



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI ETYOLOJİLERLE OLUŞAN**  
**MİYOKARDİTLERDE İNTERLÖKİN-9 VE**  
**İNTERLÖKİN-17'NİN ROLÜ**

**Dr. Tuğba Kandemir GÜLMEZ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Can ACIPAYAM**

**KAHRAMANMARAŞ – 2018**



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI ETYOLOJİLERLE OLUŞAN  
MİYOKARDİTLERDE İNTERLÖKİN-9 VE  
İNTERLÖKİN-17'NİN ROLÜ**

**Dr. Tuğba Kandemir GÜLMEZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Can ACIPAYAM**

**Bu araştırma, 2017/5-11D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
desteklenmiştir.**

**KAHRAMANMARAŞ – 2018**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ tarafından hazırlanan "Farklı Etyolojilerle Oluşan Miyokarditlerde İnterlökin-9 ve İnterlökin-17'nin Rolü" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç.Dr.Can ACIPAYAM

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 05./04/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

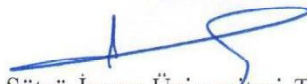
Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç.Dr.Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç.Dr.Sadık YURTTUTAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Prof.Dr.Sinan AKBAYRAM	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 06/04 / 2018

**Prof.Dr.Kamile GÜL**  
Dekan V.

Dekan



Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm basta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç Dr Can Acıpayam olmak üzere Prof Dr Mehmet DAVUTOĞLU'na, Prof Dr Şeref OLGAR'a, Doç Dr Sadık YURTTUTAN'a, Doç Dr Fatih TEMİZ'e, Yrd Doç Dr Mehmet Yaşar ÖZKARS'a, Yrd Doç Dr Hatice GÜNEŞ'e, Yrd Doç Dr Sevcan İPEK'e, Uzm Dr Serkan KIRIK'A. Uzm Dr Yasemin ÇOBAN'a;

Tez çalışmamın tamamlanmasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde çok büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman özveri ile aktaran ve tezimde olduğu kadar pediatri eğitimimde de büyük katkıları olan hekimlik adına her zaman örnek aldığım sayın hocam Doç Dr Can ACIPAYAM'a,

Tez çalışmamın biyokimyasal verilerinin saklanması ve çalışılmasında her zaman destek olan sayın hocam Prof Dr Metin KILINÇ'a

Tez çalışmamın istatistiksel verilerinin değerlendirilmesinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan Yrd Doç Dr Nurten SERİNGEÇ'e,

Tıp fakültesini kazanmamda ve zorlu fakülte eğitimimde desteğini hiç esirgemeyen canım aileme ve tezimin her aşamasında en az benim kadar emeği bulunan sevgili eşim Ahmet'e, hayat enerjim birtanecik oğlum Kadir Alp'e

Birlikte çalışmaktan her zaman çok zevk aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de bana destek olan asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr Tuğba Kandemir GÜLMEZ

**FARKLI ETYOLOJİLERLE OLUŞAN MİYOKARDİTLERDE  
İTERLÖKİN-9 VE İTERLÖKİN-17'İN ROLÜ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**HAZİRAN- 2018**

**ÖZET**

**Amaç:**Bu çalışmanın amacı çocukluk çağında erken tanı ve tedavisi olmadığında önemli kardiyak hasarla sonuçlanabilen farklı etyolojilerle oluşan miyokarditlerde rol alabilecek IL-9 ve IL- 17 düzeylerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Şubat-Ağustos 2017 tarihleri arasında KSU Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniği'ne ve Çocuk acil servisine başvuran çeşitli etyolojileri bağlı olarak gelişen miyokardit vakaları dâhil edilmiştir. Bu çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere gruplar planlandı. Hasta grubuna 0- 18 yaş arasında akut romatizmal ateş (ARA), Myokardit ve Kawasaki tanılı toplam 31 hasta alındı. Kontrol grubuna 0-18 yaş arasında, daha önceden geçirilmiş bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan, kronik hastalık öyküsü olmayan, enfeksiyon bulgusu olmayan sağlıklı 30 çocuk alındı. Grupların demografik verileri olarak yaş ve cins kaydedildi. Prospektif olarak planlanan çalışmaya dahil edilen hastalardan tanı anında serum IL-9 ve IL-17 düzeyleri çalışılmak üzere serum örnekleri ve hastaların sedimantasyon, CRP, ASO, pro-BNP, CK-MB, Troponin-I tetkikleri alındı. Tüm örnekler toplandıktan sonra hasta ve kontrol gruplarının ELISA yöntemiyle IL-9 VE IL-17 düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar "SPSS 16,0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. İkişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U Testi ve niteliksel verilerin analizinde "Ki-kare Testi" kullanıldı. Tüm değerler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Test sonuçları P<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışma grubuna alınan hastaların 23'ü erkek 8'i kız olup; yaş ortalaması 8,7 yıl, kontrol grubundaki çocukların 16'sı erkek 14'ü kız olup; yaş ortalaması 10,7 yıl idi. Akut romatizmal ateş tanılı hastalarda CRP değeri ortalaması 69,71 mg/L, miyokardit

grubunda CRP ortalaması 16,94 mg/L olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P=0,005). Hasta alt grupları arasında ASO değerleri kıyaslandı ve ARA'lı (949,86 IU/mL) hastalarda Kawasaki (89,33 IU/mL) ve miyokardit (254,33 IU/mL) hastalarına göre anlamlı derece yükseklik tespit edildi (p<0,05). Sedimantasyon, pro-BNP, CKMB, Troponin'de alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Serum IL-9 seviyesi ortalaması kontrol grubunda 4,412 pg/mL; hasta grubunda 4,049 pg/mL olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P>0,05). Serum IL-17 seviyesi ortalaması kontrol grubunda 4,272 pg/mL; hasta grubunda ise 4,805 pg/mL olarak tespit edildi ve aralarında anlamlı farklılık bulundu (P=0,001). Serum IL-17 için yaptığımız Roce Analizinde; cut-of 4,30 pg/mL olarak bulundu. Bu değer IL-17 için %71 duyarlı, %67 özgül olarak tespit edildi (AUC 0,761).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda; farklı etyolojilerle oluşan miyokarditlerde IL-17 düzeyleri yüksek bulunmuştur. İnflamatuar kökenli hastalıklarda rol alan IL-17'nin miyokarditlerde de yüksek olması IL-17 düzeyleri bakılarak hem bu hastalıklarda erken tanıyı hızlandırabileceği hem de yeni tedavi yöntemleri ile kötü prognostik gidişin önlenebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** ARA, Myokardit, Kawasaki, IL-9, IL-17

# THE ROLE OF INTERLEUKIN-9 AND INTERLEUKIN-17 IN MYOCARDITIS WITH DIFFERENT ETIOLOGIES

(Specialization Thesis)

MD. Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY  
MEDICAL SCHOOL

## ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the levels of IL-9 and IL-17 that may play a role in myocarditis with different etiologies that may result in significant cardiac damage if there is no early diagnosis and treatment in childhood.

**Materials and Methods:** Between February and August 2017, myocarditis cases due to various etiologic agents referred to KSU Medical School Research and Practice Hospital Child Health and Diseases Department pediatric outpatient clinic and Pediatric Emergency Department were included in the study. Approval from Clinical Research Ethics Committee of KSU Medical Faculty was taken for this study. Patient group and control group were designed. A total of 31 patients between the ages of 0-18 years with acute rheumatic fever (ARA), myocarditis and Kawasaki were included in the patient group. The control group consisted of 30 healthy children between 0-18 years of age without any history of known cardiac disease, history of chronic illness or infection. Age and gender were recorded as demographic data of the groups. Study was designed prospectively and sedimentation, CRP, ASO, pro-BNP, CK-MB, Troponin-I tests studied. Serum samples were taken for serum IL-9 and IL-17 levels at the same time of diagnosis. IL-9 and IL-17 levels were measured by ELISA of patients and control groups after all samples were collected. The results were analyzed using the "SPSS 16.0 for Windows" statistical package program. Mann-Whitney U test for two-sided comparisons and "Chi-square test" for qualitative data were used for analysis. All values were shown as mean  $\pm$  standard deviation. Test results were considered significant when  $P < 0.05$ .

**Results:** In the study group, 23 patients were male and 8 were female and average age was 8.7 years. In the control group 16 children were girls and 14 were boys and the average age was 10.7 years. Average CRP value in patients with acute rheumatic fever was 69.71 mg /L; in myocarditis group was 16.94 mg / L and there was a statistically

significant difference between them ( $P = 0.005$ ). ASO values were compared between patient subgroups and patients with ARF (949.86 IU / mL) were significantly higher than those with Kawasaki (89.33 IU / mL) and myocarditis (254.33 IU / mL) ( $p < 0,05$ ). No statistically significant differences were found between subgroups in sedimentation, pro-BNP, CKMB, and Troponin. Average serum IL-9 level was 4.412 pg / mL in the control group; and in the patient group was 4.049 pg / mL and there was no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ).

Average serum IL-17 level was 4.272 pg / mL in the control group; and in the patient group was 4.805 pg/mL and there was a significant difference between them ( $P = 0.001$ ). In Roce Analysis for Serum IL-17; cut-of was found 4.30 pg / mL. This value was 71% sensitive, 67% specific for IL-17 (AUC 0.761).

**Conclusion:** As a result of this study; IL-17 levels were found high in myocarditis with different etiologies. High levels of IL-17 in myocarditis, which play a role in inflammatory diseases, can be helpful in early diagnosis. Measuring IL-17 levels can improve the prognostic outcome with new treatment modalities.

