

**TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI ALAN
ÇOCUK HASTALARDA S100A12 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**SİMGE ACUN
1138203151**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç.Dr. SAVAŞ GÜZEL
2016-TEKİRDAĞ**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ TANISI ALAN ÇOCUK
HASTALARDA S100A12 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

SİMGE ACUN

1138203151

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Savaş GÜZEL

Tez No: 2016/23

2016-TEKİRDAĞ

KABUL ve ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
Çerçevesinde Doç. Dr. Savaş GÜZEL danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

15/04/2016

Prof. Dr. Ahmet GÜREL

Namık Kemal Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Zeynep Banu GÜNGÖR

İstanbul Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Savaş GÜZEL

Namık Kemal Üniversitesi

Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Simge Acun'un "Toplum kökenli pnömoni tanısı alan çocuk hastalarda S100A12 düzeylerinin değerlendirilmesi" başlıklı tezi 15 Nisan 2016 tarihinde Cuma günü saat 10.30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Burhan TURGUT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet GÜREL'e, yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimi ile bana her konuda yardımcı olan, cesaretimi arttıran danışman hocam Doç. Dr. Savaş GÜZEL'e, tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteği sağlayan Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalından Yrd.Doç.Dr. Cem PAKETÇİ'ye ve eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, yardım ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar bana her türlü desteği gösteren sevgili eşime, aileme ve iş arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ve minneti bir borç bilirim.

ÖZET

Acun, S. Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı Alan Çocuk Hastalarda S100A12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2016.

Pnömoni, akciğerlerin enfeksiyon kaynaklı inflamasyon ve konsolidasyonu olarak tanımlanır. Çalışmamızda amacımız toplum kökenli pnömoni (TKP) tanısı alan çocuklarda yeni inflamasyon belirteçlerinden S100A12 düzeylerinin değerlendirilmesi ve genetik inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Çalışmaya 60 pnömoni hastası ve 28 sağlıklı kontrol alındı. Pnömoni'li hastalarda S100A12, C-Reaktif protein (CRP), beyaz küre sayısı (BKS) ve nötrofil düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,000$, $p=0,008$, $p=0,025$). Hastalık aktivitesi artmış ağır TKP'li hastalarda CRP ve S100A12 düzeyleri hafif-orta TKP'li hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,014$). TKP'li hasta grubuna uygulanan korelasyon analizinde S100A12 ile CRP düzeyleri ve BKS sayısı arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$). ROC (receiver operating characteristic) analizi sonucunda eğri altında kalan alan S100A12 ve CRP için anlamlı bulundu (0,713 - $p=0,003$, 0,846 - $p=0,000$). Sonuç olarak TKP'li hastalarda S100A12 düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve diğer inflamatuvar parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. S100A12'nin TKP hastalığının tanı ve takibinde iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Toplum Kökenli Pnömoni, S100A12, İnflamasyon, C-Reaktif Protein, Beyaz Küre Sayısı

ABSTRACT

Acun, S. Evaluation Of Serum S100A12 Levels İn Pediatric Community-Acquired Pneumonia, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Postgraduate Thesis, Tekirdağ, 2016.

Pneumonia is defined as inflammation due to infection and consolidation of the lungs. The aim of the study was to evaluate levels of a new inflammation marker S100A12 on children diagnosed with community acquired pneumonia (CAP) and to investigate relationship between traditional inflammation markers. 60 patients with Pneumonia and 28 healthy controls were included in this study. S100A12, C-Reactive protein (CRP), white blood cell (BKS) and neutrophil levels were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p=0,003$, $p=0,000$, $p=0,008$, $p=0,025$ respectively). In patients with TKP whose disease activity has increased , CRP and S100A12 counts are found significantly higher ($p=0,008$, $p=0,014$ respectively) than the patients in remission . In correlation analysis applied to patient group with TKP, there has been determined a positive relation with S100A12, and CRP and BKS ($p<0,05$, $p<0,05$ respectively). The ROC curve analysis of results to the area under for S100A12 0,713 and for CRP 0,846 ($p = 0,003$, $p = 0,000$) was found significantly above the acceptable values ($> 0,70$). As a result, a significant relation is found S100A12 levels between TKP disease activity and other inflammatory parameters. At the same time, it shows that S100A12 can be used as a good identifier in following up exercise treatment.

Key Words: Community-Acquired Pneumonia, S100A12, C-Reactive Protein, İnflammation, White Blood Cell Count

İÇİNDEKİLER

	Kabul ve Onay	İV
	Teşekkür	V
	Özet	Vi
	Abstract	Vii
	İçindekiler	Viii
	Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	X
	Şekiller ve Grafikler Dizini	Xii
	Tablolar Dizini	Xiii
1.	GİRİŞ-AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Pnömoni	3
2.1.1.	Tanım	3
2.1.2.	Sınıflama	3
2.2.	Toplum Kökenli Pnömoni	4
2.2.1.	Tanım	4
2.2.2.	Etiyoloji	4
2.2.3.	Epidemiyoloji	7
2.2.4.	Patogenez	8
2.2.4.1.	Solunum Sistemi Savunma Mekanizmaları	10
2.2.4.1.1.	Mekanik Engeller	10
2.2.4.1.2.	Fagositoz	11
2.2.4.1.3.	Özgül Olmayan Biyokimyasal Engeller	11
2.2.4.1.4.	Özgül (Kazanılmış Bağışıklık) Yanıt	11
2.2.4.1.5.	Hüresel Bağışıklık Yanıt	11
2.2.4.1.6.	Sıvısal Bağışıklık Yanıtı	12
2.2.5.	Risk Faktörleri	14
2.2.6.	TKP’de Etkili Olan Biyolojik Belirteçler	15
2.2.6.1.	C-Reaktif Protein	16
2.2.6.2.	Prokalsitonin	17
2.2.6.3.	Sitokinler	17
3.	S100 PROTEİNLERİ	18
3.1.	S100A12	19
3.1.1.	Yapısı	19
3.1.2.	Lokalizasyonu	20
3.1.3.	Reseptörleri	21
3.1.4.	Fonksiyonları ve İnflamasyondaki Roller	23
4.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.1.	Kullanılan Araç ve Gereçler	31
4.2.	Uygulanılan Yöntemler	32
4.2.1.	Ölçüm Metodlarının İncelenmesi	32
4.2.1.1.	S100A12 Ölçümü	32

4.2.1.2.	CRP Ölçümü	33
4.2.1.3.	Tam Kan Sayımı Ölçümü	33
4.3.	İstatistik Değerlendirme	33
5.	BULGULAR	34
6.	TARTIŞMA	46
7.	SONUÇ VE ÖNERİLER	54
8.	KAYNAKLAR	55
	EKLER	
	EK 1- ÖZGEÇMİŞ	76
	EK 2- ETİK KURUL ONAYI	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	İleri glikasyon son ürünü
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
BKS	Beyaz küre sayısı
BNP	B tipi natriüretik peptid
Ca	Kalsiyum
CALC-1	Kalsitonin-1
CRP	C-Reaktif protein
DAMP	Hasar ilişkili molekül örneği
ESH	Eritrosit sedimentasyon örneği
GPCR	G proteini kenetli reseptör
Hct	Hematokrit
Hb	Hemoglobin
Hib	Hemofilus influenza tip B
HMGB1	Yüksek motiliteli grup box proreini
ICAM-1	Hücreler arası adhezyon molekülü 1
IFN- γ	İnterferon gamma
IgA	İmmünoglobülin A
IgE	İmmünoglobülin E
IgG	İmmünoglobülin G
IL	İnterlökin
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LPS	Lipopolisakkarid
Mac-1	Makrofaj-1
MMP	Metalloproteinaz
NF- κ B	Nükleer faktör kappa-beta
PCT	Prokalsitonin
PAMP	Patojen ilişkili molekül örneği
PLT	Trombosit
RAGE	İleri glikasyon son ürün reseptörü
ROC	Receiver operating characteristic

RSV	Respiratuvar sinsityal virüs
TKP	Toplum kökenli pnömoni
TLR	Toll benzeri reseptör
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü 1
VSCM	Vasküler düz kas hücresi
Zn	Çinko

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 3.1: S100 protein ailesinin her bir üyesinin genel yapısı.....	18
Şekil 3.2: S100A12 dimerinin üç boyutlu görünümü.....	20
Şekil 3.3: S100A12'nin lenfositler, endotelial hücreler, nöronlar ve makrofajlar üzerinde etkili reseptörlerinin şematik gösterimi.....	22
Şekil 3.4: S100A12'ler inflamatuvar mekanizmaları sürdürür.....	27
Şekil 3.5: İnflamasyonun düzenlenmesi ve düzenlenmesinde S100A12'lerin ekstrasellüler potansiyel rolleri.....	28
Şekil 3.6: Enfeksiyon sırasında kabul edilen RAGE bağlanması.....	28
Şekil 5.1: Hasta ve kontrol gruplarına göre S100A12 düzeylerinin dağılımı.....	42
Şekil 5.2: Hastalık aktivitesine göre S100A12 düzeylerinin dağılımı.....	42
Şekil 5.3: TKP grubunda S100A12 ile CRP düzeyleri arasında korelasyon grafiği..	43
Şekil 5.4: TKP grubunda S100A12 ile BKS düzeyleri arasında korelasyon grafiği..	43
Şekil 5.5: Hasta grubu S100A12 değerleri ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyon.....	44
Şekil 5.6: CRP, S100A12, BKS, nötrofil, nötrofil/lenfosit değerlerine ait ROC eğrisi.....	45
Grafik 4.1: S100A12 kalibrasyon eğrisi.....	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: TKP’de risk faktörleri.....	14
Tablo 4.1: Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.....	31
Tablo 5.1: TKP’li çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistik değerlendirmesi.....	37
Tablo 5.2: TKP’li çocuk hastaların hastalık aktivitesine göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 5.3: Stepwise regresyon analizi ile iki faktör ve serum S100A12 düzey korelasyonu	39
Tablo 5.4: TKP’li çocuk hasta grubunda incelenen parametreler arasında korelasyon katsayıları	40
Tablo 5.5: Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları	41
Tablo 5.6: Biyobelirteçler ile risk gruplarının ROC analiz sonucu.....	45

GİRİŞ-AMAC

Pnömoni, öncelikli olarak alveoller olarak bilinen mikroskopik hava keselerini etkileyen akciğerin inflamatuvar durumudur. Çocukluk çağı pnömonilerinin en sık görülen nedenleri bakteriyel ve viral etkenlerdir (Mandell ve diğ. 2007). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre; 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan pnömoniler sorumludur. Yenidoğan döneminde görülen ölümlerin %10'undan sorumlu olan sepsis/pnömoni gibi nedenler de eklendiğinde, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %29'u ya da yaklaşık 3 milyonu pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir (Scott ve diğ. 2008). Alt solunum yolu enfeksiyonları içinde yer alan TKP, enfeksiyon hastalıklarına bağlı hastaneye yatışı gerektiren ve ölüm nedenleri arasında ön sıralarda gelmektedir (Azap, 2008). Bildirimi zorunlu bir hastalık olmaması nedeniyle insidansı konusunda kesin veriler bulunmamakla birlikte, ülkemizde Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı ve Başkent Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen ulusal hastalık yükü ve maliyet etkinlik projesi sonuçlarını açıklayan raporda; hekim tanıli ilk 20 akut ve kronik hastalık arasında pnömoniler %1.15 görülme sıklığı ile 15.sırada yer almıştır (Bülbül, 2014).

TKP'nin tanısında fizik muayene, göğüs radyografisi, mikroskopik inceleme, kültür, seroloji gibi geleneksel yöntemler kullanılır. Ancak, TKP'lilerde klinik ve radyolojik bulgular etiyolojik etkenin belirlenmesinde güvenilir yöntemler değildir. Enfeksiyon varlığı ile ilişkili genel testlerden beyaz küre sayısı (BKS), nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) yaygın olarak kullanılan belirteçlerdir (Kocabaş ve diğ. 2009). Ancak şu ana kadar bu biyobelirteçlerin etkinliği tek başına yeterli olmadığından yeni biyobelirteç arayışları devam etmektedir.

İnflamasyon belirteci olarak S100 ailesinin birçok üyesi bu amaçla kullanılmıştır ve S100A12 bu grubun son üyelerinden biridir (van de Loght ve Day, 2013). İnsanlardaki S100A12'nin neredeyse tamamının nötrofil granülositlerinde bulunduğu bildirilmiştir (Goyette ve Geczy, 2011). Sağlıklı bireylerin, dalak ve akciğer gibi doku ve organlarındaki nötrofil ve monositler/makrofajlarda S100A12'nin sentezinin yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir. S100A12; İleri

glikasyon son ürün reseptörü (RAGE) başta olmak üzere N-glikanlar, G protein kenetli reseptör (GPCR), Toll benzeri reseptör (TLR-4) ve çöpçü reseptörlerine bağlanarak interlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β , Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuarda görevli birçok sitokin salgılanmasına neden olur (Hoffman ve diğ. 1999, Yang ve diğ. 2007). Aynı zamanda vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi hücre adhezyon moleküllerinin sentezine yol açarak monosit ve mast hücrelerinin aktivasyonunu ve adhezyonu uyarır (Yang ve diğ. 2001). Bu etkileri ile inflamasyonun düzenlenmesinde rol alan önemli bir mediatör olduğu anlaşılmaktadır. S100A12 artrit, astım, kistik fibroz, kronik inflamatuvar ve bağırsak hastalıkları dahil olmak üzere insanlarda birçok inflamatuvar hastalık için önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Day ve diğ. 2013).

Literatürde, TKP'li çocuklarda S100A12 düzeylerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yalnızca Fei ve ark. bakteriyel pnömonili erişkinlerde S100A12 düzeylerini incelemiştir (Fei ve diğ. 2015). İnflamasyonla seyreden hastalıklardaki sonuçlar dikkate alındığında TKP tanı ve izlenmesinde bir biyobelirteç olmaya aday olduğunu düşündürmektedir. Amacımız TKP tanısı alan çocuklarda S100A12 düzeylerinin değerlendirilmesi, rutin inflamasyon belirteçleri ile ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PNÖMONİ

2.1.1.TANIM

Pnömoni; solunum, damlacık ya da enfeksiyon aracılığıyla alveollere ulaşan mikroorganizmaların burada birikmesine bağlı olarak ve kan damarlarından gelen serumun bu bölgede yoğunlaşması sonucu meydana gelen bir alt solunum yolu hastalığıdır. Normalde akciğer dokusu mikroorganizma barındırmayan steril alan içerir ve akciğer savunma sistemi aracılığıyla korunur. Damlacık ve kan yoluyla alveollere ulaşan ve konak defansını aşan virülan mikroorganizmalarla enfekte olur ve sonuç olarak pnömoni gelişir (Acar ve Oral 2007).

Pnömoni akciğerin birkaç lobunda görülebildiği gibi loblar arası (interstisyel) bölgede de görülebilir (Acar ve Oral 2007). Kısacası pnömoni, alt solunum yollarının akut inflamasyonudur (Reynolds ve diğ. 2010). Bu inflamasyon inhalasyon ile organik tozların vücuda alınması sonrasında meydana gelebilen aşırı hassasiyet reaksiyonlarına bağlı olarak oluşabildiği gibi fiziksel, kimyasal ve ilaçlara bağlı olarak da gözlenebiliyor. Fakat genellikle virüs, mantar, bakteri ve parazit gibi mikroorganizmalar inflamasyona neden olmaktadır (Özlü ve diğ. 2010). Bu inflamasyon hassas olduğu etkenlere yanıt olarak alveol ve interstisyumda gelişir (Mcintosh ve Harper 2003).

2.1.2.SINIFLAMA

Pnömonilerde anatomik, etiyolojik, klinik, etkenin olduğu yer ve immün duruma göre dört farklı başlık altında sınıflama yapılabilir (Barlett ve diğ. 1998).

1. Anatomik sınıflama

a- Lober pnömoni: Akciğerin bütün bir lobunda görülür ve tipik bakteriyel ajanlar neden olur.

b- Lobüler pnömoni (bronkopnömoni): Mikroorganizmalar yer yer gruplar halindedir ve bronşları da tutmuşlardır. Genelde çocuk ve yaşlılarda görülür.

c-İnterstisyel pnömoniler: Alveollar arasındaki interstisyel bağ dokusuna tutulumudur (Topçuoğlu ve diğ. 2002).

2. Etiyolojik sınıflama

- a- Bakteriyel pnömoni
- b- Viral pnömoni
- c- Fungal pnömoni
- d- Paraziter pnömoni

3.Klinik Sınıflama

- a- Tipik pnömoni
- b- Atipik pnömoni

4. Oluş yeri ve immün duruma göre sınıflama

- a- Toplum kökenli pnömoni
- b- Hastanede gelişen pnömoni
- c- Bağışıklığı baskılanmış hastada gelişen pnömoni (Barlett ve diğ. 1998).

2.2.TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ

2.2.1.TANIM

TKP, önceden sağlıklı olan ve hastalığa ilişkin şikayetlerin başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan kişilerde, toplumda günlük hayatta oluşan pnömonidir (Klein 2009). TKP'ler, tüm sağlık kurumlarında hizmet veren hekimlerin sıklıkla karşılaştıkları sağlık sorunudur. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hala dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Topçuoğlu ve diğ. 2002). Akciger grafisinde infiltrasyon bulgusunu veya oskültasyon bulgularını içerir (Biberoğlu 2001).

TKP'lerde hastalığın oluşma süresi etkene göre değişmektedir. Bu süre bakteriyel pnömonilerde 36-72 saat iken, viral pnömonilerde 4-7 gün (Topçuoğlu ve diğ. 2002).

2.2.2. ETİYOLOJİ

TKP olgularının büyük bir kısmında etkenin kaynağı saptanamamaktadır (Swartz 1998) ve bunların büyük kesiminde tipik-atipik bakterilerin neden olduğu belirtilmektedir (Lieberman ve Porath 1996). TKP vakalarında, tanı sonrasında ilk

dört-sekiz saatte tedaviye başlanması ölüm oranını azaltmaktadır (Tang ve Macfarlane 1993). Ampirik tedaviyi planlamada ise etiyolojik ajanın doğru tahmini önem kazanmaktadır. Bunun için yerel etiyolojik verilerin bilinmesine ihtiyaç vardır (Michelow 2004).

Pnömonilerde etkili olan patojenlerin, toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişmesi, kesin ve doğru bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini zorunlu kılar. Çocuklarda, özellikle de alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etkili olan patojenlerin açıklanabilmesi oldukça güçtür (Michelow 2004).

Enfekte olmuş akciğer dokusundan direkt kültür alımı, tanı konusunda çok önemli bir standart olmasıyla birlikte örneklerin elde edilebilmesi cerrahi müdahaleyi gerektirir. Bu nedenle çoğunlukla nazofarengeal kültür, seroloji ve kan kültürü gibi dolaylı tanı yöntemlerine başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyon kaynaklı etkenleri açıklamada ve gerçek yaygınlık oranını ortaya koymada yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85'inde nedensel etkenler tespit edilebilmektedir (Michelow 2004). Ülkemizde yapılan ve TKP vakalarını içeren çalışmalara bakıldığında, etiyolojik ajan tespit oranları %21-62,8 arasında değişmekle birlikte (Özlu ve diğ. 2007) en sık izole edilen üç etken; *Streptococcus pneumoniae* (%23,4), *Mycoplasma pneumoniae* (%21,9) ve *Respiratuar sinsityal virus* (RSV) (%16) olmuştur (Bohte ve diğ. 1995).

Hastanede yatmadan tedavi alan TKP vakalarının yaklaşık %30'una virüslerin, %45'e atipik pnömoni etkenleri ve %25'ine diğer bakterilerin neden olduğu düşünülmektedir. Hastanede tedavi alan TKP hastalarının %60 kadarında hastalık yapıcı etkenin bakteriler olduğu tespit edilmiştir (Kaupainen ve diğ. 1995). TKP'li çocuklarda ise %20-45' inden viral etkenler sorumludur (Mcintosh ve Harper 2003).

Dört aydan büyük bebeklerde ve altı yaşından küçük çocuklarda, viral etkenler arasında, RSV en sık (%15-20) tespit edilen pnömoni faktörüdür (Mcintosh 2002).

Avrupa, ABD, Latin Amerika, Asya-Pasifik bölgesinde ve başka yerlerdeki çalışmalar kanıtlamaktadır ki pnömokok kalıcı biçimde belgelendirilmiş en baskın patojendir (Steel ve diğ. 2013). İlginç bir şekilde iyi tasvir edilmiş olmasına rağmen

pnömokok enfeksiyonları çoğunlukla mevsimsel ve yaygın grip enfeksiyonları ile karıştırılmaktadır (Rice ve diğ. 2012). Son zamanlarda pnömokokun hastalarda yaygın bakteriyel ko-enfeksiyon ile influenza (grip) A H1N1 enfeksiyonunun TKP ile hastanelerde herkes tarafından bilindiği belgelendirilmiştir (Cill'oniz ve diğ. 2012).

Pnömokok sonrası, en sık rastlanan patojenler sözde atipik patojenlerdir. Fakat daha küçük sayılarda çeşitli diğer solunum yolu virüsleri de kayıt edilmiştir (Herrero ve Olivas 2012). Daha az yaygın ek patojenlerde tespit edilmiştir, özellikle de solunum yolu ile ilgili komorbid hastalığı olan olgularda (Huijskens ve diğ. 2013).

Bakterilere; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Mycobacterium tuberculosis* sayılabilir.

Streptococcus pneumoniae doğumdan sonraki ilk ayı kapsayan dönemden sonra tüm çocukluk yaş grubunda TKP'nin en sık görülen bakteriyel nedenidir. (Mcintosh ve Harper 2003). *Streptococcus pneumoniae*, bakteriyel kaynaklı pnömoninin önemli bir sebebi olup mikrobiyolojik tanı konulmuş TKP'lerdeki prevalans oranı %12-60 arasında değişmektedir, hastayı hastaneye yatırmayı gerektiren olguların %30-70 nedenidir (Madeddu ve diğ. 2010).

Hemofilus influenza tip B (Hib) ve *Moraxella catarrhalis* çoğunlukla beş yaş altı çocuklarda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan kişilerde görülen diğer bakteriyel pnömoni faktörleridir. %25-80 oranında kültürde çoğalabilir ve TKP etkeni olarak %8 oranında görülür. Endüstrinin gelişmiş olduğu ülkelerde, ülke düzeyinde uygulanan Hib aşılamasından sonra, Hib'in sebep olduğu pnömoninin görülme sıklığı önemli derecede azalma olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda Hib hala önemli pnömoni faktörleri arasındadır. *Haemophilus influenza* diğer mikroorganizmalarla, özellikle *Streptococcus pneumoniae* (%21) ile eş zamanlı olarak ortak enfeksiyon oluşturabilir (Mcintosh ve Harper 2003, de Roux ve diğ. 2006).

Staphylococcus aureus TKP' de %2-5 oranında etkilidir. Kişinin cilt ile burun mukozasında kolonileşebilir ve gribal enfeksiyonu sonrası gelişen TKP'de sık sık karşımıza çıkmaktadır (Barlett ve diğ. 2000). *Staphylococcus aureus* genellikle

bebeklerde (<1 yaş) pnömoninin önemli bir faktörü iken, yaşça büyük çocuklarda özellikle de grip enfeksiyonundan sonra hastalığa neden olmaktadır (Mcintosh 2002).

Moraxella catarrhalis üst solunum yollarında zarar vermeyen mikroorganizma olarak bulunur ve erişkinlerde nadiren alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur (Murphy 1998).

Mycobacterium tuberculosis ise özellikle tüberküloz enfeksiyon oranının yüksek olduğu ülkelerde, riskli gruplarda TKP'ye sebep olan özel pnömoni faktörüdür (Mcintosh ve Harper 2003).

Atipik bakterilere; *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *C.trachomatis* sayılabilir.

M.pneumoniae ve *C.pneumoniae* sırasıyla %10-30 ve %20-30 oranında bildirilen diğer faktörlerdir (Bohte ve diğ. 1995). Kişilerde akciğer dışı komplikasyonlardan olan menenjit, ensefalit, hemolitik anemi, renal bozukluk, myokardit oluşabilir ve hem kapalı hem de kalabalık ortamlarda hastalık görülme sıklığı artar (Arseven 2001, Çilli 2011).

Virüslere; *İnfluenza A virüs*, *İnfluenza B virüs*, *RSV*, *Adenovirüs*, *Rhinovirüs*, *İnsan metapneumo Virüs (HMPV)*, *Avian influenza H5N1*, *SARS corona Virüs (SARS-CoV)*, *Boca Virüs*, *Kızamık virüsü*, *Herpes simpleks virüsü (HSV)* ve *Sitomegalo virüs (CMV)* sayılabilir. Küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenler görülürken, büyük çocuklarda bakteriyel faktörler öne çıkmaktadır (Mandell ve diğ. 2007).

