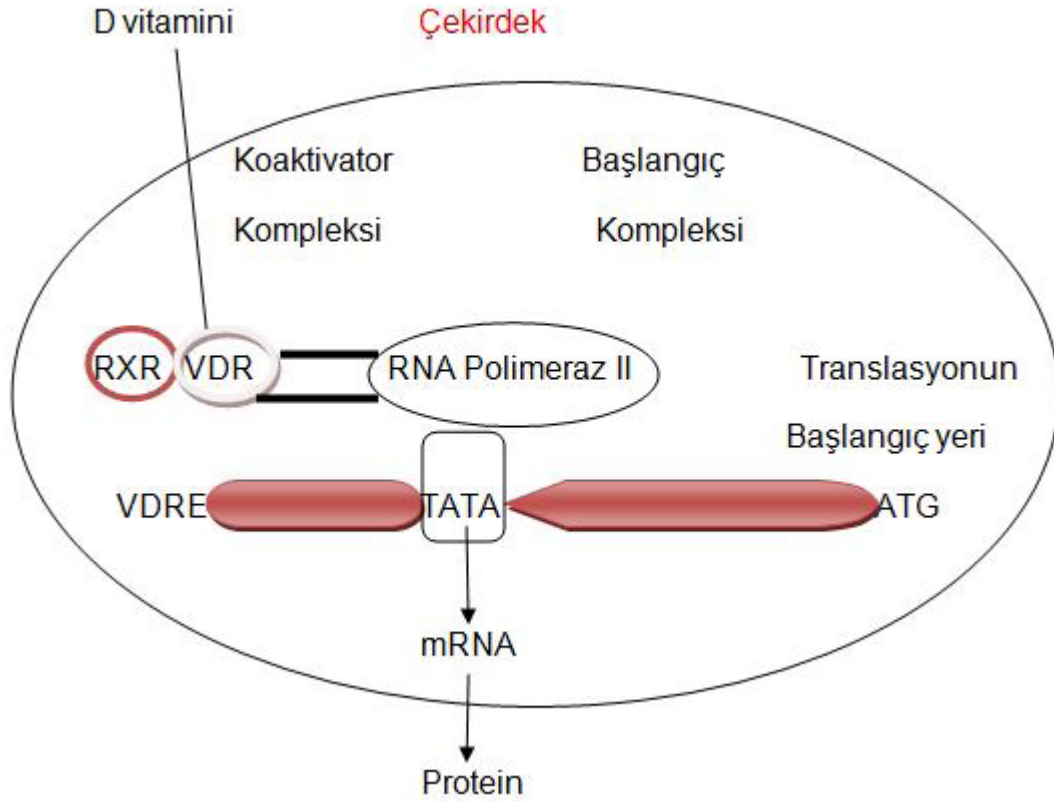
Şekil 2.4. D vitamini sentezi ve metabolizması (74)

2.4.3. D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamini etkisinin ortaya çıkması için; aktif D vitamini ile D vitamini reseptör etkileşimi gereklidir. D vitamini reseptörü (VDR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (76). D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi; diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar içinde) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların, kalsiyum (Ca) ve klorürün (Cl) trans-

membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yollarını [siklik AMP, protein kinaz A, fosfolipaz C, fosfotidil inositol (PI)-3 kinaz ve mitojen aktive protein kinaz] aktive ederek gerçekleşmektedir (non-genomik etki) (Şekil 2.5) (76).

D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun %0.8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücrel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücrel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (77).



Şekil 2.5. D vitamininin etki mekanizması (76)

VDR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece, Ca metabolizması yanında hücre proliferasyonu, immun fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir. Ca bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri down veya up regüle edilerek

aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleşir. Aktif D vitamininin non-genomik etkisi ise pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (77). D vitamini nükleer reseptörü ligandına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir (77,78).

Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nukleusta 1-25(OH)₂D-VDR-RXR birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Bu kompleks daha sonra nukleus kromatinine bağlanır. Her reseptörde aktif vitamin D' nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. Böylece, aktif vitamin D' nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan VDRE olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1-25(OH)₂D₃-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda barsaklarda kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (kalbindin) ekspresyonu gerçekleşmekte ve böylece Ca emilimi sağlanmaktadır. Ayrıca aktif vitamin D'nin ince barsaklardan fosfor (P) emilimini artırdığı bilinmektedir (5,71). Diyetteki Ca alımı yetersiz olduğunda aktif vitamin D osteoblastlar üzerinde bulunan VDR ile etkileşime girerek Ca homeostazisinin idamesini sağlamaktadır. Bunu vitamin D, kemik dokudan bazı peptid yapıdaki molekülleri aktive ederek gerçekleştirmektedir. Bu peptid yapısındaki moleküller; osteoblastlar tarafından sentez edilirler; osteoprotegerin (OPG) veya osteoklastogenezis inhibitör faktör (OIF) ve osteoprotegerin-ligand (OPGL) veya osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler vitamin D' nin yanı sıra, birçok diğer hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan NF-κB aktivasyon reseptörü (RANK) üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Böylece kemik yapımı ve yıkımı bir denge halinde hayat boyu devam etmektedir (78). Sonuç olarak diyetle Ca alımı yetersiz olduğunda D vitamini osteoblastlardan NF-κB aktivasyon reseptör ligandı (RANKL) ekspresyonunu artırarak preosteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanmakta ve preosteoklastlardan matur osteoklastların oluşumu gerçekleşmektedir. Böylece, hipokalsemi durumunda vitamin D' nin etkisi altında ve matur osteoklastların salgıladığı kollajenazlar vasıtası ile kemikten kalsiyum çözülerek dolaşıma katılır ve

normokalsemi sağlanmış olur. Benzer şekilde kalsiyum eksikliği durumunda artan paratiroid hormon (PTH) da aktif vitamin D'nin yapmış olduğu etki benzeri etki yaparak kemik dokuda RANKL/RANK reseptörü üzerinden kalsiyum homeostazisi üzerinde etkili olmaktadır (76).

2.4.4. D Vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi

Derideki provitamin D₃'ten previtamin D₃'e dönüşüm tamamen güneş ışınlarının denetimi altındadır.

i) 25 hidroksilasyon kontrolü: D vitamini alımı arttıkça karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Bununla birlikte, yüksek dozda D vitamini alındığında 25(OH)D sentezindeki bu regülasyon D vitamini entoksikasyonunu önleyememektedir (71).

ii) 1 alfa hidroksilasyon kontrolü: Böbrekte 1 alfa hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler PTH, Ca ve P'dir. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif vitamin D yapımını artırırken, hiperkalsemi ve vitamin D'nin kendisi ise aktif vitamin D üzerine inhibitör etki yapmaktadır (79).

Aktif D vitamini osteoblastlardan fibroblast büyüme faktörü (FGF) 23 sentezini arttırmasına rağmen, 1-alfa hidroksilaz enzimini suprese ederken 24-hidroksilaz enzim aktivitesini arttırmaktadır (76). 25(OH)D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)₂D'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve VDR geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir (76). Belirtilen dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, buldukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz (TBC), granümatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktif makrofajlarda aktif D vitamininin üretilmesi sonucu sarkoidoz ve TBC gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişmesine neden olmaktadır (80). Bu hücrelerde aktif D vitamini sentezi primer olarak substrat bağımlıdır. PTH ve FGF-23'e ait reseptörler bu dokularda bulunmadığından aktif D

vitamini sentezi ve denetiminde görev almazlar (80). Aktive makrofajlarda aktif D vitamininin 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden negatif feed-back kontrolü de yoktur. Yine, bu hücrelerde 24-hidroksilaz enzimi eksprese olmakla birlikte fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Keratinositler; ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve TNF- α ve interferon gamma (IFN- γ) keratinositlerde aktif D vitamini üretimini arttırır (5). Makrofajların aksine keratinositlerde tam fonksiyon gören 24- hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve aktif D vitamini tarafından indüklenir ve böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur (77).

iii) 24 hidroksilasyon kontrolü: Serum Ca, P, PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D böbreklerden 24-alfa hidroksilaz enziminin aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif formlara metabolize olmaktadır (24-25 dihidroksi vitamin D ve 1,24,25 trihidroksi vitamin D). Bu enzim tercihen 1-25(OH)₂D'ye bağlanır ve böylece inaktivasyon yolu ile dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. 24-hidroksilaz enzim aktivitesinin düşük olmasının, 1- 25(OH)₂D düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve bu durumun da hiperkalsemi yanında intra-membranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir (76). 1,25(OH)₂ D sentezi azaldığında 1 hidroksilaz enzim aktivitesi artarken 24 hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır (75,76).

2.4.5. D Vitamini ve İmmun Fonksiyonların Regülasyonu

D Vitamini ve Kazanılmış İmmünite

Kazanılmış immün cevap; makrofajlar ve dendritik hücre (DH)'ler gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immunglobulinler üreterek ekzojen ajanlara karşı spesifik olarak savaşma kabiliyetidir (70). D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immunglobulin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını suprese eder. Yine, D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. VDR timus ve periferik T hücrelerinde mevcuttur ancak B hücrelerinde ihmal edilebilecek düzeydedir (78).

Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre 2 farklı tip T hücreye ayrılır. Bunlar; Th1 (inflamatuvar T hücreleri), Th2 (anti inflamatuvar T

hücreleri)'dir (77,81). Th1 hücreleri; proinflamatuvar sitokinler (IFN- γ , IL-2 ve TNF- α) üretirler ve bu sayede kuvvetli hücrel immun cevaptan sorumludurlar (otoimmünite). Th2 hücreleri ise; anti-inflamatuar sitokinler, IL-4 ve IL-5 üretir ve antikor merkezli immun cevaptan sorumludurlar (81). Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immun yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyarmak sureti ile anti-inflamatuar sitokinleri (TGF- β 1, IL-1, IL-4, IL-5) ürettiği ve anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine, D vitamini pro-inflamatuar Th1 hücreleri üzerinden IFN- γ , IL-2, IL-3 ve TNF- α salınımını inhibe ederek anti-inflamatuar etki göstermektedir (77). D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proinflamatuvar sitokinler otoimmün olarak gelişen kronik sistemik hastalıkların etyopatogenezinde de görev almaktadırlar (76). Antijen sunucu hücre olan DH'ler bol miktarda VDR içerirler ve bu hücrelerin matur formları etkili Th1 yanıtı için ve bir pro-inflamatuar sitokin olan IL-12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, DH maturasyonunu inhibe etmek sureti ile IL-12 salınımını inhibe ederken, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar. Th1 ve Th2 hücrelerine ilave olarak CD4 T hücreleri, regülatuar ve supresör T hücrelerine dönüşebilir. T regülatuar hücreler self toleransın idamesini sağlar ve bu hücrelerin anahtar görevi periferik T hücrelerinin oto-reaktivasyonunu önlemektir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regülatuar T hücrelerini pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda T regülatuar hücrelerin sayı ve aktivitesi bozulur ve Th1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır (77).

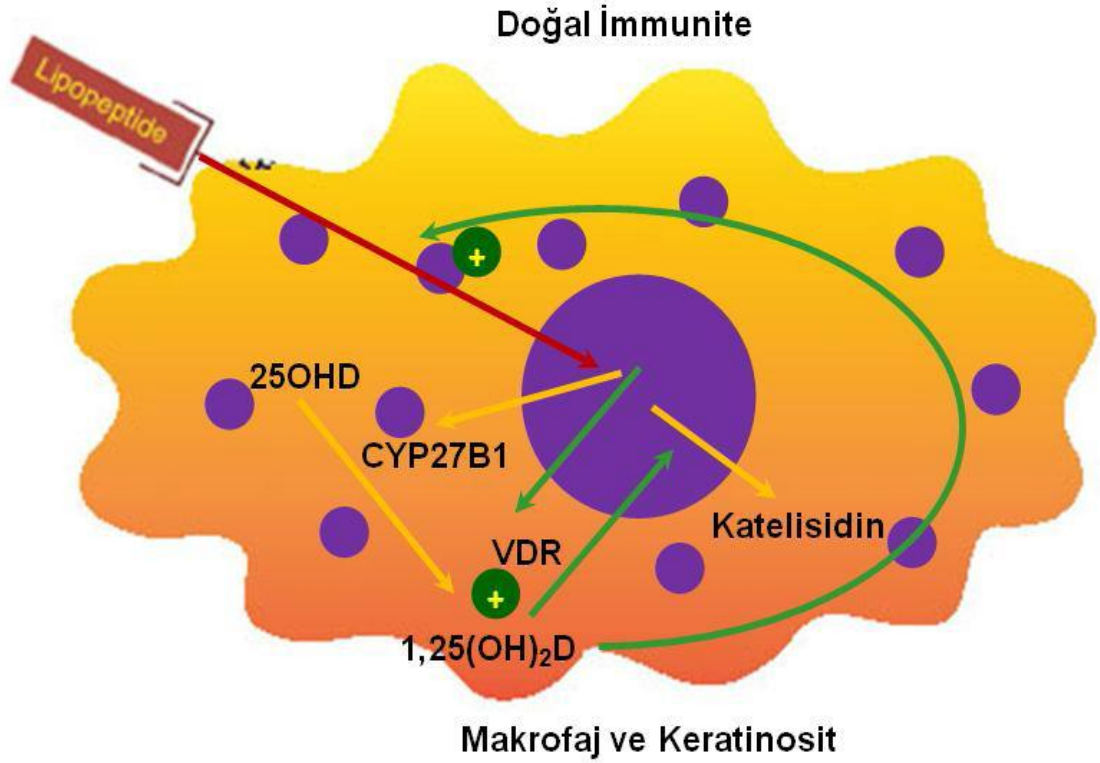
Th17, pleotropik etkisi olan bir diğer sitokin olup birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev almaktadır (78,80). Aktif D vitamininin; Th17 üzerine inhibitör etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar mevcuttur (76,80). D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immun yanıt bozulur ve lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar (81).

Sonuç olarak; Aktif D vitamininin kazanılmış immüniteyi baskılaması; DH'lerin maturasyonunun inhibisyonu ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiasyon ve

proliferasyonunun inhibisyonu ve Th2 ve T reguler hücrelerinin üretimini artırması yolu ile olmaktadır (78,81).

D Vitamini ve Doğal İmmunite

Doğal immunité invaziv patojenlere karşılık veren ilk immün yanıtıdır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar kadar epidermis, akciğer, bağırsak ve mesane gibi organların hücrelerinde bulunan toll like reseptörlerin (TLR) aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür. TLR'nin transmembran patojen mikroorganizma tanıma özelliği vardır ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immunitéyi uyarır. Böylece anti-mikrobiyal peptidler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ki bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Bu antimikrobiyal peptidler içerisinde katelisidin çok önemlidir (Şekil 2.6) (76,78). Aktif D vitamini epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra 'naturel killer' hücreleri ve solunum yolunun epitelial hücrelerinden antimikrobiyal peptid-katelisidin sentezini uyarır (76,78). Makrofajlar ve epitelial hücrelerin 25(OH)D'den aktif D vitamini sentez edebildiği ve VDR bulundurduğu önceden beri bilinmektedir. Böylece, D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların engellenmiş olabileceği anlaşılmaktadır (78). Epidermiste bir enfeksiyon oluştuğu zaman keratinositlerde TLR reseptörü uyarılır ve katelisidin ekspresyonu olur. Böylece; D vitamini-doğal immün sistem etkileşimine bağlı olarak organizma çevresel patojenlere karşı bir ölçüde korunmuş olmaktadır. Yine, doğal immün sistemin önemli düzenleyicilerinden olan kalprotektin ve S 100 proteinleri de aktif D vitamini etkisiyle artmaktadır (78).



Şekil 2.6. Doğal immunité (76,78)

2.4.6. D Vitamini ve Solunum Sistemi Hastalıkları

D vitamininin, doza bağımlı olarak Th1 hücreleri ve dolayısıyla inflamatuvar sitokinleri (IL-1 alfa-beta, IL-12, GM-CSF, IFN- γ vb.) inhibe ettiği, IL-4, 5,10 gibi Th2 bağımlı sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (82). D vitamininin T hücreleri üzerine anti-proliferatif ve B hücreler üzerine doğrudan veya dolaylı olarak antikor yapımını baskılayıcı etki gösterdiği ve yine T regulatuar hücrelerini aktive ederek periferik oto-reaktif T hücrelerini baskılayarak astım ve otoimmün hastalıkların gelişmesini azalttığı bildirilmektedir (83). İmmün sistem hücrelerine ek olarak solunum sistemi epitelial hücrelerinin de aktif D vitaminini sentezleyebildiği ve böylece lokal olarak immün sistemin güçlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (84). Ayrıca D vitamini uygulamasının glukokortikoid dirençli astım olgularında CD4 hücrelerinden IL-10 salınımını arttırarak astım hastalarında glukokortikoid cevabını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bunun yanında, D vitamininin solunum yolu epitelinin *remodelingini* sağlayarak doğrudan antiproliferatif etki

gösterdiği böylece astımda solunum yollarının daralmasını engelleyerek iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (85).

2.4.7. D Vitamini Düzeyi

Yeterli serum D vitamini düzeyi dendiğinde; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, diyetteki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi anlaşılmaktadır (86). Halihazırda optimum D vitamini düzeyinin durumu için herhangi bir standart tanım bulunmamaktadır. Uzmanların çoğu serumda ≥ 30 ng/ml'lik D vitamini düzeyini optimum sağlık için arzu edilen konsantrasyon olarak tanımlamaktadırlar. Yetersizlik ve eksiklik tanımlarıyla ilgili henüz ortak bir tanım bulunmamaktadır. <20 ng/ml'lik seviyeler de eksiklik göstergesi olarak değerlendirilmektedir (87).

Tablo 2.12. Serum 25(OH)D düzeyleri (88-90)

Tanım	D vitamini (ng/ml)
Ciddi seviyede eksiklik	<10
Yetersizlik	10-29
Yeterlilik	≥ 30
Toksisite düzeyi	>100

D Vitamini Gereksinimi

Son yapılan çalışmalara göre günlük D vitamini gereksinimi infantlar ve çocuklar için en az 200 IU/gün, 50 yaşına kadar olan erişkinler ve hamile olan kadınlar için 400 IU/gün, 51–70 yaş arası için 600 IU/gün, sonraki yaşlar için 600 IU/gün olarak belirlenmiştir (91).