**Keywords:** ARA, Myocarditis, Kawasaki, IL-9, IL-17





## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ .....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.1. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.1. Miyokardit.....	2
2.1.1.1. Etyoloji .....	2
2.1.1.2. KLİNİK BULGULAR .....	5
2.1.1.3. FİZYOPATOLOJİ .....	6
2.1.1.4. TANI .....	7
2.1.1.4.1. Dallas Kriterleri.....	8
2.1.1.4.2. Kardiyak Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanımı.....	9
2.1.1.4.3. Miyokardiyal Görüntüleme Teknikleri.....	9
2.1.1.5. Tedavi.....	9
2.1.2. KAWASAKİ HASTALIĞI.....	11
2.1.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	11
2.1.2.2. Etyoloji ve Patogenez.....	11
2.1.2.3. Klinik.....	13
2.1.2.3.1. Akut Evre (İlk 10-14 Gün):.....	13
2.1.2.3.2. Subakut evre (11-25. günler):.....	14
2.1.2.3.3. Konvelasan Evre (4-8 hafta arası): .....	14
2.1.2.4. Laboratuvar.....	15
2.1.2.5. Tanı.....	16
2.1.2.6. Tedavi.....	18
2.1.3. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ.....	18
2.1.3.1. Epidemiyoloji.....	18
2.1.3.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	19

2.1.3.3. Klinik Bulgular.....	20
2.1.3.4. AHA Jones Kriterleri 2015 Yılı Güncellemesi.....	21
2.1.3.5. ARA Karditi.....	22
2.1.4. İNTERLÖKİN 17.....	25
2.1.4.1. Th17 Hücrelerinin Keşfi.....	26
2.1.4.2. Th17 Hücrelerinin Farklılaşması .....	26
2.1.4.3. IL-17 Hakkında Genel Bilgiler .....	27
2.1.4.4. IL-17 ve Th17'nin Kronik ve Sistemik Otoimmün Hastalıklardaki Rolü...27	
2.1.5. İNTERLÖKİN 9.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
Ekokardiyografi Verileri.....	30
Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizi .....	30
4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME .....	32
5. BULGULAR.....	33
5.1. Demografik Veriler .....	33
5.2. Biyokimyasal Parametreler .....	33
5.3. Serum IL-9 ve IL-17 Ölçümü:.....	36
6. TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR.....	44
KAYNAKLAR.....	45
EKLER	

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Miyokarditin Major Etyolojisi (18).)	4
<b>Tablo 2.</b> Endomiyokardiyal Biyopsi Endikasyonları (50)	8
<b>Tablo 3.</b> Kawasaki Hastalığında Görülen Diğer Klinik Bulgular (7).	15
<b>Tablo 4.</b> Kawasaki Hastalığında Laboratuvar Bulgular (7)	16
<b>Tablo 5.</b> Kawasaki Hastalığının Tanı Kriterleri (7)	16
<b>Tablo 6.</b> Kawasaki Hastalığının Destekleyici Laboratuvar Tanı Kriterleri (7)	17
<b>Tablo 7.</b> Revize Edilmiş Jones Kriterleri (82)	21
<b>Tablo 8.</b> Romatizmal Valvülitin Ekokardiyografik Bulguları (108)	24
<b>Tablo 9.</b> Demografik Veriler	33
<b>Tablo 10.</b> Biyokimyasal veriler	35
<b>Tablo 11.</b> Hasta ve kontrol gruplarının IL-9 ve IL- 17 değerleri,	37

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Hasta ve Kontrol Grubu IL-9 ve IL-17 Serum ELISA Ölçümü .....	38
<b>Şekil 2.</b> Hasta Alt Grupları Arasında IL-9 ve IL-17 Serum ELISA Ölçümü .....	38
<b>Şekil 3.</b> IL-17'nin Tanısal Değeri .....	39



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ARA</b>	: Akut Romatizmal Ateş
<b>ASO</b>	: ANTİSTREPTOLİZİN-O
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>CH</b>	: Crohn Hastalığı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein Protein
<b>CTLA-8</b>	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen 8
<b>ECMO</b>	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
<b>EKG</b>	: Elektro Kardiyografi
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>GABHS</b>	: Grup A Beta-Hemolitik Streptokoklar
<b>GM</b>	: Germinal Merkez
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüs
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>ICAM-1</b>	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IL-9</b>	: İnterlökin-9
<b>IL-12</b>	: İnterlökin-9
<b>IL-17</b>	: İnterlökin-17
<b>IVIG</b>	: İnter Venöz İmmünglobulin
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KH</b>	: Kalp Hastalığı
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>MS</b>	: Multiple Skleroz
<b>NK</b>	: Doğal Öldürücü Hücreler
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RKH</b>	: Romatizmal Kalp Hastalığı
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit

<b>SEA</b>	: Stafilokokkal Enterotoksin A
<b>SEB</b>	: Stafilokokkal Enterotoksin B
<b>SPEA</b>	: Streptococcus Pyogenes Exotoksin A
<b>SPEC</b>	: Streptococcus Pyogenes Exotoksin C
<b>SSK</b>	: Sistemik Skleroz
<b>TCR</b>	: T Hücre Reseptörleri
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
<b>TH-1</b>	: T-Helper 1
<b>TH-2</b>	: T-Helper 2
<b>TH-17</b>	: T-Helper 17
<b>TNF-alfa</b>	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
<b>TSTT-1</b>	: Toksik Şok Sendromu Toksini-1
<b>USG</b>	: Ultrasound
<b>WBC</b>	: Beyaz Hücre Sayımı

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağında geçirilen hastalıklar erken tanı almadığında ve tam tedavi edilemediğinde tüm yaşamı etkileyen sekellerle sonuçlanabilir. Kardiyak tutulumu olan hastalıklar yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir.

Miyokardit, miyokardiyumun inflamasyonu ve nekrozu ile karakterizedir ve koroner arter hastalığına bağlı olmadan gelişmektedir (1). Edinsel kalp hastalıkları arasında yenidoğan dönemi başta olmak üzere çocukluk çağında ve genç erişkinlerde çok yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir(2-4).

Tedavi verilmeyen Kawasaki tanılı hastalarda koroner trombüs, miyokard infarktüsü ve bunlara bağlı olarak meydana gelen ani ölüm gelişebilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli derecede azalmaktadır (5-7).

Çocukluk çağı edinsel kalp hastalıklarının en sık ve en önemli nedenini oluşturan ARA'da kalp tutulumu yaklaşık olarak olguların yarısında izlenebilen bir tablodur (8-13). Akut romatizmal ateşte kardiyak tutulum; hafif ve geçici kardiyak tutulumdan mortal seyredabilen eksüdatif pankardite kadar değişkenlik göstermektedir (14).

Th17 hücreler doku inflamasyonunun temel tetikleyicilerindendir ve çoğu deneysel otoimmün hastalıkların ve insanlarda çeşitli inflamatuvar durumların patogeneziyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (15).

IL-9, farklı hücre tipleri üzerinde pleiotropik etkisi olan ve T hücresinden üretilen bir sitokindir (16).

Yapmış olduğumuz literatür taramasında IL-9 ve IL-17 ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcut olduğu tespit edilmiştir. Ancak miyokardit hastalarında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın bilimsel olarak önemi özgün olmasıdır.

## **2.1. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.1. Miyokardit**

Miyokardit, miyokardiyumun; koroner arter hastalığına bağlı olmadan gelişmiş inflamasyonu ve nekrozu ile karakterizedir (1). Mevcut klinik bulgular; asemptomatik olgulardan, dolaşımsal kollaps ve sonucunda ani ölüm izlenen hastalara kadar geniş bir yelpazede dağılım göstermesi nedeniyle miyokarditin gerçek insidansı net olarak saptanamamaktadır. Ani kardiyak ölüm gelişen genç erişkinlerde yapılmış olan postmortem çalışmalarda miyokardit insidansı % 8,6 ile % 12 arasında bildirilmiştir (2,17). Buna ek olarak; geniş serileri kapsayan prospektif çalışmalarda da dilate kardiyomiyopati hastaların yaklaşık olarak % 9'unda neden olarak miyokardit saptanmıştır (3). Özellikle yenidoğan döneminde olmak üzere çocukluk çağında ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalıkları arasında çok yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır(2-4).

#### **2.1.1.1. Etiyoloji**

Miyokardit etiolojisinde çok geniş bir liste mevcut ise de Tablo 1'de viral miyokarditler hastalığın prototipi olarak değerlendirilmektedirler (18). Enterovirüslerin, Picornaviridae ailesinin bir üyesi olan Coxackie virüs grup B bilinen en sık miyokardit etkenidir. Diğer enterovirüs üyeleri olan echo, polio ve rhinoviruslarla yakından ilişkilidir (19-22). İlk zamanlarda serum Coxackie virus antikor titreleri ile miyokardit arasında nedensel bir ilişki rapor edilmişken (23), daha sonraları olası diğer etkenler de PCR analiz yöntemleri ile çocukluk çağı miyokardit olgularında miyokardiyal dokuda gösterilmiştir (19,24,25).

Bir diğer önemli viral ajan ise adenovirüslerdir. İdiopatik sol ventriküler disfonksiyonu olan çocukların miyokardlarında adenovirüslere, enterovirüslerden daha sık rastlanmıştır (19,26,27).

Japon olgularda Hepatit C virüs enfeksiyonuna bağlı miyokarditelere daha sık rastlanırken, Almanlar'da ise parvovirüs B19 vakaları bildirilmiştir (28,29). Bu veriler ışığında anlaşılmaktadır ki; viral etiolojinin ırksal ve coğrafik farklılıklar arz ettiğini aşıkardır.

Miyokardit etiolojisinde rol oynadığı bilinen başka bir etken ise Human Immunodeficiency virüs (HIV) 'dir. AIDS'li hastalarda yapılan tetkikler sonucunda; AIDS hastalarının miyokard dokusunda HIV virüsü tespit edilmiştir. HIV'in sebep



olduğu miyokardit, diğer virüslere göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Yapılan bir prospektif çalışmada yılda HIV ile enfekte her 1000 hastanın 15,9'unda dilate kardiyomiyopati geliştiği tespit edilmiştir (30). Buna rağmen çok ilginçtir ki; son zamanlarda HIV (+) ocukların postmortem miyokard incelemelerinde miyokarditin sebebinin citomegalovirüs ya da adenovirüs olduğu bildirilmiştir (31). Buna ek olarak yapılan invitro deneylerde HIV virüsünün miyositleri enfekte etmediği saptanmıştır (32). Tespit edilen bu sonuçlara göre; HIV virüsünün kendisinin mi miyokardit yaptığı yoksa immünyetmezlik nedeni ile artmış sekonder enfeksiyonların mı miyokardite sebep olduğu net olarak belli değildir.

Son dönemlerde, miyokardit etyoloji açısından dikkat çekilen bir ajan ise suçiçeği aşıları olmuştur. Aşı yapıldıktan yaklaşık olarak 4 ile 30 gün sonrasında miyokardit bulguları gelişebilmekte ve biyokimyasal belirteçler yükselmektedir. Aşının yaygın olarak kullanımının ardından, miyokardit sıklığında belirgin bir artış rapor edilmiştir (33). İlk kez aşılananlarda insidans daha yüksek olmakla birlikte oran yaklaşık 100.000 aşılamada 7,8 olgu olarak bildirilmiştir (34).

Sık olarak kullanılan bir çok ilaç, hipersensitivite miyokarditine sebep olabilmektedir. Bu ilaçlar arasında trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler (35), penisilin, sefalosporin, sülfonamid türü antibiyotikler sayılabilir (36). Hipersensitivite reaksiyonu klinik olarak; ateş ve periferik eozinofili, sinüs taşikardisi şeklinde gözlemlenir. Fakat ağır dolaşımsal kollaps ve fulminan seyir nadirdir ve ilacın kesilmesi ile genelde semptomlar düzelir. Buna karşılık hipersensitivite miyokarditinin bir türü olan; Eozinofilik nekrotizan miyokardit hipersensitivite miyokarditinin en ağır şekli olup hızla dolaşımsal kollapsa ilerler (35).