2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Sağlık ocaklarına başvurun kişiler tarafından ifade edilen hastalık nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, olguların %2,8'inin alt solunum yolu, %22,9'unun da üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvurduğu tespit edilmiştir (Özlü ve diğ. 2002).

TKP'nin önemli bir halk sağlığı sorunu olmasının nedenleri; çok sık görülmesi, tanı ve tedavide gecikme olması halinde ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmesi ve ekonomik yükünün ağır olmasıdır. TKP'ler, tüm dünyada hekim başvurularının, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur (Niederman 1998). Yaşlılarda daha sık görülmekle birlikte,

Finlandiya’ da her 1000 kişide yıllık görülme sıklığı, 16–59 yaş grubunda 6, 60–74 yaş grubunda 20, 75 ve üstü yaş grubunda ise 34 olarak bildirilmiştir (Jokinen ve diğ. 1993). TKP bildiri zorunlu bir hastalık olmadığından net sayı kesin olarak bilinmemekle birlikte 5–6 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (Lim ve diğ. 2003). Aynı zamanda mevsimsel özelliklere bakıldığında genellikle kış aylarında daha sık görüldüğü bilinmektedir (Woodhead ve diğ. 2011).

Pnömoni, İngiltere ve ABD’de ölüm sebepleri arasında 6.sırayı, enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ise birinci sırayı almaktadır (Niederman ve diğ. 1998). Mortalite özellikle yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda %40’ a ulaşmaktadır (Mandell ve diğ. 2007). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda pnömoni ölüm oranının, hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak %1 ile %60 arasında değiştiği gösterilmiştir (Özlu ve diğ. 2007). Pnömoni, küresel bir çocuk sağlığı sorunu olup Kuzey Amerika ve Avrupa’da 5 yaş altı çocuklarda, yıllık pnömoni görülme sıklığı %3,4 - 4 iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde 10 kat daha fazladır (Kocabaş ve diğ. 2009).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2005 yılı raporuna göre, yenidoğan döneminde görülen ölümlerin %10’undan sorumlu olan sepsis/pnömoni gibi nedenler de eklenecek olursa, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %29’u (yaklaşık 3 milyon) pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir (Lutfiyya ve diğ. 2006). İnsanlar, bakteriyel ve viral faktörler için tek kaynaktır. Birçok olguda bulaşma, kaynak ile en yakın temas sonucu, bulaşmış damlacıkların solunması yoluyla gerçekleşir. Kontamine (bulaşmış olan) yüzeylerle doğrudan temas, viral faktörlerle, özellikle de RSV’nin bulaşmasında çok önemlidir (Arseven 2004).

2.2.4.PATOGENEZ

Kronik olmayan akciğer enfeksiyon gelişimi konak savunmasında bir problem olduğunu gösterir. Enfeksiyon durumunda bozulan dengenin tekrar oluşturulması için konakta birçok fizyolojik değişimin gerçekleşmesi gerekir. Bu sistemik değişikliklere, genel olarak bakıldığında akut faz reaksiyonu olarak bilinir ve bu akut faz reaksiyonları metabolik, endokrinolojik ve immünolojik olayları kapsar. Akut faz reaksiyonlarının başlamasında enfeksiyon faktörü veya ürünlerinin uyarısıyla aktif hale gelen makrofajlar ve salgıladıkları sitokinler (TNF, IL-1,IL-6)

görevlidir (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993). Akciğer savunma mekanizması anatomik ve mekanik bariyerler, bağışıklık salgısı, hücresel bağışıklık ve fagositer faaliyetleri içermektedir (Küçükusta 2001).

Enfeksiyon yapan ajanların alt solunum yollarına ulaşabilmesi için dört farklı seçenek mümkündür (Donowitz ve Mandell 2005).

1- Orofaringeal sekresyonların aspirasyonu

2- Enfekte aerosollerin inhalasyonu

3- Hematojen yol

4- Direkt yayılım

En önde gelen orofaringeal sekresyonların aspirasyonudur. Kolonileşme, potansiyel hastalık yapıcı etkenlerin aspirasyonla alt solunum yollarına ulaştığında gerçekleştirdiği ilk adımdır. İkinci adım ise enfeksiyon sürecinde bakterinin önce solunum yolu epiteline tutunması, sonra ise sıkı olarak adhezyonu ve o bölgedeki doğal veya özgül savunma etkenlerinden kurtulmasıdır. Bütün bu adımların olabilmesi, mikroorganizmanın uygun hastalık yapma yeteneğini taşımasıyla mümkündür. Solunum sisteminde hastalık yapıcıların çoğu, konak savunmasını bozarlar ve kolonileşmeyi kolaylaştıracak adhezyon moleküllerini içerirler. Bu adhezyon molekülleri pilus, ekzotoksinler ve salgısal immünoglobülin A (IgA)'nın bütünlüğünü bozan proteazlar taşımaktadır. Bunun yanı sıra konağın bağışıklık tepkilerinde veya mekanik savunma etkenlerinde bulunan bir kusur, mikroorganizma kolonileşmesini ve bunların akciğerlere ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Hastalığın etkisi olarak, normal üst solunum yollarında yer alan flora bakterilerinin ağız ve üst solunum yollarına adhezyonunu sağlayan fibronektin düzeylerinde azalma ve diğer lektinin doğasındaki moleküllerin ekspresyonu, potansiyel hastalık yapıcı mikroorganizmaların burada kolonileşmesini sağlamaktadır. Özellikle yatan hastalarda bu işleyişin gram-negatif basillere bağlı pnömoni gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir (Tosun 2000).

Hematojen yol ile yayılım, genellikle ekstrapulmoner bir enfeksiyon yoğunluğu ile ilişkilidir. Enfeksiyondan sorumlu ajan serbest halde kanda bulunabilir

(sepsis) veya pıhtıya neden olabilir (septik emboli). Organizma lopçuk içinde alveoler kapillerler, arterioller ve venüllerle akciğere ulaşarak tesadüfi dağılır (Kuhlman ve diğ. 1990).

Göğüs duvarı, mediasten veya diyaframdan enfeksiyonun doğrudan yayılımı göğüs duvarında kontamine yara, karın bölgesinde apse ya da yemek borusunda yırtılmış sekonder mediastinal apse gibi odaklardan yayılımla olur. Bu hadiselerde akciğere ait hastalık genellikle akciğer dışı enfeksiyon odağı ile ilişkili bir alana lokalizedir ve çoğunlukla apse formuna dönüşür (O'Brien ve Ettinger 1995).

2.2.4.1. Solunum Sistemi Savunma Mekanizmaları

Akciğeri potansiyel hastalık yapıcı etkenlerden korumada doğal bağışıklık, hücresel ve kimyasal faktörler ile kazanılmış bağışıklık cevapları iş birliği içindedir. Bunlardan herhangi birinde bir kusur oluşması, solunum yolu enfeksiyonlarına yönelimi arttırmaktadır (Donowitz ve Mandell 2005).

2.2.4.1.1 Mekanik engeller

Solunum sistemi doğal savunma sistemleri arasında bulunan bir dizi fiziksel engeli içerir.

a- Filtrasyon: Filtrasyon üst solunum yollarından başlar ve 10 µm'den büyük partiküller, nazal kıllar tarafından tutulur. 5-10 µm büyüklüğündeki partiküllerin çökmesi, solunum sisteminin dallanan yapısı sayesinde ayırım bölgelerinde gerçekleşir.

b- Bronkopulmoner sistemin anatomik özellikleri (sık dallanma, dallanma sonrası bronşların yönünde değişim)

c- Solunum yolu epitel hücrelerinin devamlı olarak yenilenmesi

d- Epitel yüzeyinde tükürük ve mukus akışı: Hava yollarını kaplayan mukus, içerdiği IgA ve müsin denilen kompleks glikoproteinler sayesinde bakterilerin epitel yüzeyine ulaşmadan tutulmasını sağlar.

e- Üst solunum yollarının kalıcı florası

f- Mukosilyer aktivite ve öksürük refleksi (Young ve Ridley 1999).

2.2.4.1.2.Fagositoz

Mekanik engellerden geçip gaz değişim yüzeylerine gelen, enfeksiyon yapan ajanların ilk karşılaştığı savunma hücresi alveoler makrofajdır (Young ve diğ. 1997). Bu hücreler fagositoz ile mikrobisidal faaliyet göstermekle birlikte, sitokin üretebilme ve antijeni işlemeyi geçirip T-lenfositlerine sunabilme özelliklerinden dolayı yangı ve özgül bağışıklık cevaplarının gelişiminde de rol almaktadırlar (Zychinsky ve diğ. 1994).

2.2.4.1.3 Özgül Olmayan Biyokimyasal Engeller

Üst ve alt solunum yollarında yer alan hücreler, doğrudan mikrobisidal etki gösteren ya da hastalık yapıcıların fagositlerce yok edilmesini kolaylaştıran bir dizi antimikrobiyal madde oluşturarak akciğerlerin sterilliğinin korunmasına katkı sağlar. Bu maddeler, lizozim, kompleman, fibronektin, transferrin, laktoferrin, defensinler, katelisinler, sürfaktan proteinleri, IgA ve İmmünoglobülin G (IgG) sayılabilir (Roitt ve diğ. 1998).

2.2.4.1.4 Özgül (Kazanılmış) Bağışık Yanıtlar

Doğal savunma sistemlerini geçmeyi başaran bir hastalık yapıcı etkene karşı hümoral ve yerel hücrel cevapların oluşması akciğere ait savunmanın son adımını oluşturmaktadır. Kazanılmış bağışıklık yanıtlar, alveoler makrofajların ve bronş epiteli ile akciğer parankiminde bulunan dendritik hücrelerin lenf düğümlerine göç ederek mikroorganizma antijenlerini CD4+ (yardımcı) T-lenfositlerine vermesiyle başlamaktadır. Bundan sonra, yardımcı T-lenfositleri meydana getirdikleri sitokinlerle yine lenf düğümünde bulunan B-lenfositlerinden antikor oluşumunu uyarabildikleri gibi, CD8+ (sitotoksik) T-lenfositlerini veya diğer reaksiyon gösteren hücreleri uyararak hücrel bağışıklık cevaplarını başlatabilir (Roitt ve diğ. 1998).

2.2.4.1.5 Hücrel Bağışıklık Yanıtı

a- Geç tip aşırı duyarlılık: Hücre içine yerleşme eğilimindeki mikrobakteriler, *L.pneumophila* ve *Listeria monocytogenes* gibi mikroorganizmalara karşı oluşan

yanıttır. Temel hücreleri ise, interferon gamma (IFN- γ) salgılayan T yardımcı hücre 1 lenfositlerince uyarılmış makrofajlardır (Russel 1995).

b- Sitotoksik: Sitotoksik T-lenfositlerin enfekte hücreye son vermesiyle gitmektedir. Özellikle de viral enfeksiyonlara karşı savunmada ki temel yanıttır (Clemens 1996).

2.2.4.1.6 Sıvısal Bağışıklık Yanıtı

Antijene karşı özgül antikor oluşumu ile başlar ve antikor aracılı yanıtları kapsar. Bu yanıtta B-lenfositleri görevlidir ve bunlar solunum yolu salgılarında bulunan IgA, IgG ve İmmünoglobülin E (IgE)'nin salınımından sorumludur. Burun, orofarenks ve taşıyıcı hava yollarında salgısal IgA çoğunluktadır ve virüs nötralizasyonu, bakterilerin epitele tutunmasının engellenmesi gibi görevleri bulunmaktadır. Alveol boşluğunda ise hakim izotip IgG'dir ve özellikle opsonin denilen maddelerle bağlanmayı sağlamaktadır (Roitt ve diğ. 1998).

Akut akciğer hasarının doğrudan nedeni olmasına ek olarak solunum yolu epiteli ve endotel üzerindeki, pnömolizin ve onun tamamlayıcı aktivite faaliyeti yoluyla nötrofiller ve makrofajlar ile gözenek oluşturucu etkileşimler, sitotoksik etkilerin sonucudur (Witzenrath ve diğ. 2006). Ayrıca hücre dışı kalsiyum (Ca^{+2})'un hücrelerin içine hareketinin desteklenmesi yoluyla prostaglandin E2, lökotrien B4, granül proteazlar reaktif oksijen türleriyle (ROS) serbest halde reaksiyona girebilir (McNeela ve diğ. 2010). Sonuç olarak Ca^{+2} 'nin hücreler içine girişi, çeşitli hücre içi sinyal kaskadlarının aktive edilmesi ile olur. Bunlar p38 ve aktif mitojen protein kinazlar, aktif transforme edici büyüme faktörü- β kinaz 1-mitogen-protein kinaz 3/6- β 38 α/β , Ca^{+2} -kalsinörin, nükleer faktör kappa-beta (NF- κ B) ve aktivatör protein 1'i içerir (Steel ve diğ. 2013). IL-8 ve TNF her ikisi de solunum yollarının içerisine nötrofil girişini teşvik eder (Steel ve diğ. 2013) ve aynı zamanda bu durum TNF ile IL-8'in artmış üretimini bir sonucudur (Cockeran ve diğ. 2002). Pnömolizin'in, bahsedilen pnömokokun yayılmasına yardımcı epitelyum/endotel hasarını destekleyici toksinlerin doğrudan olmayan proinflamatuvar faaliyetleri ile uyum içinde davranan doğrudan sitolitik eylemleri mevcuttur (Steel ve diğ. 2013).

Akciğer önemli bir bakteriyal ağırlığa maruz kaldığında, birincil savunmaların etkisi kırılır. Mukosilyar aracılığın bozulmasına yol açar iken, istila

edici bakterit endotoksin, pnömölizin ve IgA proteazları serbest bırakır. Bunun bir sonucu olarak, bakteri endotelyuma yapışabilmektedir. Akciğerin mekanik savunmaları alveolar alandaki mikrobik saldırılara engel olmaya gücü yetmediği zaman, doğal bağışıklık sistemi devreye girer. Sitokinler pro ve antiinflamatuvar proteinler halinde ayrılabilir özelliktedir (Kelso, 2000). En önemli proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF- α 'dır. Sitokin cevabı oldukça kısa başlar fakat TNF- α seviyesinin aşırı yükselmesini IL-1 β ve IL-6'deki artış takip eder. Daha sonra bir anti inflamatuvar sitokin olan IL-10 indüklenir ve makrofaj ile nötrofil üretimi inhibe edilir. Kontrolsüz inflamasyonun önlenmesinde anti-inflamatuvar yanıtın başlangıcı IL-10 salınımıdır (Schaaf ve diğ. 2003). Deneysel çerçevede, sitokin üretiminin kinetikleri endotokseミア'nın uyarılması ile hemen hemen benzer düzenlenmişlerdir (Takashima ve diğ. 1997, Van der Poll ve diğ. 1997).

Toll benzeri reseptörler (TLR), patojen ilişkili molekül örneği (PAMP) olarak tanınan patojenler aracılığı ile açıkça ortak kullanılmış özel molekül örnekleridir ve mikroorganizmaların daha uzun yaşayabilmeleri için asıl gerekli olan asıl şeydir. PAMP tanınması sonrası, yerleşik halde bulunan fagositler mikroorganizmaları bertaraf ederler. Mikroorganizmaların büyük çaptaki işgali esnasında, enfekte olmuş akciğere fagositlerde ek güçlendirme işlemi gerekebilir. Fazladan monosit ve makrofajları çekmede sitokinler ve kemokinlerin sentez ve salgısına yol açan bu durum NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olunur.

Sitokinler ve kemokinlere ek olarak, ayrıca doğal bağışıklık sisteminin diğer tamamlayıcıları da inflamatuvar yanıt sırasında aktif hale getirilirler. Mannoza-bağlayıcı lektin ve fikolin kompleman sistemin tamamlayıcılarıdır (Walport, 2001 a, Walport, 2001 b). Bu lektinler Mannoza artıklarına ve N-asetilatlı karbonhidratlar (fikolin)'a tutunduğundan çok sayıdaki mikroorganizma hücre yüzeyi üzerindeki anlatımına geniş yer verilmiştir. Tutunmadan sonra, mikrobun hücre çözülmesi ile sonuçlanabilen kompleman membran saldırısı kompleksi oluşur (Meijvis ve diğ. 2012). Spesifik olmayan doğal bağışıklık yanıtının aktivasyonunu takiben, makrofajlar ve dendritik hücreler, T lenfositleri ve B lenfositlerinin aktivasyonunu içeren kazanılmış bağışıklık sisteminin herhangi bir yanıtını başlatabilir. Sonuçta, bu mekanizmalar ROS ve inflamasyonun artışı ile sonuçlanan bakteriyel fagositoz ile sonuçlanır (Meijvis ve diğ. 2012).

2.2.5. Risk Faktörleri

Aşağıdaki listede gösterildiği gibi, tüm dünyadaki nüfusta TKP için risk faktörleri hatırı sayılır bir sayıda vardır ve bu risk faktörlerinin çoğu konak immün savunma etkinliğinin bozulması ile ilişkilidir. Bu risk faktörlerinin çoğu da büyük bir mortalite riski ile ilişkilidir (Steel ve diğ. 2013). Bebeklik ve çocukluk döneminde pnömoniye en sık neden olan etken RSV'dir. Özellikle prematüre bebeklerde, kronik akciğer ve kalp hastalığı, virüsün alt solunum yolları enfeksiyonlarını oluşturmasında risk yaratabilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 : TKP'de risk faktörleri. Pickering (2003)'nden alınmıştır.

Risk Faktörleri	Özellikleri
Cinsiyet	Erkek bebeklerin hava yolları kız bebeklerinkine göre daha dardır.
Anne sütü	Anne sütü bebeğin immün sistem matürasyonunu geliştirmektedir.
Sigaraya maruz kalma	Annenin sigara içmesi bebeğin alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmesinde önemli risk faktörüdür.
Düşük sosyoekonomik düzey	Kötü yaşam koşulları olan ailelerin bebek ve çocuklarında daha erken yaşta görülmektedir.
Kalabalık ortam ve evde büyük kardeş olması	Çocukların üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerinde önemli bir etkidir.
Prematüre ve düşük doğum ağırlığı	Erken dönemde ortaya çıkan hışıltı için risk faktörüdür.
Kardiyopulmoner hastalıklar	Kronik akciğer ve kalp hastalıkları enfeksiyonlara hazırlayıcı olması açısından önemlidirler.
İmmün yetmezlik	Ciddi kombine immün yetmezlikli çocuklarda bu enfeksiyona bağlı ölümcül sonuçlar bildirilmiştir.
Isınma şekli	Sobalı evlerde yaşayan çocuklarda pnömoni kliniği gelişme riski daha fazladır.
Genetik	Atopi virüsün tetiklediği hışıltının gelişmesinde hazırlayıcı bir rol oynayabilir.

Pnömonokok enfeksiyonları ile ilişkili diğer risk faktörleri (örneğin miyeloma), hipogammaglobulinemi (örneğin IgG2 eksikliği gibi), cerrahi veya işlevsel aspleni (örneğin orak hücre içi hastalıklar), ilaç kullanımı (örneğin solunum kortikosteroidleri) sayılabilir (Steel ve diğ. 2013).

Daha yakın bir zamanda, TKP için bir risk faktörü olarak görünen solunan ilaçlara (özellikle inhalasyon kortikosteroidler) ilgi artmıştır. Hastalık puanlarının şiddeti ile görünen eş değer değer tahmini sonucunda HIV bulaşmamış bireylerle de karşılaştırılır. Fakat TKP'li bakteremik pnömokoklu olgular yaş ve hastalık şiddetine göre tabakalandırıldıkları zaman, HIV ile enfekte olmuş kişilerdeki CD4 hücre sayımı düştükçe artan bir eğilim ile daha yüksek ve kayda değer mortaliteye sahip oldukları bulunmuştur (Feldman ve Anderson 2013). Bazı araştırmacılar, enfekte hastalarla hastanedeki TKP'lilerin hem CD4 hücre sayımı hem de hastalığın şiddetine dayalı gerekliliğini önermişlerdir (Madeddu ve diğ. 2010).

2.2.6.TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİDE ETKİLİ OLAN BİYOLOJİK BELİRTEÇLER

Stres, travma, inflamasyon, malignite gibi farklı uyaranlar sonucu salınan IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α gibi çeşitli mediatörlere yanıt olarak kanda akut faz proteinlerinin düzeyi artar (Vazquez ve diğ. 2003). Bu akut faz proteinleri arasında C-reaktif protein (CRP), haptoglobulin, serüloplazmin, komplemanlar vb. söylenebilir (Almirall ve diğ. 2004).

TKP'li hastalarda biyolojik belirteçlerin yeterlilikleri değerlendirilip sınıflandırılmıştır (Pereira ve diğ. 2012, Brown 2012). Bunların arasında inflamatuvar belirteçler (örneğin BKS (beyaz küre sayısı), akut faz reaktanları, CRP, sitokinler gibi, IL-1 ve TNF- α , stres hormonları gibi) ve çeşitli diğer moleküller vardır (Welte ve diğ. 2012, Kolditz ve diğ. 2013). Bunlardan, CRP ve prokalsitonin (PCT) özellikle çalışılmıştır ve birçok çalışmada yararlı araçlar olarak kaydedilmiştir (Lippi ve diğ. 2011). Diğer geleneksel inflamatuvar ve yenilikçi biyobelirteçler aracılığıyla değişiklik gereksiz antibiyotik kullanımının sınırlanmasına, bakteriyel direncin indirgenmesine ve tıbbi maliyetler ile ilaca bağlı yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir (di Giuseppe ve diğ. 2011).

Diğer biyolojik belirteçler proatrial natriüretik peptid (proANP), B tipi natriüretik peptid (BNP), provasopressin (proVP), adrenomedüllin (ADM), proadrenomedüllin (proADM), arjinin vasopresine (AVP), kortizol, D-dimerler, kopeptinini kapsar ve myeloid hücreleri-1 üzerinde çözünebilir tetikleyici reseptör (TREM-1) olarak açıklanmıştır (Kolditz ve diğ. 2013, Pereira ve diğ. 2012, Brown 2012).

2.2.6.1. C-Reaktif Protein

CRP keşfedilmiş birinci “akut faz” proteinidir (Seligman ve diğ. 2012) ve pnömokokal C-polisakkarid reaktanı olarak da bilinir (Almirall ve diğ. 2004). CRP pnömokokal pnömonili hastaların serumunda keşfedilmiştir ve bu keşif CRP bakteriyel membrandan C-polisakkaritlerde çökeltilmiştir. CRP ile birleştirilen fosfokolin molekülü ve C-polisakkarit ile diğer bakteriyel ve konak hücre zarı bileşenlerine karşılık vermiştir (Dhingra ve diğ. 2007).

Serum CRP konsantrasyonunun belirlenmesi hızlı, basit ve ucuz bir işlem olup, ağır enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların takibinde ardışık CRP ölçümleri rutin klinik uygulama haline gelmiştir (Bruns ve diğ. 2008). Bakteriyel ve viral enfeksiyonların farklılığında, TKP teşhisinde, pnömokokal etiyojiji saptamada, pnömoninin akut bronşitten ayırt edilmesinde, pnömokoksik pnömonide bakteremi varlığını ortaya koymada CRP yararlı bilgiler vermektedir (Almirall ve diğ. 2004).

CRP klasik komplement metabolik yolu, fagositoz uyarıları, immünoglobulin reseptörlerine bağlanma ve çeşitli moleküller ile etkileşime girerek aktif olur (Black ve diğ. 2004). CRP hassas bir inflamatuvar biyobelirteç olmakla birlikte düşük özgüllük ortaya koymaktadır. Örneğin; obezite, sigara içimi, üremi, diabet, düşük fiziksel aktivite, kronik yorgunluk, hipertansiyon, uyku bozuklukları, alkol tüketimi, depresyon, yaşlanma ve diğer durumlar inflamasyon içeren şartlar değildir (Seligman ve diğ. 2012).

2.2.6.2. Prokalsitonin

PCT kromozom 11 üzerindeki Kalsitonin-1 (CALC-1) geni ile kodlanan bir proteindir ki birkaç posttranslasyonel modifikasyon sonrası kalsitonin ve birkaç ek serbest peptid üretir. Sağlıklı bireylerin serumlarında PCT konstrasyonları tespit edilemez ya da genellikle 0,1 ng/mL olarak düşüktür (Boussekey ve diğ. 2005). PCT sağlıklı bireylerin diğer dokularında da görülebilir. Fakat ekstra-tiroid CALC-1 geninin transkripsiyonu enfeksiyonun olmadığı durumlarda azdır. Dokuda bu peptidin sekresyon ve ekspresyonunda ki artışlar septisemi içerisinde PCT mRNA düzenlenir (Becker ve diğ. 2004).