D Vitamini Düzeyinin Saptanması

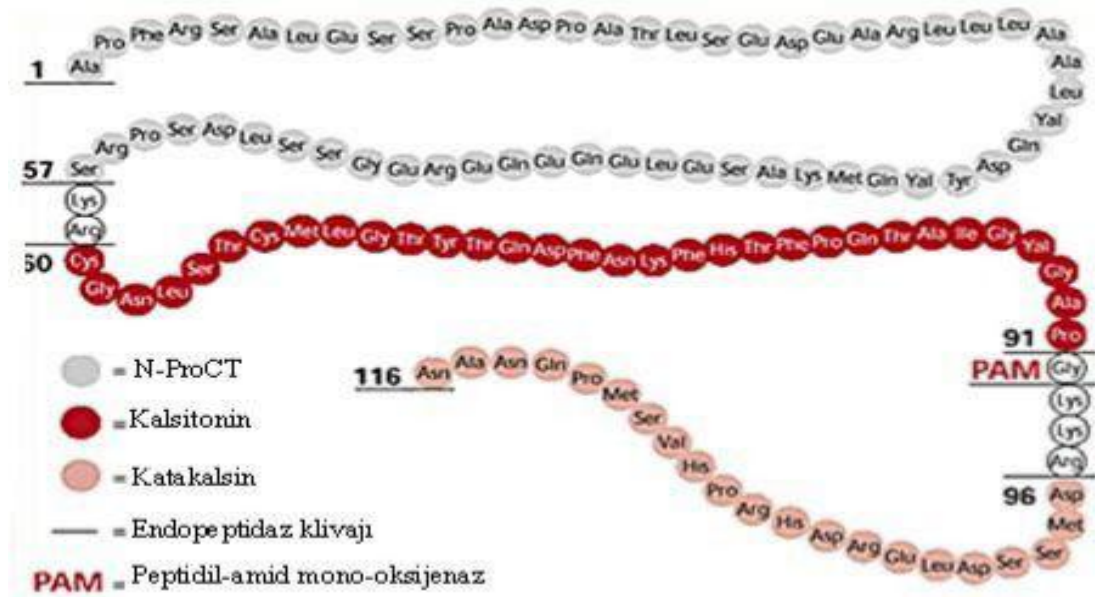
D vitamini düzeyini değerlendirmek için asla serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kullanılmamalıdır. İnsanda vitamin D düzeyini belirlemenin tek yolu kanda $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ü ölçmektir, çünkü $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün dolaşımında yarı ömrü 4 saatten kısadır, dolaşımında $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den 1000 kat daha az bulunur ve en önemlisi de

insanda D vitamini eksikliği olduğunda kompensatuar olarak artan PTH, böbrekte 1 - alfa hidroksilaz'ı uyararak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini artırır. Kişide D vitamini eksikliği olsa ve $25(\text{OH})\text{D}$ düşse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi sabit kalır, hatta yükselebilir (92). Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ çocuklarda erişkindekinden daha yüksektir ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün aksine mevsimsel değişiklik göstermez (93). Hayatın ilk yılında ve adolesan büyüme döneminde yükselir. Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seviyesinin mevcut Ca, P ve PTH değerlerinin ışığında ve tüm D vitamini profili ile birlikte yorumlanması gerekir (92).

2.5. Prokalsitonin (PCT)

2.5.1. Prokalsitonin Biyokimyası ve Fizyolojisi

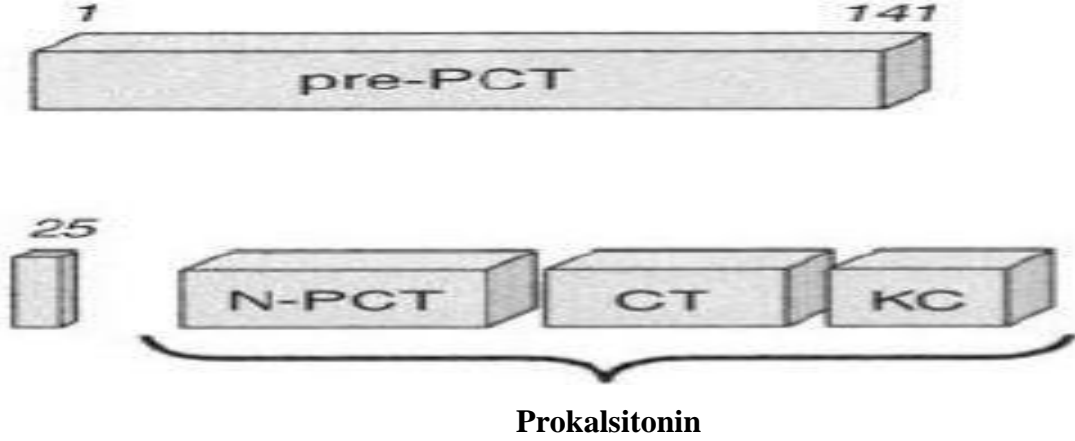
Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir (Şekil 2.7) (94).



Şekil 2.7. Prokalsitoninin aminoasit dizilişi (94)

Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasit içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (95). Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve CT sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasit içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal

dizisi (1-25. aminoasidler), prokalsitoninin N terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C terminal bölgesini içermektedir (94).



Şekil 2.8. Prokalsitonini oluşturan yapılar Pre-PCT= Preprokalsitonin, N-PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin , KC= Katakalsin (96)

Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60- 91. pozisyonlardaki aminoasid dizisini içeren PCT'dir. Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır (97). Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (94). Tiroid bezinin medüller C hücreli karsinomasında kalsitonin ve kalsitonin prekürsör peptid düzeylerinin yüksek bulunmasına karşın PCT gibi kalsitonin prekürsör peptidleri özellikle septik hastalarda plazma kalsitonin düzeylerinde artış olmaksızın yüksek bulunmaktadır. Tiroidektomize hastalarda kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastaların kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir (97).

CT geni ürünlerinden olan PCT hormokin mediatörlerin bir prototipidir. PCT'nin inflamatuvar salınımı, ya direkt olarak endotoksin gibi mikrobiyal toksinlerle ya da indirekt olarak IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi hücresel ya da humoral konakçı yanıt ile olur (98). PCT salınımının uyarısı viral enfeksiyonlarda salınan IFN- γ gibi

bazı sitokinler tarafından azaltılabilir (99). Mikrobiyal enfeksiyonlarda ve inflamasyonda dolaşımdaki PCT de dahil çeşitli CT öncüllerinin düzeyi birkaç bin kat artarken, matur CT düzeyinde artış olmamaktadır. PCT düzeyindeki artışın derecesi hastalığın ağırlığı ve mortalite ile koreledir (100). PCT, sağlıklı gönüllülerde az miktarda endotoksin enjeksiyonundan 2-3 saat sonra plazmada tespit edilmektedir. 6-12 saat içinde hızla yükselen PCT 48 saat kadar yüksek kalmakta ve iki gün içinde bazal değerine düşmektedir (101). PCT'nin eliminasyonu için spesifik bir yol tanımlanmamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin böbrekten atılımı eliminasyonda küçük bir rol oynamaktadır (102).

2.5.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Prokalsitoninin Yeri

Akut bronşit, KOAH alevlenme, pnömoni ön tanılarında genellikle bakteriyel bir enfeksiyon varlığı gösterilememesine rağmen, klinisyenler güvenli tarafta kalmak için empirik antibiyotik tedavisi başlamaktadırlar. Bu nedenle tüm dünyada antibiyotik kullanım sebepleri gözönüne alındığında solunum yolu enfeksiyonları oldukça fazla yer tutmaktadır. Oysa ki yapılan çalışmalarda ASYE nedenleri arasında en önemli sebebi viral etkenler oluşturmaktadır (103). Bu durum gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olmakta, maliyeti arttırmakta ve antibiyotik dirençli mikroorganizmaların gelişimine neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ışığında PCT'nin poliklinik ve acil servise ASYE semptomları ile gelen hastalarda kullanılması önerilmektedir (104). Crist-Crain ve ark.nın (104) yaptığı randomize çalışmada acil servise ASYE semptomları ile başvuran kişilerde PCT değerlendirmesi ile antibiyotik başlanması ve standart tedavi yaklaşımı karşılaştırılmış, her iki hasta grubunda klinik ve laboratuvar sonuçlarında fark olmadığı, düşük PCT düzeyi olan grupta antibiyotik kullanımında belirgin azalma olduğu saptanmıştır. ASYE'de PCT'nin tedavideki yerini değerlendiren çalışmalarda PCT ile antibiyotik tedavi süresinde kısalma olduğu gösterilmiştir.

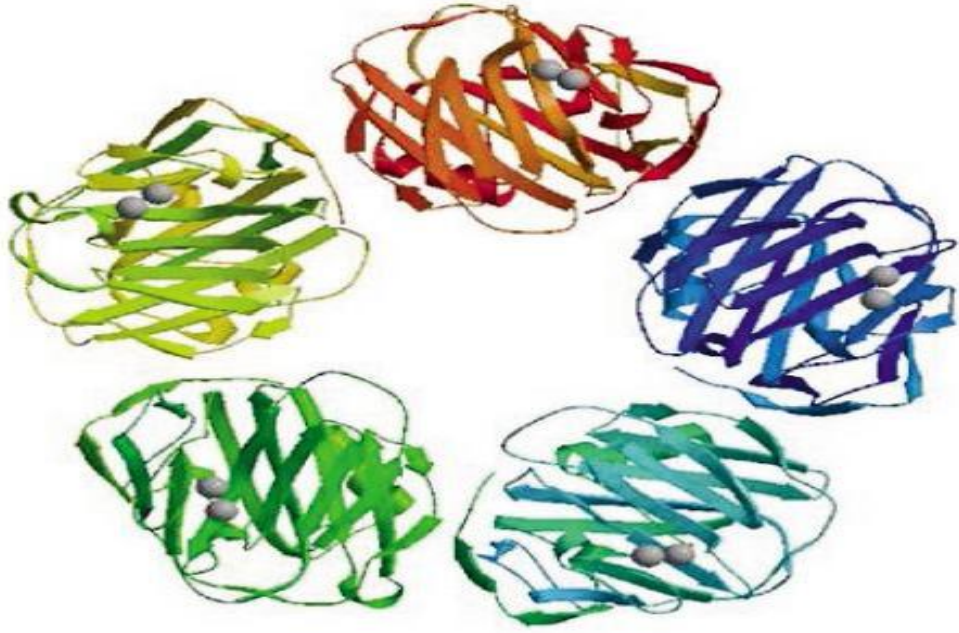
2.5.3. KOAH Alevlenmelerinde Prokalsitoninin Yeri

Yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmelerinde bakteriyel enfeksiyon varlığının değerlendirilmesi için serum PCT değerinin yardımcı olabileceği ve PCT rehberliği ile antibiyotik kullanımının azalabileceği gösterilmiştir (104). Stolz ve

ark.nın (105) yaptığı çalışmada PCT rehberliğindeki tedavi şemasında standart yaklaşıma göre antibiyotik kullanım oranında azalma, antibiyotik maruziyet süresinde azalma olduğu saptanmıştır. Altı aylık değerlendirmede her iki grup arasında alevlenme ve tekrar hastaneye yatış oranları benzer çıkmıştır. Bu nedenle acil servise ya da polikliniğe başvuran KOAH alevlenmelerinde PCT değeri 0,1-0,25 ng/ml arasında olduğunda tedaviye hastanın klinik durumuna göre karar verilmesi önerilmektedir. Eğer yoğun bakım ünitesi yatışı var ise antibiyotik verilebileceği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda KOAH alevlenme nedeni ile yoğun bakım yatışı gerektiren hasta sayısı azdır (%5-7) (106). Yoğun bakıma yatış gerektiren ağır KOAH hastalarında antibiyotik tedavisinin PCT rehberliğinde başlanması ile ilgili çekimser görüşlerin nedeni mortalite açısından yüksek risk taşıyan bu hasta grubunda tedavi gecikmesinde dahi fatal sonuçların gelişme riskidir. PCT'nin ağır bakteriyel enfeksiyonlarda tedavi rehberliğindeki yeri ve prognostik önemi bildirilmesine rağmen KOAH alevlenmelerinde prognozu belirlemedeki yeri belirlenememiştir. Alevlenmelerde yoğun bakımda izlem ihtiyacı gösterdiği ve entübasyon gerektiren ağır alevlenmelerde mortalite için prognostik önemi olabileceği bildirilmiştir (107).

2.6. Yüksek Duyarlılıklı CRP (Hs-CRP)

CRP kalsiyum bağlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraksin ailesinin bir üyesidir. Moleküler büyüklüğü 120 kD'dir. İnsan CRP molekülü, büyüklüğü benzer beş polipeptid alt ünitelerden oluşur. Her bir polipeptid ünitesi 206 aminoasit kalıntısı içerir. Bu beş protomer, kovalent olmayan bağlarla halkasal biçimde bağlanarak pentamerik simetri oluştururlar. Her bir protomer iki katlı β tabakadan oluşan tipik 'lektin kıvrımı' içermektedir. İki kalsiyum iyonunun bağlandığı spirallerden oluşan ligand bağlayıcı bölüm konkav yüzde yerleşmiştir. Diğer yüzde bir tek α heliks bulunmaktadır (Şekil 2.9) (108).



Şekil 2.9. CRP molekülünün yapısı (108)

Bir akut faz proteini olan CRP; enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren belirteçtir (109). Salınımı başlıca karaciğerde, inflamasyonlu dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir (110). CRP, karaciğer dışında nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından da sentezlenmektedir (111). CRP bir yangı belirteci olmasının yanı sıra çok geniş biyolojik özelliğe ve işleve sahiptir. Biyolojik özellikleri bağlanma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Birçok mikroorganizmanın kapsüler polisakkaridi ve çoğu biyolojik zarın yapısal proteini olan fosfokolin ile kalsiyum aracılı bağlanma yeteneğine sahiptir (112). Böylece CRP-Ca-fosfokolin bileşimi oluşur. Bu CRP bileşiminin C1q tarafından tanınması C3 konvertaz oluşumunu sağlar böylece klasik kompleman yolu etkin olur. Bu yolun etkinleşmesi fosfokolin içeren mikroorganizmaların, ölü ve hasarlı konak hücrelerinin parçalanıp yutulmasına yol açar (113).

Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/l'dir. Sağlıklı bireylerin %80'inde CRP<3.0 mg/l olarak saptanır (110). İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/l olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. Yarı ömrü 19 saat kadardır (114). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde

yarı ömrü değişmez. İnflamatuvar neden ortadan kalktığına düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir düşüş gözlenir. Yaşla bir miktar yükselmekle birlikte mevsimsel değişiklik, diurnal varyasyon olmaz, açlık ve toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca eritrositlerin şekil ve sayısından, immunoglobulin seviyelerinden, renal fonksiyondan etkilenmez. Ancak karaciğerde sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir (115). Bunun yanında boy, vücut kitle indeksi, diyabet, sigara ve alkol tüketimi gibi faktörlerin de CRP düzeyini etkilediği bilinmektedir (116).

CRP viral enfeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel enfeksiyonlarda genellikle belirgin yüksektir. Erişkinde CRP>100 mg/l ise, %80-85 olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu vardır (117). Bu nedenle antibakteriyel tedavinin etkinliğini izlemede kullanılan iyi bir belirteçtir.

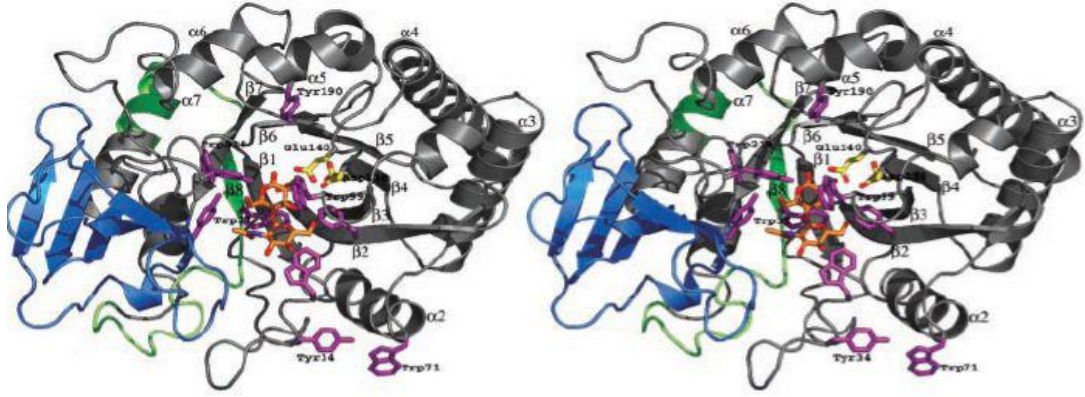
Son zamanlarda CRP ölçümünde daha sensitif olan ‘high sensitif’ veya ‘ultra sensitif’ ölçümler geliştirilmiştir (118). Hs-CRP olarak adlandırılan bu belirteç standart ölçüme göre 20 kat daha fazla duyarlılığa sahiptir (duyarlılık~0,2 mg/dl). Düşük yükselmeleri saptamada CRP’ye göre daha değerlidir (119). 0.15 mg/l düzeyine kadar inen seviyeleri bile tespit edilebilmektedir (120).

CRP, KOAH hastalarının plazmasında, özellikle akut enfektif alevlenmeler sırasında artan bir akut faz proteindir. Stabil KOAH’ta plazma konsantrasyonları şiddetli ve çok şiddetli hastalarda olmasa da hafif-orta derecedeki KOAH hastalarında mortalite ile ilişkilidir. CRP ayrıca viral veya bakteriyel nedenlerle ortaya çıkan KOAH alevlenmelerinde artmaktadır ve bir alevlenmeden 2 hafta sonra CRP konsantrasyonunun yüksek olması rekürren alevlenme olasılığını düşündürmektedir (121).