Otoimmün hastalıkların seyri sırasında da miyokardit gelişmesine sık rastlanır. Çölyak hastalığı, Whipple, sistemik lupus eritematozus ve miks konnektif doku hastalığı, sistemik sklerozis hastalıklarının seyri sırasında miyokardit görülebilir (37-39).

**Tablo 1.** Miyokarditin Major Etyolojisi (18).

<b>1.VİRÜS</b>	<b>6. TOKSİN</b>
Adenovirüs	Antrasiklinler
Coxsackievirüs	İnterlökin-2
HCV	Kokain
HIV	Hipersensitivite
<b>2.BAKTERİ</b>	Sülfonamidler
Micobacterial	Sefalosporinler
Streptokok türleri	Diüretikler
Mycoplasma pneumoniae	Digoksin
Treponema pallidum	Trisiklik antidepresanlar
<b>3.FUNGUS</b>	Dobutamin
Aspergillus	<b>7. İMMÜNOLOJİK SENDROMLAR</b>
Candida	Churg-Strauss
Coccidioides	İnflamatuar bağırsak hastalıkları
Cryptococcus	Dev hücreli (Giant cell) miyokardit
Histoplasma	Diabetes mellitus
<b>4.PROTOZOA L</b>	Sarkoidozis
Trypanosoma cruzi	Systemic lupus eritematozus
<b>5.PARAZİT</b>	Tirotoksikoz
Şistoso miasis	Takayasu arteritis
Larva migrans	Wegener granulomatozis

### 2.1.1.2. KLİNİK BULGULAR

Hastaların kliniği açısından geniş bir spektrum söz konusudur. Öyle ki; asemptomatik EKG anormalliklerinden ani kardiyojenik şoka kadar değişebilmektedir. Viral endemiler esnasında görülen geçici EKG anormallikleri miyokardiyal tutulumun gerçekleştiğini ancak genellikle asemptomatik olarak seyrettiğini düşündürmektedir. Bunun tersine hastalar ani ortaya çıkan dolaşım sal kollaps kliniğiyle de başvurabilirler. Spesifik olmayan viral üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit bulgularını sonrasında konjestif kalp yetmezliği bulguları takip edebilir. Biyopsi ile tanısı kanıtlanmış miyokardit vakalarında viral prodrom döneminin tarif edilme insidansı % 10'dan % 80'lere kadar değişen aralıktadır (22,40). Akut dilate kardiyomiyopati; klinik varyasyonun en dramatik durumlardan biridir. Miyokardit ile dilate kardiyomiyopati arasındaki ilişki en objektif olarak endomiyokardiyal biyopsi sonuçları ile konur. Fakat semptomlar ve de hastalığın klinik seyri histopatolojik bulgularla korelasyon göstermez (18).

Lieberman ve ark. tarafından yapılmış olan, klinikopatolojik sınıflamaya göre; fulminan miyokarditli hastalar viral bir prodromal dönem sonrası aniden hastalanan ve ağır kardiyovasküler yetmezlik gösteren, histopatolojik incelemede ise multipl aktif miyokardit odakları ve ventriküler disfonksiyon saptanan hastalardır. Bu klinik durum 2 şekilde seyir gösterir; ya kendiliğinden düzelir ya da ölümlle sonuçlanır. Akut, kronik aktif ya da kronik persistan miyokarditli hastalarda bulgular ortaya daha sessiz çıkar. Akut miyokarditli hastalarda ventriküler disfonksiyon mevcuttur ve immüno supresif tedaviye yanıt alınabilir ya da olay dilate kardiyomiyopatiye ilerleyebilir. Kronik aktif miyokarditli hastalar ise; başlangıçta immüno supresif tedaviye yanıt verebilirler ancak histolojik ve klinik relapslar görülebilir. Ventriküler disfonksiyon histopatolojisi ise; kronik inflamatuvar değişiklikler ve dev hücre (giant cell) oluşumu ile karakterizedir. Kronik persistan miyokardit, persistan histolojik bulgularla karakterizedir. Genellikle fokal miyozit nekrozu vardır. Çarpıntı, göğüs ağrısı gibi şikâyetler olmasına rağmen ventriküler disfonksiyon mevcut değildir (41).

Miyokardit hastalarında klinik bulgular yaş ile değişkenlik göstermektedir. Yenidoğan ve infant döneminde hastalar iştahsızlık, ateş, huzursuzluk, çevreye karşı ilgisizlik, solukluk ve terleme gibi bulgularını içerir. Fizik muayenede solukluk, hafif siyanoz ve konjestif kalp yetmezliği bulguları sık rastlanılan bulgulardır. Çocukluk çağı ve adölesan döneminde ise genelde 2 hafta öncesine ait bir viral hastalık öyküsü

mevcuttur. Başlangıç semptomları olarak letarji, subfebril ateş ve solukluk olabilir. genelde iştahsızlık ve bazen karın ağrısı şikayetleri vardır. Terleme, çarpıntı, cilt döküntüsü, egzersiz intoleransı ve genel bir yorgunluk hali mevcuttur. Daha sonraları hastalığın ilerlemesi ile solunumsal problemler belirgin hale gelmeye başlar. Senkop ve kardiyovasküler kollapsa bağlı ani ölümler görülebilir. Konjestif kalp yetmezliğinin bulguları bu yaşta da görülebilir. Buna rağmen yenidoğanların aksine juguler venöz dolgunluk ve istirahat taşikardisi daha ön plandadır. Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve atriyoventriküler blok tarzı ritm anomalileri sık gözlenir (42).

### 2.1.1.3. FİZYOPATOLOJİ

Miyokarditte de birçok viral hastalıkta olduğu gibi patogeneizde iki faktör çok önemli role sahiptir; bunlardan birincisi virüsün doğrudan yaptığı hasar, ikincisi ise konağın virüse karşı göstermiş olduğu immün yanıtıdır. Kardiyotropik virüslerin neden olduğu sitopatik etki bilinmektedir. Bununla birlikte immün yanıt açısından durum biraz karmaşıktır. Konağın virüse karşı geliştirmiş olduğu immün yanıt, bir yandan viral hastalığa karşı önemli bir koruyucu etki iken öte yandan konak için yıkıcı etkileri de söz konusu olabilmektedir. Bu iki etki arasında kurulmuş olan denge hastalığın uzun dönemdeki sonucunu ve gelişebilecek komplikasyonları belirleyecektir (43).

Yapılmış olan çalışmalarda; Coxackie virus B3 'ün doğrudan sitopatik etkisi ve neticesinde hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (44). Gösterilmiş olan bu etki; immün yanıtı bağımsız olarak, doğrudan virüsün proteinlerinin miyosit hasarı yapması ile gerçekleşmektedir. Kardiyotropik RNA virüsü olan Coxackie virüsü aktif viremi sırasında; kendisine spesifik reseptörler aracılığı ile endositoz yoluyla miyosit içerisine alınır ve viral proteinlerin intrasitoplazmik üretimi başlatır. Bahsedilen sitopatik etki, Coxackieviral protease 2A adlı enzimin distrofin isimli kas dokusunun çatısını oluşturan proteini parçalaması sonucunda oluşur (45). Kardiyotropik virüslerin mevcut sitopatik etkilerinin, malnutrisyon, egzersiz ve yaş ile birlikte arttığı gösterilmiştir. Virüsün miyokard nekrozu yapıcı etkisi henüz inflamatuvar hücre infiltrasyonu gelişmeden, enfeksiyondan sonraki ilk üç gün içerisinde gerçekleşir. Bundan sonra başta doğal öldürücü (natural killer) hücreler olmak üzere virüsü yok etmeye yönelik immün yanıt başlamış olur. Ancak bu immün yanıt aynı zamanda başka bir yıkım sürecinin de başlangıcı sayılabilmektedir (46).

#### 2.1.1.4. TANI

**Ekokardiyografi:** Aylar içerisinde normale dönen bir sol ventrikül hipertrofisi olabilir. Segmental duvar hareket kusuru olsa da genel olarak yaygın bir hipokinezi söz konusudur. Perikardiyal effüzyon sıklıkla gelişir. Koagülasyon yolundaki bozulmanın mekanizması tam olarak açıklanamasa da hastaların yaklaşık %15'inde ventriküler trombus görülür (47). Doppler ve renkli doppler USG ile mitral yetmezlik saptanabilir. Diğer kalp boşlukları da ayrıca genişlemiştir. Görüldüğü üzere, ekokardiyografik bulgular değişken ve non spesifikdir. Ekokardiyografik inceleme tanıdan ziyade; özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesi konusunda daha yararlıdır. Her ne kadar iki boyutlu ekokardiyografi ile anatomik yapıların değerlendirilmesi ventrikül fonksiyonları ve duvar hareketlerinin incelenmesi miyokarditi diğer kardiyomiyopati şekillerinden ayırmakta yetersizse de ultrasonografik doku karakterizasyonu çalışmaları bu konuda daha anlamlıdır. Lieback ve ark. ortalama gri skala değerlerini inceledikleri bir çalışmada % 100 duyarlık % 90 özgüllük ile miyokarditi ayırabilmişlerdir (48). Ancak bu yöntem ile de aktif miyokardit ile idiopatik dilate kardiyomiyopatiyi ayırt etmek mümkün değildir. Doku doppler uygulamalarının miyokardit tanısında klinik kullanımı ise henüz çalışma aşamasındadır.

#### **Endomiyokardiyal Biyopsi**

Sağ ventrikülden kardiyak kateterizasyon sırasında alınan bir endomiyokardiyal biyopsi inflamasyon yönünden değerlendirilir. İnflamatuar infiltrasyon genellikle yama tarzında miyokardiyumun içine saçılmıştır. Mononükleer hücre infiltrasyonu miyokardit için tanısal olmakla birlikte etiyoloji hakkında bilgi vermez. Biyopsinin özgüllüğü % 3'ten % 63'e kadar değişmektedir. Olguların % 80'ine tanı koyabilmek için 17 ya da daha fazla biyopsi örneği alınmalıdır (49). Özellikle genç adölesanlarda biyopsi sırasında ventriküler dilatasyon gelişme riski yüksek olduğu için bu işlem artık terk edilmiştir. Tablo 2 de endomiyokardiyal biyopsi endikasyonları belirtilmiştir (50).