İnflamatuvar ve bulaşıcı hasarlar serum PCT içerisindeki artışı uyarır (Boussekey ve diğ. 2005). Bu peptidin sentezi özellikle çoklu organ disfonksiyonu sendromu, septik şok, septisemi, ağır bakteriyal enfeksiyonu esnasında indüklenir (Seligman ve diğ. 2012). PCT, TKP teşhisini destekler ve bu protein mortalite ve komplikasyonların bir habercisidir. PCT ve CRP klinik belirti ve bulguların kesin teşhisini artırdığı için TKP'de tanı ve tarama amacıyla her zaman kullanılmaktadır (Müller ve diğ. 2007).

PCT, BKS, CRP ve diğer klinik parametrelerdeki pozitiflik kan kültürü için önemli ölçüde daha iyi birer belirleyici oldukları teyit edilmiştir (Müller ve diğ. 2010). PCT tek başına kullanıldığı zaman, teşhis performansına ılımlı ölçüde sahip olduğunu göstermektedir (%35 özgüllük ve %92 duyarlılıkla). PCT'nin seçici kullanımı yüksek riskli hastalarda ilave prognostik bilgi ortaya koyabilmektedir (Huang ve diğ. 2008). PCT'nin salınımı izole pnömonili hastalarda genellikle ılımlıdır (Simon ve diğ. 2004).

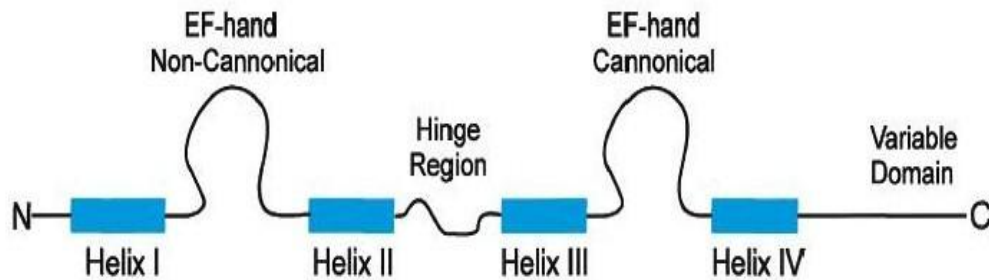
2.2.6.3. Sitokinler

Pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin serbestleşmesi ile TKP'de nedensel mikroorganizmalara konağın bir inflamatuvar yanıtı ortaya çıkar. Bu sitokin üretimi savunma işlevi için gerekli olsa da, aşırı inflamatuvar yanıt zararlı bir etkiye neden olabilir. Son yıllarda enfeksiyonlara karşı inflamatuvar yanıtı ait etki artmıştır ve sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinlerin fazlalığının (Fernandez-Serrano ve diğ. 2003, Ioanas ve diğ. 2004), TKP ve septisemideki mortalite ve tedavi

başarısızlığında güçlü bir belirleyici olduğu kanıtlanmıştır. Hastanede yatan TKP'li hastalarda yapılan bir çalışmada ilk artışın IL-6 ve IL-8'de olduğu bulunmuştur (Menendez ve diğ. 2008). Ayrıca aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve promiyelositlerden salınan IL-6, karaciğerden CRP üretilmesini uyaran temel pirojenik sitokindir (Almirall ve diğ. 2004). TKP hastalarda yapılan büyük bir çalışmada IL-6 (pro-inflamatuar) ve IL-10 (anti-inflamatuar) sitokinlerinin her ikisinin düzeyleri çoğaldığı zaman TKP'de mortalitenin yüksek olduğu bulunmuştur (Martinez ve diğ. 2011).

3. S100 PROTEİNLERİ

S100 proteinleri küçük yapıda ve asidik özellikler gösteren yaygın bir gruptur. Ca-bağlayıcı protein süper ailesinin içinde en büyük alt grubu temsil etmektedir. Amino ve karboksi-terminal bölgeleri yandan kuşatılmış ve bir dayanak bölge ile ayırt edilebilen iki EF hands (heliks-loop-heliks kalsiyum bağlayıcı alanlar) yapısal motifi içerir (Eckert ve diğ. 2004, Marenholz ve diğ. 2004). Bu ailenin pek çok üyesinin geni 1q21 kromozomu üzerinde yerleşmiş epidermal farklılaşmış kompleks de (EDC) kodlanmıştır (Eckert ve diğ. 2004). Özellikle S100 ve S100-benzeri proteinler dört sarmal bölüm, iki Ca-bağlayıcı EF-hand'ler, değişken uzunluklu bir merkezi menteşe bölgesi ve değişken C- ve N-terminal alanları içerir (Eckert ve diğ. 2004). S100 protein ailesinin genel yapısı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: S100 protein ailesinin her bir üyesinin genel yapısı. Eckert ve diğ. (2004)'den alınmıştır.

S100 proteinlerinin Ca bağı aktivasyonu ile belirli hedef protein ve peptidlerin işlev veya hücre içi dağılımının düzenlenmesinde görev yaptığı düşüncesi hakimdir (Pietzsch ve Hoppmann, 2009). Bugüne kadar, insanlarda en az 25 S100 proteini tespit edilmiş (Xinyum ve diğ. 2014).

S100'lerin yapısal homolojisi S100A1/A4 ve S100A8/A9 gibi heterodimerlerin etkileşiminin oluşumuna olanak verir (Tarabykina ve diğ. 2000). Fizyolojik yanıtlar ve bağlayıcı özellikleri değiştirerek S100A4, S100A8/9, S100A12 ve S100B tetramer, heksamer ve ileri sınıf multimerik yapıları meydana getirebilir (Ostendorp ve diğ. 2007, Kiryushko ve diğ. 2006).

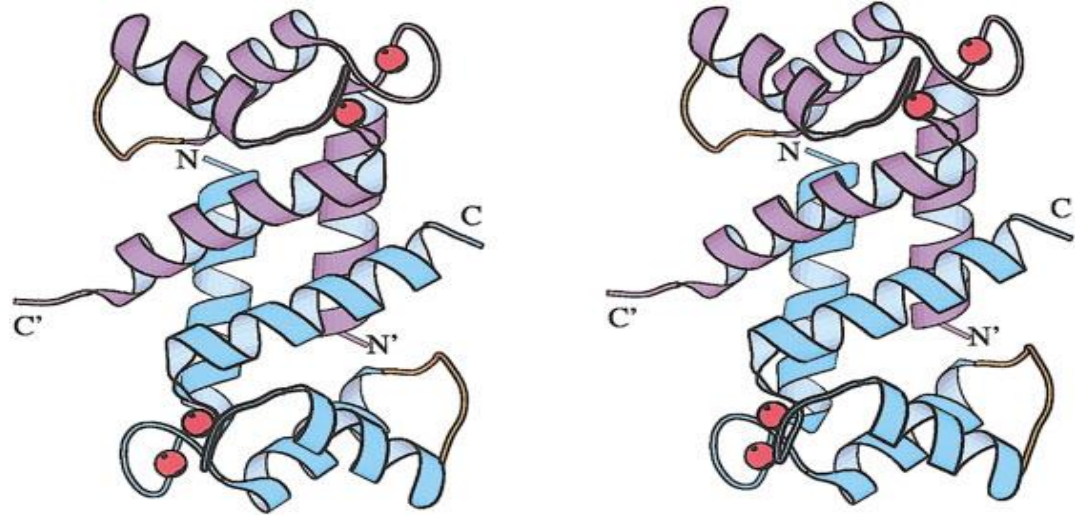
S100A12 ve S100B ilk olarak S100 RAGE ligandlarından tespit edildi (Huttunan ve diğ. 2000). Tüm S100 proteinlerinin ekstrasellüler fonksiyonları tam olarak tasvir edilmemiştir. S100'lerin bir alt kümesi olarak bilinen S100A8, S100A9, S100A12 çoğunlukla granüositler ve monositlerde ifade edilmektedir ve inflamatuvar yanıtlarda önemli bir role sahiptir (Foell ve diğ. 2007). S100A8/A9 heterodimeri ve S100A12 aktif monositler tarafından serbest bırakılır ve lökositlerin iyileşmesine aracılık eder (Wolf ve diğ. 2008). Monosodyum kristal aracılı gut artritinde nötrofillerin migrasyonu ve monositlerin uyarılması anti-S100 antikoru tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu etki S100 proteinlerinin inflamasyondaki rolünü kanıtlayan önemli bulgulardan biri olmuştur (Rycman ve diğ. 2003).

3.1. S100A12

3.1.1. Yapısı

İnsanlarda S100A12 Guignoid ve ark.'ları tarafından keşfedilmiştir (1995) ve amino asit yapısı ise 1996'da Ilg ve ark.'ları tarafından dizilmiştir (Goyette ve Geczy, 2011). Literatürde; "Calgronulin C, kalsiyum bağlayıcı amniotik protein sıvı 1 (CAAF1), Myeloid ilişkili protein-6 (MRP-6), EN-RAGE, Calsitermin" gibi farklı isimlerle tanımlanır. Aynı zamanda S100A12 RAGE (ileri glikasyon son ürün reseptörü), ligandlar, ileri glikasyon son ürünü (AGE), değiştirilmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler, amiloid fibriller, amphoterin (HMGB1) ve çeşitli S100 proteinlerini kapsayan bir dizi ile karşılıklı etkileşim içerisinde bulunan hücre yüzey proteinlerinin immüoglobülin süper ailesinin bir üyesi olarak da tanımlanır.

S100A12 geni yaklaşık olarak 4.1 kbp uzunluktadır ve üç ekzondan meydana gelir. İlk ekzon çevrilmemiştir ve 48 nükleotid içermektedir. Bu protein ekzon 2 (138 nükleotid) ve 3 (138 nükleotid) dizisi tarafından kodlanır (Xinyum ve diğ. 2014). S100 proteinlerinin çoğunluğunda olduğu gibi S100A12 bir dimerdir. S100A12 dimerlerinin toplam boyutu Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.2: S100A12 dimerinin üç boyutlu görünümü. İki monomer şeriti koyu pembe ve mavi renk olanlardır. Kalsiyum iyonları kırmızı renk ve esnek bağlayıcı döngü turuncu renk olarak gösterilmiştir. Moroz ve diğ. (2003)’nden alınmıştır.

3.1.2. Lokalizasyonu

İnsanlardaki S100A12’nin gen ifadesinin neredeyse tamamı nötrofil granülositlerinde tanımlanmış olup nötrofil granülositlerindeki sitozolik protein havuzunun %5’ini oluşturmaktadır (Goyette ve Geczy, 2011). S100A12’nin aynı zamanda insan monosit ve lenfositlerinde önemli miktarlarda bulunduğu saptanmıştır (Gross ve diğ. 2014). Başta dalak ve akciğer olmak üzere sağlıklı bireylerin birçok dakusundaki nötrofil ve monositler/makrofajların yaygın S100A12 sentezlediği bilinmektedir (Goyette ve Geczy, 2011). S100A12, hücrenin sitozolünde lokalizedir. Nötrofiller araşidonik asit ve membran Ca^{2+} -iyonofor A23187 ile muamele edildiğinde membrana doğru hareketlenerek yer değiştirir. S100A12’nin subsellüler dağılımı ortamda Ca^{2+} ’nın varlığına veya yokluğuna bağlı olarak dağılımı değişir. Ca^{2+}

ile uyarıldığında S100A8/A9' un dağılım patendine benzer şekilde hem membran hem de sitoskeletal komponentlere güçlü şekilde yönelir (Moroz ve diğ. 2003).

3.1.3. Reseptörleri

S100A12 için beş tip reseptör tanımlanmıştır: RAGE, TLR-4, GPCR (G proteini kenetli reseptör), N- glikanlar ve çöpçü reseptörü (Pietzsch ve Hoppmann 2009, Hoppmann ve diğ. 2010, Yan ve diğ. 2008, Srikrishma ve diğ. 2010). Bunlardan en yaygın olanı RAGE'dir. S100A12'nin lenfositler, endoteliyal hücreler, nöronlar ve makrofajlar üzerinde etkili reseptörlerinin şematik gösterimi Şekil 3.3'de gösterilmiştir.

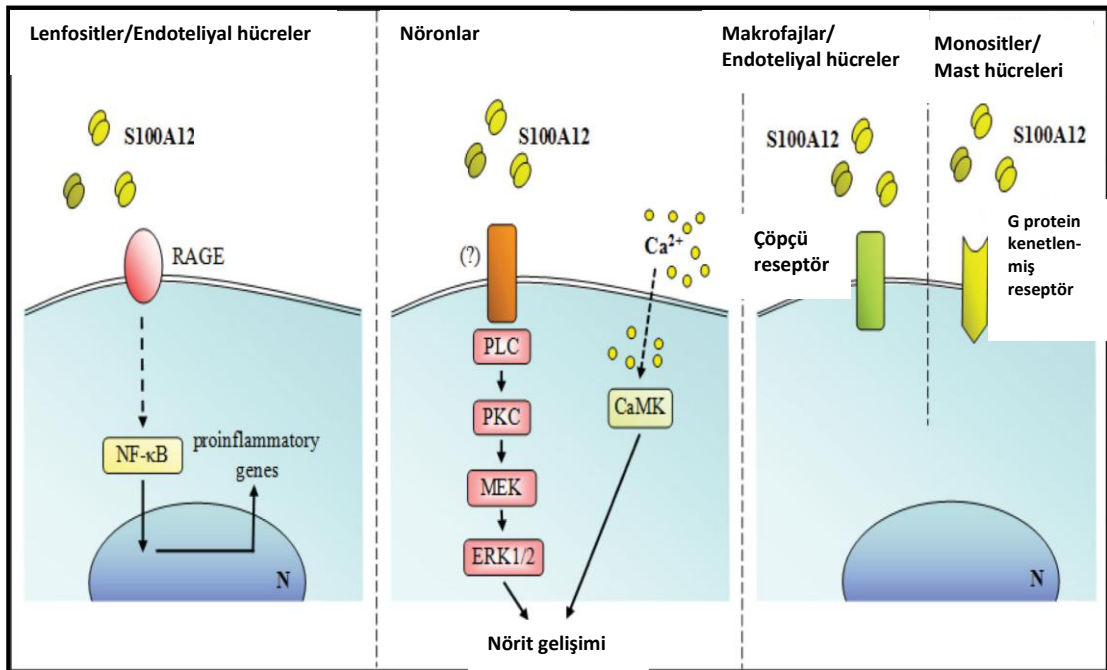
RAGE reseptörünün yapısı; bir hücre dışı domain, tek bir transmembran sarmal ve 43 amino asitlik kısa bir sitosolik domainden oluşur. Hücre dışı domaini değişken bir V-benzeri alanı ve iki sabit C-benzeri alanları içermektedir (Xinyum ve diğ. 2014). RAGE, normal doku ve damar sisteminde düşük seviyelerde; akciğerlerde nispeten yüksek seviyelerde eksprese edilmiştir (Brownlee 1995, Brownlee ve diğ. 1998, Ruderman ve diğ. 1992). RAGE'nin S100A12 ye spesifik olarak bağlanmasının mümkün olduğu bulunmuştur (Hofmann ve diğ. 1999). S100A12 ile RAGE'nin etkileşiminin lenfositler ve mononükleer fagositler üzerindeki proinflamatuvar etkilere aracılık ettiği ileri sürülmektedir (Basta ve diğ. 2002). İnflamasyonda çok sayıdaki nötrofil özellikle modifiye edilmiş kronik miyeloid lösemi (CML) yapılarında ve AGE'lerin devam eden jenerasyonuna yol açtığı ifade edilmektedir (Anderson ve diğ. 1997).

S100A12'nin RAGE reseptörüne bağlanması ile hücre içi sinyal yollarından biri olan NF-κB aktive olur. Üstelik RAGE reseptörü bloke edildiğinde NF-κB'nin nükleer translokasyonunun inhibe olması, S100A12 için RAGE'nin önemli bir hücre reseptör olduğunu göstermiştir (Hofmann ve diğ. 1999). Bunun sonucunda IL ve TNF-α gibi sitokinlerin salınımı gerçekleşir. S100A12 çok düşük afinite ile invitroda RAGE'e bağlanır ama S100A12 Ca⁺² veya çinko (Zn²⁺) bağlı heksamerik durumlarda olduğu zaman bu durum 1000 kattan fazla artar (Moroz ve diğ. 2009, Lim ve diğ. 2009). RAGE bağımlı hücre aktivasyonunun desteklenmesi, reseptörün ileri regülasyonuna öncülük etme, patolojik bölgelerde RAGE

ligandlarının birikimi aracılığıyla RAGE aktivasyonuna karşı yanıtta patolojik inceleme artmıştır (Stern ve diğ. 2002).

TLR-4 ise yaygın olan diğer bir reseptör olup lipopolisakkarid gibi patojen ilişkili molekül örnekleri (PAMP) tanımaktadır. S100A12'nin TLR-4'e bağlanması ile IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımı ve VCAM-1 (vasküler hücre adhezyon molekülü 1), ICAM-1 (hücreler arası adhezyon molekülü 1) üretimi uyarılır. Böylece adhezyon ve kemotaksiste rolü olan akciğer inflamasyonunda rol alır (Donato ve diğ. 2013, Miyake 2006).

Glikozile RAGE, deglikozilasyon veya glikozile olmayan çözümlenebilir RAGE aracılığıyla indirgenerek S100A12 ile yüksek dereceden multimerik kompleksler oluşturabilir. Karboksitlanma nedeniyle RAGE üzerindeki ortak reseptör gibi hareket eden N- glikanlar ise potansiyel bağlanmayı arttırabilir ve oligomerik S100A12 bağlanması üzerine reseptör kümelenmesini destekler (Sparvero ve diğ. 2009).



Şekil 3.3: S100A12'nin lenfositler, endotelial hücreler, nöronlar ve makrofajlar üzerinde etkili reseptörlerinin şematik gösterimi. Donato ve diğ. (2013)'nden alınmıştır.

3.1.4. Fonksiyonları ve İnflamasyondaki Roller

RAGE'nin, S100A12'nin pro-inflamatuar fonksiyonlarına aracılık eden tek reseptör olduğu hipotezi geniş destek görmüştür ve RAGE sık sık RAGE/S100 pro-inflamatuar eksenini olarak adlandırılmıştır. S100A12 tarafından RAGE ligasyonu, inflammatuar durumların bir sonucu gibi sunulmaya başlamıştır (Yang ve diğ. 2007). Mikrovasküler endotel hücreler, makrofajlar ve lenfositlerde bir sinyalizasyon kaskadını uyararak NF- κ B aktivasyona neden olur. RAGE geninin promotör bölgesi bir NF- κ B bağlanma alanı içerir ve bunun sonucunda RAGE upregüle olduğundan inflamasyon artar (Goyette ve Geczy, 2011). Böylece RAGE ligasyonu inflamasyonu etkili hale getirebilen ileri-beslemeli bir döngü başlatır (Schmidt ve diğ. 2001, Bierhaus ve diğ. 2005).

S100A12 ekspresyonunun; monosit/makrofajlarda TNF- α , IL-6 ve endotoksin ile düz kas hücrelerinde ise lipopolisakkaritle uyarılarak arttığı gösterilmiştir (Yang ve diğ. 2007, Hofmann ve diğ. 2011b). Aynı zamanda monositlerin lipopolisakkarit ve TNF- α ile uyarılarak S100A12 salınımını indüklediği saptanmıştır (Endoh ve diğ. 2009, Foell ve diğ. 2004). S100A12'nin insan monositleri ve insan embriyonik böbrek-293 hücresi (HEK-293) hücrelerinde TLR4 yolu ile IL-8 ve TNF- α 'nın salgılanmasını uyurabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, S100A12 monosit ve mast hücrelerinin aktivasyonunun uyarır ve migrasyonu hafifletirebilir. S100A12 geni aynı zamanda VCAM-1 ve ICAM-1 gibi hücre adhezyon moleküllerinin sentezlenmesine neden olabilir. Bu sonuçlar, S100A12'nin inflammatuar yanıtta önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Xinyum ve diğ. 2014). S100A12 ve S100A8/A9'un proinflammatuar sitokinlerden IL-1 β ve TNF- α 'nın ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Sims ve diğ. 2010). S100A12 inflammatuar yanıtta aracılık eden, aktifleştirilmiş transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin V-domaini bağladığını göstermiştir. S100A12'nin in vitroda monosit, nötrofil ve lenfositlerin adhezyonunu desteklediği gösterilmiştir (Gross ve diğ. 2014).

S100A12'nin menteşe domaini düşük konsantrasyonlarda monositler ve mast hücreleri için kemotaktiktir ve bu etkisini G proteiniyle eşlenik bir reseptör üzerinden gerçekleştirir (Yan ve diğ. 2008). Yüksek konsantrasyonlarda ise mast hücrelerini aktive eder ve RAGE reseptöründen bağımsız bir şekilde IgE aracılı aktivasyonu

güçlendirir. Mast hücrelerinden IL-8 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler. Bu etki kemokinler, nötrofil, monosit ve lenfositlerin toplanması için önemlidir ve TNF- α 'nın salınımına neden olur (Yang ve diğ. 2007).

Sığırdan elde edilen S100A12'nin; mürin BV-2 mikroglial hücrelerden bağımlı RAGE, TNF- α ve IL-1 β üretimini, lenfositlerden IL-2 üretimini ve endotelial hücreler üzerinde ICAM-1 ve VCAM ekspresyonlarını uyardığı saptanmıştır (Donato ve diğ. 2013). Ancak insan monosit veya makrofajlarında sitokin üretime yol açmadığı görülmüştür (Goyette ve diğ. 2009). S100A12'nin doğal hedefleri arasında RAGE'nin büyük önemi vardır (Donato, 2007). Gelişmiş hücre aktivasyonu ya da stres ile karakterize edilen durumlarda, RAGE ekspresyonu çarpıcı bir şekilde artmıştır (Herold ve diğ. 2007, Koyama ve diğ. 2007, Logsdon ve diğ. 2007).

S100A12'nin ana fonksiyonlarından biri parazitler ve mikroorganizmalara karşı savunmadır (Moroz ve diğ. 2003, Yang ve diğ. 2001, Miranda ve diğ. 2001). Paramiyozinlerin bağlanmasıyla filarial parazitlerin hareketliliğini ve büyümesini engeller (Moroz ve diğ. 2009). Düşük miktarları mikrofilaryayı immobilize edebilir ve yüksek konsantrasyonlarda onları öldürebilir. S100A12'nin C-terminal peptidi antimikrobik ve anti-fungaldır (Cole ve diğ. 2001).

S100A12 ApoE^{-/-} farelerde aterogenezin ilerlemesine neden olur ve S100A12'nin aterosklerozdaki rolü, ROS üretimindeki vasküler kalsifikasyonunu artırarak ateroskleroz gelişiminde rol oynar (Hofmann ve diğ. 2011b). Farelerdeki vasküler düz kas hücrelerinde (VSCM) S100A12'nin aşırı ekspresyonu aterosklerotik plağın remodelingini ve nodüler kalsifikasyonunu uyarır. Bu etkisini muhtemelen RAGE'i içeren bir feedback mekanizma ile osteoklastik genleri etkileyerek gerçekleştirir (Hofmann ve diğ. 2011a). Farelerin VSCM'lerinde S100A12'nin aşırı ekspresyonu sonucu lökosit birikimine, latent MMP-2 düzeylerinin artışına ve lipopolisakkarid (LPS)'de cevap olarak IL-6 artışına yol açar. Bu etkilerin sonucu olarak aortik anevrizmaların oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (Moroz ve diğ. 2003).

S100A12, düz kas hücresi (SMC) uyarılmış makrofaj ve nötrofiller içinde sürekli eksprese edilmektedir. S100A12 membran ile hücre dışı matris elemanları

arasındaki ilişkiyi düzenleyebilir. S100A12 aynı zamanda gliseraldehid 3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH) ve aldolazın alvegasyonunu inhibe eder ve bağımlı Ca şaperon/antişaperon benzeri fonksiyonlara sahip olabilir. S100A12 epitelyal hücreler içindeki ekspresyonu büyümenin yavaşlamasıyla ilişkilidir. S100A12 insan aortik anerizmalarında ekprese edildiği için vasküler remodelingde rol oynadığı düşünülmektedir (Hofmann ve diğ. 2010). Aşırı ekspresyonu mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesi, Smad2'nin nükleer translokasyonu ve fosforilasyonunda artış ve proMMP oluşumunun artışı gibi birçok VSCM disfonksiyona neden olur. Farelerdeki VSCM'lerden S100A12'nin aşırı eksprese edilmesi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aracılı peroksit oluşumunu artırır. Bu olayın Nox-1 yoluyla olabileceği düşünülmektedir (Hofmann ve diğ. 2011a). S100A12 iskelet elemanları ve membranlar arasındaki etkileşimleri de modüle edebilir (Goyette ve diğ. 2009).