2.7. Kitotriozidaz (CHIT)

Kitotriozidaz (CHIT), kitin ve bazı yapay substratları hidroliz edebilen, insan vücudunda bulunan kitinaz sınıfı [EC 3.2.1.14] bir enzimdir (122). Kitin (β -1,4 bağlı N-asetilglukozamin polimeri) dünyada sellülozdan sonra en fazla bulunan polisakkariddir ve birçok canlı türünün kabuğunda (çoğu fungusun hücre duvarında, parazitik nematodların mikrofilariyal kabuğunda) ve birçok böceğin sindirim kanalının duvarında yapısal eleman olarak yer almaktadır (123). Normalde insan vücudunda yapısal eleman olarak kitin bulunmaz (124), ve kitini sentez veya

metabolize ettiğine dair herhangi bir bilginiz yoktur (125). Doğal olarak kitinaz enziminin de bulunmaması beklenirse de ilginç olarak insan genomunda kitinaz ve benzeri proteinleri kodlayan GH18 ailesine ait 8 adet gen bulunmuştur (125). İlk kez, 1994’de Hollak ve ark. (126), semptomatik Gaucher hastalarının plazmalarında aşırı artmış (100-1000 kat) kitinaz aktivitesi saptamışlar ve bu kitinaza, sentetik substrat kitotrioza da etki etmesi nedeniyle ‘kitotriozidaz’ adını vermişlerdir. Kitotriozidazın yapısı Şekil 2.10’de gösterilmiştir (127).



Şekil 2.10. Kitotriozidazın yapısı (127)

Kitotriozidazın henüz fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir; ancak son bulgular immün yanıt ve inflamatuvar süreçle ilgili mekanizmalarla ilgili olduğunu ve kitin içeren patojenlere karşı konakçı savunmasında rol aldığını göstermektedir (128). CHIT enzimi, özel uyarılara yanıt olarak başlıca aktiflenmiş makrofajlardan ve nötrofillerden (fagositlerden) salgınır. İnsan aktive olmamış monosit ve lenfositlerinde belirgin sentez ve sekresyonu yoktur (129). Yapılan çalışmalarda IFN- γ ve TNF- α 'nın immün yanıt olarak aktive olmuş makrofajlarda CHIT gen ekspresyonunu arttırdığı, buna karşılık IL-10'u suprese ettiği gösterilmiştir (130).

2.8. Miyeloperoksidaz (MPO)

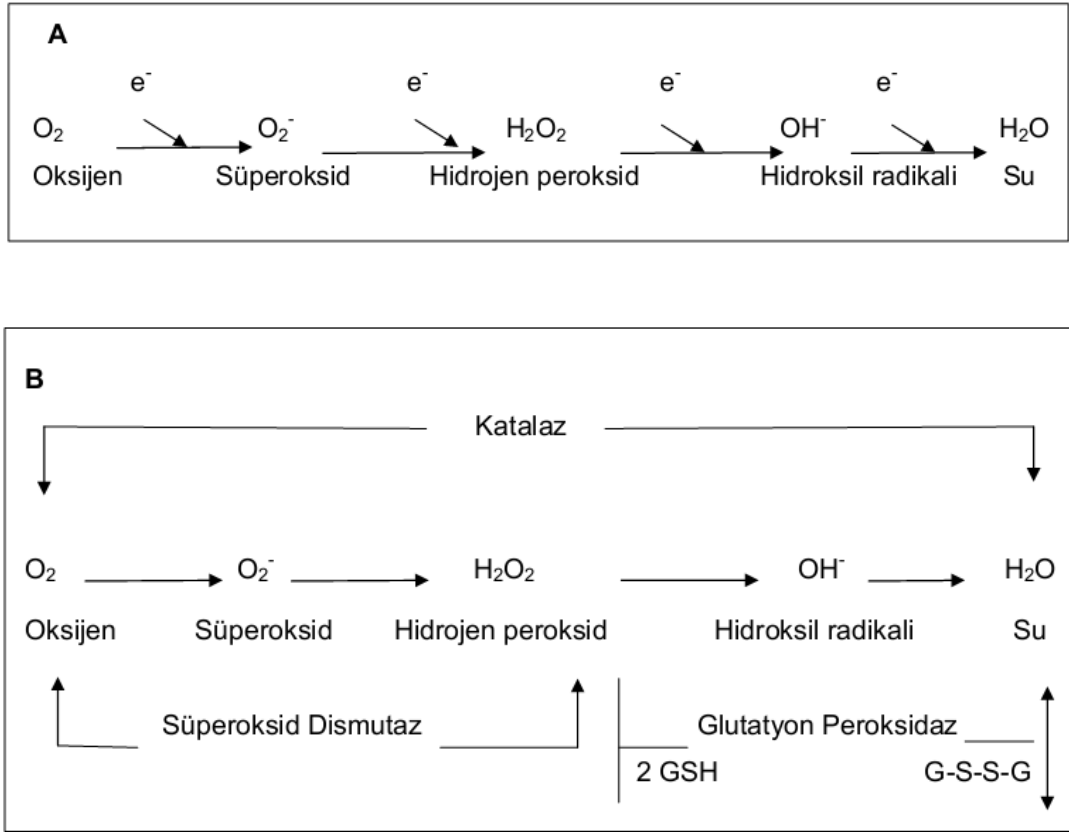
Lökositler vücudun en önemli savunma hücreleridir. Bu hücreler diapedez, kemotaksis ve fagositoz vb. özellikleriyle organlara girebilir, mikrobik yapıları yok edebilirler. Nötrofillerin mikroorganizmaları fagositozu sırasında açığa çıkan ürünler ve salgılanan enzimler kemotaktik ajanlardır. Bu nedenle, nötrofil ve diğer fagositik hücrelerin göçü hızlanır. Bu olayda, örneğin monosit-makrofajların gelişi ile

fagositoz olayları hızlanır, öldürülen mikroorganizma sayısı artar. Lenfosit ve diğer immün yapıların, mikrobik ajanların yok edilmesinde özel etkinlikleri vardır.

Nötrofil hücrenin stoplazmasında çeşitli enzimleri içeren granüller bulunur. Bu yapılar, azurofilik ve spesifik granüller olarak sınıflandırılırlar. Azurofilik granüllerde bulunan enzimler; asit hidrolaz, lizozim, miyeloperoksidaz, bakteri öldürücü enzimler olarak gruplandırılırlar. Spesifik granüllerde ise; lizozimler, apolaktoferrin, kollagenaz, kobalamin bağlayıcı proteinler, C5a komplemanını yıkan enzimler ve plazminojen aktivatörleri bulunur (131).

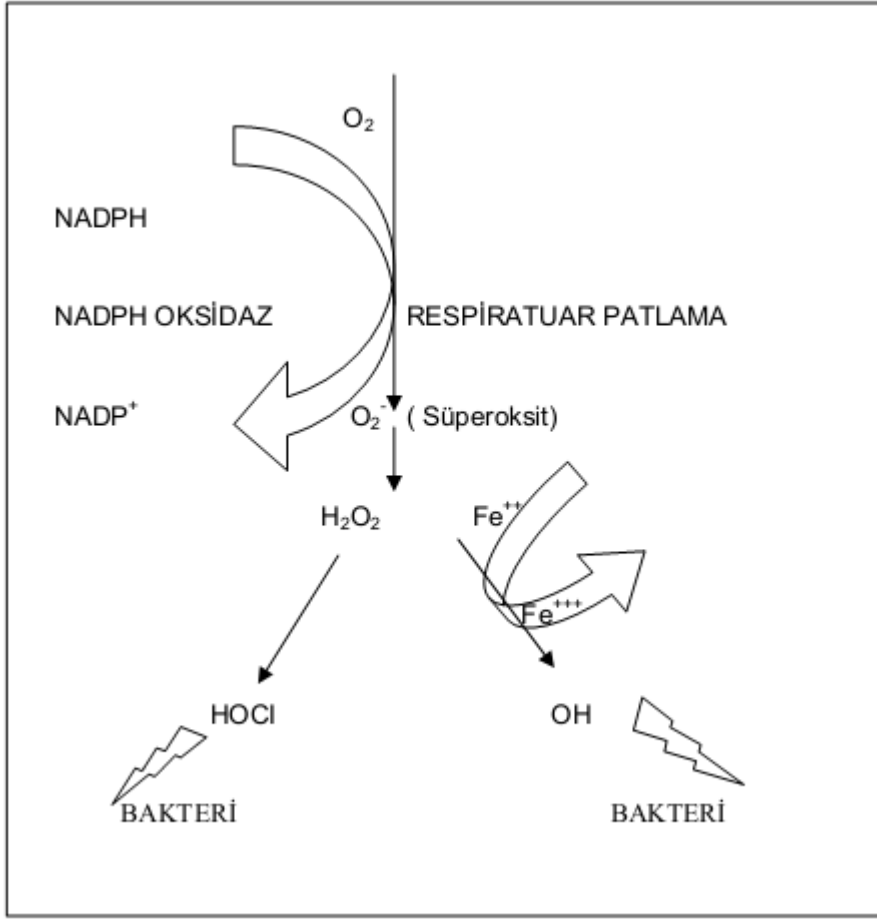
Nötrofil ve monositler bakterilerin öldürülmesi için hem oksijen-bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar içerirler. Bilindiği gibi bu her iki mekanizma da demire bağımlıdır. Oksijen-bağımlı mekanizmalar MPO sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. Oksijenden bağımsız sistem patojenlerin öldürülmesinde fagolizozomda pH değişikliklerini ve lizozomal enzimleri kullanır. Bütün bu bakterisidal mekanizmaların tamamı göz önüne alındığında en etkili olanı MPO sistemidir. MPO demir içeren bir hem proteini olup, vücudun savunma sistemlerinde ve inflamatuvar doku hasarında kritik roller oynar (132).

Fagositoz olduktan sonra, lökosit hücre membranında yerleşmiş olan NADPH oksidaz sistemi çevre dokulardaki moleküler oksijeni süperoksida dönüştürür. Süperoksid oluşumuna eşlik eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi 'respiratuvar patlama' olarak adlandırılır. Daha sonra süperoksid; süperoksid dismutaz ile hidrojen peroksida dönüştürülür. Fagolizozomda bulunan lizozomal bir enzim olan MPO'nun varlığında peroksid ve klorür iyonları bakteriyi öldüren hipokloröz asit (HOCl)'e dönüştürülür. Fazla peroksid katalaz veya glutatyon peroksidaz ile nötralize edilir. NADPH oksidaz hormonal olarak düzenlenen ve alt birimlerinde sitokrom ile flavin koenzim gruplarını taşıyan bir enzim kompleksidir (Şekil 2.11, 2.12) (133).



Şekil 2.11. A: Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu

B: Antioksidan enzimlerin etkileri (133)



Şekil 2.12. Nötrofil fagositozu ve MPO sistemi (133)

MPO ayrıca direk olarak fagosite edilmiş bakteriye klor bağlar ve hidrojen peroksit (H₂O₂) sistemini katalizler. Bakterisidal mekanizma üzerinde tam bir uzlaşma olmasa da araştırmacılar bu mekanizmanın en iyi şekilde işleminde MPO'nun önemli rolü olduğu görüşündedirler (134).

MPO'nun ürünü olan hidrojen peroksit-Cl sisteminin bakterisidal etkisi yanında mantar, parazit, protozoa ve virüslerin öldürülmesinde tümör hücrelerinin, NK hücrelerinin, kırmızı kan hücrelerinin ve trombositlerin yıkımında da rolü vardır. MPO'nun genetik eksikliğinde tekrarlayan enfeksiyonlar görülür ve bu bireylerin kanlarından izole edilen nötrofillerin zayıf bakterisid kabiliyetleri vardır. Yine bu kişilerde uzamış havayolu reaktivitesi tespit edilmiş, bu nedenle MPO hidrojen peroksit-Cl sisteminin bu havayolu hiperreaktivitesinin sonlandırılmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu sistem NK hücrelerinin down regülasyonunda, kemotaktik reseptörlerine daha az peptid bağlanmasında, PMN hücrelerinin bazı

ürünlerinin (α 1-proteinaz inhibitör, kemotoksin) otookside olup inaktivasyonunda rol oynamaktadır. Böylelikle MPO inflamatuvar cevapta down regulasyonu sağlamaktadır (134).

MPO çeşitli inflamatuvar hastalıkların (aterosklerozis, demyelinizan santral sinir sistemi hastalıkları ve bazı tümörler gibi) patogenezinde rol oynamaktadır (135). MPO'nun inflamatuvar hastalıklardaki rolünün ışığında; peroksidaz ailesi üyelerinin yapı ve fonksiyonları üzerine araştırmalar, çeşitli hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması, potansiyel tedavi ve korunma yöntemlerinin bulunması konusunda umut vaat etmektedir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Olguları

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 30.10.2011 tarih ve 2011/260 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya Aralık 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisine yatışı yapılan veya polikliniğe başvuran 90 hasta ile 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcılara çalışmamıza dair bilgi verildi ve kendilerinden yazılı onam alındı. Çalışma kapsamında oluşturulan gruplar;

- 1.Grup: KOAH akut alevlenmesi olan hastalar (n=30)
- 2.Grup: Toplum kökenli pnömonisi olan hastalar (n=45)
- 3.Grup: KOAH ve TKP'si olan hastalar (n=15)
- 4.Grup: Kontrol grubu (n=50) idi.

Hastalar servise yatırıldıktan sonraki ilk 24 saat içinde çalışmaya dahil edildiler. Hasta izlem formu hasta ve/veya hasta yakını ile görüşülerek dolduruldu. Hasta izlem formuna isim-soyisim, yaş, cinsiyet, dosya no, barkod no, telefon no, hastaneye yatış tarihi, semptom süresi, eşlik eden hastalıklar, sigara öyküsü (paket/yıl), hastanede yatış süresi, taburculuk veya exitus durumları kaydedildi. Pnömoni hastalarının CURB-65 ve PSI skorları kayıt altına alındı. Kan gazı analizinde parsiyel oksijen basıncı ve oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi. Ayrıca radyolojik olarak tutulum alanları (multilober/lober) kayıt edildi.

Aktif malignite, aktif akciğer tüberkülozu ve hastane kökenli pnömonisi olan hastalar, kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolizma bozukluğu olan ve/veya kalsiyum, D vitamini kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tablo 3.1. Hasta izlem formu örneği

HASTA İZLEM FORMU	
Hasta Adı Soyadı:	
Dosya No:	
Örnek No:	
Telefon No:	
Cinsiyeti:	
Yaşı:	
Yatış tarihi ve süresi:	
Semptom süresi:	
Sigara Öyküsü:	
Özgeçmiş:	
Kullandığı İlaçlar:	
Ek Hastalık:	
Taburculuk/exitus:	
CURB-65 ve PSI Skorları:	
Parsiyel oksijen basıncı:	
Oksijen saturasyonu:	
Ateş varlığı:	
Radyolojik tutulum:	
Biyokimyasal Parametreler:	
Ca:	Hs-CRP:
P:	Lökosit sayısı:
Total protein:	Lenfosit sayısı:
Albumin:	Nötrofil sayısı:
D vitamini:	Hemoglobin:
PTH:	MPO:
CHIT:	PCT:

3.2. Laboratuvar

Her katılımcıdan gece boyu (10-12 saat) açlık sonrası, sabah saatlerinde 8-10 cc kan, jel separatörlü ve antikoagülan olarak etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı. Kanlar alındıktan sonraki 30 dakika içinde 4000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. EDTA'lı tüpten lökosit sayısı ve alt gruplarının ölçümü ile hemoglobin sayımı yapıldıktan sonra santrifüj sonrası elde edilen plazma D vitamini ve kitotriozidaz çalışılmak üzere iki porsiyona ayrılarak -80°C'de saklandı. Jel separatörlü tüpten santrifüj sonrası elde edilen serumdan PCT, hs-CRP, PTH, Ca, P ve albumin çalışıldıktan sonra kalan serum miyeloperoksidaz çalışılmak üzere iki porsiyona ayrılarak -80°C'de saklandı.

3.3. Yöntemler

Hs-CRP immunoturbidimetrik, kalsiyum, fosfor, albumin kolorimetrik end-point okuma yöntemi ile Roche Modular cihazında çalışıldı. PTH Roche E-170 cihazında elektrokemilüminesans yöntem ile ölçüldü. Lökosit sayısı ve alt gruplarının ölçümü ile hemoglobin sayımı Beckman Coulter LH-750 cihazında çalışıldı.

3.3.1. D vitamini Ölçümü

D vitamini Chromsystems'in *High Pressure Liquid Chromatography* (HPLC) kiti kullanılarak Agilent 1100 cihazında ölçüldü. Mobil faz olarak asetonitril karışımı içeren bir solusyon kullanıldı. Doğru miktar ölçümü yapabilmek için stabil bir D vitamini derivativesi internal standart olarak kullanıldı. Kolonun akış hızı 40-50 bar basınçta dakikada 0.7 ml idi. Kolon sıcaklığı 25°C idi. Dakikada 0.7 ml akış hızında 25(OH)vitamin D₃ pikinin retansiyon zamanı 4.2 dakika, internal standardın retansiyon zamanı ise 7.1 dakikaydı. Ölçüm 265 nm dalga boyunda UV dedektör ile yapıldı.

Ölçüm prensibi

Kalibratör, kontrol ve örneklerden 500 µl koyu renkli viallere pipetlendi. Her viale 500 µl presipitan reaktifi eklenerek vortex yardımıyla 20 saniye boyunca karışım sağlandı. +4°C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrası mikrosantrifüj yardımıyla 13000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. Elde edilen

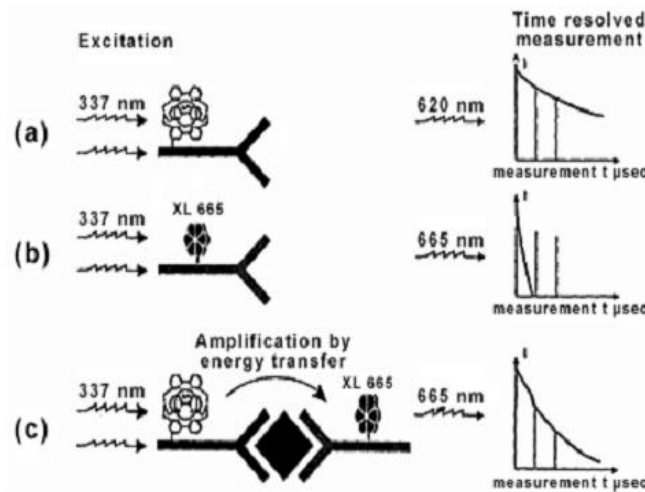
supernatan örnek kolonlarına aktarıldı ve 1500 rpm'de 1 dakika santrifüj edilerek eluentin toplanması sağlandı. Daha sonra iki kez 1'er ml wash buffer I, bir kez de 75 µl wash buffer II eklenerek 1500 rpm'de 1'er dakika çevrildi ve eluent toplandı. Örnek kolonları cam tüplere aktarılarak 200 µl elusyon buffer eklenip 1500 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Daha sonra tüplerdeki eluente 20 µl distile su eklendi ve karıştırıldı. Karışım koyu renkli viallere aktarıldı. Eluentten 25 µl ölçüm için kullanıldı.