**Tablo 2.** Endomiyokardiyal Biyopsi Endikasyonları (50).

---

1.	Standart tedaviye yanıt alınamayan akut ya da subakut kalp yetmezliği bulguları
2.	Uygun farmakolojik tedaviye rağmen ejeksiyon fraksiyonunun giderek azalması
3.	Hemodinamik olarak önemli aritmilerin gelişmesi, özellikle ilerleyici kalp blokları ve ventriküler taşikardi
4.	Kalp yetmezliği ile birlikte döküntü, ateş ve periferal eozinofili varlığı
5.	Sistemik lupus eritematozus, skleroderma, poliarteritis nodosum gibi kollajen doku hastalığı varlığı
6.	Amiloidozis, sarkoidozis, veya hemakromatozis gibi bilinen bir hastalığı olan çocukta yeni ortaya çıkan kalp yetmezliği
7.	Dev hücreli miyokardit varlığından şüphelenilmesi (genç yaş, yeni subakut kalp yetmezliği, veya etiyojisi açıklanamayan ilerleyici aritmiler)

---

#### 1.1.1.4.1. Dallas Kriterleri

1986 yılında histopatolojik tanıyı sınıflamak için yapılan ilk denemedir (51). Miyokardit Dallas kriterleri tarafından; koroner arter ya da başka bir hastalığa bağlı olmadan miyokardiyumun inflamasyonu ile birlikte miyositlerin nekroz ve/veya dejenerasyonlarını içeren bir süreç olarak tanımlamıştır. Biyopsi sonucuna göre vakalar 3 e ayrılmaktadır; inflamasyon ve nekrozun birlikte olduğu olgularda aktif miyokardit, miyosit nekrozu olmadan yalnızca inflamatuvar hücre infiltrasyonu varsa sınırda miyokardit ya da ikisi de yoksa negatif olarak kabul edilmiştir. İnflamatuvar hücreler ise daha ileri aşamada lenfositik, eozinofilik ya da granülomatöz olarak tanımlanır. Dallas kriterleri belirli bir tanı kolaylığı sağlamışsa da olguların ancak %10-20'sinde tanısal bilgilere biyopsi ile ulaşılabilir (52). İlk dönemlerde alınan biyopsiler geç dönemde alınanlara nazaran tanıya daha fazla yardımcı olur. Tekrarlayan biyopsiler daha önce de belirtildiği gibi tanısal duyarlılığı artırmaktadır. Miyokardit tanısı için halen altın standart olmasına rağmen duyarlılık konusunda yaşanan sıkıntılar ve olası komplikasyonlara karşın biyopsi her hastaya uygun değildir. Biyopsi genellikle konvansiyonel tedavi yöntemlerine rağmen hastada yanıt yoksa ve hızla dilate kardiyomiyopatiye giden ya da ilerleyici ve hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve

ileti sistemi bozukluklarının gözleendiği açıklanamayan dilate kardiyomyopati hastalarda önerilmektedir (50).

#### 1.1.1.4.2. Kardiyak Biyokimyasal Belirteçlerin Kullanımı

Miyokardit tanısı için; kardiyak biyokimyasal belirteçlerden kreatin kinaz, troponin I ve troponin T rutin olarak kullanılmaktadır. Bu tetkikler içerisinde ise; kreatinin kinazın izoformu olan CK-MB daha az duyarlı olduğu için genelde en az kullanışlı olmaktadır. Troponin T eşik değeri 0.1ng/ml olarak kabul edildiğinde %53 duyarlık ve %94 özgüllük ile miyokarditi tespit edebilmektedir (53). Bir diğer belirteç olan Troponin I ise %34 duyarlık ve % 89 özgüllük ile tanı koydurmaktadır (54). Bu iki belirtecin düşük duyarlık değerleri sebebi ile birçok klinik Troponin T ve Troponin I'yı birlikte çalışmaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı, diğer bazı proinflatuar sitokinler ve anti kardiyak antikordardan hiçbiri yeterli duyarlığa sahip değildir ve tarama amaçlı kullanılmaları uygun bulunmamıştır (1).

#### 1.1.1.4.3. Miyokardiyal Görüntüleme Teknikleri

Kontrastlı magnetik rezonans görüntüleme ile miyokardiyal anatomi incelemesine doku karakterizasyonu da yapabilmektedir. Galyumlu miyokard sintigrafileri sadece inflamasyonu saptayabilmekte iken miyozin ağır zincirine karşı antikordları indium ile işaretleyerek yapılan sintigrafiler miyosit nekrozunu gösterebilmektedir (1).

#### 2.1.1.5. Tedavi

Miyokardit hastalarında, birinci basamak tedavisi halen destekleyici tedavidir. Çok hızlı ilerleme gösteren bazı olgularda yoğun hemodinamik destek tedavisine ilaveten kuvvetli pozitif inotropik ajanlarla sol ventrikül disfonksiyonunun tedavisi gerekebilmektedir. Hastalarda tespit edilen artmış sol ventrikül dolum basıncı, eğer kullanılabilirse intravenöz nitroprussid ya da nitroglicerine gibi vazodilatörlerle ve diüretiklerle tedavi edilmelidir. Seçilmiş bazı vakalarda nadiren de olsa ventriküler yardımcı cihazlar ya da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi ileri tedaviler gerekebilir. Hasta hemodinamik olarak stabilize edilirse, sol ventrikül disfonksiyonu tedavisinin devamı için bir anjiotensin konverting enzim inhibitörü ve betabloker ajan tercih edilmelidir. Digoksin ise çok dikkatli ve düşük dozlarda kullanılmalıdır. Digoksin; proinflatuar sitokinleri arttırmaktadır. Ayrıca yapılmış hayvan deneylerinde de mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (55).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; miyokarditin geç dönemde ortaya çıkan sekellerinde hücrel ve humoral immünite aktivasyonu rol oynamaktadır. Bundan dolayıdır ki immüsupresif tedavinin de miyokardit tedavisinde alternatif olarak kullanılabilceğine inanılmıştır. Yapılmış olan klinik çalışmalarda; immüsupresif tedavi ile aktif miyokarditin rezolüsyona uğradığı doğrulanmıştır (40). Buna ek olarak intravenöz immunglobulin tedavisi verilen miyokarditli çocuklarda, ventriküler fonksiyonların düzelmesini sağlamıştır (4). Ancak histolojik iyileşme ile ventriküler disfonksiyondaki düzelme arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu nedenlerle immüsupresyon miyokardit tedavisinde rutin kullanılmamalıdır, sadece seçilmiş vakarlarda planlanabilir (40).

Miyositin virüslerle enfekte olmasından sonra meydana gelen ilk inflamatuvar hücre yanıtı natural killer (NK) hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Bu sebeple; NK hücrelerinin kardiyoprotektif etkilerinin olduğu ve viral replikasyonu durdurmada önemli olduğu düşünülmektedir. Defektif NK hücrelerine sahip olan hayvan deneylerinde miyokarditin daha ciddi seyrettiği gözlenmiştir (56). NK hücrelerinin infiltrasyonu neticesinde makrofaj infiltrasyonu ve başta interlökin 1 $\beta$ , interlökin 2 $\beta$  ve tümör nekrozis faktör  $\alpha$  olmak üzere bazı sitokinlerin salgılanmasını da uyarır. Mevcut bu sitokinlerin miyokardiyal fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri olduğu gibi bazı yıkıcı etkileri de mevcuttur. NK hücre infiltrasyonu ile aynı zamanda NK benzeri bir takım hücreler de perforin adı verilen bazı moleküller üretmek suretiyle miyokardiyal hasara sebep olmaktadır. Miyosit üzerindeki delik benzeri bu hasarlanmalar sonuçta hücre yapısının bozulması ile sonlanır (57). Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda endotelinin de miyokardit patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (58).

T hücreler aracılığı ile ikinci immün sistem yanıtı dalgası ile meydana gelmektedir. T lenfositler virüs inokulasyonundan yaklaşık olarak 7-14 gün sonra aktif hale gelirler ve bu dönem miyokardiyal hasarın en ağır olduğu dönemdir. T hücrelerinin hem virüs temizlenmesinde hem de immün aracılıklı miyokardiyal hasarda etkili olduğu düşünülmektedir. T hücrelerinin invitro ortamda yapılan deneylerde enfekte kardiyak miyozitleri öldürdüğü gözlenmiştir. Moleküler benzerlik nedeni ile miyokardiyal antijenler viral proteinlerle benzeşmekte ve bu çapraz reaksiyon, hücre hasarına sebep olmaktadır (59).



## **2.1.2. KAWASAKI HASTALIĞI**

### **2.1.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

Kawasaki hastalığı; mukokutanöz lenf nodu sendromu veya infantil poliarteritis nodosa olarak da adlandırılanmıştır ve ilk kez 1967 yılında Japonya'da Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından 50 çocuk hastada "akut febril vaskülit" olarak tanımlanmıştır (7). Kawasaki hastalığı; Amerika ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerde çocuklarda mevcut olan edinsel kalp hastalıklarının en sık nedeni olarak kabul görmektedir. Daha çok infant ve çocukları etkileyen, etyolojisi tam olarak tespit edilmemiş olan ve genellikle kendini sınırlayan akut febril bir vaskülitir.

Kawasaki hastalığı, klinik olarak ise; ateş, ekstremitte periferindeki değişiklikler (endürafif ödem, eritem), polimorfik ekzantem, bilateral konjunktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopati prezente olur (60-62). Kawasaki hastalığı Asya kökenlilerde ve özellikle de Japonlarda daha fazla olmak üzere tüm dünyada görülmektedir. Tedavi verilmeyen hastalarda %15-25 oranında koroner arter anevrizması veya ektazi gelişebilmektedir. Bunların yarısında koroner trombüs, miyokard infarktüsü ve bunlara bağılı olarak meydana gelen ani ölüm gelişebilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli derecede azalmaktadır (5-7).

Kawasaki hastalığında hastaların %85'i beş yaşın altında olan çocuklardır. Üç aydan küçük ve beş yaşından büyük çocuklarda daha az sıklıkta rastlanılmaktadır. Bu çocuklarda koroner arter anevrizması gelişme riski daha yüksek oranda saptanmaktadır (63,64). Hastalığın pik yapma yaşı Japonya, Kore ve Tayvan'da 9-11 ay olarak bildirilirken diğer ülkelerde ise 12 ayın üstünde olduğu tespit edilmiştir. Kış ve ilkbahar aylarında daha sık olarak görülmekte ve erkek çocuklarda kızlara oranla (erkek/kız oranı 1.5/1 ile 1.7/1) daha fazla görülmektedir. Asya ve Asya kökenli Amerikalılar'da hastalığın daha sık görülmesi genetik yatkınlığı düşündürmektedir (65).