S100A12'nin inflamasyonu artırıcı etkisinden farklı olarak Hofmann ve ark. alerjik inflamasyon mouse modeline göre S100A12 aktif insan hava yolu SMC'lerinde kemokin sekresyonunu azaltır. TNF α ve IFN γ 'ya maruz kalındığında kemokin ligand-9 (CCL9), membran bağlı tanınmış örnek reseptör (CXCL10) mRNA'larını ve protein seviyelerini artırmıştır. Bu etki S100A12'nin aşırı eksprese edildiği hücrelerde bu artış hafifletilmiştir. Bu da net etki olarak hava yollarındaki alerjik inflamasyona net etki ettiğini göstermiştir (Donato ve diğ. 2013).

S100A12'nin aktivitesi kalprotektinin aksine Zn⁺² ile artar (Cole ve diğ. 2001). S100A12, MMP-3 ve MMP-9'un aktif bölgelerindeki Zn²⁺ iyonlarını bağlayarak bu proteazları güçlü bir şekilde inhibe eder. S100A12'nin aterosklerotik lezyonları destekleyen in vivo'daki rolü MMP'ler ile Zn²⁺'li kompleksleri engeller (Hofmann ve diğ. 2011a).

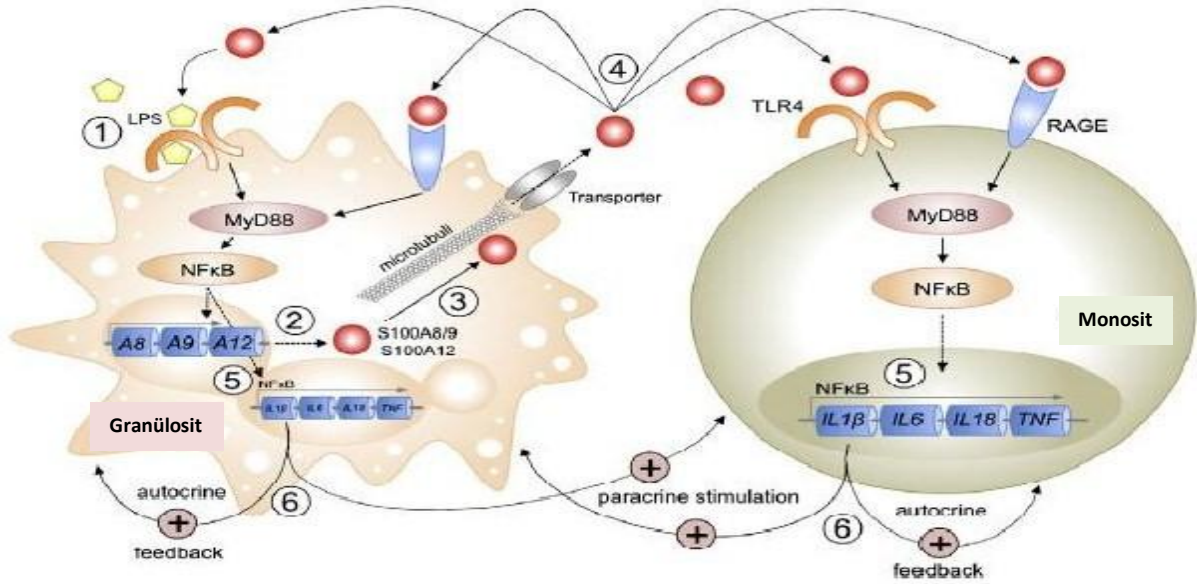
S100A12; nötrofillerden L-selektin yayılımını ve makrofaj-1 antijeni (Mac-1) integrin afinitesini artırır. Aynı zamanda kemik iliğinden nötrofil salınımını düzenler (Rouleau ve diğ. 2003). Aynı zamanda fosfolipaz C, Protein kinaz C (PKC), CAM-kinaz II ve mutojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yollarının aktivasyonunu uyarır (Mikkelsen ve diğ. 2001).

S100A12'nin artrit, astım, kistik fibroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalık için önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Day ve

diğ. 2013). Psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklarda belirgin bir şekilde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Semprini ve diğ. 2002). S100A12'nin inflamatuvar bağırsak hastalığının tanısında, izleminde veya hastalığın nükslerinin takibinde fekal bir belirteç olarak tanımlanabileceğini düşündürmektedir (Pereira ve diğ. 2010, Ye ve diğ. 2004). İnflamasyonla ilişkili artritli kişilerde serum S100A12 düzeylerinin bir miktar yükseldiği gösterilmiştir (Pereira ve diğ. 2010, Ye ve diğ. 2004). Snoviyal sıvıdaki S100A12'nin yüksek düzeyleri çeşitli inflamatuvar artritli hastalıklarda romatoid artritinin ayırımını yüksek doğrulukla yapabilmektedir (Hammer ve diğ. 2010).

S100A12'nin akciğer hastalıkları için yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (Yang ve diğ. 2007). Yüksek seviyeleri erken başlangıçlı kistik fibrozlu genç çocuklarda (Belessi ve diğ. 2006) ve solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerle ilişkili bulunmuştur (Loughran-Fowlds ve diğ. 2011). S100A12 ile birlikte MMP-7, ICAM-1, IL-8 ve VCAM-1'in yüksek konsantrasyonda bulunduğu idiyopatik akciğer fibrozisli hastaların sağ kalma olasılığının azaldığı bulunmuştur. Ayrıca S100A12, sepsisli hastalarda erken evre akut akciğer hasarının belirlenmesinde iyi bir belirteçdir (Kikkawa ve diğ. 2010, Takahashi ve diğ. 2011).

Mooren's ülser kronik, ilerleyebilen, ağrıya neden olan korneal bir ülserleşmedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmün bir hastalık olduğu yönünde önemli kanıtlar vardır (Shaap ve diğ. 1965, Brown ve diğ. 1976, Mondino ve diğ. 1978) ve Mooren's ülserin patogeneziniyle konak-parazit etkileşiminin ilişkili olduğu düşünülmektedir. S100A12, filarial nematodların yüzeyinde bulunan nötrofil bir proteindir. Konak parazit etkileşimi Mooren's ülserde gerçekleşen kornea sonuçlarında kornea-ilişkili antijen (CO-Ag)'e karşı otoimmüniye neden olabilir (Gottsch ve Liu, 1998). S100A12'nin, Mooren ülserli hastaların kornealarında arttığı bulunmuştur (Moroz ve diğ. 2003, Xinyum ve diğ. 2014, Yang ve diğ. 2001, Miranda ve diğ. 2001). Özellikle de S100A12'nin kornea epitelinde değil stromada üretildiği bildirilmiştir. Ayrıca S100A12, inflamasyon ve enfeksiyona yanıtta belirgin olarak artmıştır (Goyette ve Geczy, 2011).

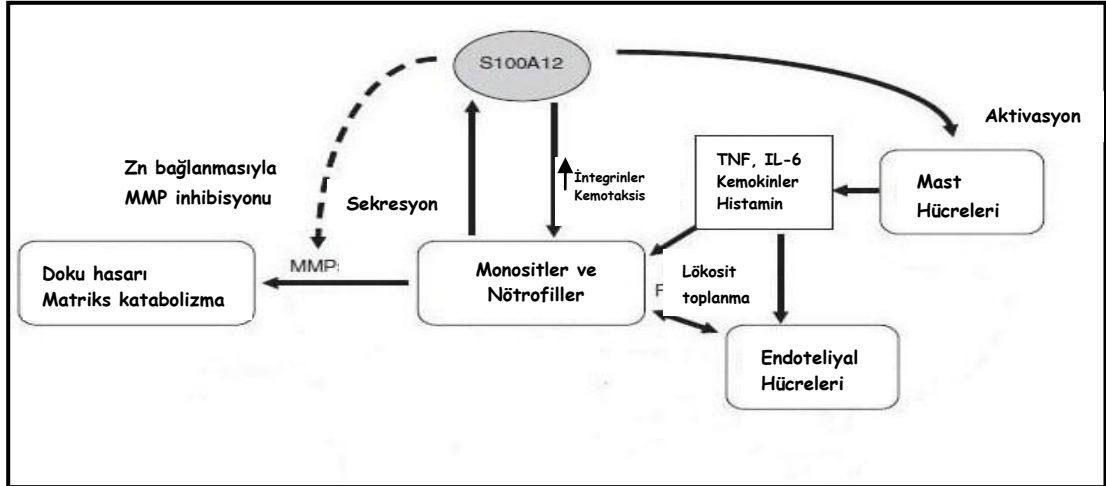


Şekil 3.4: S100A12'ler inflamatuvar mekanizmaları sürdürür. Kessel ve diğ. (2013)'nden alınmıştır.

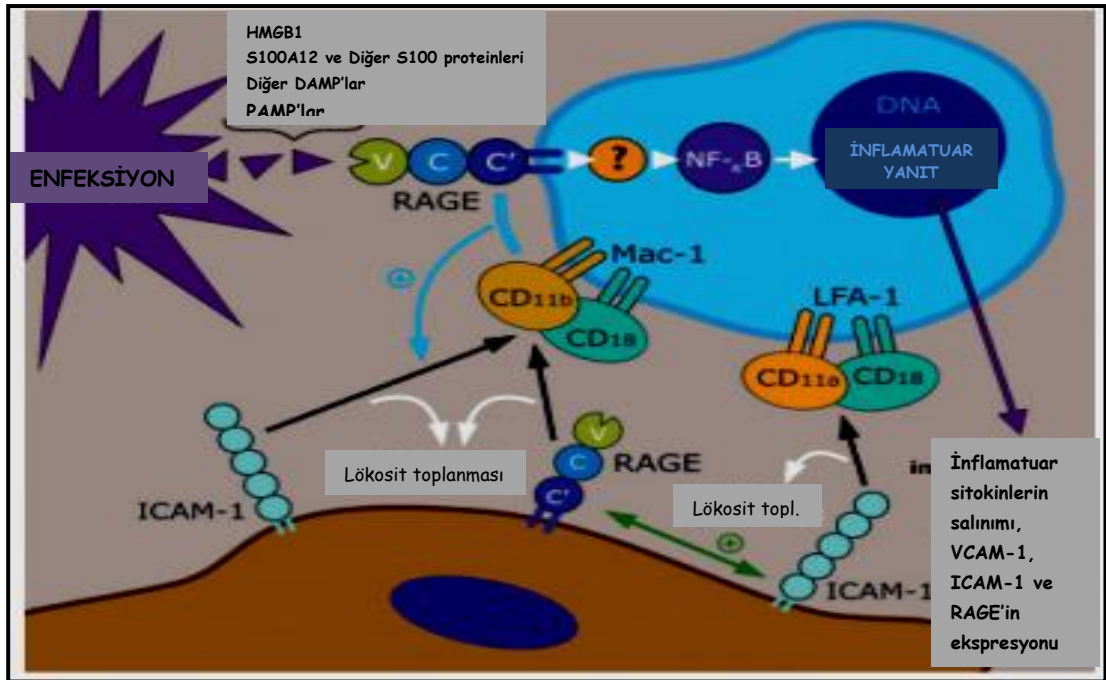
LPS'ler veya herhangi bir proinflamatuvar uyarı granülositler üzerindeki TLR4 reseptörlerine bağlanarak NF-κB ekspresyonuna yol açar (1.aşama). Sentezlenen NF-κB, S100A8/A9 ve S100A12 sentezini artırır (2.aşama). Mikrotübül aracılığıyla ekstrasellüler ortama salınımına neden olur (3.aşama). S100A8 ve S100A12 ekstrasellüler ortama ulaştınca hedef hücrelerdeki RAGE veya TLR4 reseptörlerine bağlanırlar (4.aşama). Hem granülositlerde hem de monositlerde bu reseptörlerle aktiflenen NF-κB üzerinden TNF α , IL-8, IL-6, IL1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezi tetiklenir (5.aşama). IL1 β hem otokrin yolla kendi sentezlendiği hücreye etki ederek hem de diğer hücelere etki ederek kendi salınımını daha da artırır (6.aşama). Böylece S100A12'nin S100A8/A9 ile birlikte otoinflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar rol üstlendiği Şekil 3.4'de gösterilmiştir (Kessel ve diğ. 2013).

S100A12 integrin ekspresyonunu upregüle eder ve/veya nötrofil ve monositlerin kemotaksisine aracılık ederek pozitif feedback döngüsüne katkıda bulunur (kalın çizgi). S100A12'nin en önemli inflamasyon etkileri mast hücreleri aracılığı ile gerçekleşir. Mast hücreleri, lökositler ve endotelial hücreleri üzerine etki eden mediyatörler salgılayarak lökosit toplanmasını artırır. Fagositler, özellikle nötrofiller MMP'lerin aktivasyonu veya salınımı yoluyla doku hasarına aracılık eder (noktalı çizgi). S100A12, Zn⁺²'yi bağlayarak MMP aktivitesini inhibe edebilir ve

MMP aracılı doku yıkımını engeller (Pereira ve diğ. 2010). İnflamasyonun düzenlenmesinde S100A12'lerin ekstrasellüler potansiyel rolleri Şekil 3.5'de gösterilmiştir.



Şekil 3.5: İnflamasyonun düzenlenmesi ve düzenlenmesinde S100A12'lerin ekstrasellüler potansiyel rolleri. Pereira ve diğ. (2010)'nden alınmıştır.



Şekil 3.6: Enfeksiyon sırasında kabul edilen RAGE bağlanması. Van Zoelen ve diğ. (2011)'nden alınmıştır.

Spesifik-fagosit S100 proteinleri intrasellüler homeostasda önemli bir role sahip doku olabilir. Ancak, ekstrasellüler mevcut olduğu zaman proinflamatuvar mediatör olurlar. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, ekstrasellüler tetikleyicilerle karşılaştıktan sonra normal bir şekilde aktif hale gelir. PAMP ilişkili patojen, eksojen olarak bilinen reseptör numuneleri, ligand bağlı aktive konak savunma mekanizmalarını ve sinyalizasyonu sağlar. Ancak, günümüzde endojen ligandların doğal bağışıklık sisteminde tetikleyici olacağı kabul edilmektedir. S100A12, hasar ilişkili molekül örneklerin (DAMP) tüm karakteristik özelliklerini gösterir. Reseptör-bağımlı sinyallerde ligandların sonuçlarına göre RAGE'in sorumluluğu ve proinflamatuvar yanıtlara karşı başlıca NF- κ B'nin aktivasyonundaki sinyal yolu bildirilmektedir. DAMP'lar, HMGB1 ve S100A12 enfeksiyon esnasında salınır, aktif RAGE'ye bağlanır. Ayrıca RAGE lökosit integrini (CD11b/CD18, Mac-1) ile birlikte endotelial (epitelial) adhezyon reseptör ile etkileşime girer. Lökosit yüzeyinin üzerinde RAGE-Mac-1 etkileşimi HMGB1 aracılıdır ve lökosit toplanması, adhezyonu ve migrasyonu aktive Mac-1-ICAM-1 aktivasyonuna bağımlıdır (Mavi hat). Üstelik endotelial RAGE ekspresyonunu akut travma ile uyarılmış inflamasyon esnasında B2 integrin aracılı lökosit adhezyonu ICAM-1 üzerinden gerçekleşir (Yeşil hat) (Chavakis ve diğ. 2003, Zen ve diğ. 2007, van Zoelen ve diğ. 2011). DAMP'lar, HMGB1 ve S100A12'yi aktive eden RAGE'nin bağlanması ve enfeksiyon sırasındaki salınımını Şekil 3.6 göstermektedir (van Zoelen ve diğ. 2011).

S100A12'nin salınımı ve ekspresyonu, çoğunlukla sitokin sitümlasyonuna cevap olarak meydana gelir. Hücre ölümü veya yaralanmasında doğal ve kazanılmış immün sistemi aktive eden alarmin sinyali olarak görev alır ve hasarlı hücrelerin çıkarılmasını veya tamirini uyarır (Hofmann ve diğ. 1999).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve TKP tanısı alan 60 hasta alındı. Kontrol grubu ise 28 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. TKP'li hastaların yaş ortalaması, $67,06 \pm 47,05$ ve kontrol grubunun ise $85,86 \pm 38,47$ olarak belirlendi. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04/06/2015 tarih ve 2015/62 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

TKP tanısı İngiliz Toraks Derneğinin 2011'de yayınlanan "Çocuklarda TKP Rehberi" dikkate alınarak kondu. TKP hastaları hastalık aktivitesine göre kendi içinde hafif-orta pnömoni ($n=31$) ve ağır pnömoni ($n=29$) olarak ayrıldı (Harris ve diğ. 2011). Olgular seçilirken cinsiyet, yaş, anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, anne sütü alımı, aşıları, evdeki kişi sayısı, yaşadığı yer, belirtilerin süresi, hastalık öyküsü, kronik hastalık, evde sigara içimi gibi bilgileri içeren anket ile prospektif olarak değerlendirildi. Kronik hastalığın varlığı (kistik fibrozis, astım, tüberküloz gibi), immün yetmezlik, kalp, nöromik, hematolojik hastalığa sahip olma, çalışmaya katılmayı kabul etmeme red kriterleri olarak kabul edildi.

Çalışma grubuna dahil gönüllülerin aileleri bilgilendirildikten sonra 2 cc kan örneği alınıp 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Çalışma için serumlar -86°C 'lik dondurucuda saklandı ve bu örneklerin S100A12 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hastalarda ve kontrol grubunda S100A12 düzeyi ölçüldü. Serum CRP düzeyleri, Cobas c 501 Biyokimya cihazında ile ölçüldü. Tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere kan alındı ve Penta DX-Nexus cihazıyla ölçüldü.

4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Bu çalışmada kullanılan cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1:Kullanılan cihaz ve teknik malzemeler.

Cihaz - teknik malzemeler	Marka
Soğutmalı Santrifüj	Rotina
Hassas Terazi	Acculab
Otomatik Pipet	Scorex
Buzdolabı (2–8°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80 °C)	Hettich
Su Banyosu	Wise Bath
pH Metre	Hanna HI 221
Biyokimya Analizörü	Cobas c 501
Tam kan sayımı	Penta DX-Nexus
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek ELx50
Mikro ELISA Yıkayıcı	Biotek ELx800

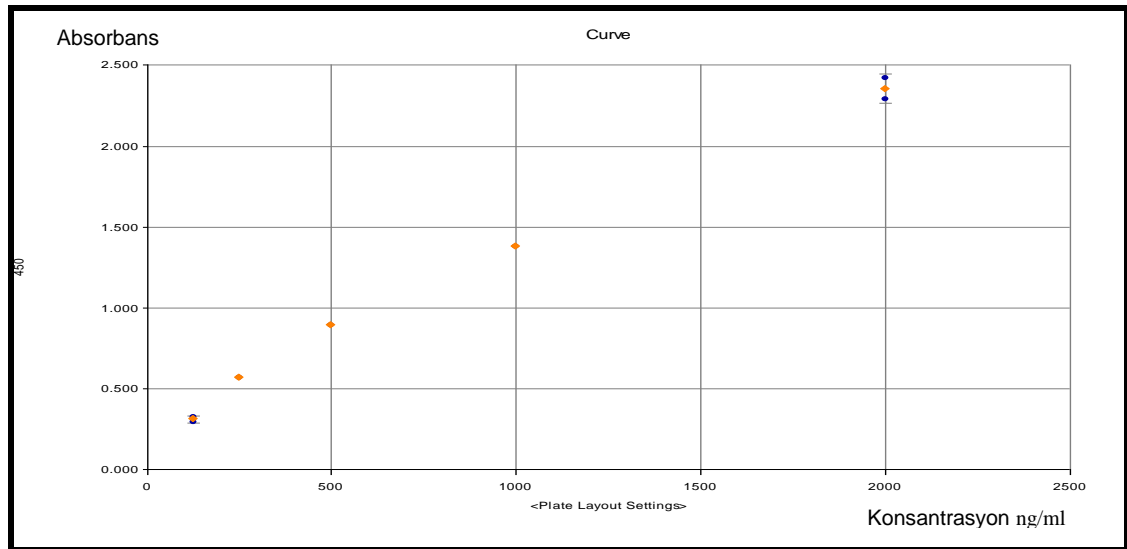
4.2.UYGULANAN YÖNTEMLER

4.2.1 Ölçüm Metodlarının İncelenmesi

4.2.1.1. S100A12 ölçümü: S100A12 düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü (Bioassay Tecnology Laboratory - E3074 nolu İnsan S100 A12 ELISA Kit).

Prensip: İnsan serum S100A12 ölçümü biyotin çift antikor sandviç tekniği kullanıldı. Standartlar ve serum numuneleri S100A12 monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara ilave edildi ve inkübasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından biyotin işaretli anti S100A12 antikorlarının eklenmesiyle streptavidin-HRP ye bağlanma gerçekleşti. İnkübasyon ve yıkama sonrası serbest haldeki enzimler uzaklaştırıldı. Substrat eklendi ve oluşan renk değişikliği ile S100A12'nin konsantrasyonu hesaplandı.

Hesap: Logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y) olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğinin S100A12 konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplandı (Grafik 4.1).



Grafik 4.1: S100A12 kalibrasyon eğrisi

4.2.1.2. CRP ölçümü:

Prensip: Serumda bulunan CRP, monoklonal anti- CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Reaksiyon türbidimetrik olarak 546 nm’de tayin edilir.

4.2.1.3. Tam Kan Sayımı Ölçümü:

- EDTA’lı kan örnekleri Penta DX-Nexus tam kan sayımı cihazı ile ölçüldü.

4.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm gruplarda Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. CRP, BKS, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit, S100A12 ve doğum haftası parametrelerinin nonparametrik dağılım gösterdiği, diğerlerinin de parametrik dağılım gösterdiği görüldü. Parametrelerde gruplar arası farklılığın incelenmesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testlere Student-t testi uygulandı. Nonparametrik dağılım gösterenler için ise Mann-Withney U testi uygulandı. Pearson korelasyon analizi ile parametreler arasındaki ilişkiler araştırıldı. Korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler stepwise lineer regresyon analizi ile modellendi. ROC eğri analizi TKP’li çocukların tanı identifikasyonunda S100A12’nin gücünün belirlenmesinde kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS 18,0 programı ile gerçekleştirildi ve *p* değerlerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

TKP’li çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 5.1):

Anne yaşı, CRP ve S100A12 TKP’de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,003$ sırasıyla). Hemogram parametrelerinden; BKS ve nötrofil değerleri, TKP’de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,008$, $p=0,025$ sırasıyla).

TKP’li çocuk hastalarda hastalık aktivitesi hafif-orta pnömonili grup ile hastalık aktivitesi ağır pnömonili grup arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 5.2):

CRP ve S100A12 düzeyleri hastalık aktivitesi ağır olan grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,008$, $p=0,014$ sırasıyla).

TKP’li çocuk hastalarda uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirmesi (Tablo 5.4):

Yaş ile anne yaşı, CRP, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), BKS, nötrofil, nötrofil/lenfosit ve anne sütü alımı arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,432$ $p<0,01$ - $r=0,386$ $p<0,01$ - $r=0,541$ $p<0,001$ - $r=0,622$ $p<0,001$ - $r=0,453$ $p<0,001$ - $r=0,592$ $p<0,001$ - $r=0,268$ $p<0,05$ sırasıyla). Yaş ile lenfosit ve trombosit (PLT) arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,425$ $p<0,01$ - $r=-0,369$ $p<0,01$ sırasıyla). Doğum haftası ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,52$ $p<0,01$).