D vitamininin kış dönemi için referans aralığı 10-60 µg/l'dir. Metod 250 µg/l'ye kadar lineerdir. Ölçüm limiti 1.4 µg/l'dir. Metodun üç farklı seviye örnek için intra-assay CV'leri % 3.0 (24.9 µg/l), % 0.9 (58.9 µg/l), % 1.9 (89.9 µg/l)'dur. Metodun iki seviye örnek için inter-assay CV'leri % 3.3 (25.2 µg/l) ve % 2.3 (90.4 µg/l) olarak bulunmuştur.

3.3.2. Prokalsitonin Ölçümü

Ölçüm prensibi TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*) teknolojisine dayanır. Kriptat ve XL 665 ile işaretli iki spesifik antikor (donör ve akseptör) prokalsitonin ile immünkompleks oluşturur. Radyoaktif olmayan enerji donörden akseptöre amplifikasyonla aktarılır. Enerjinin XL 665 akseptör proteini üzerinde oluşturduğu kimyasal modifikasyonla oluşan floresans ışımaya ölçülür ve ölçüm prokalsitonin konsantrasyonu ile orantılıdır. (Şekil 3.1).

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların PCT değerlerinin 0.5 ng/ml'nin üzerinde olması bakteriyel enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1. Prokalsitonin ölçüm yöntemi (136)

Tablo 3.2. Prokalsitonin için laboratuvarımızda kullanılan referans aralıkları

PCT: <0.1 ng/ml	Bakteriyel enfeksiyon yok, antibiyotik kullanımı kesinlikle durdurulmalı
PCT: 0.1-0.25 ng/ml	Bakteriyel enfeksiyon belirtisi yok, antibiyotik kullanımı durdurulabilir
PCT: 0.25-0.5 ng/ml	Bakteriyel enfeksiyon belirtisi var, antibiyotik tedavisine başlanabilir
PCT: >0.5 ng/ml	Bakteriyel enfeksiyon var, antibiyotik tedavisine başlanmalı
PCT: 0.5-2 ng/ml	Sistemik enfeksiyon (sepsis) için yüksek risk
PCT: 2-10 ng/ml	Şiddetli sepsis için yüksek risk
PCT: >10 ng/ml	Septik şok olasılığı yüksek

3.3.3. Miyeloperoksidaz Aktivitesinin Ölçümü

Miyeloperoksidaz enzim aktivite tayini Suzuki metodu modifiye edilerek çalışıldı (137).

Gerekli çözeltiler

50 mM Potasyum Fosfat Tamponu pH: 7.4,

50 mM Potasyum Fosfat Tamponu pH: 6.0,

160 mM Potasyum Fosfat Tamponu pH: 5.4,

3,3',-5,5'-tetrametilbenzidin (TMB) substrat solusyonu.

Ölçüm prensibi

Kör tüpüne pH: 5.4 olan potasyum fosfat tamponundan 500 µl, 100 µl TMB ve H₂O₂ ilave edilerek aynı çözeltileri eşit miktarda içeren ve aynı zamanda 20 µl serum içeren numune tüpü köre karşı 37 °C'de 655 nm'de 5 dakika boyunca absorban artışı spektrofotometre ile izlenir (138).

3.3.4. Kitotriozidaz Aktivitesinin Ölçümü

Plazma kitotriozidaz enzim aktivitesi ölçüm yöntemi, Guo Y. ve ark.nın (139) florimetrik yönteminden modifiye edildi.

Gerekli çözeltiler

0.1/0.2 M Sitrat/fosfat tamponu pH: 5.2,

0.5 M disodyum karbonat/sodyum hidrojen karbonat tamponu pH: 10.7,

75 µM'lık 4-metilumbelliferon (kullanma standardı),

22µM 4-metilumbelliferil-β-D'N,N'N''-triasetilkitotrioz /sitrat fosfat tampon (kullanma substratı).

Ölçüm Prensibi

Kör hazırlamak için 5 µl distile su, standart için 5 µl kullanma standardı ve 5 µl örnek ayrı ayrı *mikroplate* kuyucuklarına konur. Daha sonra her kuyucuğa 100'er µl kullanma substratı ilave edilir. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 120 µl karbonat tampon eklenerek reaksiyon sonlandırılır. Daha sonra *mikroplate*, eksitasyon: 355, emisyon: 460 nm dalga boyunda, 25 nm slit aralığında floresans modda hava körüne karşı (direkt) okutulur, test standart ve körün floresans intensiteleri (F) saptanır. Bu yöntemde, sentetik kitinaz substratı olan 4-metilumbelliferil-β-D'N,N'N'' triasetilkitotriozun hidrolizi sonucu oluşan 4-metilumbelliferonun alkali ortamda verdiği floresansın şiddeti florimetrede ölçülür. Floresans şiddeti, plazma kitotriozidaz aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Hesaplama

Kitotriozidaz enzim aktivitesi = (F_{test} - F_{kör}) / (F_{st} - F_{kör}) x 75 formülü ile hesaplandı ve sonuçlar nmol/saat/ml olarak ifade edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri ‘SPSS for Windows, Version 13.0’ paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmanın verileri, ortalama değer \pm standart sapma (\pm SD), sayı ve yüzde değerler ile verildi. Frekansların karşılaştırılmasında X^2 testi, ortalamaların karşılaştırılmasında t testi veya One-Way ANOVA testi kullanıldı. Laboratuvar parametrelerinin dağılımlarının normal dağılıma uygunlukları analiz edildi. Analizde Kolmogorof-Smirnov normal dağılıma uygunluk testi ve beraberinde normal dağılıma uygunluk grafikleri yapıldı.

Çalışılan biyomarkır değerlerinin hiçbirisi normal dağılım göstermediğinden normal dağılıma yaklaştırmak için logaritmik dönüşüm sağlandı. Verilere, yeniden normal dağılım uygunluk testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U, ikiden fazla grup karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis testleri yapıldı. Kruskal Wallis testinde farkı yapan grupları belirlemede Bonferroni düzeltmesi ile Wilcoxon işaretli sıralar (signed Ranks) testi kullanıldı.

Ayrıca farklı biyomarkırlar arasında korelasyonu hesaplamak için Pearson’s korelasyon katsayısı hesaplandı.

Pnömoni ile kontrol grubunu ayırmada tanı belirteçlerinden olan D vitamini, MPO ve PCT için kestirim değerlerinin belirlenmesinde *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) analizi yapıldı. Eğri altındaki alan [*area under the curve* (AUC)] ve standart sapması hesaplandı. Kestirim güçlerinin karşılaştırılmasında DeLong ve arkadaşlarının metodu kullanıldı. Birden fazla markırın ortak etkisini belirlemek amacıyla Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisine yatışı yapılan veya polikliniğe başvuran 90 hasta ile 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma kapsamında oluşturulan gruplar;

- 1.Grup: KOAH akut alevlenmesi (KOAH AA) olan hastalar (n=30)
- 2.Grup: Toplum kökenli pnömonisi (TKP) olan hastalar (n=45)
- 3.Grup: KOAH ve TKP'si olan hastalar (n=15)
- 4.Grup: Kontrol grubu (n=50) idi.

Tüm olguların 95'i erkek, 45'i kadındı. Erkeklerin 29' u KOAH AA grubunda, 27'si TKP grubunda, 14'ü KOAH+TKP grubunda, 25'i kontrol grubunda; kadınların 1'i KOAH AA grubunda, 18'i TKP grubunda, 1'i KOAH+ pnömoni grubunda, 25' i kontrol grubundaydı. KOAH AA ve KOAH+TKP grubunda erkeklerin oranı kadınlardan anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.001$).

KOAH AA grubunun yaş ortalaması 66.93 ± 9.45 (52-89) yıl, TKP grubunun yaş ortalaması 63.44 ± 18 (19-85) yıl, KOAH+TKP grubunun yaş ortalaması 67.26 ± 8.06 (50-80) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 48.3 ± 10.23 (29-69) yıl olarak saptandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü. Grupların sigara (paket/yıl) içme durumları karşılaştırıldığında KOAH AA grubunun diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazla sigara içtiği saptandı. Olguların demografik özellikleri ve sigara öyküleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve sigara öyküleri

Grup	KOAH AA (n=30)	TKP (n=45)	KOAH+TKP (n=15)	Kontrol (n=50)
Yaş*	66.93±9.45 ^a	63.44±18 ^a	67.26±8.06 ^a	48.3±10.23
Cinsiyet**				
Kadın	1	18	1	25
Erkek	29	27	14	25
Sigara (paket/yıl)***	54.06(0-195)	15.08(0-100) ^b	39.46(0-75) ^b	1.9(0-20) ^b

* mean±SD

** n

***ortalama (minimum-maksimum)

a: Kontrol grubuna göre farklılık; p<0.001

b: KOAH AA grubuna göre farklılık; p<0.000

Bu çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonlarında D vitamininin immun sistem ve inflamasyondaki rolünün, prokalsitonin ve diğer inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla, KOAH, KOAH AA ve TKP tanıları olan hastalarda, ilk başvuru sırasında tedaviye başlamadan önce lökosit, lenfosit, nötrofil, hs-CRP, PCT, MPO, CHIT gibi inflamasyon belirteçlerinin yanında hemoglobin düzeyi, D vitamini düzeyleri ve D vitamini metabolizması ile ilgili laboratuvar parametreleri de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının D vitamini metabolizması ile ilgili laboratuvar bulguları (ortalama±SD)

Grup	KOAH AA (n=30)	TKP (n=45)	KOAH+TKP (n=15)	Kontrol (n=50)
Kalsiyum (mg/dl)	8.78±0.43	8.04±0.74	8.18±0.72	9.5±0.42
Fosfor (mg/dl)	3.22±0.86	2.91±1.13	3.76±0.98	3.39±0.43
Albumin (g/dl)	3.71±0.31	3.10±0.59	3.12±0.78	4.51±0.23
Parathormon (pg/ml)	66.42±36.1	77.72±60.82	54.61±33.45	44.27±10.1

Gruplar D vitamini ve inflamasyon markırları açısından birbiri ile karşılaştırıldığında ortalama en düşük D vitamini değeri (8.26 µg/l), en yüksek CHIT (52.02 nmol/saat/ml) ile MPO (502.7 nmol/l) aktivitesi ve en yüksek PCT değeri (12.58 ng/ml) ile en yüksek hs-CRP değeri (103.68 mg/l) KOAH+TKP grubundaydı. KOAH AA grubu ise en yüksek lökosit sayısına ($14.21 \times 10^3/\mu\text{l}$) sahipti (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının D vitamini ve inflamasyon markırları düzeyleri (ortalama±SD)

Grup	KOAH AA (n=30)	TKP (n=45)	KOAH+TKP (n=15)	Kontrol (n=50)
D vitamini (µg/l)	12.32±5.22	8.99±5.42	8.26±4.08	24.26±11.35
MPO (nmol/l)	178.32±193.4	434.1±278.96	502.74±533.6	57.07±85.28
CHIT (nmol/saat/ml)	38.62±18.49	37.95±14.49	52.02±33.15	37.77±11.82
Lökosit sayısı (x10³/µl)	14.21±8.31	11.91±6.23	13.1±7.53	6.61±1.24
PCT (ng/ml)	0.27±0.41	8.42±13	12.58±21.77	0.04±0.01
Hs-CRP (mg/l)	83.8±117.15	101.6±66.81	103.68±70.9	1.86±1.32

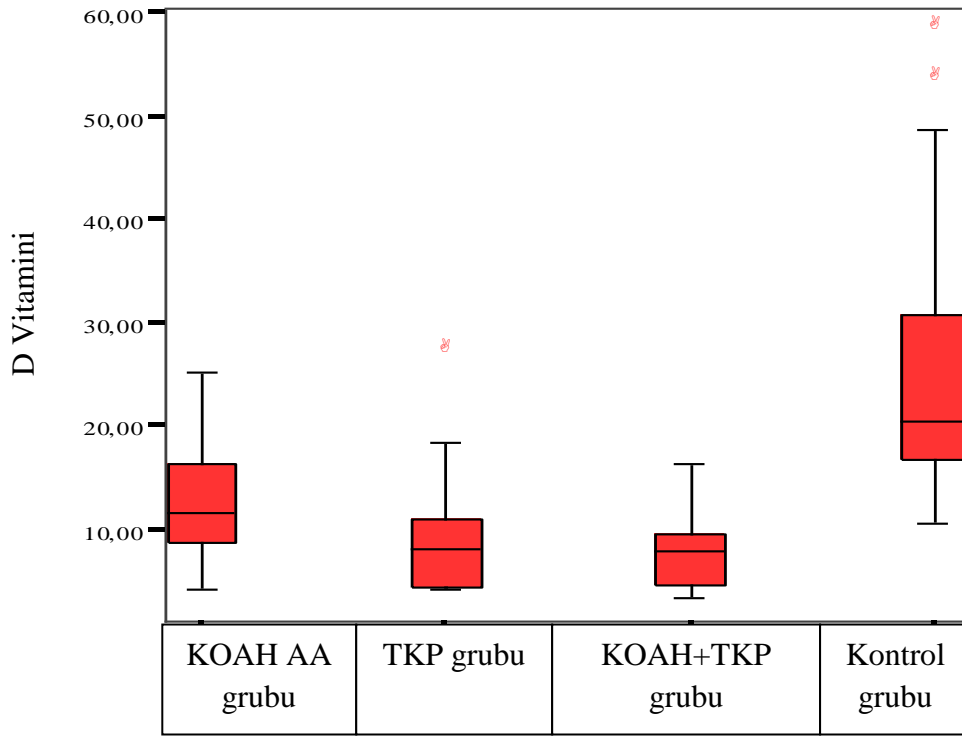
Kruskal Wallis'e göre hesaplandı.

Gruplar arası D vitamini ve inflamasyon markırları düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyleri (D vitamini anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesine göre p: 0.0125 alındı.) aşağıdaki gibi bulundu (Tablo 4.4). Buna göre, D vitamini seviyesi hasta gruplarında kontrol grubundan düşük iken; MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayısı ise yüksekti. KOAH AA, TKP ve KOAH+TKP grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; D vitamini, MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark saptandı (p=0.000). Ayrıca, KOAH AA ve TKP grupları ile KOAH AA ve KOAH+TKP grupları

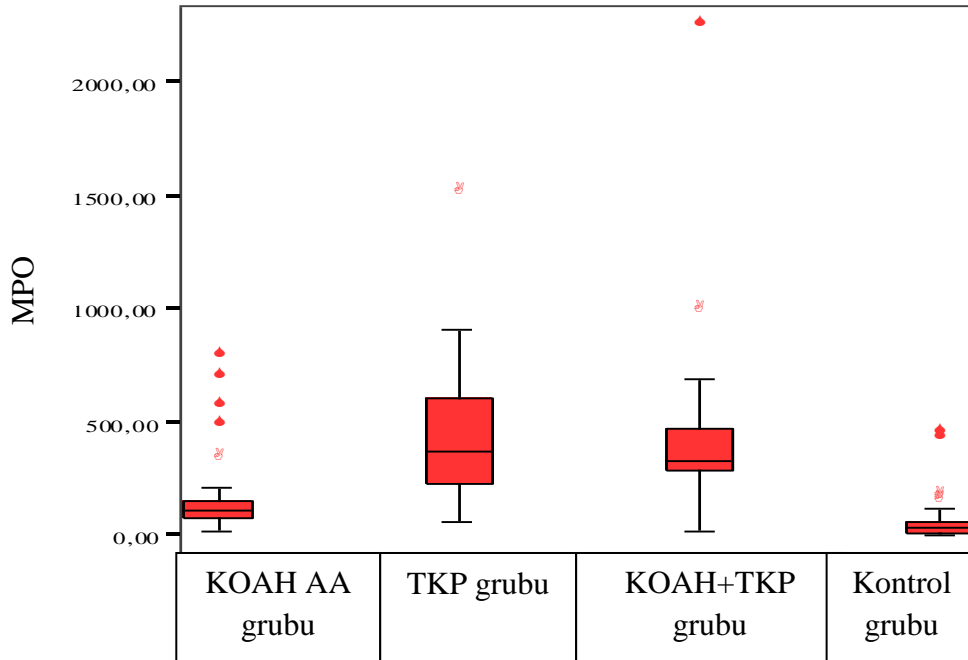
arasında da D vitamini, MPO ve PCT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. TKP ve KOAH+TKP gruplarının MPO aktivitesi ve PCT düzeyi KOAH AA grubu ile kıyaslandığında anlamlı yüksekti, D vitamini düzeyi ise anlamlı düşüktü.