Mortalite çoğunlukla ateşin başlangıcından 15-45 gün sonra gözlemlenen ve koroner vaskülitte bağılı geliştiğı tespit edilmiştir. Yine bu klinik durumun trombosit sayısının yüksekliğı ve hiperkoagulabilite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kronik dönemdeki mortalite koroner arter anevrizması ve stenozuna bağılanmıştır (7,61).

### **2.1.2.2. Etyoloji ve Patogenez**

Bugüne kadar birçok sebep öne sürülmesine karşın Kawasaki hastalığının etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık gelişiminde bakteriyel, virüs ve riketsiyal

organizmalarla gelişen enfeksiyonlar, anyonik deterjanlar gibi allerjenler, ev tozu akarları, ağır metaller gibi bazı kimyasallar sebep olarak ileri sürülmüştür (60,66,67).

Epidemiyolojik veriler sonucunda KH patogenezinin enfeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca Japonya ve Kuzey Amerika gibi bölgelerde kış ve ilkbahar mevsimlerinde hastalığın belirgin olarak artış göstermesi, belirli periyotlarda epidemilerin saptanması enfeksiyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak araştırma için yapılan serolojik testler, bakteriyel ve viral kültürlerde sorumlu ajan gösterilememiştir (5,7).

Etiyolojide süperantijen teorisi ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre streptokoklar ve stafilokoklar tarafından üretilerek salınan toksinleri, T hücrelerini uyarır. Ve bunun neticesinde sitokinlerin salınmasına neden olur. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSTT-1), streptococcus pyogenes exotoksin A veya C (SPEA veya SPEC) ve stafilokokkal enterotoksin A veya B (SEA veya SEB) immün sistemi stimüle ederek Kawasaki hastalığına neden olan süperantijenler gibi davrandıkları da ileri sürülmektedir (68).

KH başlıca orta büyüklükteki arterleri temsil eden koroner arterleri tutan multisistemik bir vaskülitte sebep olmaktadır (69,70). Hastalığın ilk 1 hafta 10 gün arası zamanında koroner arter intimasında inflamasyon ve hipertrofi ile birlikte atriyoventriküler ileti sistemini de içine alan bir pankardit tablosu meydana gelmektedir. Kawasaki hastalarında genellikle ölüm nedeninin konjestif kalp yetersizliği veya miyokard disfonksiyonu olmasına karşın bu evredeki hastaların ölüm nedeni genellikle aritmilere bağlı olmaktadır. Ateş ortaya çıktıktan sonraki 10-40. günler arasında ise inflamasyondaki polimorfonükleer hücre hakimiyeti mononükleer hücrelere kaymaktadır (7). Endokard, miyokard ve perikarddaki inflamasyon azalırken, koroner arterlerin internal elastik laminasındaki parçalanma ve media tabakasındaki hasar, koroner arterlerde anevrizmaya yol açmaktadır. İliyak, femoral, aksiller ve renal arterler gibi müsküler arterler daha nadir olarak etkilenmektedir. Koroner arter tutulması hastalığın akut evresinde %15-20 oranında gelişmektedir (7,71)

Tedavi edilmediğinde Kawasaki hastalıklı çocukların %15-33'ünde koroner arter anevrizması ya da dilatasyonu geliştiği, ateş ne kadar yüksekse ya da ne kadar uzun sürmüşse (özellikle 14. günden sonra) arterlerde anevrizma oluşma riskinin o kadar yüksek olduğu genel kabul görmektedir. Hastaların yarısında koroner anevrizmaların, iki yıl içinde normal çapına döndüğü, ancak histopatolojik ve işlevsel bozukluğun devam ettiği bu evredeki hastaların ölümünün koroner arter trombozuna sekonder gelişen akut miyokard infarktüsü bağlı olduğu düşünülmektedir (72). Geç

değişikliklerin 40. günden sonra başladığı ve koroner arterlerin iyileşmesi ve fibrozisiyle birlikte postanevrizmal segmentte trombüs oluşumu, stenoz gelişmesi ve eski miyokard infarktüsüne bağlı fibrozise yol açtığı görülmektedir (62,73).

Kawasaki hastalığına bağlı miyokart enfarktüslerinin %70'den daha fazla kısmının, ilk yıl içinde olduğu ve genellikle uyarıcı hiçbir belirti ya da bulgu vermediği bildirilmektedir (7).

### 2.1.2.3. Klinik

Genellikle bulguların tamamı, akut dönemde ateşin yükselmesini takiben ilk on günlük dönem içerisinde izlenmektedir. Hastalığın klinik seyri akut, subakut, konvelasan evre olmak üzere üç evreye ayrılabilir. Hastalığın her bir evresinde kendine özgü belirti ve bulgularının var olduğu kabul görmektedir (73).

#### 2.1.2.3.1. Akut Evre (İlk 10-14 Gün):

Ateş ve nonspesifik diğer akut hastalık belirtileri ile karakterize olup genellikle bir-iki hafta sürebilmektedir (73). Genellikle hastalığın ani bir başlangıcı olup, remittan karakterde olan ateş çoğunlukla 39° C'nin üzerindedir. Verilecek uygun tedavi ile genellikle 48 saat içinde normale dönmektedir (65). Nonspesifik akut faz reaktanlarından, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lökosit, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri artış gösterir. Ateşle birlikte veya ateş ortaya çıktıktan sonraki saatler içerisinde bilateral noneksüdatif konjunktivit oluşabilir. Sıklıkla olaya sadece bulbar konjunktiva katılmakta ve eksüdasyon veya membran oluşumutespit edilmemektedir (73,74). Bazı olgularda konjontivite anterior üveit de eslik edebilir. Ve üveite bağlı olarak ağrı ve fotofobi meydana gelebilmektedir (7).

Ateşin ilk günlerinde bukkal mukozada değişiklikler saptanır. Dudaklar kırmızı bir renk alır, çatlaklar oluşur ve buna bağlı olarak sıklıkla kanamalar (hunter dil) görülür. Orofaringeal mukoza eritematöz hale gelir, ancak eksüdatif veya ülseratif lezyonlar saptanmayıp dil, çilek dili görünümünü alır (75). Avuç içi ve ayak tabanında eritem, ödem ve bazen ağrılı endurasyon meydana gelebilmektedir (7). El ve ayaklarda meydana gelen soyulma 2-3 hafta içinde oluşur (7).

Genellikle polimorfik karakterde olmakla birlikte morbiliform, ortası beyaz, eritemli plak veya kızıl benzeri döküntü ateşin başlamasından 3-5 gün sonra görülür. Vezikül veya bül benzeri lezyon görülmez. Nadir olarak peteşiler tespit edilebilir. Döküntüler daha çok gövdede yer almakla birlikte yüz, ekstremiteler ve perineye de

yayılabilir. Soyulmalar genellikle 5-7. günlerde görülür (7). Servikal lenfadenopati temel klinik özellikler arasında en az görülmekte olanı olup hastaların yaklaşık %50-75'inde tespit edilir (73). Genellikle tek taraflı, sert, 1,5 cm çapından büyük, ağrısız ve nonsüpüratif özelliktedir. anterior servikal üçgende birden fazla lenf nodu yerleşebilir (73).

Miyokardite bağlı olarak; kardiyomegali, taşikardi, gallop ritmi gibi kalp yetersizliği bulguları tespit edilebilir (73). Ek olarak perikardiyal efüzyon ve mitral yetersizlik üfürümü saptanabilir. Bazı vakalarda, ileri derecede miyokard disfonksiyonuna bağlı olarak düşük kalp atım hacmi ve şok tablosu gelişebilir. Koroner arterlerin tutulumu birinci haftanın sonunda başlar. EKG'de nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri, PR uzaması ve aritmi gözlenebilir (7,73).

#### 2.1.2.3.2. Subakut evre (11-25. günler):

Bu dönemde klinik bulgular hızla geriler. Ancak artrit, deskuamasyon ve trombositoz ortaya çıkar (7). Ateş, döküntü ve lenfadenopati benzeri akut hastalık belirtileri azalır. Dikkat edilecek nokta ise, koroner arter anevrizmaları ile akut koroner tromboza bağlı ani ölüm riski subakut evrede ve konvelasan periyodun erken dönemlerinde en yüksek seviyededir (73).

#### 2.1.2.3.3. Konvelasan Evre (4-8 hafta arası):

Klinik bulguların kaybolduğu, ESR ile trombosit sayısının normale döndüğü dördüncü haftadan başlayıp sekizinci haftaya kadar devam eden dönemdir (72). Hastalığın bu geç döneminde (4-6 hafta sonra) el ve ayak tırnaklarında enine uzanım gösteren derin çizgiler (Beau çizgileri) görülebilir (73). Koroner arter tutulumu mevcut olan hastalarda, bu dönemde skar dokusu oluşabilir. Yine bu dönemde, koroner arterlerde tekrar yapılanma (remodeling) meydana geldiği kabul edilmektedir (76). Kardiyak tutulum hastalığın prognozunu belirlemektedir (77). Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık 1/3'ünde orta şiddette miyokardit tespit edilmiştir. Daha az oranda ise akut konjestif yetmezliğe neden olabilecek şekilde akut miyokardit saptanmıştır (7,73). Bu hastaların ekstremitelerinde soğukluk ve siyanoz ile kapiller dolum zamanında yavaşlama tespit edilmiştir. Ek olarak sinüs taşikardisi ve galo ritmi de gözlemlenmektedir (73).

**Tablo 3.** Kawasaki Hastalığında Görülen Diğer Klinik Bulgular (7).

<b>Kardiyovasküler sistem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Konjestif kalp yetmezliği</li><li>✓ Miyokardit - Perikardit</li><li>✓ Kalp kapak regürjitasyonu</li><li>✓ Koroner arter anomalileri</li><li>✓ Koroner arter dışı orta boy arterlerde anevrizma</li><li>✓ Raynaud fenomeni</li><li>✓ Periferel gangren</li></ul>	<b>Genitoüriner sistem –</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Üretrit</li></ul> <b>Santral sinir sistemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Aşırı huzursuzluk –</li><li>✓ Aseptik menenjit</li><li>✓ Sensörinöral işitme kaybı</li></ul> <b>Diğer bulgular</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Anterior üveit</li><li>✓ BCG aşısı yerinde eritem ve endürasyon</li></ul> <b>Kas-iskelet sistemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Artrit</li><li>✓ Artralji</li></ul>
<b>Gastrointestinal sistem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Diyare</li><li>✓ Kusma</li><li>✓ Karın ağrısı</li><li>✓ Hepatik disfonksiyon</li><li>✓ Safra kesesi hidropsu</li></ul>	

#### 2.1.2.4. Laboratuvar

Kawasaki Hastalığı'nda, laboratuvar sonuçları özgün değildir. Ancak akut evrede tanı konulmasında yardımcıdır (Tablo 4) (7).