Anne yaşı ile Hb, Hct, nötrofil/lenfosit arasında pozitif korelasyon ($r=0,333$ $p<0,05$ - $r=0,431$ $p<0,01$ - $r=0,265$ $p<0,05$), lenfosit ile arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,332$, $p<0,05$). CRP ile BKS, nötrofil, nötrofil/lenfosit, S100A12 ve hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon ($r=0,354$ $p<0,01$ - $r=0,532$ $p<0,001$ - $r=0,686$ $p<0,001$ - $r=0,331$ $p<0,05$ - $r=0,285$ $p<0,05$), PLT ile arasında negatif

korelasyon saptandı ($r=-0,274$ $p<0,05$). Hb ile Hct, nötrofil ve nötrofil /lenfosit arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,965$ $p<0,001$ - $r=0,33$ $p<0,05$ - $r=0,321$ $p<0,05$ sırasıyla). Hct ile nötrofil ve nötrofil/lenfosit arasında pozitif korelasyon ($r=0,372$ $p<0,01$ - $r=0,353$ $p<0,01$), lenfosit ile arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0,26$ $p<0,01$). BKS ile nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit ve S100A12 arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,776$ $p<0,001$ - $r=0,374$ $p<0,01$ - $r=0,453$ $p<0,001$ - $r=0,294$ $p<0,05$ sırasıyla). Nötrofil ile nötrofil/lenfosit arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,751$ $p<0,001$). Lenfosit ile PLT arasında pozitif korelasyon ($r=0,434$ $p<0,01$), nötrofil/lenfosit ile arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,364$ $p<0,01$). Nötrofil/lenfosit ile PLT arasında ($r=-0,322$ $p<0,05$) ve S100A12 ile hastalık aktivitesi arasındapozitif korelasyon saptandı ($r=0,368$ $p<0,05$).

Kontrol grubunda uygulanan korelasyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 5.5):

Yaş ile anne yaşı arasında pozitif korelasyon ($r=0,698$ $p<0,001$), BKS ve lenfosit ile arasında negatif korelasyon ($r=-0,487$ $p<0,01$ - $r=-0,504$ $p<0,01$ sırasıyla) saptandı. Doğum haftası ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon ($r=0,663$ $p<0,001$) saptandı. Anne yaşı ile BKS ve lenfosit arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,537$ $p<0,01$ - $r=-0,53$ $p<0,01$ sırasıyla). CRP ile PLT arasında pozitif korelasyon ($r=0,56$ $p<0,01$), anne sütü alım süresi ile negatif korelasyon ($r=-0,377$ $p<0,05$) saptandı. Hb ile Hct arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,914$ $p<0,001$). BKS ile nötrofil, lenfosit ve PLT arasında ($r=0,851$ $p<0,001$ - $r=0,772$ $p<0,001$ - $r=0,405$ $p<0,05$ sırasıyla) ve nötrofil ile nötrofil / lenfosit arasında pozitif korelasyon ($r=0,604$ $p<0,01$) saptandı. Lenfosit ile nötrofil /lenfosit arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,45$ $p<0,05$). Anne sütü alım süresi ile evdeki kişi sayısı arasında pozitif korelasyon ($r=0,546$ $p<0,01$) saptandı.

TKP’li çocuk hastalarda uygulanan stepwise regresyon analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 5.3):

Stepwise regresyon analizinde S100A12 ile CRP ($p=0,003$) ve yaş ($p=0,046$) arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

TKP’li çocuk hastalarda uygulanan ROC analizi bulgularının değerlendirilmesi (Tablo 5.6):

Pnömonili hastalarda biyobelirteçlerin etkililiğini öngörmeye CRP, S100A12, nötrofil, BKS ve nötrofil/lenfosit parametreleri için ROC analizi yapıldı. Analiz sonucunda CRP (AUC=0,846 %95CI=0,752-0,939), S100A12 (AUC=0,713 %95CI=0,584-0,842), nötrofil (AUC=0,674 %95CI=0,555-0,793), BKS (AUC=0,696 %95CI=0,579-0,813) ve nötrofil/lenfosit (AUC=0,61 %95CI=0,486-0,734) parametrelerinin öngörmeye tanısal değeri olduğu görüldü (Şekil 5.6). Ancak nötrofil, BKS ve nötrofil/lenfosit değişkenleri için AUC değerleri, ROC eğrisi altında kalan alanların kabul değeri olan 0,700’ ün altında bulundu (Tablo 5.6).

Tablo 5.1: TKP'li çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi.

ANA GRUP HASTA	TKP (n=60)	KONTROL (n=28)	p DEğERİ
Yaş (Ay)	67,06±47,05	85,86± 38,47	0,102
Doğum Haftası (Hafta)	38,42± 3,3	39,18± 1,36	0,927
Anne Yaşı (Yıl)	31,18± 5,59	36,29± 5,84	0,000***
CRP (mg/dL)	21,29 (0,2 – 268)	2,25 (0,5 – 4,6)	0,000***
Hb (g/dL)	12,82± 1,37	12,46± 0,89	0,144
Hct (%)	37,99± 3,73	37,42± 2,53	0,397
BKS (mm ³)	9604 (1460 – 28490)	6892,9 (3800 – 11200)	0,008**
Nötrofil (mm ³)	5302,2 (780 – 22660)	3223,2 (1300 - 6710)	0,025*
Lenfosit (mm ³)	3398,3 (660 – 17590)	2948,6 (1560 – 5300)	0,661
Nötrofil/Lenfosit	2,34 (0,14 – 14,71)	1,17 (0,52 – 2,62)	0,220
PLT (mm ³)	354450± 90095,89	324250± 55846,76	0,058
S100A12 (ng/mL)	1419,3 (686,19 – 2093,75)	1101,3 (677,64 – 1348)	0,003**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit; CRP: C-Reaktif protein; BKS: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit.

Tablo 5.2: TKP'li çocuk hastaların hastalık aktivitelerine göre karşılaştırılması.

ANA GRUP HASTA	HAFİF ve ORTA (n=31)	AĞIR (n=29)	<i>p</i> DEĞERİ
Yaş (Ay)	69,19 ±48,08	64,79± 47,62	0,723
Doğum Haftası	37,61± 4,23	39,35± 1,35	0,235
Doğum Kilosu (kg)	2989,8±797,17	3379,6±775,08	0,086
Anne Yaşı (Yıl)	30,47±5,48	31,96±5,71	0,318
Anne Sütü Alımı (Ay)	16,24±11,73	11,98±8,22	0,118
Evdeki Kişi Sayısı	4,35±1,28	4,45±1,55	0,801
Belirtilerin Süresi	10,63±16,74	14,72±18,57	0,378
CRP (mg/dL)	9,06 (0,2 – 58,1)	34,39 (1,22 – 268)	0,008**
Hb (g/dL)	13,01±1,45	12,62±1,28	0,275
Hct (%)	38,34± 3,88	37,63± 3,59	0,663
BKS (mm ³)	8539,4 (1460 – 28490)	10742 (4650 – 26610)	0,090
Nötrofil (mm ³)	4914,8 (950 – 22660)	5716,2 (780 – 16200)	0,176
Lenfosit (mm ³)	3051,3 (1430 – 8560)	3769,3 (660 – 17590)	0,270
Nötrofil/Lenfosit	1,91 (0,14 – 7,6)	2,81 (0,25 – 14,71)	0,947
PLT(mm ³)	358260± 79448,5	350380± 101529	0,740
S100A12 (ng/mL)	1248 (686,19 – 2093,75)	1566,2 (823,92 – 1991,14)	0,014*

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit; CRP: C-Reaktif Protein; BKS: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit.

Tablo 5.3: Stepwise regresyon analizi ile iki faktör ve serum S100A12 düzeylerinin korelasyonu.

	Regresyon katsayısı	Standart hata	<i>p</i> değeri
(Constant)		97,976	0,000
CRP	0,421	1,293	0,003
Yaş	0,241	1,295	0,046

CRP: C-Reaktif Protein.

Tablo 5.4: TKP'li çocuk hasta grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

	Yaş	Doğum Haftası	Doğum Kilosu	Anne yaşı	CRP	Hb	Hct	BKS	Nötrofil	Lenfosit	Nötrofil/ Lenfosit	PLT	S100A12	Hast. aktivitesi	Anne sütü alım süresi
Yaş	1														
Doğum Haftası	0,026	1													
Doğum Kilosu	-,017	0,52**	1												
Anne yaşı	0,432**	-0,008	0,125	1											
CRP	0,386**	0,168	-0,146	0,075	1										
Hb	0,541***	-0,203	0,017	0,333*	-0,007	1									
Hct	0,622***	-0,194	-0,006	0,431**	0,097	0,965***	1								
BKS	0,195	0,03	0,045	-0,023	0,354**	0,157	0,182	1							
Nötrofil	0,453***	0,133	-0,046	0,145	0,532***	0,33*	0,372**	0,776***	1						
Lenfosit	-0,425**	-0,112	0,066	-0,332*	-0,19	-0,24	-0,26*	0,374**	-0,106	1					
Nötrofil/Lenfosit	0,592***	0,168	-0,127	0,265*	0,686***	0,321*	0,353**	0,453***	0,751***	-0,364**	1				
PLT	-0,369**	0,128	0,119	-0,048	-0,274*	-0,215	-0,229	0,245	0,053	0,434**	-0,322*	1			
S100A12	-0,111	0,112	0,218	0,04	0,331*	-0,196	-0,178	0,294*	0,21	0,062	0,219	0,139	1		
Hast.akt.	-0,047	0,265	0,245	0,135	0,285*	-0,143	-0,096	0,221	0,100	0,148	0,151	-0,044	0,368*	1	
Anne sütü alımı	0,268*	-0,124	-0,092	0,09	0,025	0,058	0,063	-0,126	-0,074	-0,225	0,092	-0,26	-0,175	-0,209	1

* $p < 0,05$ - ** $p < 0,01$ - *** $p < 0,001$

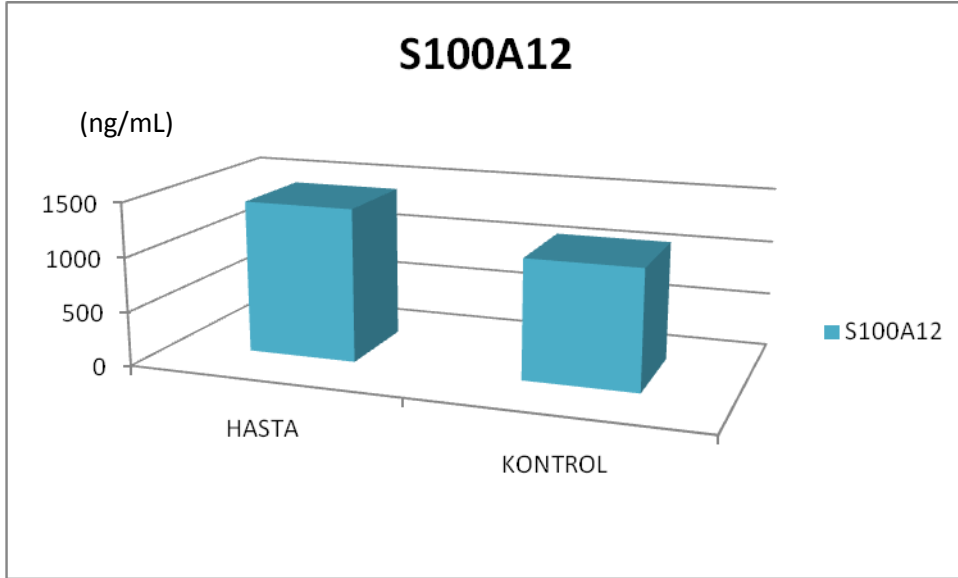
Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit; CRP: C-Reaktif Protein; BKS: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit.

Tablo 5.5: Kontrol grubunda incelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r)

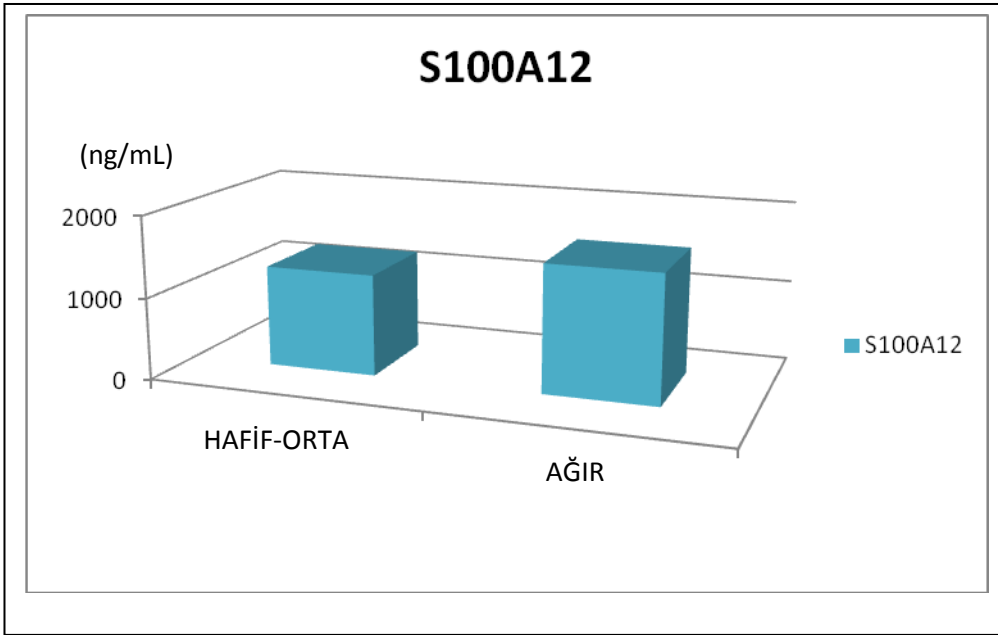
	Yaş	Doğum Haftası	Doğum Kilosu	Anne yaşı	CRP	Hb	Hct	BKS	Nötrofil	Lenfosit	Nötrofil/Lenfosit	PLT	S100A12	Anne sütü alım süresi	Evdeki kişi sayısı
Yaş	1														
Doğum Haftası	-0,056	1													
Doğum Kilosu	-0,156	0,663***	1												
Anne yaşı	0,698***	0,142	0,147	1											
CRP	-0,197	0,01	0,167	-0,339	1										
Hb	0,193	-0,318	-0,176	0,184	-0,242	1									
Hct	0,284	-0,288	-0,121	0,163	-0,191	0,914***	1								
BKS	-0,487**	0,087	0,138	-0,537**	0,34	0,067	0,038	1							
Nötrofil	-0,295	0,025	0,129	-0,366	0,359	0,143	0,112	0,851***	1						
Lenfosit	-0,504**	0,083	0,129	-0,53**	0,17	-0,025	-0,011	0,772***	0,353	1					
Nötrofil/Lenfosit	-0,005	-0,043	-0,009	-0,02	0,106	0,121	0,072	0,154	0,604**	-0,45*	1				
PLT	-0,082	-0,009	-0,049	-0,3	0,56**	-0,226	-0,214	0,405*	0,357	0,351	-0,093	1			
S100A12	-0,049	0,152	-0,015	0,333	-0,238	-0,018	-0,037	0,053	0,146	-0,107	0,321	-0,317	1		
Anne sütü alım süresi	0,104	0,249	0,106	0,31	-0,377*	-0,064	-0,064	-0,259	-0,091	-0,336	0,26	-0,322	0,332	1	
Evdeki kişi sayısı	0,341	0,251	-0,007	0,266	-0,343	0,085	0,057	-0,251	-0,164	-0,23	0,022	-0,166	0,267	0,546**	1

* $p < 0,05$ - ** $p < 0,01$ - *** $p < 0,001$

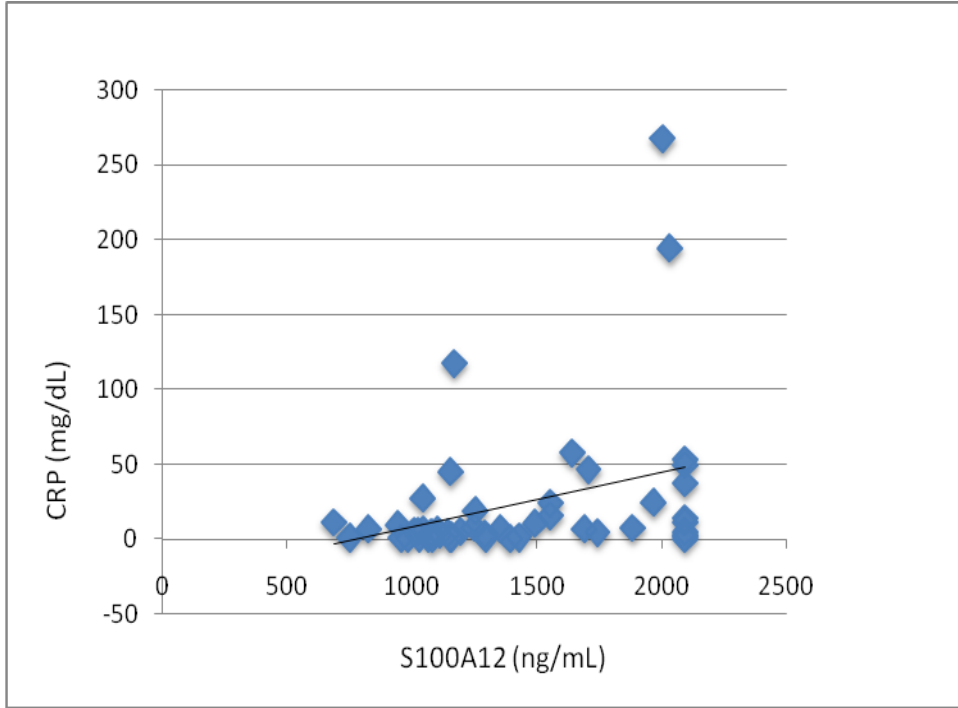
Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit; CRP: C-Reaktif Protein; BKS: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit.



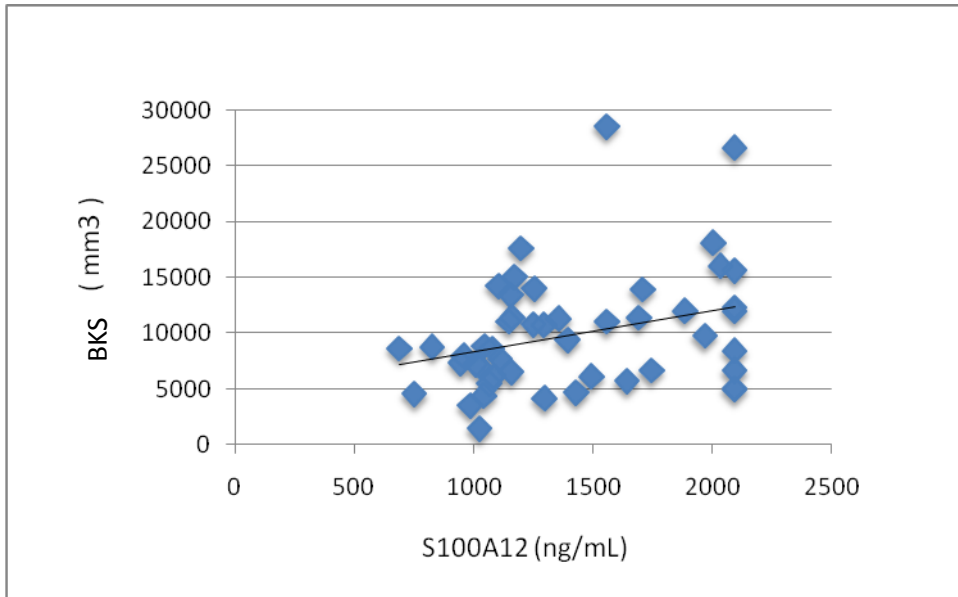
Şekil 5.1: Hasta ve kontrol gruplarına göre S100A12 düzeylerinin dağılımı.



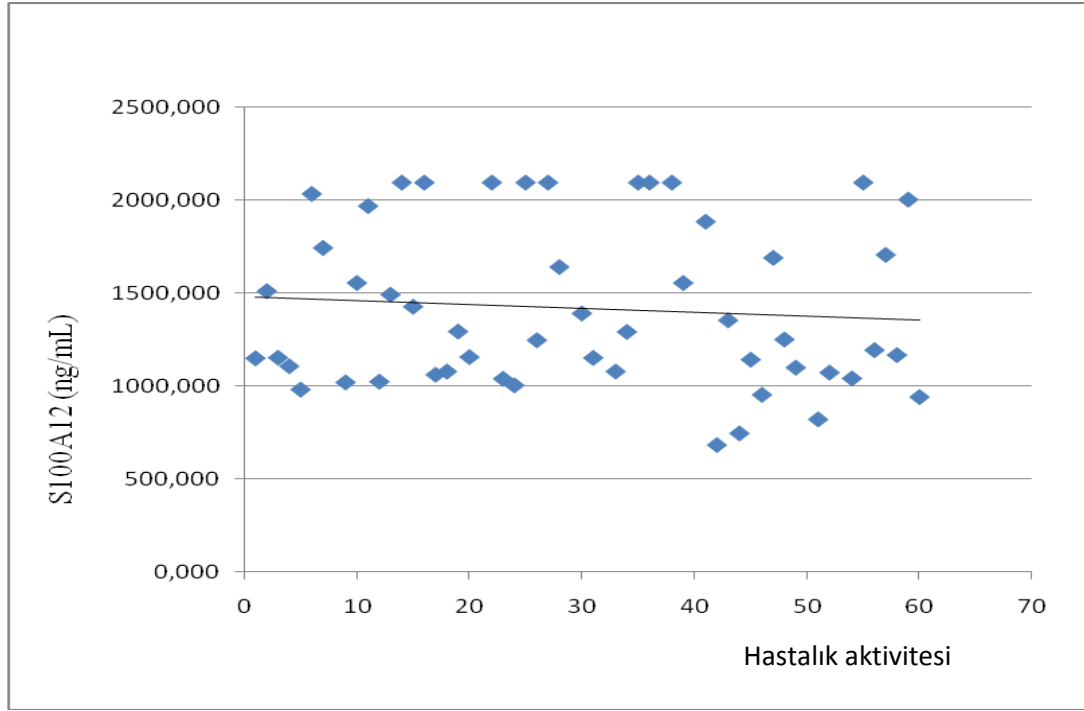
Şekil 5.2: Hastalık aktivitesine göre S100A12 düzeylerinin dağılımı.



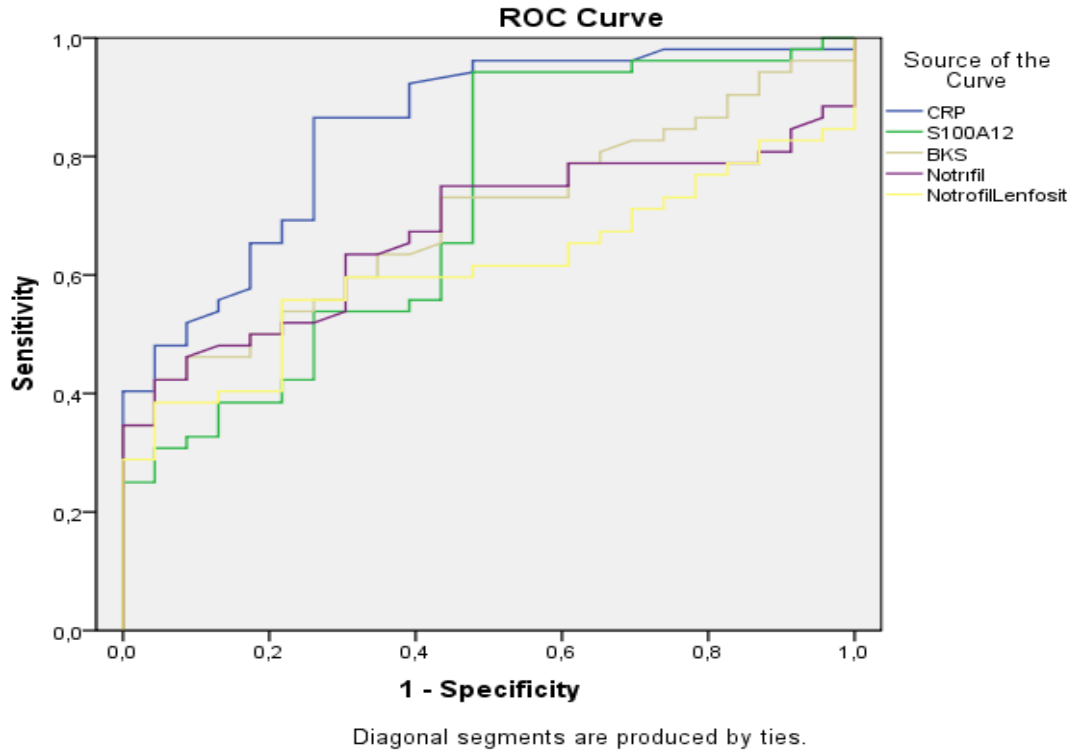
Şekil 5.3 : TKP grubunda S100A12 ile CRP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 5.4 : TKP grubunda S100A12 ile BKS düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 5.5: Hasta grubu S100A12 değerleri ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyon



Şekil 5.6: CRP, S100A12, BKS, nötrofil, nötrofil/lenfosit değerlerine ait ROC eğrisi.