Tablo 4.4. Gruplar arasında D vitamini ve inflamasyon markırları düzeylerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları (p değerleri)

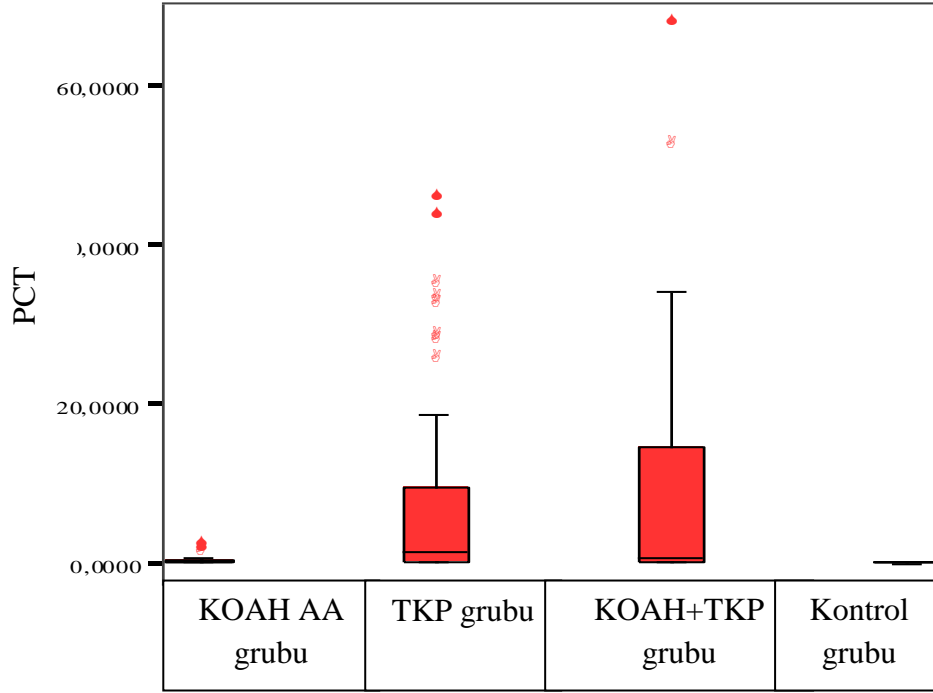
	D vitamini (µg/l)	MPO (nmol/l)	Lökosit sayısı (x10 ³ /µl)	PCT (ng/ml)	Hs-CRP (mg/l)
KOAH AA- TKP	0.007	0.000	0.307	0.000	0.024
KOAH AA - KOAH+TKP	0.010	0.001	0.923	0.008	0.048
KOAH AA - Kontrol	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TKP- KOAH+TKP	0.798	0.912	0.639	0.701	0.925
TKP-Kontrol	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
KOAH+TKP- Kontrol	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının D vitamini düzeyleri



Şekil 4.2. Çalışma gruplarının MPO aktiviteleri

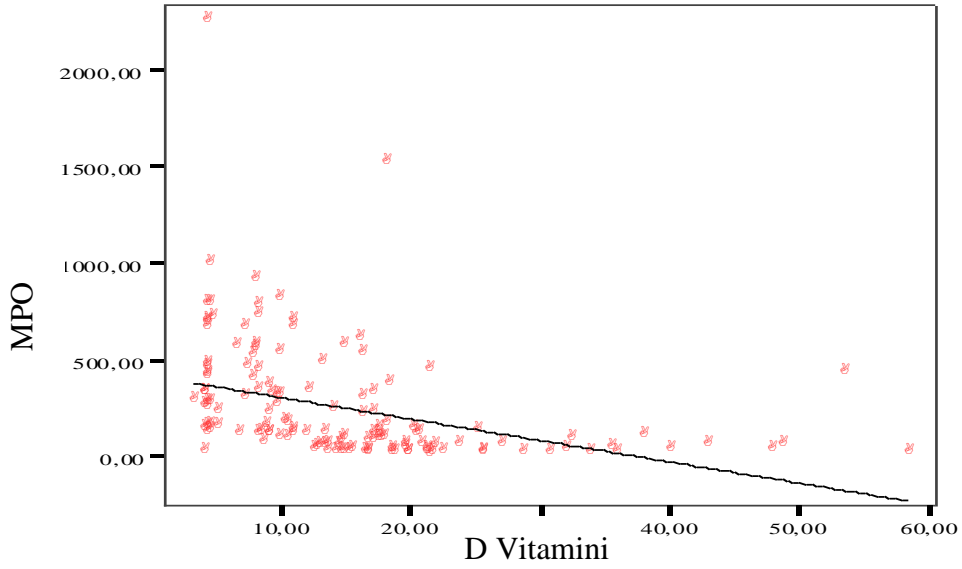


Şekil 4.3. Çalışma gruplarının PCT düzeyleri

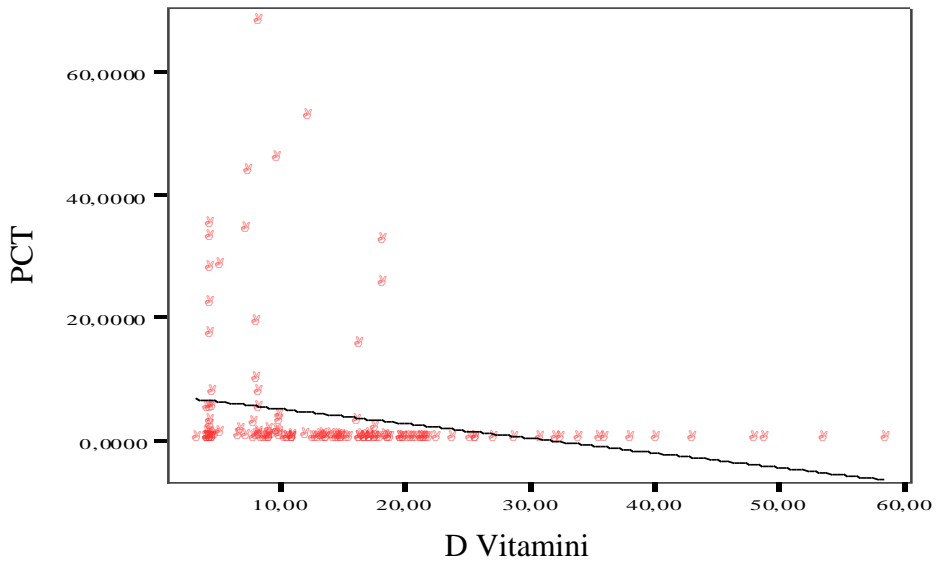
D vitamini ve inflamasyon markırları arasındaki korelasyonu değerlendirebilmek için Spearman korelasyon testi yapıldı. Buna göre, D vitamini ve CHIT arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken, D vitamini ve diğer parametreler arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı ($p=0.000$). MPO ve PCT ile inflamasyon markırları arasındaki korelasyona bakıldığında, yine CHIT haricinde diğer parametrelerle ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($p=0.000$).

Tablo 4.5. D vitamini ve inflamasyon markırları arasındaki ilişki

	MPO (nmol/l)	PCT (ng/ml)	Lökosit sayısı (x10 ³ /μl)	CHIT (nmol/saat/ml)	hs-CRP (mg/l)
D vitamini (μg/l)	r= -0.623 p=0.000	r= -0.601 p=0.000	r= -0.438 p=0.000	r= -0.037 p=0.66	r= -0.581 p=0.000
MPO (nmol/l)		r=0.665 p=0.000	r=0.480 p=0.000	r=0.011 p=0.90	r=0.697 p=0.000
PCT (ng/ml)			r=0.526 p=0.000	r=0.054 p=0.527	r=0.783 p=0.000



Şekil 4.4. D vitamini-MPO arasındaki ilişki

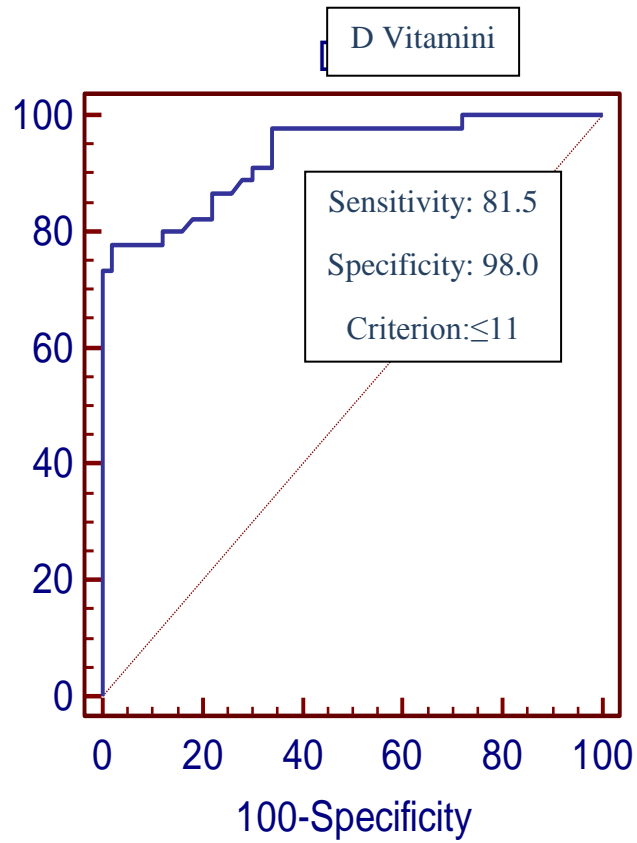


Şekil 4.5. D vitamini-PCT arasındaki ilişki

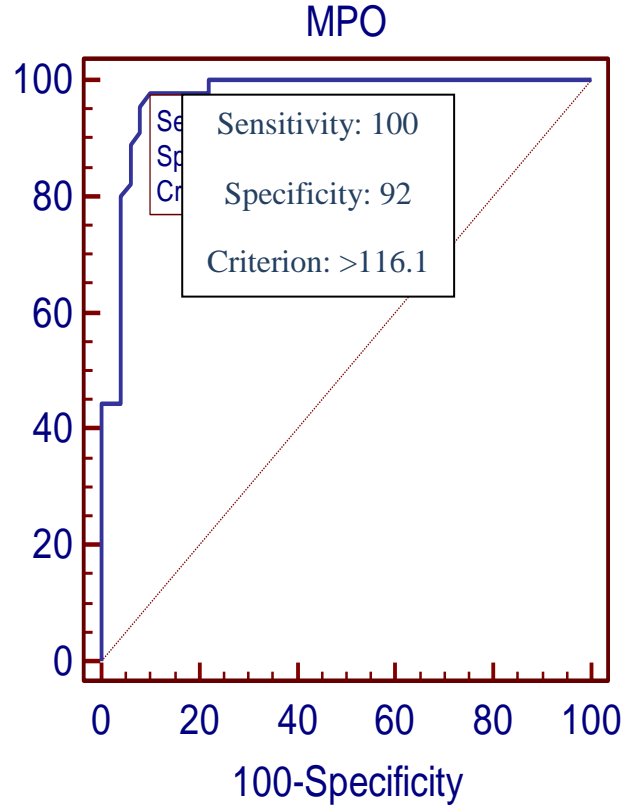
TKP ve kontrol grubunu ayırmada tanı belirteçlerinden olan D vitamini, MPO, PCT ve bu testlerin birlikte kullanımı için kestirim değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi yapıldı. AUC ve standart sapması hesaplandı (Tablo 4.6, şekil 4.6, 4.7).

Tablo 4.6. TKP ve kontrol grubunu ayırmada markırların tanısai yaklaşımı

	Sensitivite	Spesifite	AUC
D vitamini	81.5	98	0.954
MPO	100	92	0.975
PCT	85.2	98	0.933
D vitamini-MPO	96.3	98	0.993
MPO-PCT	96.3	94	0.990



Şekil 4.6. TKP ile kontrol grubunu ayırmada D vitamininin tanısai yaklaşımı



Şekil 4.7. TKP ile kontrol grubunu ayırmada MPO'nun tanısal yaklaşımı

D vitamini, MPO, PCT ve lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları arasındaki korelasyonu değerlendirebilmek için Spearman korelasyon testi yapıldı. Buna göre, D vitamini ve lökosit ve nötrofil sayısı arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon varken ($p=0.000$), D vitamini ve lenfosit sayısı arasında ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon vardı ($p=0.000$). MPO ve PCT için ise lökosit ve nötrofil sayısı arasında ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon varken ($p=0.000$), lenfosit sayısı arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı ($p=0.000$).

Tablo 4.7. D vitamini ve lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları arasındaki ilişki

	Lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Lenfosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Nötrofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
D vitamini ($\mu\text{g/l}$)	r= -0.438 p=0.000	r=0.354 p=0.000	r= -0.519 p=0.000
MPO (nmol/l)	r=0.480 p=0.000	r= -0.483 p=0.000	r=0.598 p=0.000
PCT (ng/ml)	r=0.526 p=0.000	r= -0.421 p=0.000	r=0.641 p=0.000

D vitamini ve sigara öyküsü (paket/yıl) arasındaki ilişki incelendiğinde ise Spearman korelasyon testine göre, D vitamini ve sigara öyküsü arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı (p=0.004).

Tablo 4.8. D vitamini ve sigara öyküsü (paket/yıl) arasındaki ilişki

	Sigara öyküsü (paket/yıl)
D vitamini ($\mu\text{g/l}$)	r= -0.244 p=0.004

D vitamini ve hemoglobin seviyeleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testine göre incelendiğinde, D vitamini ve hemoglobin miktarı arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı (p=0.028). Ayrıca çalışma grupları içinde hemoglobin miktarı 13.5 mg/dl'den düşük olan erkek bireyler ile 12 mg/dl'den düşük olan kadınlar anemik kabul edilerek D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, anemisi olan bireylerde D vitamini anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.001).

Tablo 4.9. D vitamini ve hemoglobin miktarı arasındaki ilişki

	Hemoglobin miktarı (mg/dl)
D vitamini ($\mu\text{g/l}$)	r= 0.193 p=0.028

TKP ve KOAH+TKP gruplarında D vitamini ile parsiyel oksijen basıncı, oksijen saturasyonu, hastanede yatış süresi, hastaların survey durumları (ex/sağlıklı), CURB65 ve PSI skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon testine göre değerlendirildiğinde değişkenler arasında herhangi bir anlamlılık saptanmadı. Yine radyolojik tutulum oranları lobar ve multilobar olmak üzere ayrılıp D vitamini ile kıyaslandığında herhangi bir anlamlılık görülmedi.

MPO ve PCT ile hastaların survey durumları (ex/sağlıklı) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde MPO ile survey durumu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, PCT ve survey durumu arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Hastaların semptom süreleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlılık gözlenmedi. Ancak ateş varlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ateşi olan hastaların olmayanlara göre D vitamini daha düşük saptandı ($p=0.02$).

5. TARTIŞMA

KOAH, hava yolu iritanlarına ve sigara dumanı gibi zararlı gazlara karşı oluşturulan inflamatuvar cevabın neden olduğu hava yolu destrüksiyonuna bağlı geri dönüşümsüz hava yolu akımı kısıtlılığı ile karakterizedir (141). Hastalık genellikle progresiftir ve şu an dünyada mortalitenin 5. başlıca nedenidir (142).

KOAH, daha çok orta-ileri yaş grubunun hastalığıdır (143). Latin Amerika’da yapılan bir prevalans çalışmasında, 1990-2004 yılları arasında 28 ülkede yapılan çalışmanın meta analizinde ve ayrıca Japonya’da yapılan bir çalışmada, KOAH prevalansının sigara içen ya da geçmişte içmiş kişilerde sigara içmeyenlerden, 40 yaşın üzerindeki 40 yaşın altındakilerden ve erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (144). Hastalığın erkekler arasında yaygın olduğu ve yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir. Cinsiyet farklılığı ise erkeklerin daha çok sigara içmesi ve meslek nedeniyle toksik maddelerle daha çok teması ile açıklanmaktadır. Sigara içme alışkanlığının kadınlarda giderek artması ile bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir (23). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar (145) günümüzde kadınlarda ve erkeklerde hastalık prevalansının eşitlenmekte olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak KOAH AA’lı olgularımızın çoğunluğunu erkek cinsiyet ve ileri yaş oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 66.93 olan KOAH AA olgularımızın %96.7’si erkekti.

Toplum kökenli pnömoniler (TKP) en sık karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarından biridir. Sık gözlenmesi, morbidite ve mortaliteye yol açması nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemidir. Günümüzde etkin antibiyotik kullanımına ve etkili aşılarla bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarından ölümler azalmakta iken, TKP halen sık rastlanan, tedavi maliyeti yüksek ve ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır (1). TKP yaşla birlikte artış göstermekte (146) ve özellikle 65 yaş üstü, başlı başına bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır. Çalışmamızda TKP grubunun yaş ortalaması 63.44 yıl iken, KOAH+TKP grubunun 67.26 yıl idi. Çalışmada grupların cinsiyet dağılımına bakıldığında TKP grubunun %60’ı erkek iken, KOAH+TKP grubunun %93.3’ü erkek hastalardan oluşmaktaydı.

Bu çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonlarında D vitamininin immun sistem ve inflamasyondaki rolü, prokalsitonin ve diğer inflamasyon belirteçleri ile

ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla; KOAH AA, KOAH ve TKP tanıları olan hastalarda, ilk başvuru sırasında tedaviye başlamadan önce hastaların MPO, PCT, hs-CRP, CHIT ve lökosit sayısı yanında D vitamini düzeyleri de değerlendirilmiştir. Gruplar arasında D vitamini ve inflamasyon markırları düzeyleri karşılaştırıldığında; D vitamini seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta gruplarında daha düşük iken; MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayısı ise yüksekti ($p=0.000$). TKP ve KOAH+TKP gruplarının MPO aktivitesi ve PCT düzeyi KOAH AA grubu ile kıyaslandığında anlamlı yüksekti, D vitamini düzeyi ise anlamlı düşüktü. Gruplar D vitamini ve inflamasyon markırları açısından birbiri ile karşılaştırıldığında ortalama en düşük D vitamini değeri ($8.26 \mu\text{g/l}$), en yüksek CHIT ($52.02 \text{ nmol/saat/ml}$) ile MPO (502.7 nmol/l) aktivitesi ve en yüksek PCT değeri (12.58 ng/ml) ile en yüksek hs-CRP değeri (103.68 mg/l) KOAH+TKP grubundaydı. KOAH AA grubu ise en yüksek lökosit sayısına ($14.21 \times 10^3/\mu\text{l}$) sahipti.

CHIT haricinde D vitamini ile inflamasyon markırları (MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayıları) arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r = -0.623$, $r = -0.601$, $r = -0.581$, $r = -0.438$, $p=0.000$). MPO ile inflamasyon markırları (PCT, hs-CRP ve lökosit sayıları) arasındaki korelasyona bakıldığında, yine CHIT haricinde diğer parametrelerle ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.665$, $r=0.697$, $r = 0.480$, $p=0.000$). PCT ile inflamasyon markırları (hs-CRP ve lökosit sayıları) arasındaki korelasyona bakıldığında, yine CHIT haricinde diğer parametrelerle ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0.783$, $r=0.526$, $p=0.000$).

TKP ve kontrol grubunu ayırmada pnömoni tanı belirteci olarak D vitamini, MPO ve PCT için kestirim değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi yapıldı. Buna göre; D vitamini için AUC 0.954, sensitivite 81.5, spesifite 98 bulunurken, MPO için AUC 0.975, sensitivite 100, spesifite 92, PCT için AUC 0.933, sensitivite 85.2, spesifite 98 bulundu. MPO ve D vitamini birlikte değerlendirildiğinde AUC 0.993'e yükselirken, sensitivite 96.3, spesifite 98 bulundu. MPO ve PCT birlikte değerlendirildiğinde AUC 0.990'e yükselirken, sensitivite 96.3, spesifite 94 bulundu.

D vitamini ve lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Buna göre, D vitamini ve lökosit ve nötrofil sayısı arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon (sırasıyla $r = -0.438$, $r = -0.519$, $p=0.000$)

görülürken, D vitamini ve lenfosit sayısı arasında ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.354$, $p=0.000$). MPO için ise lökosit ve nötrofil sayısı arasında ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon varken (sırasıyla $r=0.480$, $r=0.598$, $p=0.000$), lenfosit sayısı arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı ($r= -0.483$, $p=0.000$). PCT için ise lökosit ve nötrofil sayısı arasında ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon varken (sırasıyla $r=0.526$, $r=0.641$, $p=0.000$), lenfosit sayısı arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı ($r= -0.421$, $p=0.000$).