**Tablo 4.** Kawasaki Hastalığında Laboratuvar Bulgular (7).

---

✓ Nötrofil hâkimiyeti ve immatür formların eşlik ettiği lökositoz
✓ CRP yüksekliği
✓ ESR yüksekliği
✓ Bir haftadan sonra ortaya çıkan trombositoz
✓ Anemi
✓ Hipoalbuminemi
✓ Hiponatremi
✓ Serum transaminazlarında artış
✓ Serum gama glutamil transpeptidaz ve ALP düzeyinde artış
✓ Kan lipid panelinde anormallik
✓ Steril piyüri
✓ Serebrospinal sıvıda pleositoz
✓ Sinovyal sıvıda lökositoz

---

#### 2.1.2.5. Tanı

**Tablo 5.** Kawasaki Hastalığının Tanı Kriterleri (7).

---

En az beş gün devam eden sebebi bulunamayan, antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş ve aşağıdaki 5 ana kriterlerden en az 4'ü;

1. Belirgin eksudasız bulber konjunktival hiperemi
  2. Ağız ve farinkste eritem, çilek görünümlü dil ve kırmızı, çatlamış dudaklar  
Morbiliform, makülopapüler ya da skarlatiniform olabilen ya da eritema multiformeyi andırabilen, polimorf, yaygın, eritemli döküntü
  4. Ekstremitte değişiklikleri akut evrede: ekstremitte distallerinde, ellerde ve ayaklarda endürasyon, el ayalarında ve ayak tabanında eritem subakut evrede: periungual soyulma el ve ayaklarda ( 2. veya 3. haftada )
  5. Tek taraflı, en az 1.5 cm çapında bir veya daha fazla servikal lenfadenopati
  6. Başka bir nedenle açıklanamayan hastalık
- 

Kawasaki Hastalığı tanısı, ateşle birlikte diğer 5 temel kriterden en az 4'ünün bulunması, anamnez, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile birlikte benzer

bulguları olan hastalıkların ekarte edilmesi neticesinde konulmaktadır (77). Buna ek olarak, ateşli çocukların diğer kriterlerin 4 tanesinden daha azını gösterenlerde yapılacak ekokardiyografi ile koroner arter anomalilerinin tespit edilmesisonucunda da tanı konulmaktadır. KH komplet ve inkomplet KH olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (72). Klinik kriterleri tam olarak karşılamayan hastalar inkomplet KH olarak adlandırılmaktadır (7). İnkomplet KH küçük çocuklarda büyük çocuklara oranla daha sık tespit edilmektedir. 5 gün ve üzerinde ateşi olan ve Kawasaki hastalığının 2 veya 3 klinik kriterine sahip olan hastalardaki klinik tablolardır. Özellikle 6 aylıktan küçük çocuklarda 7 günden uzun süren ve sebebi tespit edilemeyen ateş bulunuyorsa ekokardiyografi çalışması yapılmalıdır (7,73).

Atipik KH'nda ateş dışındaki mukokutanöz bulgular ile lenfadenopati KH'na göre daha az görülmesine rağmen, hastalığın prognozunda çok önemli olan koroner arter anomalilerinin prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (7). Laboratuvar bulguları ise klasik vakalarla benzer şekilde olduğu bildirilmektedir (7,60-62).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; inkomplet formdaki hastalığın daha çok süt çocuklarında saptandığı, koroner arter anevrizmasının ise bir yaşından küçük çocuklarda daha sık görülmektedir (72). Bu nedenle, uzamış ateşi olan ve tanısal kriterlerden herhangi birini gösteren çocuklarda Kawasaki mutlaka akılda tutulmalıdır (72).

**Tablo 6.**Kawasaki Hastalığının Destekleyici Laboratuvar Tanı Kriterleri (7)

---

En az beş gün devam eden nedeni bulunamayan, antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş ve 5 ana kriterlerden 2 - 3 kriter varlığında, CRP> 3.0 mg / dl ve / veya ESH> 40 mm olan hastalarda:

1. Destekleyici laboratuvar kriterlerinden 3 ve fazla kriter varlığı
  2. serum albümin < 3.0g/dl
  3. yaşa göre anemi
  4. Alanin aminotransferaz (ALT) >40 IU/L
  5. yedinci günden sonra trombositoz (plt > 450.000 )
  6. lökositoz (WBC > 15.000 )
  7. lökositüri (idrarc WBC >10 / hpf )
-

#### 2.1.2.6. Tedavi

Tedavinin asıl amacı koroner arter anormallikleri gelişimini önlemek, miyokard inflamasyonunu azaltmak ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek trombozdan korumaktır (7,73). Bu nedenle KH'nın tedavisinde ilk tercih yüksek doz aspirin ve IVIG tedavisidir (61,62). Tek başına aspirin tedavisinin koroner arter anevrizması gelişimini azaltmadığı bilinmektedir (73).

#### **2.1.3. AKUT ROMATİZMAL ATEŞ**

Akut romatizmal ateş (ARA), grup A beta-hemolitik streptokoklar (GABHS) tarafından oluşturulan farenjit, tonsillofarenjit veya kızıl sonrası 1-5 haftalık bir latent dönemin ardından streptokok antijenlerine karşı oluşan antikorların antijenik benzerlik nedeniyle farklı dokulara bağlanarak hasar vermesi sonucu meydana gelen morbiditesi yüksek, multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (8).

Genellikle subakut veya kronik seyir gösteren hastalık; daha çok eklemleri ve kalbi tutmakla birlikte, daha az olarak da merkezi sinir sistemini, deriyi, deri altı dokusunu ve seröz yüzeyleri tutmaktadır. Merkezi sinir sistemi, deri ve eklem tutulumunda kendini sınırlandıran bir seyir gözlenirken kardiyak tutulum kalıcı hasara sebep olabilmektedir. Çocukluk çağı edinsel kalp hastalıklarının en sık ve en önemli nedenini oluşturan ARA'da kalp tutulumu yaklaşık olarak olguların yarısında izlenebilen bir tablodur (8-13).

Hastalığın sıklığı, gelişmiş ülkelerde giderek azalmaktayken; gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere yüksek olarak seyretmektedir. Bu sebeptendir ki; gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere ARA, önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (78).

#### 2.1.3.1. Epidemiyoloji

Akut romatizmal ateş sıklığı; ülkesel, bölgesel ve toplumsal farklılıklar göstermektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda hâlâ önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte, dünya nüfusunun büyük kısmını oluşturan gelişmekte olan ülkelere; kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir (79).

Sanayileşmiş toplumlarda ARA insidansında son 40 yılda görülen azalmaya; hijyende artış, tıbbi bakımın artması ve antibiyotiklerin yaygın kullanımı da sebep olarak belirtilmektedir (80,81). GABHS farenjitinin tedavisinde antibiyotik kullanımının; ilk atakları ve özellikle hastalığın nüks ataklarını önlemede etkili olduğu



görülmüştür. GABHS'nin romatojenik tiplerinden çok romatojenik olmayan tiplerinin sık görülmeye başlaması da insidanstaki azalmaya sebep olarak gösterilmektedir (79,82,83).

Mevsimsel olarak ARA, GABHS tonsillofarenjiti enfeksiyonuna paralel bir şekilde özellikle kış ve ilkbahar aylarında ve 5-15 yaşları arasında en sık olarak tespit edilmektedir (84). Kız ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü gösterilmiştir. Yapılan genetik çalışmalarda bazı HLA antijenleri (HLA DR-27, HLA DR- W 53) ve spesifik bir B hücre alloantijeni (D8/17) bulunmasının ARA sıklığını arttırdığı saptanmıştır (85,86). Hastalığın, monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre daha sık görüldüğü gösterilmiş olup genetik yatkınlığın da ARA sıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (87,88).

#### 2.1.3.2. Etiyoloji ve Patogenez

ARA'nın etyolojisi için; GABHS'lerin etken olduğu üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası görüldüğü gösterilmiştir. Akut romatizmal ateş geçiren hastaların %66 kadarında, birkaç hafta öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur ve hastalarda yakın zamanda geçirilmiş GABHS enfeksiyonu serolojik olarak tespit edilebilir. Antikor titreleri, ARA olmayan izole GABHS enfeksiyonu geçiren hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (87,89).

Streptokoklar, Lancefield tarafından A'dan V'ye (I ve J hariç) kadar sınıflandırılmış 20 serolojik gruba ayrılmış olup bu gruplardan bir tanesi de GABHS'dir (14). M proteini adı verilen bir protein bakterinin en önemli virülans faktörü olup M proteini içermeyen suşlar avirülandırlar. M proteinin aynı zamanda bir süperantijen olması da, immün yanıtın daha kuvvetli gelişmesinde etkilidir (90). Tüm GABHS türlerinin çoğu romatojenik ise de ARA geçiren hastalarda en sık M tip 1, 3, 5, 6, 18, 29 serotipleri izole edilir (88).

Grup A beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun geçirilmiş olduğu, streptokokların yapısında bulunan bazı enzim ve toksinlere karşı vücudun oluşturmuş olduğu antikorlar ile gösterilebilir. Bunlardan en sık kullanılan ikisi streptolizin O'ya karşı oluşan ASO ve DNase'a karşı oluşan anti-DNase B'dir. Üst solunum yolundaki bir GABHS enfeksiyonu ile farinks dışında organ ve doku tutulumu ile karakterize ARA atağı arasındaki patolojik ilişki halen tam olarak açıklanamamıştır. Akut romatizmal ateş ve RKH patogenezini hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüş ancak bu

teorilerden yalnızca iki tanesi anlamlı bulunmuştur. Bunlar, sitotoksik ve immünolojik teoridir (82).

Sitotoksik teoremine göre; ARA ve RKH patogenezinde bir GABHS toksininin rolü olabileceği öne sürülmektedir. GABHS, memeli hücre kültüründe doğrudan sitotoksik etkisi olan ve streptolizin O gibi memeli kardiyak hücrelerine sitotoksik etkili çeşitli enzimler üretir. Fakat sitotoksikite hipotezindeki ana problemlerden biri, GABHS farenjiti ve ARA başlangıcı arasındaki latent periyodun bu hipotezle açıklanamamasıdır (79).

Akut romatizmal ateşin diğer immünopatojenik süreçle oluşan hastalıklar ile klinik benzerliği ve tonsillofarenjit ile ARA arasındaki latent süre; hastalığın immünolojik bir patogenezi olduğunu düşündürmüştür. Pek çok GABHS ürününün ve yapıtaşının antijenik özelliği, GABHS yapı taşları ve memeli hücreleri arasındaki çapraz reaksiyon, kardiyak dokuda lenfosit ve kompleman birikimi, hasta serumlarında yükselmiş sitokin, nitrit ve adrenomedüllin düzeylerinde artış; immünolojik patogenezi destekleyen bulgulardır (91-93).