Tablo 5.6 : Biyobelirteçler ile risk gruplarının ROC analiz sonuçları.

ÖZELLİKLER	(AUC)	<i>p</i>
CRP	0,846	0,000
S100A12	0,713	0,003
Nötrofil	0,674	0,017
BKS	0,696	0,007
Nötrofil/Lenfosit	0,610	0,129

AUC: Eğri altında kalan alan (>0,70 geçerli alan)

CRP: C reaktif protein, BKS: Beyaz küre sayısı.

6. TARTIŞMA

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı pnömonileri, en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan araştırmalar sonucu her yıl 11-20 milyon çocuğun pnömoni sebebi ile hastaneye yatırıldığı ve 2 milyonu aşkın çocuğunda yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (Rudan ve diğ. 2004, Bryce ve diğ. 2005, Wardlaw ve diğ. 2006, Scott ve diğ. 2008). Ülkemizde, Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'na göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13,4, 5-14 yaş grubunda %6,5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir ve 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden bu enfeksiyonlar sorumludur (Ünüvar ve diğ. 2006).

Pnömoni enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tespiti oldukça güçtür. Enfekte akciğer dokusundan doğrudan kültür tanıda önemli standarttır fakat örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofaringeal kültür, seroloji, kan kültürü ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi dolaylı yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri belirlemede ve gerçek prevalansı tespitite yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85'inde etiyolojik nedenler belirlenebilmektedir (Juven ve diğ. 2000, Michelow 2004). Çocukluk çağı pnömonilerinin erken evrede tanısı, uygun ve etkin tedavisi hayat kurtarıcıdır. Bu sebeple hastalığın tanı, tedavisi için spesifik bir belirteç arayışları önem kazanmaktadır (Martinez ve diğ. 2011). Klinikte en çok kullanılan akut faz reaktanları: kan BKS ve ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) ile serum CRP ve PCT'dir (Krüger ve diğ. 2008, Agapakis ve diğ. 2010, Nseir ve diğ. 2013, Thiem ve diğ. 2009, Lee ve diğ. 2010). Ancak bu belirteçlerin hiçbirisi tek başına yeterli olmadığı için yeni belirteç arayışları hızla devam etmektedir.

Çalışmamızda TKP'li hastaların CRP değerleri ile BKS ve nötrofil sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,000$ $p=0,008$ $p=0,025$) (Tablo 5.1). Elde edilen bu sonuçlar TKP'li hastalarda akut faz cevabının arttığını doğrulamaktadır. Literatür incelemesi yaptığımızda; bulgularımıza benzer şekilde pnömonili hastalarda akut faz reaktanlarından CRP (Agapakis ve diğ. 2010, Bello ve diğ. 2014, Tejera ve diğ. 2007, Shang-Jyh ve diğ. 2013, Lee ve diğ. 2010, Almirall ve diğ. 2004, Williams ve diğ. 2015, Chung-Po ve diğ. 2014, Young ve diğ. 2009, Nunes ve diğ. 2004, You ve diğ. 2010, Fei ve diğ. 2015), BKS (Bello ve diğ.

2014, Ballin ve diğ. 2006, Shang-Jyh ve diğ. 2013, Lee ve diğ. 2010, Chung-Po ve diğ. 2014, Young ve diğ. 2009, Maccato ve diğ. 1996, Nunes ve diğ. 2004, You-Sook ve diğ. 2010) , nötrofil sayısı (Shang-Jyh ve diğ. 2013, Chung-Po ve diğ. 2014, Young ve diğ. 2009, Nunes ve diğ. 2004, You-Sook ve diğ. 2010) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmaların aksini bildiren çok sayıda çalışmada yayınlanmıştır. Örneğin Chalupa ve ark. (2011) 21 yetişkin bakteriyel TKP'li hastada nötrofil düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulamamıştır ($p=0,704$). Ayrıca CRP değeri invaziv akut bakteri enfeksiyon durumlarında yüksek saptanırken, virüs enfeksiyonlarında daha düşük tespit edilmektedir (Baumann ve Gauldie 1994, Steel ve Whitehead 1994, Jaye ve Waites 1997). Ancak, adenovirüs, sitomegalovirüs, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslerin neden olduğu enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (Jaye ve Waites 1997). Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri düşük değerlerde bulunabilir. Bu nedenle CRP düzeyinin negatif olması bakteri enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz (Kono ve Otsuka 1999). CRP ve BKS'nın analizi ucuz, basit ve yaygın olarak kullanılır fakat genel bir akut faz proteini olduğu için TKP'li hastalarda spesifik değildir. Çünkü CRP düzeyleri pnömoni dahil olmak üzere astım, kalp yetmezliği, KOAH'ın şiddetlenmesi gibi birçok farklı patofizyolojik durumda sağlıklı kişilerle olan ayrımı göstermek amacıyla sıklıkla kullanılır (Justo ve diğ. 2009, Joffe ve diğ. 2009, Bafadhel ve diğ. 2011). Dolayısıyla tüm bu sonuçlar CRP'nin dezavantajı olarak gösterilmiştir (Bello ve diğ. 2014, Krüger ve diğ. 2008, Thiem ve diğ. 2009, Shang-Jyh ve diğ. 2013, Hohenthal ve diğ. 2009, Suberviola ve diğ. 2012, Williams ve diğ. 2015).

Pnömoni potansiyel patojenlerin solunum yollarına ulaşması ile başlar. Yabancı olduğu anlaşılan mikroorganizmalar, sıvısal faktörler, mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve T lenfositleri gibi hücreler tarafından hemen tanınır ve bu durum bir üretim zincirinin başlamasına neden olur. Böylece akciğer dokusunda iltihabik hücre infiltrasyonu ve doku hasarı gibi durumlarla karakterize olan pnömoni histopatolojisi ve güçlü bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkmış olur. İnflamasyon olan bölgede aktif haldeki makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-6) ve kemokinler (IL-8) inflamatuvar yanıtı başlatırlar. Kellum ve ark.'ları (2007) TKP'de plazma IL-6 ve IL-10 düzeyinin mortalite riski yüksek olan

durumlarda olmayanlara göre 20 kat artış olduğunu saptamıştır. Hastalık aktivitesi ağır pnömoni olarak sınıflandırılan hastalarda organ hasarının patogenezi TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve IL-8 katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Igonin ve diğ. 2004, Wu ve diğ. 2006, Paats ve diğ. 2013). Yapılan bu çalışmalar, ilk 48 saat içinde IL'lerin yüksek seviyelerinin devamlılığı sonucu hastalığın prognozunun kötü olduğunu ve mortalite oranlarının yükselebileceğini göstermektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin fazlalığının TKP ve sepsis mortalitesi ile tedavi başarısızlığında güçlü bir belirleyici olduğu kanıtlanmıştır.

Son yıllarda S100 ailesine ait belirteçler inflamatuvar hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Fei ve diğ. 2015, Müller ve diğ. 2014, Achouiti ve diğ. 2013, Morbini ve diğ. 2006). Bu ailenin son bulunan üyelerinden biri olan S100A12'nin insanlardaki gen ifadesi sağlıklı bireylerin doku ve organlarındaki nötrofil ve monositler/makrofajlarda yaygın, granüositlerin sitozolünde ise baskın olarak bulunmuştur (Meijer ve diğ. 2012). S100A12'nin; hücre hasarı, enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında salındığı ve inflamatuvar yanıtlara aracılık ettiği gösterilmiştir (Kang ve diğ. 2014). Bu nedenle artrit, astım, kistik fibroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları dahil olmak üzere insanlarda birçok inflamatuvar hastalık için önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Foell ve diğ. 2003a, 2003b, 2004, Yang ve diğ. 2001, 2007).

Çalışmamızda TKP hastalarının S100A12 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$). Literatürde henüz çocukluk çağı TKP'de S100A12 düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Fei ve ark.'ları (2015) yayınladıkları çalışmalarında erişkin bakteriyel pnömonili 46 hastanın 12'sinde S100A12 düzeylerini artmış olarak bulmuştur. Yine bulgularımızı destekler şekilde Achouiti ve ark.'ları (2013) 29 ağır sepsisli pnömoni hastası ve 31 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada S100A12 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Diffüz alveolar hasarla karakterize olan akut akciğer inflamasyonunda bronş alveolar lavaj sıvısında S100A12 konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (Wittkowski ve diğ. 2007). S100A12, 9–14 kDa ağırlığında küçük bir protein olduğu için kana rahatlıkla dağılabilmektedir (Pietzsch ve Hoppman, 2009). Dolayısıyla akciğerlerdeki inflamatuvar aktivitenin şiddetini doğru

bir şekilde yansıtılabileceğini göstermektedir. Akciğerlerdeki biriken nötrofilleri ve akut akciğer inflamasyonunun deneysel modellerinde proinflamatuvar sitokinlerin büyük miktarda üretiminin arttığı gösterilmiştir (Parsey ve diğ. 1998, Shenkar ve diğ. 1999, Maris ve diğ. 2005). Bu gibi akut durumlarda nötrofil S100A12 salınımına yol açmaktadır (Vogl ve diğ. 1999, Ye ve diğ. 2004, Foell ve diğ. 2003b). Ayrıca Kistik fibrozlu hastaların akciğer biyopsi örneklerinde nötrofillerin infiltrasyonu sırasında S100A12'nin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Foell ve diğ. 2003b). Yine astımlı hastaların balgam örneklerinde S100A12 yüksek düzeylerde bulunmuştur (Wu ve diğ. 2005). *In vitro* deneylerde akciğer endotel hücreleri üzerinde S100A12'nin direkt bir proinflamatuvar etkisi görülmüştür (Müller ve diğ. 2014). Benzer şekilde Kikkawa ve ark.'ları (2010) akut akciğer hasarı gelişmiş hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek S100A12 düzeyleri bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızda saptanan S100A12 yüksekliğinin yalnızca TKP'li hastalar için spesifik olmadığını düşündürmektedir. Çünkü yukarıdaki çalışmalardan da anlaşıldığı gibi S100A12 düzeyleri akut veya kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında genel olarak artış göstermiştir. Bu sonuçların aksine Mulrennan ve ark.'larının (2015) 17 Kistik fibrozlu ve 10 sağlıklı kontrol grubu ile yapmış olduğu çalışmada S100A12 düzeylerinde iki grup arasında fark bulunamamıştır. Loughran-Fowlds ve ark.'ları (2011)'nin solunum hastalığı solunum sıkıntısı sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD) olan 52 prematüre bebekle yaptığı çalışmada inflamasyon artışı ile S100A12 düzeylerinin artması beklenirken azalmış sonuçlara ulaşılmıştır. Bu durum solunum hastalığının akut bir durum olması ile açıklanmıştır.

Bu düşüncemizi destekler şekilde inflamasyon seyreden: inflamatuvar bağırsak, Kawasaki, peritoneal diyaliz, Juvenile idiopathic arthritis (JIA), Psoriatic arthritis (PsA), Crohn's hastalığı olan hastalarda kontrol gruplarına göre yüksek S100A12 düzeyleri bulunmuştur (Leach ve diğ. 2007, Foell ve diğ. 2003a, 2003c, 2004, de Jong ve diğ. 2006, Uchiyama-Tanaka ve diğ. 2008). Bu sonuçlar S100A12'nin düzeylerindeki artışın TKP'li hastalara spesifik olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla S100A12'nin inflamatuvar durumlarda artan önemli bir akut faz proteini olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla hastalar hafif-orta pnömonili ve ağır pnömonili olmak üzere iki gruba ayrıldı. S100A12 düzeyleri ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,014$). Literatürde henüz pnömonili hastalarda S100A12 düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak kronik inflamasyonla seyreden diğer hastalıklarda S100A12'nin hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmiştir (Debra ve diğ. 2012, Wittkowski ve diğ. 2007). Debra ve ark.'larının (2012) 75'i hafif-orta şiddetli KOAH ve 65'i ağır-çok ağır KOAH olmak üzere toplam 140 KOAH hastası ile yaptıkları çalışmada S100A12 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Üstelik ağır-çok ağır KOAH hastalığına sahip gruptaki S100A12 düzeyinin hafif-orta şiddetli gruba kıyasla 1.6 kat daha yüksek saptamışlardır ($p=0,001$). Wittkowski ve ark.'larının (2007) 14 akut solunum sıkıntısı sendromlu (ARDS) ve 8 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmalarında, hastaların bronş alveolar lavaj sıvılarında S100A12 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuştur ($p=0,002$). Aynı zamanda S100A12 konsantrasyonlarını hastalık evresi ile ilişkili olduğunu ve erken aşamalarda düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bizim sonuçlarımız yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, S100A12 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında çok güçlü bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Dolayısıyla tüm bu sonuçlar, S100A12 düzeylerinin hastalık aktivitesini izlemede tek başına kullanılabilir bir belirteç olarak önümüzdeki yıllarda yerini alacağını göstermektedir.

Çalışmamızda ağır TKP'li çocuklarda S100A12 ile birlikte yalnızca CRP düzeyleri hafif-orta TKP'li gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,008$). BKS, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranının ağır TKP'li hastalarda yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da CRP düzeyleri bizim bulgularımızla benzer şekilde ağır TKP'li çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Karadağ-Öncel ve diğ. 2013, Agapakis ve diğ. 2010, Hohenthal ve diğ. 2009, Almirall ve diğ. 2004, Pereira ve diğ. 2013, Huang ve diğ. 2008, Bircan ve diğ. 2006, You-Sook ve diğ. 2010). Ancak CRP'nin, öncelikle inflamasyon sırasında ortaya çıkan IL'ler

tarafından indüksiyon sonrasında, hepatositlerde üretilmesi kullanımını sınırlamaktadır (Morris ve Davey 2001). Burada önemli nokta S100A12'nin hepatositlerde CRP üretimini uyaran sitokin yanıtının başlamasını ve ilerlemesini düzenleyen major bir protein olduğudur (Almirall 2004). S100A12'nin reseptörü olan RAGE akciğerlerde yüksek seviyelerde ifade edilerek inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve proinflamatuvar sinyal dizilerinin aktivasyonuna yol açtığı ifade edilmiştir (Dahlin ve diğ. 2004, Shirasawa ve diğ. 2004). RAGE, geninin promotör bölgesi bir NF- κ B bağlanma alanı içerir ve bunun sonucunda RAGE düzenlemesi ile inflamasyon artar (Goyette ve Geczy, 2011, Schmidt ve diğ. 2001, Hofmann ve diğ. 1999, Liliensiek ve diğ. 2004, Schmidt ve diğ. 2001). S100A12, TLR4 yolu ile IL-8 ve TNF- α 'nın salgılanmasını uyurabildiği gibi VCAM-1 ve ICAM-1 gibi hücre adhezyon moleküllerinin sentezlenmesine neden olabilir. Tüm bu sonuçlar S100A12'nin inflamatuvar yanıtta kilit bir rol oynadığını göstermektedir (Xinyum ve diğ. 2014, Parsey ve diğ. 1998, Shenkar ve Abraham 1999, Ye diğ. 2004). Bu sebeble bizim bulgularımızda da gösterilen TKP'de S100A12 artışı CRP artışını tetikleyen major olaylardan biridir ve S100A12'nin yükselişi daha önemlidir.

TKP'li hasta grubumuzda serum S100A12 ile CRP ($r=0,331$ $p<0,05$) ve BKS ($r=0,294$ $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Bulgularımızı destekler şekilde Fei ve ark.'larının (2015) bakteriyel pnömonili hastalarda S100A12 ile BKS ve CRP arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Geleneksel inflamatuvar belirteçlerin yüksek korelasyonları ile S100A12 seviyelerinin ilişkili bulunması biyobelirteç olarak S100A12'nin kullanılabileceğini açıkça ortaya koymaktadır. Aynı zamanda S100A12'nin seviyelerinin TKP'de inflamasyon şiddetini ve varlığını yansıtabildiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda S100A12 ve CRP ile hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,368$ $p=0,007$ - $r=0,285$ $p<0,05$). Ancak BKS ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon bulunamadı. Bu bulguların aksine Ji ve ark.'ları (2013) 155 yaşlı TKP'li ile yaptıkları çalışmada CRP veya BKS ile TKP şiddeti arasında düşük korelasyon bulmuştur. Liu ve ark.'ları (2014) ve Li ve ark.'ları (2015) TKP'li hastalarda yapmış oldukları çalışmalarda yalnızca hastalık aktivitesi ile CRP arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Kao ve ark.'larının (2013) 61 TKP'li ile yaptığı

çalışmada ve Hedlund ile Hansson'un (2000) 96 TKP'li ile yapmış olduğu çalışmada hastalık aktivitesi ile CRP arasında anlamlı korelasyon gösterememiştir. Tüm bu sonuçlar CRP ve BKS'nin hastalık aktivitesi ilişkili sonuçlarının çelişkili olduğunu ve tek başına hastalık şiddetini yansıtmadığını kanıtlar niteliktedir.

TKP'li hastalarda S100A12 düzeylerini (sürekli değişken) etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla yapılan lineer regresyon analizi sonuçları ise Tablo 5.1'de gösterilmektedir. Bu modelde S100A12 düzeylerini etkileyen bağımsız faktörler olarak yaş ve CRP düzeylerinin S100A12 düzeylerini belirleyen bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla S100A12 ile CRP arasındaki bu ilişki TKP'li hastalarda inflamasyonla ilişkisini destekleyen önemli bir sonuçtur.

ROC analizi ile TKP olan olgular arasından rastgele seçilmiş bir hastanın sahip olduğu serum S100A12 düzeyinin, TKP'li olmayan olgular içinden yine rastgele seçilmiş bir hastaya ait serum S100A12 düzeyinden yüksek olma olasılığı irdelendi. Hosmer ve Lemeshow testi referans alınarak ROC eğrisi altındaki alan (area under the ROC curve=AUC) = 0,5 ayırım yok, $0,5 < AUC < 0,7$ test ayırt etme gücü istatistiksel olarak anlamsız, $0,7 < AUC < 0,8$ kabul edilebilir, $0,8 < AUC < 0,9$ çok iyi, $0,9 < AUC$ ise mükemmel olarak değerlendirildi. Çalışmamızda ROC eğrisi altında kalan alan CRP için 0,846 ($p=0,000$) ideale yakın ve S100A12 için 0,713 ($p=0,003$) olan sonuç yöntemimizin kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. Literatür incelemesi yapıldığında TKP'li hastalardaki çalışmalarda da CRP için AUC değerleri ($>0,70$) anlamlı bulunmuştur (Agapakis ve diğ. 2010, Moulin ve diğ. 2001, Lee ve diğ. 2010, Almirall ve diğ. 2004, Williams ve diğ. 2015, Bafadhell ve diğ. 2011, Pereira ve diğ. 2013, Müller ve diğ. 2007). Bu sonuçlar S100A12'nin TKP'nin tanısında kullanılabilirliğini desteklemektedir ancak etkinliğinin CRP'den düşük olduğunu göstermektedir. Ancak özellikle ilk 12 saatte CRP'nin negatif olduğu hastalarda veya CRP'nin artışına neden olan diğer inflamatuvar durumların varlığında S100A12'nin ölçümünün faydalı olabileceğini göstermektedir.

BKS sayısı ve CRP pnömonili hastaneye yatan çocuklarda sıklıkla elde edilir. Ancak, hastalık seyrini ve klinik sonuçları öngörmeye BKS sayısı ve CRP'nin potansiyel rolü belirsiz kalır. CRP değerlerini işaret eden çeşitli pnömoni çalışma sonuçları, klinik sonuçları öngörmeye kullanışlı olsada akut faz inflamasyonunun

spesifik olmayan bir belirteci olduğu bildirilmiştir (Bruns ve diğ. 2008, Espana ve diğ. 2012, Menendez ve diğ. 2009). Bunun sonucu olarak hastalığın tanı ve tedavisinde mevcut belirteçlerin yetersizliğinden dolayı yeni belirteçler araştırılmaktadır. Bu nedenle biz inflamatuvar hastalıkların tanısında yeni bir belirteç olan S100A12'nin TKP'li hastaların tanısında kullanılabilir olduğunu göstermeye ve inflamatuvar bir belirteç olan CRP ile ilişkisini açıklamaya çalıştık. S100A12'nin artmış seviyeleri de göstermektedir ki bu protein solunum yolu inflamasyonları esnasında proinflamatuvar bir role sahiptir ve inflamasyon karşıtı tedaviler için yeni bir hedef gibi görev yapabilir (Foell ve diğ. 2004).

Sonuç olarak, çalışmamızda TKP'li çocuklarda S100A12 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ve hastalığın şiddeti ile S100A12 arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu bulgular S100A12 TKP hastalığı değerlendirilmesinde diğer inflamasyon belirteçlerine benzer özellikleri yanında, prognostik değerlendirmede yeri olan yeni bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, patogenezi ve prognozu çok farklı olabilen TKP hastalığında S100A12'nin seyri ve prognostik değeri, fenotip olarak birbirine benzer geniş hasta serilerinde çalışılması gerektiği kanısındayız.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

TKP'li çocuk hastalarda ve sağlıklı bireylerde S100A12 düzeylerinin belirlenmesi ve hastalık aktivitesindeki rolünün araştırılması amacıyla planladığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar ve öneriler elde edilmiştir.

1. Çalışmamızda TKP'li hastalarda S100A12 düzeyleri ve inflamasyonun varlığını gösteren parametreler (CRP, BKS, nötrofil sayısı) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
2. Ağır TKP'li hastalarda S100A12 ve CRP düzeyleri hastalık aktivitesi hafif-orta TKP'li olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. TKP'li hasta grubunda S100A12 düzeyleri ile geleneksel inflamasyon parametreleri arasında (CRP ve BKS) pozitif korelasyon bulunmuştur.
4. ROC analizi sonucu eğri altında kalan S100A12 ve CRP için anlamlı ve kabul edilir geçerlilikte bulunmuştur.