Grupların sigara içme alışkanlıkları karşılaştırıldığında en yüksek paket/yıl ortalamasının 54.06 ile KOAH AA grubuna ait olduğu gözlenmiştir. Bunu 39.46 ile KOAH+TKP grubu ve 15.08 ortalama ile TKP grubu izlemektedir. D vitamini ve sigara öyküsü (paket/yıl) arasındaki ilişki incelendiğinde ise tüm gruplar dikkate alındığında, D vitamini ve sigara öyküsü arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı ($r= -0.244$, $p=0.004$). Sadece KOAH AA grubunda ise vaka sayımız az olduğu için istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık saptamadık.

D vitamini ve hemoglobin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, D vitamini ve hemoglobin miktarı arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı ($r=0.193$, $p=0.028$). Ayrıca çalışma grupları içinde hemoglobin miktarı 13.5 mg/dl'den düşük olan erkek bireyler ile 12 mg/dl'den düşük olan kadınlar anemik kabul edilerek D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, anemisi olan bireylerde D vitamini anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.001$).

Ayrıca, TKP ve KOAH+TKP gruplarında D vitamini ile parsiyel oksijen basıncı, oksijen saturasyonu, hastanede yatış süresi, hastaların survey durumları (ex/sağlıklı), CURB65 ve PSI skorları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde değişkenler arasında herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır. MPO ve PCT ile hastaların survey durumları (ex/sağlıklı) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde MPO ile survey durumu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, PCT ve survey durumu arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Hastaların semptom süreleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlılık gözlenmedi. Ancak ateş varlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ateşi olan hastaların olmayanlara göre D vitamini daha düşük saptandı ($p=0.02$).

D vitamininin kalsiyum homeostazisi üzerine etkileri iyi bilinmektedir. D vitamini birçok kaynaktan elde edilebilir, ama insanlardaki en belirgin kaynak UVB radyasyonudur (290-315 nm) (147). Primer depo formu 25-hidroksivitamin D'dir (25-OHD). Son hidroksilasyon basamağı, aktif şekli olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştüğü böbreklerde gerçekleşir. Ancak akciğer epiteli (84), dendritik hücreler (148), monositler (149), aktive B hücreler (150) gibi birçok dokunun da 1- α hidroksilaz aktivitesinin olduğu kanıtlanmıştır.

D vitamininin 25 yıldan uzun zamandır immun sistem mediatörü olduğu çalışmalarda gösterilmektedir (151). Birçok çalışma D vitamininin immun regulasyon (152), otoimmun hastalıklar (153) ve kanser gelişiminde (154) anahtar rol oynadığına dikkat çekmiştir. D vitamini metalloproteinazları (155), fibroblast proliferasyonunu inhibe etmekte ve kollagen sentezini de içine alan doku remodulasyonunda (156) rol oynamaktadır. Buna ek olarak, çalışmalar solunum yolu enfeksiyonları ile düşük D vitamini seviyeleri arasında bir ilişki göstermiştir (157).

Aktif D vitaminine ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri ve lenfositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (158). D vitamininin dendritik hücrelerde maturasyon, diferansiyasyon ve migrasyonu sağlaması; Th1 hücrelerinde aktivasyonu suprese etmesi; regülör T hücrelerini stimüle etmesi; myeloid ve eritroid seri hücrelerini aktive etmesi önemli bir immunmodülör olduğunu göstermektedir (76). Aktif D vitamininin makrofajların ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle D vitamini düzeyindeki değişikliklerin immun sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (78). D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü Th1 cevabına bağlı olarak pro-inflamatuar sitokinler (IFN- γ , IL-2, TNF- α) artar, immun yanıt bozulur, lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar (77). D vitamini aynı zamanda epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra solunum yolu epitelial hücrelerinden antimikrobiyal peptid- katelisin sentezini uyarır (76,78). D vitamininin bu etkisini PTH veya PTH ilişkili peptidin amino-terminal bölgesi ile birlikte çalışarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (159).

Yapılan çalışmalarda, çocuklarda düşük veya yetersiz serum D vitamini konsantrasyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (160). Ayrıca, normal bir insan vücudunda bulunan yüksek kalsiyum

konsantrasyonunun pnömokoklara karşı toksik etkili olduğu ve bakteri canlılığının CaxP dengesine bağlı olduğu ortaya konmuştur (161).

Muhe ve ark. (162) Etiyopyalı çocuklarda yaptıkları araştırmada nutrisyonel riketsli olgularla pnömoni arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Wayse ve ark. (163) subklinik D vitamini eksikliği olan bir vakada (<10 ng/ ml) alt solunum yolu enfeksiyon sıklığının 11 kat arttığını tespit etmişlerdir. D vitamini eksikliği durumunda, özellikle kış aylarında invaziv pnömokokal, meningokokal ve A grubu streptokokal enfeksiyonlar sık görülmektedir. Bu üç bakteri de D vitamininin indüklediği antimikrobiyosidallere duyarlıdır. Sonuç olarak D vitamini adjuvan olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olabilmektedir (162,163). Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonunun gözlenmediği bildirilmiştir (164). Bu konuda yapılan çalışmaların ortak sonucu; D vitamini eksikliğinin enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve enfeksiyon belirti veya bulgularının iskelet sistemi bulgularından önce ortaya çıktığını göstermeleridir. Çalışmamızda en düşük D vitamini değerini KOAH+TKP grubunda saptadık, bunu TKP grubu takip ediyordu. Yine bu grupların inflamatuvar markır seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti. Çalışmamızda D vitamini düzeylerinin inflamatuvar markırlar ile ileri düzeyde negatif korele olmasının, D vitamininin immunmodülatör etkilerinin ortaya konduğu çalışmaları desteklediği düşünülmektedir. Çocuklarda D vitamini ve respiratuvar enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma Rehman ve ark. (165) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yaşları 3-12 yıl arasında değişen ve sık akciğer enfeksiyonu geçiren 27 non-raşitik (alkalen fosfataz düzeyleri yüksek) çocuğa 60.000 U D vitamini ve 650 mg/gün kalsiyum, altı hafta süre ile verilmiş ve son altı ay içerisinde en fazla bir kez akciğer enfeksiyonu geçiren yaş ve cinsiyetleri uygun 20 çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır. Dokuz aylık tedavi süresince her iki grupta akciğer enfeksiyonuna yakalanma bakımından bir fark saptanmamıştır.

D vitamini eksikliği ve astım, KOAH, solunum yolu enfeksiyonları ve tüberküloz gibi multiple solunum hastalıkları arasında rapor edilen bir ilişki vardır (166). KOAH'ta D vitamini replasmanı ile ilgili ilk çalışma raporlanmıştır. Lehouck ve ark. (166) rekürren alevlenme hikayesi olan orta dereceli ve çok ciddi KOAH'lı 182 hasta ile çalışmışlardır. Orta dereceli KOAH'lı, çok ciddi KOAH'lı ve plasebo

grubu oluşturmuşlardır. İlk iki gruba yüksek doz D vitamini uygulamışlardır. 12 ay sonra orta dereceli KOAH'lı ve plasebo grupları arasında alevlenme sıklığı açısından hiçbir değişiklik olmamış, ancak ciddi D vitamini eksikliği olan (<10 ng/ml) grupta alevlenmelerin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Diffüz parankimal akciğer hastalığı olup akciğer transplantı için uygun olan hastaların %59'unda düşük D vitamini düzeyleri (<20 ng/ml) saptanmıştır (167). Glukokortikoid kullanmayan KOAH hastaları aynı yaş grubundaki kontrollerle kıyaslandığında belirgin olarak düşük 25(OH)D seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (168). Wheezy bronşit tanılı çocuklarda rikets insidansının aynı yaş grubu kontrollerin 2.5 katından fazla olduğu saptanmıştır. Ciddi rikets varlığında wheezy bronşit insidansının 10 kat arttığı gözlenmiştir (169). Persson ve ark. (170), 433 KOAH ve 325 kontrolle yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KOAH grubunun D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altında olduğunu saptamışlardır.

D vitamini durumu ve KOAH arasındaki ilişki son zamanlarda dikkat çekmiştir. Bu bilgiler KOAH hastalarının D vitamini düzeyleri belirlenerek yapılan gözlemsel çalışmalar temel alınarak oluşturulmuştur (171). Black ve ark.nın (172) Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesinin Üçüncü Anketi (NHANES III) verilerine göre yaptığı çalışmada serum D vitamini seviyeleri ve akciğer fonksiyonları (FEV1, FVC) arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Danimarka'da yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastaların %68'inde osteopeni ve osteoporoz varlığı tespit edilmiştir (173). Son zamanlarda yapılan bir çalışma D vitamini eksikliğinin KOAH'ta yüksek oranda görüldüğünü ve D vitamini bağlayan gen varyantları ile korele olduğunu göstermektedir (174). KOAH hastalarındaki D vitamini eksikliği durumu için birkaç mekanizma sayılabilir; D vitamininden fakir diyet, D vitamini sentezi için kapasitesi azalmış yaşlı cilt, azalmış aktivite ve güneş ışını, glukokortikoidler tarafından artmış katabolizma, renal disfonksiyon nedeniyle bozulmuş aktivasyon, tüketime bağlı kas ve yağların azalmış depo kapasitesi gibi (175). D vitamini yolağının birçok basamağı (alım, sentez, depolanma, metabolizma) KOAH hastalarında bozulmuştur. DBP için gen kodlamadaki benzer tek nükleotid polimorfizmleri dolaşan 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ seviyelerini etkilemektedir (176).

KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının

belirlenmesi gerekir. Alevlenme tedavisinin etkinliği açısından nedeni saptamak önemli olmakla birlikte, Şiddetli alevlenmelerin yaklaşık %30'unda neden bulunamaz (177). KOAH'lı birçok hasta, bakteriyel patojenlerle kronik olarak kolonizedir. Alevlenmelerin %50-70'i enfeksiyon nedenlidir. KOAH'ta hava yolu mukozal bütünlüğü bozulmuş, mukosilier aktivite azalmış ve immün sistem hücre fonksiyonları bozulmuştur. Bunun sonucunda distal hava yollarında bakteriyel kolonizasyon gelişmiştir. Kolonize olan bakteriler mukus üretimini stimüle ederek epitelyal hücreleri hasarlandırır, sillerin vuru sıklığını azaltır ve immun sistem hücre fonksiyonlarını bozar. Bakteriyel proteazlar lokal immunglobinleri hasarlandırır ve aynı zamanda inflamatuvar hücreleri bu bölgeye toplar. Proteazlar ve toksik oksijen radikalleri epitelyal tabaka hasarını daha da artırır. Bakteriyel kolonizasyon da hava yolunu hasarlandırarak sonuçta inflamasyonun ve bakteriyel kolonizasyonun daha da yoğunlaşmasına neden olur ve böylece bir kısıröngü meydana gelmiş olur (178).

Alevlenmeler, havayolundaki inflamatuvar hücreler (özellikle nötrofiller), sitokinler, kemokinler ve proteazlar ile kandaki bazı sitokinler ve CRP konsantrasyonu gibi stabil hastalıkta da var olan inflamasyon belirteçlerinin artmasıyla kendisini gösterir. KOAH alevlenmelerinde neden ister enfeksiyon, sigara, ister başka bir tetikleyici faktör olsun, akciğerde artan inflamasyona paralel olarak sistemik inflamasyonda da artış görülür. Bronş epitelinden IL-8, TNF- α , IL-1 β gibi mediatörlerin salınımı ile bunu takip eden hava yollarına inflamatuvar hücre göçü, bu inflamatuvar hücrelerden salınan diğer mediatörler ve epitel hücreleri, lenfositler, nötrofiller, glandüler hücreler ve diğer bağ dokusu hücrelerinin de katılımı ile oluşan karmaşık inflamasyon tablosu ile alevlenmelerde semptomlar ortaya çıkar. İnflamasyon genel olarak hava yollarında mukus sekresyonunda artış, bronkospazm, mukozal ödem ve hipertrofiye neden olur. Akut atak; KOAH'lı olgularda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli klinik durumdur (179). Her KOAH akut atağı hava yolundaki inflamasyonu artırır, dolayısıyla akut ataklarda inflamatuvar mediatörlerin salınımı da artar (180). Akut alevlenme sırasında TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar biyobelirteçlerin plazma konsantrasyonlarının artması akciğerden dağıldıkları anlamına gelebilir (181). IL-6, KOAH'ta CRP gibi akut faz proteinlerinin dolaşımında artmasına neden olabilir (182). KOAH alevlenmesi sırasında hava yollarındaki lokal inflamasyonun yanında hipoksinin Őiddetlenmesi

gibi nedenlerle sistemik inflamasyonun da şiddetleneceği, inflamasyon belirteçlerinin daha da artacağı ve alevlenme kontrol altına alındığında tekrar alevlenme öncesi düzeyine ineceği, akla yatkın gözükmektedir. Gerçekten KOAH alevlenmelerinde CRP ve oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (183).

İnfeksiyon gelişmesi durumunda vücutta pek çok belirteç vücudun enfeksiyona karşı yanıtının göstergesi olarak ortaya çıkarlar. Bunlar içinde CRP inflamasyonun oldukça sensitif bir göstergesidir, ancak CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan inflamasyonu, olmayandan ayırt etmede kullanılamaz. Çünkü CRP düzeyi cerrahi sonrasında, multitravmada, enfeksiyonlarda, tümörde, otoimmün hastalıklarda, kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda da belirgin şekilde yükselmektedir (97). CRP düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik inflamasyonun gerilemesinden ve hastanın klinik olarak iyileşmeye başlamasından birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam eder. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner (97).

Taşçı ve ark.nın (184) yaptığı KOAH alevlenmeli 19 hasta ve kontrol grubu olarak 16 stabil KOAH hastasını kapsayan bir çalışmada KOAH alevlenmeli hastalarda inflamatuvar yanıtı belirlemede serum PCT seviyelerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olduğu kanıtlanmıştır. Kontrol grubunu teşkil eden stabil KOAH'lı hastalarda serum PCT seviyeleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Sin ve ark. (185) KOAH akut atakta yüksek serum lökosit değerlerinin, atağın şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir. Gan ve ark. (186) da artmış lökosit değerinin KOAH akut atakta sistemik inflamasyonun artışını gösterdiğini ve atağın ağırlığını yansıttığını belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda en yüksek lökosit değerlerini KOAH AA grubunda saptadık. Zarka ve ark. (187) toplum kökenli pnömonisi bulunan 49 erişkin hastada yaptıkları çalışmada prokalsitonin ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır ($r=0.58$, $p<0.05$). Biz de tüm grupları değerlendirdiğimizde PCT ve hs-CRP arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptadık ($r=0.783$, $p=0.000$). Hedlund ve ark. (188) toplum kökenli pnömonisi bulunan ve yaşları 50-85 arasında değişen 96 hasta ile yaptıkları çalışmada CRP ve PCT değerlerini tanısal değer ve prognoz yönünden karşılaştırmışlar. Tüm hastalarda

CRP değeri yüksek bulunurken (10 mg/L üzerinde), 60 hastada (%54) PCT değeri yüksek bulunmuş, gruplar için PCT seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuşlardır (p = 0.03). Jereb ve ark. (189) enfeksiyon hastalıkları bölümüne başvuran tipik ya da atipik pnömoni tespit edilen 30 hastayı kapsayan çalışmalarında, tipik pnömonisi olan hastaların serum PCT ortalamalarını 7.64 (range 0.26-63.16) ng/ml, atipik pnömonisi olan hastaların ise serum PCT ortalamalarını 0.80 (range 0.13-34.30) ng/ml olarak belirlemişlerdir. Bakteriyel pnömonili hastalarda serum PCT düzeylerini daha yüksek bulmuşlar, buradan hareketle PCT'nin hastalığın prognozu ve tedavi yaklaşımında standart laboratuvar markırları olan CRP ve lökosit sayısına göre daha belirleyici olduğunu vurgulamışlardır. Chang ve ark. (190), KOAH akut alevlenmeli ve bakteriyel patojen için pozitif balgam kültürü hastaların kayda değer yüksek PCT değerleri olduğunu göstermişlerdir.

Polzin ve ark.nın (191) yaptığı çalışmada; akut alt solunum yolu enfeksiyonu (hastane kökenli pnömoni, TKP, KOAH akut alevlenme ve tüberküloz) tanısı olan 129 hastanın serum PCT ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Tüberküloz grubu dışında tüm gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum PCT düzeyleri oldukça yüksek saptanmıştır. Brunkhorst ve ark.nın (192) yaptıkları çalışmada farklı olarak pnömoninin ciddiyeti arttıkça serum PCT düzeyinin de arttığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda, TKP ve KOAH+TKP grubunun PCT değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti. Pnömoni olgularında bakteriyel enfeksiyonun daha yoğun olmasının bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür. Çünkü akut inflamatuvar olaylarda daha fazla inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır ve dolayısıyla bu hücrelerden ortama salınan inflamatuvar mediatörler de daha yüksek seviyelerde saptanabilmektedir.

Lökositler, mikrobisid fonksiyonlarını, mikroorganizmanın hücre içine alınıp sindirildiği fagositoz olayı ile gerçekleştirirler. Fagositoz, serbest radikal oluşumunun sorumlu olduğu, oksidatif mekanizmalar ve çoğu lökosit granüllerinden salınan bakterisid etkili sitokinlerin rol aldığı, oksidatif olmayan mekanizmaların birlikte çalıştığı bir biyokimyasal süreçtir. Lökosit aktivasyonu, çeşitli hücre dışı uyaranlar aracılığı ile meydana gelir. Sonuçta fagozom membranında lokalize olan NADPH oksidaz aracılığı ile solunum patlaması (*respiratory burst*) adı verilen,

oksijen tüketiminin hızla arttığı ve süperoksit radikalının oluştuğu bir süreç gerçekleşir (193). PMNL'nin aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz, nitrik oksit sentaz ve miyeloperoksidaz gibi enzimler süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve hipokloröz asit (HOCl) gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Nötrofil lökositlerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan MPO enzimi, hidrojen peroksit ve klor iyonlarını (Cl⁻) kullanarak HOCl oluşturur (194). HOCl, lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır (195).