Akut romatizmal ateş seyri sırasında, bağ dokusunda ve özellikle küçük kan damarlarının çevresinde iki temel lezyon meydana gelir. Erken dönemde oluşan lezyon; eksudatif, dejeneratif ve inflamatuardır. T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri tarafından oluşturulan infiltrasyon ile bağ dokusunda parçalanma ve ödem söz konusudur. Erken dönem lezyonları ARA'nın geçici bulgularına yol açar, anti-inflamatuar tedaviye iyi cevap verir ve iyileşme döneminde tamamen kaybolur. Bu erken eksudatif-dejeneratif faz, 2-3 hafta kadar devam eder. Geç dönemde meydana gelen karakteristik lezyon, Aschoff nodülleridir. Bu proliferatif lezyonların oluşumu aylar, hatta yıllarca sürebilir. Anti-inflamatuar tedaviye cevap vermez. Aschoff nodülleri ortasında fibrinoid dejenerasyon, etrafında lenfosit, plazma hücreleri ve Anitschkow hücreleri adı verilen büyük lenfositlerden meydana gelir (94).

### 2.1.3.3. Klinik Bulgular

Akut romatizmal ateş tanısında patognomonik bir klinik ya da laboratuvar bulgusu mevcut olmadığından Jones kriterleri kullanılmaktadır. Kriterlerde en son güncelleme 2015 yılında AHA tarafından yapılmıştır. Tanıda beş majör, dört minör kriter ve mutlak olarak bulunması gereken kriter olan yakın zamanda GABHS enfeksiyonu geçirildiğini gösteren destekleyici bulgu kriteri mevcuttur. Hastada iki majör ya da bir majör-iki minör kriter varlığı ve beraberinde mutlak destekleyici bulgu kriterinin varlığında Jones

kriterlerine göre ARA tanısı konur. Jones kriterlerine tam olarak uyan bir hastaya bile yanlış ARA tanısı konabilir ya da tanı atlanabilir (79).

#### 2.1.3.4. AHA Jones Kriterleri 2015 Yılı Güncellemesi

Jones Kriterleri 2015 yılında AHA tarafından revize edilmiş olup, ilk ve rekürren atak kriterlerinde bazı düzenlemeler yapılmıştır. 2015 yılında yapılan son revizyonu düşük riskli popülasyonlar ve yüksek riskli popülasyonlar için ayrı kriterler içermektedir. 2015 Jones Kriterleri revizyonunda, önceki versiyona göre büyük bir değişiklik, majör kriter olan karditin tanımının genişletilmesi olup karditin üfürüm olmasa da, ekokardiyografide mitral yetersizliğin patolojik veya fizyolojik olarak belirli kriterlere uyması şeklinde yeniden düzenlenmiştir (Tablo 7) (82).

**Tablo 7.** Revize Edilmiş Jones Kriterleri (82).

A-)Tüm toplumlarda geçirilmiş GABHS enfeksiyonunun gösterilmesi Aktif akut romatizmal ateş atağı>>> iki majör yada 1 major iki minör kriter Tekrarlayan ARA atağı >>>iki majör yada 1 major iki minör yada 3 minör kriter	
B-)Major Kriterler <u>Düşük Riskli Populasyonda</u> Kardit (klinik-subklinik kardit) Artrit (poliartrit) Sydenham Koresi Eritama Marginatum Cilt Altı Nodüller	<u>Yüksek Riskli Populasyonda</u> Kardit(klinik-subklinik kardit) Artrit(monoartrit-poliartrit) Poliartralji Sydenham Koresi Eritama Marginatum Cilt Altı Nodüller
C-) Minör Kriterler <u>Düşük Riskli Populasyonda</u> Poliartralji Ateş >38,5 °C ESH >60 MM/h CRP >3 mg/dL PR aralığında uzama(kardit yokluğunda)	<u>Yüksek Riskli Populasyonlarda</u> Monoartralji Ateş >38,5 °C ESH >60 MM/h PR aralığında uzama(kardit yokluğunda)

Atak tanımlamasında da bazı değişiklikler yapılmış olup;

1. İlk atak: İki majör bulgu ya da bir majör ve iki minör bulgunun olmasına ilaveten, geçirilmiş GABHS enfeksiyonuna ait kanıtın tespit edilmesi.

2. Tekrarlayan atak: İki majör bulgu ya da bir majör-iki minör bulgu ya da üç minör bulgu (sadece orta / yüksek riskli bölgeler için) ile geçirilmiş GABHS enfeksiyona ait kanıtın tespit edilmesi.

3. Düşük riskli popülasyon olarak tanımlanan okul çağındaki çocuklarda yıllık insidansın 100.000'de 2'nin altında olduğu veya tüm yaş gruplarında ARA prevalansının 1000'de 1'den düşük olduğu toplumlar olarak tanımlanmıştır. Yüksek riskli toplum olarak değerlendirilen ise okul çağındaki çocuklarda yıllık insidansın 100.000'de 2'nin üzerinde olduğu veya tüm yaş gruplarında ARA prevalansının 1000'de 1'den yüksek olduğu toplumlar olarak tanımlanmıştır.

4. Karditin yeni tanımlaması, klinik ve/veya subklinik (ekokardiyografik valvülit) kardit olarak tanımlanır.

5. Artrit düşük risk popülasyonlarda poliartrit şeklinde kabul edilir. Aynı zamanda orta/yüksek riskli popülasyonlarda monoartrit veya poliartralji olması da artrit olarak kabul edilmiştir.

6. Minör kriterler; orta/yüksek riskli popülasyonları için monoartalji, 38 °C üzeri ateş, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 30 mm/saatten yüksek olması, düşük riskli popülasyonlar için ise poliartralji, 38,5°C üzeri ateş, ESH 60 mm/saatten yüksek olması olarak güncellenmiştir (82).

Klinik olarak ARA yüksek riskli ve düşük riskli toplumlarda aynı bulgularla prezente olmaktadır (95,96).

İlk atakta tüm dünyada en yaygın ve sık görülen majör bulgu kardit (%50-70) ve artritir (%35-60) (83,95-98). Bunu sıklık bazında Sydenham koresi (%10- 30) takip etmekte ve kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Cilt altı nodüller %0-%10 sıklığında görülür, eritema marginatum ise %6'dan daha nadir rastlanan bulgu olmasına rağmen hastalığa spesifik bir bulgudur (95-97).

#### 2.1.3.5. ARA Karditi

ARA'nın en tehlikeli bulguları; Kardit ve komplikasyonu olarak görülen kronik RKH'dır. Kardit sıklığı tüm ARA vakalarında % 50-60 civarındadır. Ekokardiyografi kullanımı sonrası sessiz karditlerin de eklenmesiyle bu oran % 90'a yükselmektedir (87). Sessiz kapak yetersizliklerinin sıklığı %12-21 olarak bildirilmiştir (99,100). Klasik

olarak tanımlanan 1992 AHA revizyonunda kardit majör bir kriter olarak sayılmış, önceden olmayan belirgin bir üfürüm saptanması, perikardial efüzyon ve/veya frotman görülmesi, kardiyomegali saptanması kardit olarak belirtilmiştir (88,101).

Akut romatizmal ateşte kardiyak tutulum; hafif ve geçici kardiyak tutulumdan mortal seyredabilen eksüdatif pankardite kadar değişkenlik göstermektedir. Hastaların çoğunda genellikle mitral kapak tutulumu (%90-%95) ya da kombine aortik ve mitral kapak tutulumu mevcuttur. Tek başına aort ya da sağ kalp kapakçıklarının tutulması nadir bir bulgudur (%5) (14).

Son güncelleme ile ARA tanısında noninvaziv kardiyak görüntüleme ve doppler akım değerlendirmesinin rolü kardit tanısında fazlasıyla önem kazanmıştır. subklinik kardit (üfürüm olmadan ekokardiyografide kapak tutulumunun gösterilmesi) tüm toplumlarda majör kriter olarak kabul edilmiştir (79,82). Günümüzde pankardit, izole ya da birlikte endokard, miyokard, perikard tutulumlarını, tutulum düzeylerini gözlemek, klinik bulguları olmayan sessiz kardit vakalarını tespit etmek için ekokardiyografi kullanımı vazgeçilmez bir tetkik olarak guidelinelerde yerini almıştır (82,102,103).

Subklinik kardit ise valvüler kapak tutulumuna bağlı oskültasyon bulguları olmadan sadece ekokardiyografi ve doppler ile saptanan mitral ve aort kapak tutulumu olan vakaları içerir (104). Son 20 yılda ekokardiyografinin rolü ile ilgili sayısız çalışma yapılmış olup 25'ten fazla yayında ekokardiyografik mitral ve aort kapak tutulumunun olduğu çok sayıda hastada klasik oskültasyon bulgularının gözlenmediği gösterilmiştir. UTAH'da yayımlanan ARA 14 raporunda gelişmiş dünya ülkelerinde ekokardiyografi kullanımının tanı sıklığını ileri derecede arttırdığı tespit edilmiştir (105). Subklinik kardit prevalansı %0'dan %53'e kadar değişmektedir. Sadece bir çalışmada %0 olarak saptanmıştır (82,106). Ağırlıklı ortalama olarak rastlanma oranı %16,8 olup ağırlaşan kardit vakalarında ise sıklık %44,7'yi bulmaktadır (82,100).

Akut romatizmal ateşte kardiyak tutulum klinik olarak hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmaktadır (107). Hafif şiddette kardit göğüs radyografisinde kardiyomegalinin görülmediği, orta şiddette kardit, göğüs radyografisinde kardiyomegali olan ancak kalp yetersizliği bulunmayan kardit, ağır şiddette kardit ise göğüs radyografisinde kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği ve/veya perikard tutulumu olan kardit şeklinde sınıflandırılmıştır (108).