Sonuç olarak S100A12 düzeylerinin TKP'li hastalarda inflamasyon varlığını, hastalık aktivitesini gösteren önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda S100A12 düzeylerinin TKP'li hastalarda inflamatuvar parametrelerle iyi bir korelasyon gösterdiği ve ROC eğrisiyle tanısal rolünün önemli olabileceği ortaya konulmuştur. TKP hastalığının şiddetinin belirlenmesinde ve hastalık seyrinin izlenmesinde S100A12'nin ideal bir biyobelirteç ihtiyacına cevap verebilecek, kullanışlı, geçerli bir parametre olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- ACAR, A., ORAL, Ö. 2007. Toplumdan gelişen Pnömoniler. *Klinik Dergisi*. 1: 3-16
- ACHOUITI, A., FO, D., VOGL, T., VAN TILL, JWO., LATERRE, P., DUGERNIER, T., WITTEBOLE, X., BOERMEESTER, M., ROTH, J., VAN DER POLL, T., VAN ZOELLEN, M. 2013. S100A12 And Soluble Receptor For Advanced Glycation End Products Levels During Human Severe Sepsis. *Shock*. Vol. 40, No. 3, pp. 188-194
- AGAPAKIS, D., TSANTILAS, D., PSARRIS, P., MASSA, E., KOTSAFTIS, P., TZIOMALOS, K., HATZITOLIOS, A. 2010. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology*. 15, 796-80
- ALMIRALL, J., BOLIBAR, I., TORAN, P., PERA, G., BOQUET, X., BALANZÓ, X., SAUCA, G. 2004. Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 125: 1335-42
- ANDERSON, M.M., HAZEN, S.L., HSU, F.F., HEINECKE, J.W. 1997. Human neutrophils employ the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system to convert hydroxy-amino acids into glycolaldehyde, 2-hydroxypropanal, and acrolein. A mechanism for the generation of highly reactive alpha-hydroxy and alpha,beta-unsaturated aldehydes by phagocytes at sites of inflammation. *J Clin Invest*. 99:424– 432
- ARSEVEN, O. 2001. Toplum Kökenli Pnömoniler. Solunum Sistemi Enfeksiyonları. *Toraks Kitapları*. Ekim; Sayı 3: 453-80
- ARSEVEN, O. 2004. Toplum kökenli pnömoniler. *T Klin J Thorax Dis*. 2: 1-18
- AZAP, A. 2008. Toplum Kökenli Pnömoni: Kimi Ayaktan Ve Ne İle Tedavi Edelim? Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi No:61 S. 129-134
- BAFADHEL, M., CLARK, T., REID, C, MEDINA, M.J., BATHAM, S., BARER, M.R., NICHOLSON, K.G., BRIGHTLING, C.E. 2011. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest*. 139:1410-8
- BALLIN, A., OSDACHI, A., KLIVITSKY, A., DALAL, I., LISHNER, M. 2006. Age-related leukocyte and Cytokine Patterns in Community-Acquired Bronchopneumonia. *IMAJ*. 8: 388-390
- BARLETT, J.G., BREIMAN, R.F., MANDELL, L.A., FILE, T.M. 1998. Community acquired pneumonia in adults, Guidelines for management. *Clin Infect Dis*. 26: 811-838
- BARTLETT, J.G., DOWELL, S.F., MANDELL, L.A., FILE, T.M., MUSER, D.M., FINE, M.J. 2000. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 31: 347-82

- BASTA, G., LAZZERINI, G., MASSARO, M., SIMONCINI, T., TANGANELLI, P., FU, C., KISLINGER, T., STERN, D.M., SCHMIDT, A.M., DE CATERINA, R. 2002. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation*. 105: 816-22
- BAUMANN, H., GAULDIE, J. 1994. The acute phase response. *Immunology*. 15: 74-80
- BECKER, K.L., NYLEN, E.S., WHITE, J.C., MULLER, B., SNIDER, J.R. 2004. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(4): 1512-25
- BELESSI, C.J., DAVI, F.B., STAMATOPOULOS, K.E., DEGANI, M., ANDREOU, T.M., MORENO, C., MERLE-BÉRAL, H., CRESPO, M., LAOUTARIS, N.P., MONTSERRAT, E., CALIGARIS-CAPPIO, F., ANAGNOSTOPOULOS, A.Z., GHIA, P. 2006. IGHV gene insertions and deletions in chronic lymphocytic leukemia: "CLL-biased" deletions in a subset of cases with stereotyped receptors. *Eur J Immunol*. 36(7):1963-74
- BELLO, S., MINHOLE, E., FANDOS, S., LASIERRA, A., RUIZ, M., SIMON, A., PANADERO, C., LAPRESTA, C., MENENDEZ, R., TORRES, A. 2014. Inflammatory response in mixed viral-bacterial community-acquired pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine*. 14: 123
- BİBEROĞLU, K. 2001. Toplumda Gelisen Pnömoniler. *Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları*. Cilt 1sf: 255-264. Editör: Doç.Dr. Ö.Uzun, Prof.Dr. S.Ünal
- BIERHAUS, A., HUMPERT, P.M., MORCOS, M., WENDT, T., CHAVAKIS, T., ARNOLD, B., STERN, D.M., NAWROTH, P.P. 2005. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med*. 83:876–886
- BİRCAN, A., KAYA, Ö., GÖKIRMAK, M., ÖZTÜRK, Ö., ŞAHİN, Ü., AKKAYA, A. 2006. Toplum kökenli pnömonilerin ağırlığının değerlendirilmesinde C-reaktif protein, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının yeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 54 (1): 22-29
- BLACK, S., KUSHNER, I., SAMOLS, D. 2004. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 279 (47): 48487-90
- BOHTE, R., VAN FURTH, R., VAN DEN BROEK, P.J. 1995. Aetiology of community acquired Pneumonia: a protective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax*. 50: 543-7
- BOUSSEKEY, N., LEROY, O., GEORGES, H., DEVOS, P., D'ESCRIVAN, T., GUERY, B. 2005. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection*. 33(4):257-63
- BROWN, S.I., MONDINO, B.J., RABIN, B.S. 1976. Autoimmune phenomenon in Mooren's ulcer. *Am J Ophthalmol*. 82:835-840

- BROWN, J.S. 2012. Community-acquired pneumonia. *Clinical Medicine*. Vol. 12, no. 6, pp. 538–543
- BROWNLEE, M. 1995. Advanced glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*. 46:223–234
- BROWNLEE, C., BERGER, F., BOUGET, F.Y. 1998. Signals involved in control of polarity, cell fate and developmental pattern in plants. *Symp Soc Exp Biol*. 51:33-41.
- BRUNS, A.H.W., OOSTERHEERT, J.J., HAK, E., HOEPELMAN, A.I.M. 2008. Ağır Toplum Kökenli Pnömoni Takibinde Ardışik C-Reaktif Protein Ölçümlerinin Yararı. *European Respiratory Journal*. Cilt 3 Sayı 3,32: 726–732
- BRYCE, J., BOSCHÍ-PÍNTO, C., SHİBUYA, K., BLACK, R.E. 2005. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 365:1147-52
- BÜLBÜL, Y. 2014. Türkiye’de Toplumda Gelişen Pnömoni Verileri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2 (1): 1-10
- CHALUPA, P., BERAN, O., HERWALD, H., KASPRIKOVA, N., HOLUB, M. 2011. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection*. 39: 411-417
- CHAVAKIS, T., BIERHAUS, A., AL FAKHRI, N., SCHNEIDER, D., WITTE, S., LINN, T., NAGASHIMA, M., MORSER, J., ARNOLD, B., PREISSNER, K.T., NAWROTH, P.P. 2003. The Pattern Recognition Receptor (RAGE) Is a Counterreceptor for Leukocyte Integrins: a Novel Pathway for Inflammatory Cell Recruitment. *J Exp Med*. 198, 1507-1515
- CHUNG-PO, K., YUNG-LUEN, Y., PEİ-CHING, H., SHUN-FA, Y., CHAO-BIN, Y. 2014. Plasma levels of soluble Ax1 correlate with severity of community-acquired pneumonia. *Molecular Medicine Reports*. 9: 1400-1404
- CILL’ONIZ, C., EWIG, S., MENENDEZ, R. FERRER, M., POLVERINO, E., REYES, S., GABARRÚS, A., MARCOS, M.A., CORDOBA, J., MENSA, J., TORRES, A. 2012. Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia. *Journal of Infection*. Vol. 65, no. 3, pp. 223–230
- CLEMENS, D.L. 1996. Characterization of the Mycobacterium tuberculosis phagosome. *Trends Microbiol*. 4: 113-8
- COCKERAN, R., DURANDT, C., FELDMAN, C., MITCHELL, T.J., ANDERSON, R. 2002. Pneumolysin activates the synthesis and release of interleukin-8 by human neutrophils in vitro. *Journal of Infectious Diseases*. Vol. 186, no. 4, pp. 562–565
- COLE, A.M., KIM, Y.H., TAHK, S., HONG, T., WEIS, P., WARING, A.J., GANZ, T. 2001. Calcitermin, a novel antimicrobial peptide isolated from human airway secretions. *FEBS Lett*. 504:5–10
- ÇİLLİ, A. 2011. Toplumda gelişen pnömonilerin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 4(1): 1-10

- DAHLIN, K., MAGER, E., ALLEN, L. 2004. Identification of genes differentially expressed in rat alveolar type I cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 31: 309-316
- DAY, A., EHN, M., GEARRY, R., LEMBERG, D., LEACH, S. 2013. Fecal S100A12 in Healthy Infants and Children. *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers.* 295–299
- DE JONG, N.S., LEACH, S.T., DAY, A.S. 2006. Fecal S100A12: a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 12(7):566-72
- DE ROUX, A., CAVALCANTI, M., MARCOS, M.A., GARCIA, E., EWIG, S., MENSA, J., TORRES, A. 2006. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 129(5):1219-25
- DEBRA, C., DONAVAN, C., BENJAMIN, W., SRIRAM, S., PALANIKUMAR, R., HOLLY, H., GALINA, K., HANS, B., SREEKUMAR, P., SUDHA, V., KAI-CHRISTIAN, M., OLAF, H., HELGO, M., HENRIK, W., JAY, F. 2012. Systemic Biomarkers of Neutrophilic Inflammation, Tissue Injury and Repair in COPD Patients with Differing Levels of Disease Severity. *PLoS ONE.* 7(6): e38629
- DHINGRA, R., GONA, P., NAM, B.H., DAGOSTINO, S.R., WILSON P.W., BENJAMIN, E.J., O'DONNELL, C.J. 2007. C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *Am J Med.* 120 (12): 1054-62
- DI GIUSEPPE, R., BERTUZZI, T., ROSSI, F., RASTELLI, S., MULAZZI, A., CAPRARO, J., DE CURTIS, A., IACOVIELLO, L., PIETRI, A. 2011. Plasma ochratoxin A levels, food consumption, and risk biomarkers of a representative sample of men and women from the Molise region in Italy. *Eur J Nutr.* 51(7):851-60.
- DONATO, R. 2007. RAGE: a single receptor for several ligands and different cellular responses: the case of certain S100 proteins. *Curr Mol Med.* 7(8):711-24
- DONATO, R., CANNON, B., SORCI, G., RIUZZI, F., HSU, K., WEBER, D., GECZY, C. 2013. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med.* 13 (1): 24-57
- DONOWITZ, G.R., MANDELL, G.L. 2005. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone. 6th ed. New York. 819-45
- ECKERT, R., BROOME, A., RUSE, M., ROBINSON, N., RYAN, D., LEE, K. 2004. S100 Proteins in the Epidermis. *The Journal Of Investigative Dermatology.* 123:23 –33
- ENDO, Y., CHUNG, Y.M., CLARK, I.A., GECZY, C.L., HSU, K. 2009. IL-10-dependent S100A8 gene induction in monocytes/macrophages by double-stranded RNA. *J Immunol.* 182:2258–2268
- ESPAÑA, P.P., CAPELASTEGUI, A., BILBAO, A., DIEZ, R., IZQUIERDO, F., LOPEZ DE GOICOETXEA, M.J., GAMAZO, J., MEDEL, F., SALGADO, J., GOROSTIAGA, I., QUINTANA, J.M. 2012. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 31(12):3397-405

- FEI, H., LIKUI, W., HONG, W., JUNCHAO, G., MEILING, L., JINGKAI, Z., XIAO, L., XIAOFANG, G., CHENG, L. 2015. Elevated gene expression of S100A12 is correlated with the predominant clinical inflammatory factors in patients with bacterial pneumonia. *Molecular Medicine Reports*. 11: 4345-4352
- FELDMAN, C., ANDERSON, R. 2013. HIV-associated bacterial pneumonia. *Clin Chest Med*. 34(2):205-16
- FERNANDEZ-SERRANO, S., DORCA, J., COROMINES, M., CARRATALÀ, J., GUDIOL, F., MANRESA, F. 2003. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 10: 813–820
- FOELL, D., KUCHARZIK, T., KRAFT, M., VOGL, T., SORG, C., DOMSCHKE, W., ROTH, J. 2003a. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut*. 52:847-853
- FOELL, D., SEELIGER, S., VOGL, T., KOCH, H.G., MASCHKE, H., HARMS, E., SORG, C., ROTH, J. 2003b. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax*. 58, 613–617
- FOELL, D., ICHIDA, F., VOGL, T., YU, X., CHEN, R., MIYAWAKI, T., SORG, C., ROTH, J. 2003c. S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease. *Lancet*. 361:1270-72
- FOELL, D., ROTH, J. 2004. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 50: 3762-71
- FOELL, D., WITTKOWSKI, H., VOGL, T., ROTH, J. 2007. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Bio.*, 81: 28-37
- GOTTSCH, J.D., LIU, S.H. 1998. Cloning and expression of human corneal calgranulin C (CO-Ag). *Curr Eye Res*. Sep; 17 (9):870-4
- GOYETTE, J., YAN, W.X., YAMEN, E., CHUNG, Y.M., LIM, S.Y., HSU, K., RAHIMI, F., DI GIROLAMO, N., SONG, C., JESSUP, W., KOCKX, M., BOBRYCHEV, Y.V., FREEDMAN, S.B., GECZY, C.L. 2009. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture. *J Immunol*. 183:593–603
- GOYETTE, J., GECZY, C. 2011. Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function. *Amino Acids*. 41: 821-842
- GROSS, S., SIN, C., BARRACLOUGH, R., RUDLANDS, P. 2014. Joining S100 proteins and migration: for better or for worse, in sickness and in health. *Cell. Mol. Life Sci*. 71: 1551-79
- HAMMER, H.B., ODEGARD, S., SYVERSEN, S.W., LANDEWÉ, R., VAN DER HEIJDE, D., UHLIG, T., MOWINCKEL, P., KVIEN, T.K. 2010. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 69:150–4

- HARRIS, M., CLARK, J., COOTE, N., FLETCHER, P., HARNDEN, A., MCKEAN, M., THOMSON, A. 2011. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66:ii1eii23
- HEDLUND, J., HANSSON, L.O. 2000. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 28(2):68-73
- HEROLD, K., MOSER, B., CHEN, Y., ZENG, S., YAN, S.F., RAMASAMY, R., EMOND, J., CLYNES, R., SCHMIDT, A.M. 2007. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in a dash to the rescue: inflammatory signals gone awry in the primal response to stress. *J Leukoc Biol*. 82(2):204-12
- HERRERO, F., OLIVAS, J. 2012. Microbiology and risk factors for community-acquired pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol.33, no. 3, pp.220-231
- HOFMANN BOWMAN, M.A., DRURY, S., FU, C., QU, W., TAGUCHI, A., LU, Y., AVILA, C., KAMBHAM, N., BIERHAUS, A., NAWROTH, P., NEURATH, M., SLATTERY, T., BEACH, D., MCCLARY, J., NAGASHIMA, M.Ç, MORSER, J., STERN, D., SCHMIDT A. 1999. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin poly-peptides. *Cel*. 97 (7):889-901
- HOFMANN BOWMAN, M.A., WILK, J., HEYDEMANN, A., KIM, G., REHMAN, J., LODATO, J.A., RAMAN, J., MCNALLY, E.M. 2010. S100A12 mediates aortic wall remodeling and aortic aneurysm. *Circ. Res*. 106:145-54
- HOFMANN BOWMAN, M.A., GAWDZIK, J., BUKHARI, U., HUSAIN, A.N., TOTH, P.T., KIM, G., EARLEY, J., MCNALLY, E.M. 2011a. S100A12 in vascular smooth muscle accelerates vascular calcification in apolipoprotein E-null mice by activating an osteogenic gene regulatory program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 31:337-44
- HOFMANN BOWMAN, M.A., HEYDEMANN, A., GAWDZIK, J., SHILLING, R.A., CAMORETTI-MERCADO, B. 2011b. Transgenic expression of human S100A12 induces structural airway abnormalities and limited lung inflammation in a mouse model of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 41:878-89
- HOHENTHAL, U., HURME, S., HELENIUS, H., HEIRO, M., MEURMAN, O., NIKOSKELAINEN, J., KOTILAINEN, P. 2009. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 15: 1026-1032
- HOPPMANN, S., STEINBACH, J., PIETZSCH, J. 2010. Scavenger receptors are associated with cellular interactions of S100A12 in vitro and in vivo. *Int Biochem Cell Biol*. 42 (5):651-61
- HUANG, D., WEISSFELD, L., KELLUM, J., YEALY, D., KONG, L., MARTINO, M., ANGUS, D.C. 2008. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 52: 48-58

- HUIJSKENS, E., VAN ERKEL, A., PALMEN, F., BUITING, A., KLUYTMANS, J., ROSSEN, J. 2013. Viral and bacterial etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. Vol. 7, no.4, pp.567-573
- HUTTUNEN, T., KUJA-PANULA, J., SORCI, G., AGNELETTI, A., DONATO, R., RANVALA, H. 2000. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *J Biol Chem*. 275: 40096-105
- IGONIN, A.A., ARMSTRONG, V.W., SHIPKOVA, M., LAZAREVA, N.B., KUKES, V.G., OELLERICH, M. 2004. Circulating Cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clinical Biochemistry*. 37: 204-9
- IOANAS, M., FERRER, M., CAVALCANTI, M., FERRER, R., EWIG, S., FILELLA, X., DE LA BELLACASA, J.P., TORRES, A. 2004. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 32: 938-945
- JAYE, D.L., WAITES, K.B. 1997. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 16: 735-47
- JI, H., JOO, W., JEONG, H., MI, H., WOO, H., KWANGHA, L., KI, U., DOOSOO, J., HYE-KYUNG, P., YUN, S., HYUNG, H., MIN, K. 2013. Usefulness of Plasma Procalcitonin to Predict Severity in Elderly Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 74:207-214
- JOFFE, E., JUSTO, D., MASHAV, N., SWARTZON, M., GUR, H., BERLINER, S., PARAN, Y. 2009. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure. *Clin Biochem*. 42:1628-34
- JOKINEN, C., HEISKANEN, L., JUVONEN, H., KALLINEN, S., KARKOLA, K., KORPPI, M., KURKI, S., RONNBERG, P.R., SEPPÄ, A., SOIMAKALLIO, S., JOKINEN, C., HEISKANEN, L., JUVONEN, H., KALLINEN, S., KARKOLA, K., KORPPI, M., KURKI, S., RÖNNBERG, P.R., SEPPÄ, A., SOIMAKALLIO, S., STÉN, M., TANSKA, S., TARKIÄINEN, A., TUKIÄINEN, H., PYÖRÄLÄ, K., MÄKELÄ, P.H. 1993. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 137: 977-88
- JUSTO, D., LACHMI, S., SAAR, N., JOFFE, E., ATZMONY, L., MASHAV, N., HENIS, O., SADE, B., CHUNDADZE, T., STEINVIL, A., PARAN, Y. 2009. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 20:518-21
- JUVEN, T., MERTSOLA, J., WARIS, M., LEINONEN, M., MEURMAN, O., ROIVAINEN, M., ESKOLA, J., SAIKKU, P., RUUSKANEN, O. 2000. Etiology of communityacquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 19:293-8
- KANG, J.H., HWANG, S.M., CHUNG, Y. 2014. S100A8, S100A9 and S100A12 activate airway epithelial cells to produce MUC5AC via extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor- κ B pathways. *Immunology*. 144, 79-90

- KAO, S.J., YANG, H.W., TSAO, S.M., CHENG, C.W., BIEN, M.Y., YU, M.C., BAI, K.J., YANG, S.F., CHIEN, M.H. 2013. Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 51(4):907-13
- KARADAĞ-ÖNCEL, E., ÖZSÜREKÇİ, Y., KARA, A., KARAHAN, S., CENGİZ, A., CEYHAN, M. 2013. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Italian Journal of Pediatrics.* 39:16
- KAUPPEINEN, M.T., HERVA, E., KUJALA, P., LEINONEN, M., SAIKKU, P., SYRJÄLÄ, H. 1995. The Etiology of community acquired pneumonia among hospitalized patients during a Chlamydia pneumonia epidemic in Finland. *J Infect Dis.* 172: 1330-5
- KELLUM, J.A., KONG, L., FINK, M.P., WEISSFELD, L.A., YEALY, D.M., PINSKY, M.R., FINE, J., KRICHEVSKY, A., DELUDE, R.L., ANGUS, D.C. 2007. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med.* 167: 1655-63
- KELSO, A. 2000. Cytokines and their receptors: an overview. *Ther Drug Monit.* 22:40–3
- KESSEL, C., HOLZINGER, D., FOELL, D. 2013. Phagocyte-derived S100 proteins in auto inflammation: Putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers. *Clinical Immunology.* 147, 229–241
- KIKKAWA, T., SATO, N., KOJIKI, M., TAKAHASHI, G., AOKI, K., HOSHIKAWA, K., AKITOMI, S., SHOZUSHIMA, T., SUZUKI, K., WAKABAYASHI, G., ENDO, S. 2010. Significance of measuring S100A1 and sRAGE in the serum of sepsis patients with postoperative acute lung injury. *Dig Surg.* 27: 307-12
- KIRYUSHKO, D., NOVITSKAYA, V., SOROKA, V., KLINGELHOFER, J., LUKANIDIN, E., BEREZIN, V., BOCK, E. 2006. Molecular mechanisms of Ca²⁺ signaling in neurons induced by the S100A4 protein. *Mol. Cell. Biol.* 26:3625–38
- KLEIN, J.O. 2009. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 302-14
- KOCABAŞ, E., DOĞRU ERSÖZ, D., KARAKOÇ, F. TANIR, G., CENGİZ, A.B., GÜR, D., PAMUKÇU UYAN, A., GÜLER, N., HALILOĞLU, M., ALABAZ, D. 2009. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi.* 10:3-24
- KOLDITZ, M., EWIG, S., HOFFKEN, G. 2013. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers. *European Respiratory Journal.* Vol. 41, no. 4, pp.974–984
- KONO, T., OTSUKA, M., ITO, M., MISAWA, M., HOSHIOKA, A., SUZUKI, M., MIGITA, T., SEKI, I. 1999. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int.* 41: 496-9

- KOYAMA, H., YAMAMOTO, H., NISHIZAWA, Y. 2007. RAGE and soluble RAGE: potential therapeutic targets for cardiovascular diseases. *Mol Med.* 13:625–635
- KRUGER, S., EWIG, S., MARRE, R., PAPASSOTIRIOU, J., RICHTER, K., VON BAUM, H., SUTTORP, N., WELTE, T. 2008. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 31: 349-355
- KUHLMAN, J.E., FISHMAN, E.K., TEIGEN, C. 1990. Pulmonary septic emboli: Diagnosis with CT. *Radiology.* 174: 211-3
- KÜÇÜKUSTA, A.R. 2001. Toplum kökenli pnömoniler. İç: Erk M.editör, Göğüs hastalıkları. İstanbul: Çantay Kitapevi. 281-309
- LEACH, S., YANG, Z., MESSINA, I., SONG, C., GECZY, C., CUNNINGHAM, A., DAY, A. 2007. Serum and mucosal S100 proteins, calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12, are elevated at diagnosis in children with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 42: 1321-31
- LEE, J., HWANG, S., SHIM, J., JUNG, H., PARK, M., WOO, H., SHIM, J. 2010. Clinical significance of serum Procalcitonin in Patients with Community-acquired Lobar Pneumonia. *Korean J Lab Med.* 30:406-13
- LI, J., YE, H., ZHAO, L. 2015. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J Emerg Med.* 6(2):131-6
- LIBERMAN, D., PORATH, A. 1996. Seasonal variation in community-acquired pneumonia. *EurRespir J.* 9: 2630-4
- LILIENSIEK, B., WEIGAND, M.A., BIERHAUS, A., NICKLAS, W., KASPER, M., HOFER, S., PLACHKY, J., GRONE, H.J., KURSCHUS, F.C., SCHMIDT, A.M., YAN, S.D., MARTIN, E., SCHLEICHER, E., STERN, D.M., HÄMMERLING, G.GÜ., NAWROTH, P.P., ARNOLD, B. 2004. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) regulates sepsis but not the adaptive immune response. *J Clin Invest.* 113: 1641-50.
- LIM, W.S., VAN DER EERDEN, M.M., LAING, R., BOERSMA, W.G., KARALUS, N., TOWN, G.I., LEWIS, S.A., MACFARLANE, J.T. 2003. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 58: 377–82
- LIM, W.S., RAFTERY, M., GOYETTE, J., HSU, K., GECZY, C. 2009. Oxidative modifications of S100 proteins: functional regulation by redox. *Journal of Leukocyte Biolog.* doi: 10.1189/jlb.1008608
- LIPPI, G., TIZIANA, M., GIANFRANCO, C. 2011. Inflammatory biomarkers for the diagnosis, monitoring and follow-up of community-acquired pneumonia: Clinical evidence and perspectives. *European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V.* 2011.02.023 460–465

- LIU, X., ZHANG, X., LI, Q., TIAN, Z. 2014. Evaluation of the mannose-binding lectin gene polymorphism on the severity of community acquired pneumonia in adults. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 26(9):655-60
- LOGSDON, C.D., FUENTES, M.K., HUANG, E.H., ARUMUGAM, T. 2007. RAGE and RAGE ligands in cancer. *Curr Mol Med.* 7:777-789
- LOUGHRAN-FOWLDS, A., LEACH, S., LIN, J., OEI, J., HENRY, R., DAY, A., LUI, K. 2011. Respiratory disease and early serum S100A12 changes in very premature infants. *Foundation Acta Paediatric.* 100: 1538-43
- LUTFIYYA, M.N., HENLEY, E., CHANG, L.F., REYBURN, S.W. 2006. Diagnosis and treatment of community acquired pneumonia. *Am Fam Physician.* 73: 442-50
- MACCATO, M., PINELL, P., MARTENS, M., FARO, S. 1996. Preterm Labor and Maternal Hypoxia in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 4:221-224
- MADEDDU, G., LAURA FIORI, M., STELLA MURA, M. 2010. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med.* 16: 201-7
- MANDELL, L.A., WUNDERINK, R.G., ANZUETO, A., BARTLETT, J.G., CAMPBELL, G.D., DEAN, N.C., DOWELL, S.F., FILE, T.M., MUSER, D.M., NIEDERMAN, M.S., TORRES, A., WHITNEY, C.G. 2007. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 44 (Suppl 2): 27-72
- MARENHOLZ, I., HEIZMANN, C., FRITZ, G. 2004. S100 proteins in Mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 322: 1111-1122
- MARIS, N., DE VOS, A., DESSING, M., SPEK, C.A., LUTTER, R., JANSEN, H.M., VAN DER ZEE, J.S., BRESSER, P., VAN DER POLL, T. 2005. Antiinflammatory effects of salmeterol after inhalation of lipopolyasaccharide by healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 172: 878-84
- MARTINEZ, R., MENENDEZ, R., REYES, S., POLVERINO, E., CILLONIZ, C., MARTINEZ, A., ESQUINAS, C., FILELLA, X., RAMIREZ, P., TORRES, A. 2011. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal.* 37.393-399
- MCINTOSH, K. 2002. Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med.* 346:429-37
- MCINTOSH, K., HARPER, M. 2003. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (2nded), Philadelphia: Churchill Livingstone. 219-25
- MCNEELA, E.A., BURKE, A., NEILL, D.R., BAXTER, C., FERNANDES, V.E., FERREIRA, D., SMEATON, S., EL-RACHKIDY, R., MCLOUGHLIN, R.M., MORI, A., MORAN, B., FITZGERALD, K.A., TSCHOPP, J., PÉTRILLI,