Pnömoni hastalarında, nötrofiller kemotaktik uyarı ile alveoler alana çekilirler (196) ve bronkoalveolar lavajda granulositozise neden olurlar. İstenen antimikrobiyal etkiye ek olarak, nötrofiller alveoler alana potansiyel olarak toksik ürünler (197) serbestleştirirler, bu da konak dokuda geri dönüşümsüz hasara yol açabilir. Nötrofil elastaz bu süreç sırasında serbestlenir ve alfa-1 proteinaz inhibitör tarafından nötralize edilir, böylece akciğer dokusu proteolizden korunmuş olur (198). Nötrofillerin bir diğer yönü de aktif pnömoni esnasında serbestleştirdikleri reaktif oksijen türleridir (199). Nötrofillerin oksidatif patlamasında MPO, oldukça sitotoksik HOCl'in oluştuğu hidrojen peroksit ve klor iyonları arasındaki reaksiyonun katalizlenmesinde büyük rol oynar. Hem proteazlar hem de reaktif oksijen türleri akciğer dokusunu proteolitik hasardan koruyan alfa-1 proteinaz inhibitörünün inaktivasyonuna yol açabilir (198).

Braun ve ark. (200) pnömonide alfa-1 proteinaz inhibitörünün inaktivasyonunu aydınlatmak için yaptıkları bir çalışmada, 21 immunkompetan ve 19 immun yetmezliği olan akut pnömonili hasta (Grup 1 ve 2) ile pnömoni için başarıyla tedavi edilmiş 9 hasta (Grup 3) ve 10 sağlıklı gönüllü (Grup 4) üzerine araştırma yapmışlardır. BAL'da alfa-1 proteinaz inhibitör, elastaz ve MPO aktivitesini ölçtükleri çalışmada, elastaz ve MPO aktivitesini Grup 1'de belirgin olarak diğer gruplardan yüksek saptamışlardır. Alfa-1 proteinaz inhibitörü de akut pnömonisi olan hastalarda (Grup 1 ve 2) diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Alfa-1 proteinaz inhibitörü konsantrasyonu yüksek olmasına rağmen, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında fonksiyonel aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir. Bu dengesizliğin de akut pnömonili hastalarda nötrofil ürünlerinin rolünden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bir tarafta elastaz ve MPO'nun negatif korelasyonu varken diğer

tarafında aktif alfa-1 proteinaz inhibitörü varlığı dikkat çekmiştir. Aktive nötrofiller ekstrasellüler alana hem elastaz hem MPO ve yanı sıra reaktif oksijen türleri salarlar. Aktif alfa-1 proteinaz inhibitörü fazlalığında, elastazla kompleks oluşturulur (197). Diğer yandan, kompleks oluşmadan önce, elastaz fazlalığı proteoliz ve alfa-1 proteinaz inhibitörünün irreversibl hasarına yol açar. MPO'nun hidrojen peroksit ve Cl^- ile olan katalitik aktivitesi, alfa-1 proteinaz inhibitörünü özellikle de molekülün aktif merkezindeki metiyonini okside edebilecek O_2^- ve HOCl gibi yüksek reaktif oksijen türlerinin oluşmasına sebep olur. Oksidasyondan sonra, alfa-1 proteinaz inhibitörünün elastaza afinitesi yaklaşık 2000 kat azalmıştır (199,201). Matheson ve ark. (201) yaptıkları çalışmada, hidrojen peroksit ve Cl^- varlığında MPO'nun alfa-1 proteinaz inhibitörünün fonksiyonel aktivitesini suprese ettiğini ve bunun da MPO, hidrojen peroksit ve Cl^- konsantrasyonuna bağlı olduğunu gözlemişlerdir.

Abul ve ark.nın (202) pnömonili hastaların akciğerlerinde IL-8'in PMNL hücrelerinin aktivasyonu üzerine rolünü araştırdıkları çalışmalarında, aynı hastanın enfekte olan ve olmayan akciğer alanlarında bölgeye spesifik analiz yapmışlardır. Pnömonik konsolidasyon olduğu bilinen ve konsolidasyon olmayan alanlardan BAL örneği alınarak buradaki hücrelerde IL-8 mRNA, protein ve MPO aktivitelerine bakmışlardır. Bu grubun sonuçları da sigara içmediği bilinen kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. IL-8 mRNA ve protein seviyeleri enfekte olmayan akciğer ile kıyaslandığında enfekte akciğerde belirgin olarak yüksek (6 kat) saptanmıştır. MPO aktivitesi ise enfekte olmayan akciğer ile kıyaslandığında enfekte akciğerde 4.5 kat yüksek saptanmıştır. Chalmers ve ark.nın (203) bronşiektazili hastalarda D vitamini eksikliğini araştırdıkları çalışmalarında, bronşiektazi hastalarının %50'sinde D vitamini eksikliği, %43'ünde yetersizlik ve sadece %7'sinde yeterli D vitamini düzeyi saptamışlardır. MPO aktivitesi, IL-8, TNF- α , IL-1 β , nötrofil elastaz gibi havayolu inflamasyon markırları düzeylerine bakılmış, 25(OH)D düzeyleri ile hastalığın ciddiyetini gösteren markırlar arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır. Çalışmalarında ayrıca DBP rolü üzerine de araştırma yapmışlardır. DBP geniş oranda inflamatuvar hücreler tarafından salınır ve bronşiektazik akciğerde nötrofil ve makrofajlar üzerine önemli etkileri vardır (204). DBP nötrofillerin kemotaktik etkilerini kompleman komponentlerinden C5a'yı arttırarak ve aynı zamanda makrofaj aktivasyonuna katkı sağlayarak güçlenmesini destekler (205). Ayrıca

balgamda DBP seviyelerindeki artışın nötrofil MPO ve elastaz aktivitelerindeki artış ve IL-8 ve IL-1 β seviyelerinin yükselmesi ile korele olduğunu saptamışlardır. Havayollarındaki DBP ve nötrofil aracılı inflamasyon arasındaki ilişkinin D vitamini ve hastalığın ciddiyeti arasında bir korelasyon sağladığı düşünülmektedir.

Shah ve ark. (206), D vitamini tedavisinin C5a/DBP ko-kemotaktik aktivitesini önlediğini göstermişler ve D vitamini tedavisi ile nötrofil güçlenmesinin azaltılabileceğini önermişlerdir. Wood ve ark. (205), α 1-antitripsin eksikliği ve KOAH'ı olan hastalarda yüksek DBP seviyeleri ile akciğer fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki saptamışlardır. Ayrıca, DBP ile olan in vitro makrofaj aktivasyonunun önemini göstermişlerdir ve böylece DBP'nin zararlı etkilerinin potansiyel mekanizmasını aydınlığa kavuşturmuşlardır. DBP seviyeleri D vitamini biyoyararlılığındaki değişiklikler ve aynı zamanda DBP genindeki tek nükleotid polimorfizmleri yoluyla DBP seviyelerinin artışı ve serum D vitamini seviyelerinin azalması sonucuyla dolaşımdaki D vitamini seviyeleri ile ilişkilidir (204,205). Janssens ve ark. (173), DBP genindeki rs7041 polimorfizmi ile KOAH arasında net bir ilişki göstermişlerdir. Bu allel serum 25(OH)D seviyelerini azaltırken, balgamdaki DBP seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda MPO ve D vitamini arasındaki güçlü korelasyon bu görüşü desteklemektedir ($r = -0.623$, $p = 0.000$). Bunun yanında, TKP ve kontrol grubunu ayırmada tanı belirteçlerinden olan D vitamini ve MPO için ROC analizi yaparak bu testlerin pnömoni tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ortaya konulmuştur.

Yamamoto ve ark.nın (207) KOAH, astım ve kontrol grubunun balgam MPO aktivitelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, KOAH grubunun MPO aktivitesi kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır, KOAH ve astım grupları arasında ise belirgin bir fark bulunamamıştır. Ricciardolo ve ark.nın (208) ciddi KOAH hastaları ile yaptıkları çalışmada, ciddi KOAH hastası olan grubun bronşial submukoza MPO pozitif hücre sayısı orta derecede KOAH'lı, normal akciğer fonksiyonuna sahip sigara içenler ve hiç sigara içmeyen gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca KOAH grubunun bronşial submukozasında MPO pozitif hücre sayısı ile nötrofil sayısı arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır. Biz de tüm gruplar göz önüne alındığında MPO ve nötrofil sayıları arasında pozitif yönde bir korelasyon saptadık ($r = 0.598$, $p = 0.000$). Beurden ve ark.nın (209) alt solunum yolu

enfeksiyonu olan KOAH hastalarında yaptıkları bir çalışmada hastaların; sedimantasyon, CRP, eozinofilik katyonik protein ve MPO konsantrasyonları tedavi boyunca izlenmiştir. Tedavi süreci içerisinde sedimantasyon, CRP ve MPO seviyelerinin belirgin olarak düşüşü dikkat çekmiştir.

Kitotriozidaz aktive olmuş makrofajlardan salınan ve kitinaz protein ailesinden bir enzimdir. Kitotriozidaz makrofaj stimülasyonunun bir belirteci olarak kabul edilir ve başlıca kronik olarak aktive olmuş doku makrofajlarından salınır (210). Sentezi, hücre kültüründe uyarımdan en az bir hafta sonra olur ve zamanla artar. Bu nedenle, bir akut reaktif proteinden çok kronik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilebilir (211). Bizim çalışmamızda KOAH+TKP grubunda daha yüksek seviyelerde saptanmıştır.

KOAH'a hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite eşlik edebilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. En iyi tanımlanan sistemik belirtiler ve komorbiditeler; kardiyovasküler olaylar, malnutrisyon, iskelet kaslarının disfonksiyonu ve kaybı, kaşeksi, osteoporoz, anemi, akciğer kanseri, gastroözefagial reflü, diabetes mellitus, metabolik sendrom, obstrüktif uyku apnesi, depresyon ve anksiyetedir (121). Geniş kapsamlı bir çalışmada şiddetli ve çok şiddetli KOAH hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin 2 kat, hipertansiyon prevalansının 1.6 kat daha yüksek ve hastaneye yatış riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (121). Literatürdeki çalışmalarda, 65 yaş üzerinde olan ve KOAH, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kronik nörolojik ve karaciğer hastalıkları ve malignite gibi eşlik eden hastalıklara sahip olan kişilerde pnömoninin daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiği tespit edilmiştir (146). Bizim çalışmamızda, KOAH AA grubu için komorbidite oranı %53.3, TKP grubu için %62.2 ve KOAH+TKP grubu için %87.5 bulundu. Tüm gruplarda en sık görülen ek hastalık ise hipertansiyonu (sırasıyla %36.6, %31.1, %26.6).

D vitamini ve hemoglobin seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, D vitamini ve hemoglobin miktarı arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı ($r=0.193$, $p=0.028$). Ayrıca çalışma grupları içinde hemoglobin miktarı 13.5 mg/dl'den düşük olan erkek bireyler ile 12 mg/dl'den düşük olan kadınlar anemik kabul edilerek D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, anemisi olan bireylerde D vitamini anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.001$). Bunun da hasta gruplarının daha ileri yaşa ve

kronik hastalıklara sahip olmalarından kaynaklandığı düşünöldü. KOAH AA grubunda D vitamini ve anemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuçta, tüm bu çalışmalar, D vitamininin önemli bir immunmodölatör olduğunu ve eksikliğinin alt solunum yolu enfeksiyonları görülme sıklığını arttırabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızın sınırlayıcı yönleri, olgu sayımızın az olmasıdır. Daha geniş serilerle yapılmasının ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan olgulara D vitamini tedavisi uyguladıktan sonra sonuçların karşılaştırılmasının sonuçların gücünü arttıracağını düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları tarafından ortak yürütülen ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında D vitamininin immun sistem ve inflamasyondaki rolünü araştırdığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı;

1. KOAH AA ve KOAH+TKP grubunda erkeklerin oranı kadınlardan anlamlı derecede yüksekti.
2. Kontrol grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü.
3. D vitamini ve sigara öyküsü (paket/yıl) arasındaki ilişki incelendiğinde, D vitamini ve sigara öyküsü ileri düzeyde negatif yönde korele idi. Grupların sigara içme alışkanlıkları karşılaştırıldığında en yüksek paket/yıl ortalaması KOAH AA grubuna aitti. Sadece KOAH AA grubunda ise vaka sayımız az olduğu için istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık saptamadık.
4. Gruplar D vitamini ve inflamasyon markırları açısından birbiri ile karşılaştırıldığında ortalama en düşük D vitamini değeri, en yüksek CHIT ile MPO aktivitesi ve en yüksek PCT değeri ile en yüksek hs-CRP değeri KOAH+TKP grubundaydı. KOAH AA grubu ise en yüksek lökosit sayısına sahipti.
5. D vitamini seviyesi hasta gruplarında kontrol grubundan düşük iken; MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayısı ise yüksekti. TKP ve KOAH+TKP gruplarının MPO aktivitesi ve PCT düzeyi KOAH AA grubu ile kıyaslandığında anlamlı yüksekti, D vitamini düzeyi ise anlamlı düşüktü.
6. D vitamini ve CHIT arasında anlamlı bir korelasyon saptanmazken, D vitamini ve MPO, PCT, hs-CRP ve lökosit sayısı arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı.
7. MPO ve PCT ile inflamasyon markırları (hs-CRP ve lökosit sayıları) arasında ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon vardı.
8. TKP ve kontrol grubunu ayırmada pnömoni tanı belirteci olarak D vitamini, MPO ve PCT için kestirim değerlerinin belirlenmesinde D vitamini ve MPO için ROC analizi yapıldı. Buna göre; D vitamini, MPO, PCT ve bu testlerin birlikte kullanımının pnömoni tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptandı.

9. D vitamini ve lökosit, lenfosit ve nötrofil sayıları arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; D vitamini ve lökosit ve nötrofil sayısı ile ileri düzeyde negatif yönde korele iken, lenfosit sayısı ile ileri düzeyde pozitif yönde korele idi.
10. MPO ve PCT için ise lökosit ve nötrofil sayısı arasında ileri düzeyde pozitif yönde bir korelasyon varken, lenfosit sayısı arasında ileri düzeyde negatif yönde bir korelasyon vardı.
11. D vitamini ve hemoglobin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, D vitamini ve hemoglobin miktarı arasında pozitif yönde bir korelasyon vardı. Ayrıca çalışma grupları içinde hemoglobin miktarı 13.5 mg/dl'den düşük olan erkek bireyler ile 12 mg/dl'den düşük olan kadınlar anemik kabul edilerek D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, anemisi olan bireylerde D vitamini anlamlı olarak daha düşük saptandı.
12. TKP ve KOAH+TKP gruplarında D vitamini ile parsiyel oksijen basıncı, oksijen saturasyonu, hastanede yatış süresi, hastaların survey durumları (ex/sağlıklı), CURB65 ve PSI skorları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde değişkenler arasında herhangi bir anlamlılık saptanmadı.
13. MPO ile hastaların survey durumu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, PCT ve survey durumu arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı.
14. Hastaların semptom süreleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlılık gözlenmedi.
15. Ateş varlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ateşi olan hastaların olmayanlara göre D vitamini daha düşük saptandı.

Bizim çalışmamızda, hasta gruplarının serum D vitamini düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede düşüktü. İnflamatuvar markırlar olan MPO aktivitesi, PCT, hs-CRP ve lökosit sayıları ise yüksekti. Yine D vitamini düzeylerinin inflamatuvar markırlar ile ileri düzeyde negatif korele olması D vitamininin immunmodülatör etkilerinin ortaya konduğu çalışmaları destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Bu nedenle, alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda serum 25(OH)D düzeyi bakılması ve tedaviye ek olarak D vitamini verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bunun yanında, D vitamini, MPO ve PCT testlerinin ve bu testlerin birlikte kullanımının pnömoni tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip

olduğunu gördük. Bu bilginin de klinik açıdan tanıda yol gösterebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Arseven O, Özlü T, Aydın G, Baytemür M, Bozkurt F, Doganay M, Ekim N, Eraksoy H, Gür D, Hatipoglu ON, Leblebicioglu H, Mülazımoğlu L, Özinel MA, Savas İ, Uçku R, Ünal S, Yenen OS. Erişkinlerde toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi*, 2002; 3(ek3):1-35.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. Ankara, 2007, s.8.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004, Ankara.
4. Gülbay BE, Acıcan T, Samurkaşoğlu B. In: Sayral S.B, Acıcan T, eds. *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Bilimsel TıpYayınevi. 2003 p: 12–33.
5. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, Lerner A, Shoenfeld Y. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis; *Isr Med Assoc J*.2010;12:751-6.
6. Wright RJ. Make No Bones About It. Increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD. Editorial. *Chest* 2005; 128: 3781-3.
7. Naqpal S, Na S, Rathnachalan R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
8. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* 2004; 173: 3432-36.
9. Chen KB, Lin AM, Chiu TH. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 313- 24.
10. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 23-29.

11. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett.* 1984; 13:93-7.
12. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
13. Maruna P, Nedelnikanova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: S57-S61.
14. Nauseef WM. Assembly of the phagocyte NADPH oxidase. *Histochem Cell Biol.* 2004; 122: 277-91.
15. Hansson M, Olsson I, Nauseef WM. Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 445: 214-24.
16. Renkema GH, Boot RG, Muijsers AO, Donker-Koopman WE, Aerts JM. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins, *J Biol Chem*, 1995;270, 2198-2202.
17. Malaguarnera L, Musumeci M, Di Rosa M, Scuto A, Musumeci S. Interferon gamma, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide promote chitotriosidase gene expression in human macrophages, *J Clin Lab Anal*, 2005; 19: 128-32.
18. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: S28-S38.
19. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
20. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005;2:277-83.

21. Kocabaş A, KOAH'ta doğal gelişim, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Ed. Umut S, Yıldırım N, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap dizisi, İstanbul 2005, sayfa 10-27.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2009.
23. Erdinç E, Erk M, Kocabaş A. Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. Uçan S (Ed.). 1.Cilt, ek 2. Toraks Derneği Yayını, Ağustos 2000: 1-25.
24. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-28.
25. Yıldırım N. KOAH patogenezi. Umut S, Yıldırım N. ed. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH); 2005; 41-57.
26. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioksidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.
27. Hogg J, Chu F, Utokaparach S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
28. Stockley RA. Neutrophils and Protease/Antiprotease Imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:49-52.
29. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 852-7.
30. Saette M, Baraldo S, Carbino L. CD8+ cell in the Lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
31. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-688.