- V., ANDREW, P.W., KADIOGLU, A., LAVELLE, E.C. 2010. Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4. *PLoS Pathogens*. Vol. 6, no. 11 Article ID e1001191
- MEIJER, B., GEARRY, R., DAY, A. 2012. The Role of S100A12 as a Systemic Marker of Inflammation. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Inflammation Article*. ID 907078, 6 pages
- MEIJVIS S. C. A., VAN DE GARDE, E.M.W., RIJKERS, G. T., BOS, W. J.W. 2012. Treatment with anti-inflammatory drugs in communityacquired pneumonia. *The Association for the Publication of the Journal of InternalMedicine*. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02554.x
- MENÉNDEZ, R., CAVALCANTI, M., REYES, S., MENSA, J., MARTINEZ, R., MARCOS, M.A., FILELLA, X., NIEDERMAN, M., TORRES, A. 2008. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 63: 447–452
- MENÉNDEZ, R., MARTINEZ, R., REYES, S., MENSA, J., FILELLA, X., MARCOS, M.A., MARTÍNEZ, A., ESQUINAS, C., RAMIREZ, P., TORRES, A. 2009. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 64:587-591
- MIYAKE, K., 2006. Roles for accessory molecules in microbial recognition by Toll-like receptors. *J Endotoxin Res*.12:195-204
- MICHELOW, I.C. 2004. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics*. 113: 701-7
- MIKKELSEN, S.E., NOVITSKAYA, V., KRIAJEVSKA, M., BEREZIN, V., BOCK, E., NORRILD, B., LUKANIDIN, E. 2001. S100A12 protein is a strong inducer of neurite outgrowth from primary hippocampal neurons. *J Neurochem*. 79:767–76
- MIRANDA, L.P., TAO, T., JONES, A., CHERNUSHEVICH, I., STANDING, K.G., GECZY, C.L., ALEWOOD, P.F. 2001. Total chemical synthesis and chemotactic activity of human S100A12 (EN-RAGE). *FEBS Letters*. 488: 85–90
- MONDINO, B.J., BROWN, S.I., RABIN, B.S. 1978. Cellular immunity in Mooren's ulcer. *Am J Ophthalmol*. 85:788-791
- MORBINI, P., VILLA, C., CAMPO I., ZOEZETTO M., INGHILLERI S., LUISETTI M. 2006. The reseptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? *Modern Pathology*. 19, 1437-1445
- MOROZ, O.V., DODSON, G., WILSON, K., LUKANIDIN, E., BRONSTEIN, I. 2003. Multiple Structural States of S100A12: A Key to Its Functional Diversity. *Microscopy Research And Technique*. 60:581–592
- MOROZ, O.V., BURKITT, W., WITTKOWSKI, H., HE, W., IANOUL, A., NOVITSKAYA, V., XIE, J., POLYAKOVA, O., LEDNEV, I.K., SHEKHTMAN, A., DERRICK, P.J., BJOERK, P., FOELL, D., BRONSTEIN, I.B. 2009. Both Ca²⁺ and Zn²⁺ are essential for S100A12 protein oligomerization and function. *BMC Biochem*. 10:11

- MORRIS, M.W., DAVEY, F.R. 2001. Basic examination of blood. In: Henry JB, editor. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 12th ed. Philadelphia: *WB Saunders*. 479-519.
- MOULIN, F., RAYMOND, J., LORROT, M., MARE, E., COSTE, J., INIGUEZ, J., KALIFA, G., BOHUON, C., GENDREL, D. 2001. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 84:332-336
- MULRENNAN, S., BALTIC, S., AGGARWAL, S., WOOD, J., MIRANDA, A., FROST, F., KAYE, J., THOMPSON, P.J. 2015. The role of receptor for advanced glycation end products in airway inflammation in CF and CF related diabetes. *Sci Rep*. 10;5:8931
- MURPHY, T.F. 1998. Lung infections. Branhamella catarrhalis: epidemiological and clinical aspects of a human respiratory tract pathogen. *Thorax*. 53: 124-8
- MULLER, B., HARBARTH, S., STOLZ, D., BINGISSER, R., MUELLER, C., LEUPPI, J., NUSBAUMER, C., TAMM, M., CHRIST-CRAIN, M. 2007. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 7:10
- MULLER, F., CHRIST-CRAIN, M., BREGENZER, T., KRAUSE, M., ZIMMERLI, W., MUELLER, B., SCHUETZ, P. 2010. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 138: 121-9
- MULLER, M., TUINMAN, P.R., VLAAR, A.P., TUIP, A.M., MAIJOOR, K., ACHOUTI, A., VAN T VEER, C., VROOM, M.B., JUFFERMANS, N.P. 2014. Contribution of damage-associated molecular patterns to transfusion-related acute lung injury in cardiac surgery. *Blood Transfus*. 12: 368-75
- NIEDERMAN, M.S., MCCOMBS, J.S., UNGER, A.N., KUMAR, A., POPOVIAN, R. 1998. The cost of treating community acquired pneumonia. *Clin Ther*. 20(4): 820-37
- NSEIR, W., FARAH, R., MOGRABI, J., MAKHOUL, N. 2013. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 3-day mortality in hospitalized patients with severe community- acquired pneumonia:A cohort study. *Journal Of Clinical Care*. 28, 291-295
- NUNES, A., CAMARGOS, P., COSTA, P., CAMPOS, M. 2004. Antigen Detection for the Diagnosis of Pneumonia. *Pediatric Pulmonology*. 38:135-139
- O'BRIEN, J.D., ETTINGER, N.A. 1995. Nephrobronchial fistula and lung absces resulting from nephrolithiasis and pyelonephritis. *Chest*. 108: 1166-8
- OSTENDORP, T., LECLERC, E., GALICHET, A., KOCH, M., DEMLING, N., WEIGLE, B., HEIZMANN, C.W., KRONECK, P.M., FRITZ, G. 2007. Structural and functional insights into RAGE activation by multimeric S100B. *EMBO J*. 26:3868-78
- ÖZLÜ, T., ÇETİNKAYA, F., ÖZTUNA, F., BÜLBÜL, Y. 2002. Trabzon merkez sağlık ocaklarına başvuran olgularda solunum yolu enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi*. 3 (Ek1): 41

- ÖZLÜ, T., BÜLBÜL, Y., ÖZSU, S. 2007. Ulusal verilerle toplumda gelişen pnömoniler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 55: 191-212
- ÖZLÜ, T., METİNTAŞ, M., KARADAĞ, M., KAYA, A. 2010. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Birinci Baskı. İstanbul: *İstanbul Tıp Kitabevi*. Sayfa: 813-852
- PAATS, M.S., BERGEN, I.M., HANSELAAR, W.E., GROENINX VAN ZOELLEN, E.C., HOOGSTEDEN, H.C., HENDRIKS, R.W., VAN DER EERDEN, M.M. 2013. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 41: 1378-85
- PARSEY, M., TUDER, R., ABRAHAM, E. 1998. Neutrophils are major contributors to intraparenchymal lung IL-1 beta expression after hemorrhage and endotoxemia. *J Immunol*. 160: 1007-13
- PEREIRA, C., MCNEIL, H., GECZY, C. 2010. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunology and Cell Biology*. 41-49
- PEREIRA, J., PAIVA, J., RELLO, J. 2012. Severe sepsis in community-acquired pneumonia- Early recognition and treatment. *European Journal of Internal Medicine*. 23: 412-419
- PICKERING (ED.), L.K. 2003. Red Book (Report of the Committee on Infectious Diseases) . *American Academy of Pediatrics*. Elk Grove Village, IL:523-528
- PIETZSCH, J., HOPPMANN, S. 2009. Human S100A12: a novel key player in inflammation? *Minireview Article Amino Acids*. 36:381-389
- REYNOLDS, J., MCDONALD, G., ALTON, H., GORDON, S. 2010. Pneumonia in the immunocompetent patient. *The British Journal of Radiolog*. 83: 998-1009
- RICE, T., RUBINSON, L., UYEKI, T. 2012. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Critical Care Medicine*. Vol. 40, no. 5, pp.1487-98
- ROITT, I., BROSTOFF, J., MALE, D. 1998. Immunology. 4th ed. London: Mosby Company.
- ROULEAU, P., VANDAL, K., RYCKMAN, C., POUBELLE, P., BOIVIN, A., TALBOT, M., TESSIER, P. 2003. The calcium-binding protein S100A12 induces neutrophil adhesion, migration and release from bone marrow in Mouse at concentrations similar to those found in human inflammatory arthritis. *Clin Immunol*. 107 (1): 46-54
- RUDAN, I., TOMASKOVIC, L., BOSCHI-PINTO, C., CAMPBELL, H. 2004. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 82: 895-903
- RUDERMAN, N.B., WILLIAMSON, J.R., BROWNLEE, H. 1992. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J*. 6:2905-2914

- RUSSEL, D.G. 1995. Of microbes and macrophages: entry, survival and persistence. *Curr Opin Immunol.* 7: 479-84
- RYCMAN, C., VANDAL, K., ROULEAU, P., TALBOT, M., TESSIER, P. 2003. Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9 and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion. *J Immunol.* 170: 3233-42
- SAEZ-LORENS, X., LAGRUTTA, F. 1993. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J.* 12: 83-7
- SCHAAF, B.M., BOEHMKE, F., ESNAASHARI, H. SEITZER, U., KOTHE, H., MAASS, M., ZABEL, P., DALHOFF, K. 2003. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med.* 168:476–80
- SCHMIDT, A.M., YAN, S.D., YAN, S.F., STERN, D.M. 2001. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest.* 108:949–955
- SCOTT, J.A.G., BROOKS, W.A., PEIRIS, J.S., HOLTZMAN, D., MULHOLLAND, E.K. 2008. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest.* 118:1291-1300
- SELIGMAN, R., RAMOS-LIMA, L.F., OLIVEIRA, V.A., SANVICENTE, C., PACHECO, E.F., ROSA, K.D. 2012. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics.* 67(11):1321-1325
- SEMPRINI, S., CAPON, F., TACCONELLI, A., GIARDINA, E., ORECCHIA, A., MINGARELLI, R., GOBELLO, T., ZAMBRUNO, G., BOTTA, A., FABRIZI, G., NOVELLI, G. 2002. Evidence for differential S100 gene over-expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees. *Hum Genet.* 111(4-5):310-3
- SHAAP, O.L., FELTKAMP, T.E.W., BREEBAART, A.C. 1965. Circulating antibodies to corneal tissue in a patient suffering from Mooren's ulcer. *Clin Exp Immunol.* 5:365-370
- SHANG-JYH, K., HUI-WEN, Y., SHIH-MING, T., CHAO-WEN, C., MAUO-YING, B., MING-CHIH, Y., KUAN-JEN, B., SHUN-FA, Y., MING-HSIEN, C. 2013. Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 51(4): 907-913
- SHENKAR, R., ABRAHAM, E. 1999. Mechanisms of lung neutrophil activation after hemorrhage or endotoxemia: Roles of reactive oxygen intermediates, NF-kappa B, and cyclic AMP response element binding protein. *J Immunol.* 163: 954-62
- SHIRASAWA, M., FUJIWARA, N., HIRABAYASHI, S., OHNO, H., IIDA, J., MAKITA, K., HATA, Y. 2004. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I lung alveolar cells. *Genes Cells.* 9: 165-174
- SIMON, L., GAUVIN, F., AMRE, D.K., SAINT-LOUIS, P., LACROIX, J. 2004. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 39:206–17

- SIMS, G., ROWE, D., RIETDIJK, S., HERBST, R., COYLE, A. 2010. HMGB1 and RAGE in Inflammatory and Cancer. *Annu. Rev. Immunol.* 28: 367-88
- SPARVERO, L.J., ASAFU-ADJEI, D., KANG, R., TANG, D., AMIN, N., IM, J., RUTLEDGE, R., LIN, B., AMOSCATO, A.A., ZEH, H.J., LOTZE, M.T. 2009. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J Transl Med.* Mar 17;7:17
- SRIKRISHNA, G., NAYAK, J., WEIGLE, B., TEMME, A., FOELL, D., HAZELWOOD, L., OLSSON, A., VOLKMANN, N., HANEIN, D., FREEZE, H.H. 2010. Carboxylated N-glycans on RAGE promote S100A12 binding and signaling. *J Cell Biochem.* 110(3):645-59
- STEEL, D.M., WHITEHEAD, A.S. 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today.* 15: 81-8
- STEEL, H., COCKERAN, R., ANDERSON, R., FELDMAN, C. 2013. Overview of Community-Acquired Pneumonia and the Role of Inflammatory Mechanisms in the Immunopathogenesis of Severe Pneumococcal Disease. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation.* Article ID 490346
- STERN, D., YAN, S.D., YAN, S.F., SCHMIDT, A.M. 2002. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 7;54(12):1615-25
- SUBERVIOLA, B., CASTELLANOS-ORTEGA, A., GONZÁLEZ-CASTRO, A., GARCIA-ASTUDILLO, L.A., FERNANDEZ-MIRET, B. 2012. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva.* 36: 177-84
- SWARTZ, M.N. 1998. Approach to patient with pulmoner infections. In: Fishman AP, ed. Fishman O. *Pulmonary Diseases and Disorders.* Vol 2. Third ED. New York: McGraw Hill,: 1905-37
- TAKAHASHI, G., HOSHIKAWA, K., MATSUMOTO, N., SHOZUSHIMA, T., ONODERA, C., KAN, S., AKITOMI, S., KIKKAWA, T., TOMISAWA, Y., KOJIKAWA, M., SATO, N., INOUE, Y., SUZUKI, K., WAKABAYASHI, G., ENDO, S. 2011. Changes in serum S100A12 and SRAGE associated with improvement of the PaO₂/FiO₂ ratio following PMX-DHP therapy for postoperative septic shock. *Eur Surg Res.* 47:135-40
- TAKASHIMA, K., TATEDA, K., MATSUMOTO, T., IIZAWA, Y., NAKAO, M., YAMAGUCHI, K. 1997. Role of tumor necrosis factor alpha in pathogenesis of pneumococcal pneumonia in mice. *Infect Immun.* 65: 257-60
- TANG, C.M., MACFARLANE, J.T. 1993. Early management of younger adults dying of community acquired pneumonia. *Respir Med.* 87: 289-94
- TARABYKINA, S., KRIAJEVSKA, M., SCOTT, D.J., HILL, T.J., LAFITTE, D., DERRICK, P.J., DODSON, G.G., LUKANIDIN, E., BRONSTEIN, I. 2000.

- Heterocomplex formation between metastasis-related protein S100A4 (Mts1) and S100A1 as revealed by the yeast two-hybrid system. *FEBS Lett.* 475:187–91
- TEJERA, A., SANTOLARIA, F., DIEZ, M., ALEMAN-VALLS, M., GONZALEZ-REIMERS, E., MARTINEZ-RIERA, A., MILENA-ABRIL, A. 2007. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): Value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine.* 38; 117-123
- THIEM, U., NIKLAUS, D., SEHLHOFF, B., STUCKLE, C., HEPPNER, H., ENDRES, H., PIENKA, L. 2009. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age and Ageing.* 38: 693-697
- TOPÇUOĞLU, W.A., SÖYLETİR, G., DOĞANAY, M. 2002. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2.Baskı. *Nobel Tıp Kitabevleri.* 1577-1578
- TOSUN, G.A. 2000. Pnömoni Patogenezi. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Solunum yolu enfeksiyonları sempozyumu. 21 Ocak 2000. İstanbul s. 127-39
- UCHIYAMA-TANAKA, Y., MORI, Y., KOSAKI, A., KIMURA, T., MORIISHI, M., KAWANISHI, H., MATSUBARA, H. 2008. Plasma S100A12 Concentrations in Peritoneal Dialysis Patients and Subclinical Chronic Inflammatory Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 12(1):28–32
- ÜNÜVAR, N., MOLLHALILOĞLU, S., YARDIM, N. (editör) 2006. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Baskı. Ankara. *Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti.* p.1-56
- VAN DE LOGT, F., DAY, A.S. 2013. S100A12: a noninvasive marker of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 14:62– 67.
- VAN DER POLL, T., DEWAAL, M.R., COYLE, S.M., LOWRY, S.F. 1997. Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasmasoluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis.* 175:118–22
- VAN ZOELLEN, M.A., ACHOUITI, A., VAN DER POLL, T. 2011. The role of receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in infection. *Crit Care.* 15(2):208
- VAZQUEZ, G.E., MARTINEZ, J.A., MENSA, J., SÁNCHEZ, F., MARCOS, M.A., DE ROUX, A., TORRES, A. 2003. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 21: 702-5
- VOGL, T., PROPPER, C., HARTMANN, M., STREY, A., STRUPAT, K., VAN DEN BOS, C., SORG, C., ROTH, J. 1999. S100A12 is expressed exclusively by granulocytes and acts independently from MRP8 and MRP14. *J Biol Chem.* 274:25291Y25296
- WALPORT, M.J. 2001a. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 344:1140–4
- WALPORT, M.J. 2001b. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 344:1058–66

- WARDLAW, T., SALAMA, P., JOHANSSON, E.W., MASON, E. 2006. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet Sep.* 23;368:1048-50
- WELTE, T., TORRES, A., NATHWANI, D. 2012. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* Vol.67, no.1, pp. 33-47
- WILLIAMS, D., HALL, M., AUGER, K., TIEDER, J., JERARDI, K., QUEEN, M., STATILE, A., MYERS, A., SHAH, S. 2015. Association of white blood cell count and C-Reactive protein with outcomes in children hospitalized for community-Acquired pneumonia. *The pediatric Infectious Disease Journal.* doi: 10.1097
- WINZENRATH, M., GUTBIER, B., HOCKE, A.C., SCHMECK, B., HIPPENSTIEL, S., BERGER, K., MITCHELL, T.J., DE LOS TOYOS, J.R., ROSSEAU, S., SUTTORP, N., SCHUTTE, H. 2006. Role of pneumolysin for the development of acute lung injury in pneumococcal pneumonia. *Critical Care Medicine.* Vol.34, no. 7, pp.1947-54
- WITTKOWSKI, H., STURROCK, A., VAN ZOELLEN, M.A., VIEMANN, D., VAN DER POLL, T., HOIDAL, J.R., ROTH, J., FOELL, D. 2007. Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 35(5):1369-75
- WOLF, R., HOWARD, O., DONG, H., VOSCOPOULOS, C., BOESHANS, K., WINSTON, J., DIVI, R., GUNSIOR, M., GOLDSMITH, P., AHVAZI, B., CHAVAKIS, T., OPPENHEIM, J., YUSPA, S. 2008. Chemotactic activity of S100A7 (Psoriasin) is mediated by the receptor for advanced glycation end products and potentiates inflammation with highly homologous but functionally distinct S100A15. *J Immunol.* 181 (2): 1499-1506
- WOODHEAD, M., BLASI, F., EWIG, S., GARAU, J., HUCHON, G., IEVEN, M., ORTQVIST, A., SCHABERG, T., TORRES, A., VAN DER HEIJDEN, G., READ, R., VERHEIJ, T.J. 2011. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* Nov;17 Suppl 6:E1-59.
- WU, I., KOBAYASHI, M., SOUSA, E., LIU, W., CAI, J, GOLDMAN, S., DORNER, A., PROJAN, S., KAVURU, M., QIU, Y., THOMESSEN, M. 2005. Differential proteomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatics following segmental antigen challenge. *Mol Cel Proteomics.* 4: 1251-1264
- WU, C.L., CHAN, M.C., CHANG, G.C., LEE, Y.L., CHIN, C.S., CHANG, K.M, HSU, J.Y. 2006. Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community acquired pneumonia. *Formos Med Asioc.* 105: 49-55
- XINYUM, L., JUAN, T., JING, X., MENGJIN, Z., JIANHUA, C., YING, L., MEI, Y., SHUHONG, Z. 2014. The Inflammation-Related Gene S100A12 Is Positively regulated by C/EBP β and AP-1 in Pigs. *Int J. Mol. Sci.* 15,13802-16
- YAN, W.X., ARMISHA, W.C., GOYETTE, J., YANG, Z., CAI, H., ALEWOOD, P., GECZY, C.L. 2008. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem.* 283:13035-13043

- YANG, Z., TAO, T., RAFTERY, M.J., YOUSSEF, P., DI GIROLAMO, N., GECZY, C.L. 2001. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. *J. Leukoc. Biol.* 69, 986–994
- YANG, Z., YAN, W.X., CAI, H., TEDLA, N., ARMISHAW, C., DI GIROLAMO, N., WANG, H.W., HAMPARTZOUMIAN, T., SIMPSON, J.L., GIBSON, P.G., HUNT, J., HART, P., HUGHES, J.M., PERRY, M.A., ALEWOOD, P.F., GECZY, C.L. 2007. S100A12 provokes mast cell activation: A potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 106–114
- YE, F., FOELL, D., HIRONO, K., VOGL, T., RUI, C., YU, X., WATANABE, S., WATANABE, K., UESE, K., HASHIMOTO, I., ROTH, J., ICHIDA, F., MIYAWAKI, T. 2004. Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 94: 840-44
- YOUNG, L.S., DAWSON, C.W., ELIOPOULOS, A.G. 1997. Viruses and apoptosis. *Br Med Bull.* 53(3): 509-21
- YOUNG, P.J., RIDLEY, S.A. 1999. Ventilator associated pneumoniae: diagnosis, pathogenesis, prevention. *Anesthesia.* 54: 1183-97
- YOUNG, K., SUNG-YOUN, K., HO, Y., JAE, L., CHOON-TAEK, L. 2009. Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia. *Korean J Intern Med.* 24:337-342
- YOU-SOOK, Y., KYUNG-YIL, L., JA-YOUNG, H., JUNG-WOO, R., JIN-HAN, K., JOON-SUNG, L., JI-CHANG, K. 2010. Difference of clinical features in childhood Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *BMC Pediatrics.* 10:48
- ZEN, K., CHEN, C.X., CHEN, Y.T., WILTON, R., LIU, Y. 2007. Receptor for Advanced Glycation Endproducts Mediates Neutrophil Migration Across Intestinal Epithelium. *J Immunol.* 178, 2483-2490
- ZYCHINSKY, A., RENNY, B., MENARD, R., PRÉVOST, M.C., HOLLAND, I.B., SANSONETTI, P.J. 1994. Ipa B mediates macrophage apoptosis induced by *Shigella flexneri*. *Mol Microbiol.* 11: 619-27

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: SİMGE ACUN	Uyruğu: TC
Doğum Yeri: UZUNKÖPRÜ/EDİRNE	Doğum Tarihi: 01/03/1988
Tel: 0-5433522306	E posta: cbilek_simge@hotmail.com
Yabancı Dil: İngilizce	Medeni Durumu: Evli

Eğitimi

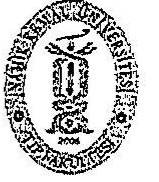
Eğitim Düzeyi	Lise / Fakülte, Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	N.K.Ü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2014-
Fakülte	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi	2006-2010
Lise	Uzunköprü Yabancı Dil Ağırlıklı Lise	2002 -2006

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı:2015/62

04/06/2015

Sayın: Doç. Dr. Savaş GÜZEL

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “ **Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı Alan Çocuk Hastalarda S100a12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi** ” başlıklı ve 2015/66/05/11 nolu retrospektif/prospektif araştırmanız, incelenmiş olup, ilgili kurumlardan gerekli izinlerin alınması şartıyla, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ahmet GÜREL	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Burhan TURGUT	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Cevat AKTAŞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Hayati GÜNEŞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Cüneyt TURAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ertan ŞAHİN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇEBER	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Özgür KARAKOYUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ömer KURT	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ahmet GÜREL