32. Brithling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480-5.
33. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. *Seminars in Respiratory and Crit Care Med* 2005; 26: 142-153.
34. Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002; 90-113.
35. Beeh KM, Beier J, Kormann O, Mander A, Buhl R. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123: 778-83.
36. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD NHLB/. WHO Workshop Report. Update 2003.
37. Johnson JL, Moore EE, Tamura DY, Zallen G, Biffl WL, Silliman CC. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J Surg Res* 1998; 76: 91- 94.
38. Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Uh ST, Kim YH, Choi DI, Pa JS, Lee DW, Kitaichi M. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1162-1168.
39. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, Okada Y, Yamasawa F, Nakahara K, Umeda A. Increased expression of transforming growth factor-beta 1 in small airway epithelium from tobacco smokers patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1476-83.
40. Rennard SI, Thompson A, Doughton D. Theophylline reduced neutrophil recruitment in vitro and lowers airway neutrophils in chronic bronchitis in vivo. *Respir J* 1990; 3:116S.
41. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 348-50.

42. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006.
43. Erdiñç E, Polatlı M, Kocabaş A, Yıldırım N, Gürgün A, Saryal S, Köktürk N, Yarkın T, Kıyan E, Uzaslan E, Sevinç C, Çöplü L, Saymer A, Günen H, Karakurt S, Ergün P, Erdiñç M, Şen E, Umut S, Yılmaz V, Çımrın AH, Demir T. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2010. Umut S, Saryal S, editör. Türk Toraks Derneği Dergisi 2010;11:48-60.
44. Soto FJ, Varkey B. Evidence based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:117-124.
45. Stoller JK. Acute exacerbations of chonic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;346:988-994.
46. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patiens with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
47. Umut S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Atak. I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:61 Şubat 2008; s.117-128.
48. Güven H, Gülbaş G. KOAH Alevlenmesi Tanımı ve Epidemiyolojisi Solunum Araştırmaları Derneği. *Solunum Dergisi* 2009;11:2-6.
49. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society: Health effects of outdoor air pollution (Part 1). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
50. Kaya A. Tanımdan Tedaviye KOAH. İç: Kaya A, Bilgiç H, Karadağ M, editör. KOAH Akut Ataklarında Epidemiyoloji. Türk Toraks Derneği kitapları; 2008 Sayfa:194-195.
51. ALAT Work Group. Update to the Latin American Thoracic Society Recommendation on community-acquired pneumonia. *Arch Broncopneumol* 2004;40:364-374.

52. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolomé M, Balanzó X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-763.
53. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology and impact. *Am J Med* 1985;78:32-37.
54. Acar A, Öncül O. Toplum Kökenli Pnömoniler *Klimik Dergisi* 2007;20:3-16.
55. Gray GC, Mitchell BS, Tueller JE, Cross ER, Amundson DE. Pneumonia hospitalizations in the US Navy and Marine Corps: rates and risk factors for 6552 admissions 1981-1991. *Am J Epidemiol* 1994;139:793-802.
56. Bohte R, van Furth R, van den Broek PJ. Aetiology of community acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-547.
57. Antela A, Guerrero A, Meseguer M, Gonzalez-Sainz J, Escudero R, Pérez-Eliás MJ, Quereda C. Community-acquired pneumonia: prospective study of 101 adult immunocompetent patients for 1 year. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11:523-530.
58. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueta A, Bartlett JG, Campbell DG, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society guidelines for community acquired pneumonia in adults. *Clin Inf Dis* 2007;44:27-72.
59. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:83-87.
60. Donowitz GR, Mandell GL. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone 2005; 819-845.
61. Hoare Z, Lim WS. Pneumonia: update on diagnosis and management *BMJ* 2006;332:1077-9.

62. Cunha BA. The atypical pneumonias: Clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:12-24.
63. Cunha BA. Community-acquired pneumonia. Diagnostic and therapeutic approach. *Med Clin North Am* 2001; 85:43-77.
64. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, McCracken GA, Morgan PN, Moses EB, Davis CM. Microbiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1005-1012.
65. Özlü T. Community-acquired pneumonia. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;1:1-12.
66. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-250.
67. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-382.
68. Pimentel L, Mc Pherson SJ. Community-acquired pneumoniae in the emergency department: a practical approach to diagnosis and management. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:395-420.
69. Tokumaru H, Seino Y. Regulation of parathyroid hormone in molecular biological aspect. *Nippon Rinsho Review* 1995;53:421-7.
70. Valrance ME, Brunet AH, Welsh J. Vitamin D receptor-dependent inhibition of mammary tumor growth by EB1089 and ultraviolet radiation in vivo *Endocrinology* 2007;148:4887-94.
71. Ozkan B. Nutritional Rickets *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-43.
72. Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's Biochemistry*. London:Appleton-Lange. 1996;20: 539-46.

73. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008; 2374.
74. Yumrutepe T. Evre 1-3 KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyonları, fiziksel performans ve denge arasındaki ilişki. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya, 2011.
75. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003;362:1389–400.
76. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)*: Ergin Sencer, editör. Nobel Kitabevleri.2000.;1-38.
77. Holick MF, Chen TCC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-1086.
78. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal Health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
79. Takeyama K, Kato S. The vitamin D3 1alpha-hydroxylase gene and its regulation by active vitamin D3: *Biosci Biotechnol Biochem* 2011;75:208-13.
80. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92: 4-8.
81. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: *BMJ* 2011;342:7254-63.
82. Edfelt K, Liu PT, Chun R, Fabri M, Schenk M, Wheelwright M, Keegan C, Krutzik SR, Adams JS, Hewison M, Modlin RL. T cell cytokines differently control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:22593-8.
83. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:29-36.

84. Hansdottir S, Monnick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunnighake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form potential effects on host defense. *J Immunol* 2008;181:7090-9.
85. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and Respiratory Health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 20-25.
86. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric Research* 2009; 65: 106R-113R.
87. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
88. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavalier E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L, Hollis BW, Ish-Shalom S, Jean G, von Landenberg P, Largura A, Olsson T, Pierrot-Deseilligny C, Pilz S, Tincani A, Valcour A, Zittermann A. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010; 9:709-15.
89. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85:752-7.
90. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;20:248-54.
91. Gonzales C, Pharm D, CHHC. Vitamin D supplementation. *US Pharm* 2010;35:58-76.
92. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678-88.
93. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, Smith C, Mahaffey K, DeLuca HF. Absence of seasonal variation in serum concentration of 1,25(OH) dihydroxyvitamin D despite a rise in 25 OH vitamin D in summer. *J Clin Endokrinol Metab.* 1981; 53: 139-42.

94. Meisner M. Procalcitonin: a new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. In: Meisner M, ed. *Biochemistry*. Stuttgart: Brahms Diagnostica; New York. 2000: 15.
95. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Lehot JJ. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83:602-7.
96. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.
97. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-9.
98. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
99. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004; 32: 1715– 1721.
100. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977–983.
101. Mallick NP, Gokal R: Haemodialysis *Lancet* 1999;353:737-42.
102. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87.
103. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341:511-4.

104. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7.
105. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized controlled trial comparing procalcitonin guidance with standart therapy. *Chest* 2007; 131:9-19.
106. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Regez K, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1059-1066.
107. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2009; 14:969-74.
108. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111:1805-12.
109. Andreoli Bennett. Acute Phase Reactants, *Cecil Essentials of Medicine.* 1995:564.
110. Hutchinson WL, Koe GW, Fröchlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46:34-38.
111. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986;164:321-326.
112. Ablj H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med* 2002;13:412-422.

113. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001;166:3998-4004.
114. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-7.
115. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.
116. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 698-704.
117. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci.* 1982; 389:406-18.
118. Ridger PM. High sensitivity C Reactive Protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Current perspective* 2001; 103:1813-8.
119. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med.* 2004;21:810–7.
120. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403–11.
121. Barnes PJ, Celli BR. KOAH'ın Sistemik Belirtileri ve Komorbiditeleri. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
122. Dominizak MH, Warnick GR, Rifai N. *Handbook of Lipoprotein Testing.*1997;25-47.

123. Boot RG, Blommaart EF, Swart E, Ghauharali-van der Vlugt K, Bijl N, Moe C, Place A, Aerts JM. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J Biol Chem* 2001;276:6770–8.
124. Boot RG, Renkema GH, Strijland A, van Zonneveld AJ, Aerts JM. Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 1995;270:26252–6.
125. Funkhouser JD, Aronson NN Jr. Chitinase family GH18; evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family, *BMC Evol Biol* 2007;7:96-112.
126. Hollak CE, von Weely S, von Oes MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity, a novel hallmark of Gaucher disease, *J Clin Invest* 1994;93:1288-92.
127. Dijkstra BW, Boot RG, Aerts JM, Van Aalten DM. Structure of Human Chitotriosidase. *J Biol Chem* 2002;277:25537–44.
128. Michelakakis H, Dimitriou E, Labadaridis I. The expanding spectrum of disorders with elevated plasma chitotriosidase activity: An update. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 705-6.
129. Boot RG, van Achterberg TA, van Aken BE, Renkema GH, Jacobs MJ, Aerts JM, de Vries CJ. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 687–94.
130. Isman F, Hobert JA, Thompson JN, Natowicz MR. Plasma chitotriosidase in lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta* 2008; 387:165-7.
131. Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı 2*. Baskı 1993, İstanbul: İÜ. Basımevi ve Film Merkezi. 20-131.
132. Koller DY. Sampling methods. Urine/blood analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:31-3.

133. Champe PC, Harvey RA, Lippincott' s Illustrated Reviews. Biochemistry (2nd ed). 1994, Philadelphia: JB Lippincott Comp.
134. Javed S. Myeloperoxidase deficiency. Allergy And Immunology; Pediatrics eMedicine Specialties 2004.
135. Nauseef WM. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events: more than an antimicrobial system. Int J Hematol 2001;74:125-33.
136. Thermo Scientific, Brahms PCT, measuring principle <http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree= 4 0 0&key=kryptor2> 2013.
137. Miller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Lemppis J, Nusbauer C, Tamin M, Crain C. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community acquired pneumonia. BMC Infect Dis 2007;7:10-20.
138. Suzuki K, Ota H, Sasagawa S, Sakatani T, Fujikura T. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. Anal Biochem 1983;132:345-52.
139. Demirpençe E, Köksoy C, Kuzu A, Kılınç K. A spectrophotometric Assay for Tissue-Associated Myeloperoxidase Activity and its Application to Intestinal Ischemia-Reperfusion. Turk J Biol 2000;20:422-27.
140. Guo Y, He W, Boer AM, Wevers RA, de Bruijn AM, Groener JE, Hollak CE, Aerts JM, Galjaard H, van Diggelen OP. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. J Inherit Metab Dis 1995;18:717-22.
141. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.

142. Lash TL, Johansen MB, Christensen S, Baron JA, Rothman KJ, Hansen JG, Sorensen HT. Hospitalization rates and survival associated with COPD: a nation wide Danish cohort study. *Lung* 2011; 189: 27–35.
143. Atagöz K. KOAH olan hastaların yaşam kalitelerinin incelenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 1998.
144. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgaray E, Buist AS, Mannino DM. Global Burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur respir J* 2006; 28: 523-32.
145. National Heart, Lung and Blood Institute. 2004 NHLBI morbidity and mortality chartbook on cardiovascular lung and blood disease Bethesda, MD U.S. Department of the Health and Human Services, Public Health Service.
146. Ruiz M, Ewing S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M, Martinez JA. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:923-39.
147. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88: 296-307.
148. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, Butcher EC. DCs metabolize sunlight- induced vitamin D3 to ‘program’ T cell attraction to theepidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007;8:285-93.
149. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, Szabo A, Ritz E, Reichel H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 recept or expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* 1993;82:1300-7.
150. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179:1634-47.
151. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984;74:657-61.

152. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
153. Haroon M, Fitzgerald O. Vitamin D and its emerging role in immunopathology. *Clin Rheumatol* 2012;31:199-202.
154. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
155. Koli K, Keski-Oja J. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ* 2000;11:221-29.
156. Dobak J, Grzybowski J, Liu FT, Landon B, Dobke M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1994; 8: 18–24.
157. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.
158. Pasquali M, Mandanici G, Conte C, Muci ML, Mazzafferro S. Understanding the different functions of vitamin D. *G Ital Nefrol* 2009;46:53-7.
159. Muehleisen B, Bikle DD, Aguilera C, Burton DW, Sen GL, Deftos LJ, Gallo RL. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection. *Sci Transl Med* 2012;4:135-151.
160. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
161. Rosch JW, Sublett J, Gao G, Wang YD, Tuomanen EI. Calcium efflux is essential for bacterial survival in the eukaryotic host. *Mol Microbiol* 2008; 70:435-44.

162. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801-4.
163. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory tract infections in Indian children under 5 year. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-67.
164. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol* 2006;134:1129-40.
165. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994;40:58.
166. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, Decallonne B, Bouillon R, Decramer M, Janssens W. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:105–14.
167. Førli L, Halse J, Haug E, Bjørtuft Ø, Vatn M, Kofstad J, Boe J. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med* 2004; 256:56-62.
168. Riancho JA, Gonzalez Macias J, Del Arco C, Amado JA, Freijanes J, Anton MA. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42:962-6.
169. El-Radhi AS, Majeed M, Mansor N, Ibrahim M. High incidence of rickets in children with wheezy bronchitis in a developing country. *J R Soc Med* 1982; 75:884-7.
170. Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Low Levels of Vitamin D. 2012. *PLoS ONE* 7(6): e38934.
171. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res* 2011;12:31-40.

172. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin dand pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-98.
173. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructivepulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007;101:177-85.
174. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I, Coolen J, Mathieu C, Decramer M, Lambrechts D. Vitamin D Deficiency is Highly Prevalent in COPD and Correlates with Variants in the Vitamin D Binding Gene. *Thorax* 2010; 65:215-20.
175. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
176. Taes YE, Goemaere S, Huang G, Van Pottelbergh I, De Bacquer D, Verhasselt B, Van den Broeke C, Delanghe JR, Kaufman JM. Vitamin D binding protein, bone status and body composition in community-dwelling elderly men. *Bone* 2006;38:701-7.
177. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
178. Serk PA, Grosman F. The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2000;21:705-21.
179. Yetki Ö, Günen H. KOAH alevlenmelerinde fizyopatolojik değişikler. *Solunum Araştırmaları Derneği Solunum Dergisi* 2009;11:11-3.
180. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 50-9.
181. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jefferies DJ, Meade TW. Acute exacerbations of COPD are accompanied elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-5.

182. Bhow Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114-20.
183. Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007;101:1670-6.
184. Taşçı C, Balkan A, Karadurmuş N, İnal S, Kılıç S, Özkan M, Bilgiç H, Ekiz K. The importance of serum procalcitonin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Turk J Med Sci* 2008;38:139-44.
185. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000; 107:1511-9.
186. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
187. Zarka V, Valat C, Lemarie E, Boissinot E, Carre P, Besnard JC, Diot P. Serum procalcitonin and respiratory tract infections. *Rev Pneumol clin.*1999; 55:365-9.
188. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28,68-73.
189. Jereb M, Kotar T. *Wiener Klinische Wochenschrift*. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:170-4.
190. Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. The changes and clinical implications of serum procalcitonin in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhoungha Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2006;29: 444-7.

191. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003;21:939-43.
192. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:93- 100.
193. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol* 2004;16:42-7.
194. Thomas EL, Bozeman PM, Jefferson MM, King CC. Oxidation of bromide by the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. Formation of bromamines. *J Biol Chem* 1995;270:2906-13.
195. Barrette WC Jr, Hannum DM, Wheeler WD, Hurst JK. General mechanism for the bacterial toxicity of hypochlorous acid: abolition of ATP production. *Biochemistry*. 1989;28:9172-8.
196. Lehrer RI, Ganz T, Selsted ME, Babior BM, Curnutte JT. Neutrophils in host defense. *Ann Intern Med* 1988;109:127-42.
197. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1978;298:659-68.
198. Janoff A. Elastase and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:417-33.
199. Beatty K, Bieth J, Travis J. Kinetics of association of serin proteinases with native and oxidized α 1-proteinase inhibitor and α 1-antichymotrypsin. *J Biol Chem* 1980;255:3931-4.
200. Braun J, Dalhoff K, Schaaf B, Wood WG, Wießmann KJ. Characterization of protein - antiproteinase imbalance in bronchoalveolar lavage from patients with pneumonia. *Eur Respir J* 1994;7:127-33.
201. Matheson NR, Wong PS, Schyler M, Travis J. Interaction of human α 1-proteinase inhibitor with neutrophil myeloperoxidase. *Biochemistry* 1981;20:331-36.

202. Abul H, Abul A, Khan I, Mathew TC, Ayed A, Al-Athary E. Levels of IL-8 and myeloperoxidase in the lungs of pneumonia patients. *Mol Cell Biochem* 2001;217:107-112.
203. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JR, Hill AT. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013;68:39-47.
204. Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, Wood AM. The vitamin-D axis in the lung: a key role for vitamin-D-binding protein. *Thorax* 2010; 65:456 –62.
205. Wood AM, Bassford C, Webster D, Newby P, Rajesh P, Stockley RA, Thickett DR. Vitamin-d binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax* 2011;66:205-10.
206. Shah AB, DiMartino SJ, Trujillo G, Kew RR. Selective inhibition of the C5a chemotactic cofactor function of the vitamin-d binding protein by 1,25(OH)₂ vitamin-d₃. *Mol Immunol* 2006;43:1109-15.
207. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, Narita N. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest* 1997; 112:505-10.
208. Ricciardolo F, Caramori G, Ito K. Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1028-35.
209. van Beurden WJC, Smeenk FWJM, Harff GA, Dekhuijzen PNR. Markers of inflammation and oxidative stress during lower respiratory tract infections in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59:273-80.
210. Labadaridis I, Dimitriou E, Theodorakis M, Kafalidis G, Velegraki A, Michelakakis H. Chitotriosidase in neonates with fungal and bacterial infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:531-2.
211. Ariteda M, Cenarro A, Ganan A, Jerico I, Gonzalvo C, Casado JM, Vitoria I, Puzo J, Pocovi M, Civeira F. Serum chitotriosidase activity is increased in subjects with atherosclerosis disease. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 2003; 23:1645-52.