**Tablo 8.** Romatizmal Valvülitin Ekokardiyografik Bulguları (108)

---

A- Patolojik Mitral Yetmezlik

- ✓ En az 2 pozisyonda gözlenmesi
- ✓ Jet akımın 2 cm üzerinde en az 1 kez gözlenmesi
- ✓ Yetersizlik hızının 3 m/sn'nin üzerinde olması
- ✓ Pansistolik akımın en az 1 kez görülmesi

B- Patolojik Aort Kapak Yetmezliği

- ✓ En az 2 pozisyonda gözlenmesi
  - ✓ Jet akımın 1 cm üzerinde en az 1 kez gözlenmesi
  - ✓ Yetersizlik hızının 3 m/sn'nin üzerinde olması
  - ✓ Pansistolik akımın en az 1 kez görülmesi
- 

Akut romatizmal karditin ilk bulguları taşikardi ve üfürümdür. Ağır romatizmal kardit kardiyomegali ve kalp yetmezliğine neden olarak hepatomegali, periferik ve pulmoner ödeme neden olabilir. Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon, ventrikül kontraktilitesinde azalma, aortik ve/veya mitral yetersizlik tespit edilebilir. Kapak yetersizliği ARA'nın hem akut hem de iyileşme döneminde saptanırken, kapak darlıkları fibrozis nedeniyle genellikle akut hastalıktan birkaç yıl sonra tespit edilir. Akut romatizmal karditin en önemli sonlanımı kronik, ilerleyici kapak hastalığı; özellikle de kapak replasmanına neden olabilecek kapak stenozudur (109).

Ateşten bağımsız olarak, dinlenme esnasında sinüs taşikardisi tespit edilmesi durumunda miyokardit düşünülmelidir. Buna rağmen bazı araştırmacılar tarafından R-romatizmal karditte sol ventrikül sistolik fonksiyonların genellikle korunması ve kreatin fosfokinaz gibi enzimlerde ve troponin T gibi proteinlerde artış görülmemesinden dolayı bunun gerçek bir miyokardit olmadığı öne sürülmüştür (109-111). Perikart tutulumuna bağlı olarak klinikte göğüs ağrısı, kalp seslerinin derinden gelmesi, frotman duyulması, telekardiyogramda kardiyomegali ve çadır kalp görülmesi söz konusudur. Genellikle perikard tutulumu sekel bırakmaz, konstriktif perikardit ve tamponada sebep

olmaz, ancak nadir de olsa tamponad gelişen olgular bildirilmiştir (112). Hastaya tanı konulduğunda genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumu meydana gelmiştir. Bu tabloya “sinsi kardit” adı verilir; tek başına tanı koydurucudur (113,114). Sinsi başlangıçlı karditte, hastaların öyküsünde genellikle haftalarca devam etmiş subfebril ateş ve tekrarlayan eklem ağrıları mevcuttur (115). Akut romatizmal ateşte mortalite ve morbiditenin neredeyse tamamından sorumlu olan kardit gözden kaçırılmaması gereken ilkkriter olarak önemini günümüzde de korumaya devam etmektedir.

#### **2.1.4. İNTERLÖKİN 17**

Çeşitli patojenlerle karşılaşan doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin ürettiği spesifik sitokinlerin varlığında T hücre reseptörleriyle (TCR) (sinyal 1) kostimulatuar moleküllerin (sinyal 2) etkileşmesiyle, CD4+ T hücrelerin efektör T hücrelerine farklılaşması başlar. Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ve IL-12, yüksek miktarda IFN $\gamma$  üreten ve hücre içi patojenlerin temizlenmesinde etkin olan Th1 hücrelerine farklılaşmayı başlatır. IL-4 ise Th2 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretirler ve ekstraselüler patojenlerin temizlenmesinde ve allerjik durumlarla mücadelede anahtar rol oynar, B hücrelerinin spesifik antikor üretimine yardımcı olur (15).

Farklı sitokinler, immün yanıtı seçici olarak Th1 veya Th2 yanıtına yönlendirebilirler. T hücre farklılaşmasındaki Th1/Th2 paradigması ilk olarak yaklaşık 25 yıl önce Mosman ve Coffman tarafından öne sürülmüş ve bağışıklık sisteminde birçok olayın aydınlatılmasına yardımcı olmuştur (116). Son zamanlarda yardımcı T hücre farklılaşmasında Th1/Th2 paradigması geliştirilmiş ve Th1 ve Th2’den farklı özellikler gösteren IL-17 üreten Th17 olarak adlandırılan üçüncü bir yardımcı efektör T hücresi keşfedilmiştir. Th 17 hücrelerinin primer fonksiyonları Th1 ve Th2 hücreleri tarafından etkin biçimde temizlenemeyen patojenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Bu amaca yönelik olarak Th17 hücreleri hızlı bir şekilde inflamasyon alanında görülmekte, edinsel ve kalıtsal bağışıklık arasında köprü görevi görmekte ve diğer Th hücrelerinin de alana çağırılmaktadır. Th17 hücreler doku inflamasyonunun temel tetikleyicilerinden ve çoğu deneysel otoimmün hastalıkların ve insanlarda çeşitli inflamatuvar durumların patogeneziyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (15). Birçok güncel çalışma göstermiştir ki Th17’ler otoimmün hastalıklarda olmazsa olmaz hücrelerdir

#### 2.1.4.1. Th17 Hücrelerinin Keşfi

Th17 hücreleri ilk olarak fare deneylerinde tanımlanmıştır. Th17 hücrelerinin insanlarda gelişimi farelerinki ile büyük ölçüde benzese de bazı farklılıklar mevcuttur. Doğal bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından üretilen sitokinler yardımcı T hücrelerinin farklılaşma sürecini yönetmektedir. Bu sitokinlerin kombinasyonu, farklılaşmamış naif T hücrelerinin kaderini esasen belirleyen etkidir. Doğal bağışıklık sistemi hücreleri vücudumuzda patojenlere karşı ilk yanıtı vermektedir. IFN $\gamma$  ve IL-12, naif T hücrelerini Th1 yolunda ve IL-4 ise naif T hücrelerinin Th2 yolunda farklılaşmasını sağlamaktadır (117). 2000 yılında yapılan çalışmalarda yeni bir sitokin zinciri olan p19 keşfedilmiş ve p19'un IL-12'nin de yapısında olan p40 ile heterodimer oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu sitokine IL-23 olarak adlandırılmıştır (118).

IL-23; otoreaktif olarak IL-17 üreten T hücrelerinin olgunlaşmasını düzenler ve IL-17, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa ile, nötrofiller ve makrofajlarla ilerleyen kronik inflamasyonu tetikler (119).

Yapılan çalışmalarda IL-17 üreten T hücrelerinin elde edildiği ve IL-23'ün bu hücrelerin çoğalmasında etkin olduğu tespit edildi (120). Th1 ve Th2'den farklı özelliklerde, IL-17 üreten Th17 olarak adlandırılan üçüncü bir yardımcı efektör T hücresi keşfedildi.

#### 2.1.4.2. Th17 Hücrelerinin Farklılaşması

Th17 hücreleri; kendilerine özgü farklılaşma ve transkripsiyon faktörlerinin tanımlanmasıyla ayrı bir yardımcı T hücre sınıfı olarak kabul görmüştür. 2006 yılında yapılan çalışmalarda da, immün düzenleyici bir sitokin olan transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ile proinflamatuvar ve pleiotropik bir sitokin olan IL-6 kombinasyonu naif T hücrelerinin Th17'e farklılaşması için elzem olduğu çeşitli çalışmalarla saptanmıştır (121,122).

TGF- $\beta$  immünsüpresif bir sitokindir. TGF- $\beta$ 'ya maruz kalan naif T hücreleri foxp3 (forkhead box P3) ekspresyonunu artırarak ve bu da inflamasyonu baskılayan ve otoimmüniteyi inhibe eden düzenleyici T hücrelerinin indüksiyonuna yol açmaktadır (123).

IL-6 ise TGF- $\beta$  aracılı Foxp3+ düzenleyici T hücre indüksiyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. IL-6, bu hücrelerin oluşmasını inhibe etmekle birlikte TGF- $\beta$  ile birlikte naif T hücrelerinden IL-17 ekspresyonunu sağlamaktadır ve naif T



hücrelerinin Th17'ye farklılaşmasına sebep olmaktadır. Sonuçta TGF- $\beta$  naif T hücrelerinin regülatuar hücrelere farklılaşmasını indüklemektedir. Ancak IL-6, TGF- $\beta$  tarafından başlatılan bu transkripsiyonel süreci bir şekilde Th17 gelişimi yönüne çevirmektedir (124).

#### 2.1.4.3. IL-17 Hakkında Genel Bilgiler

Sitotoksik T lenfosit antijen 8 (CTLA-8) olarak tanımlanan IL-17; 17kDa'luk tip-1 transmembran proteini'dir. İlk olarak fare CD4 T hücrelerden izole edilmiştir. 6 üyesi (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F) ve 5 reseptörü (IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE) olan bir sitokin ailesinin prototipidir. Bu ailenin birbiriyle en ilişkili üyeleri IL-17A ve IL-17F'dir. Her ikisi de başlıca aktif T hücrelerden sentezlenmekte ve aynı reseptörlere (IL-17RA ve IL-17RC) bağlanmaktadır. Her birinin normal ve anormal immün cevaplara nasıl katıldığı net olarak tespit edilememiştir (125). IL-17E(ya da IL-25) Th 17 hücreler tarafından değil, Th2 hücreleri tarafından üretilmektedir. IL-25, CCL5(RANTES) ve CCL11(eotaksin) gibi Th2 tipi sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini artırmaktadır ve Th2 tipi alerjik cevaplarda da rol oynuyor olabilir (126).

İnterlökin-17, Th17 hücreleri tarafından üretilmenin yanı sıra, CD4+ T hücreler, CD8+ T hücreler, CD3+CD4-CD8 T hücreler,  $\gamma\delta$  T hücreler, doğal öldürücü hücreler, eozinofiller ve nötrofillerin de dâhil olduğu bir grup hücre tarafından da üretilmektedir (124).

IL-17, nötrofillerin çağrılması, aktivasyonu ve göç etmesinde anahtar sitokindir. Lenf foliküllerinde, muhtemelen kemokin etkinliğinin module edilmesi yoluyla, germinal merkezler(GM'ler) oluşturulmasında, GM'ler içindeki B hücrelerini tutar ve somatik hipermutasyonları hızlandıran etkin bir kofaktördür (15).

IL-17'nin fibroblastları aktive edip onlara IL-6 ve IL-8 gibi proinlamatuvar sitokin salgılattığı; ICAM-1 gibi yüzey ekspresyonunu artırdığı, endotel hücrelerindeki IL-6 üretmeleri için uyardığı saptanmıştır (127).

#### 2.1.4.4. IL-17 ve Th17'nin Kronik ve Sistemik Otoimmün Hastalıklardaki Rolü

Th17 hücreleri ayrı bir Th sınıfı olarak ilk kez organ spesifik otoimmün hastalıklarda tespit edilmiştir. Th17 hücreleri, otoimmün doku inflamasyonunu ciddi bir şekilde artırmaktadır. Th17 hücreleri tarafından aktive edilen immüniteye dair bulgular mukozal ve epitelyal yüzeylerde daha belirgin olarak görülmektedir. doğuşsal ve

edinilmiş bağışıklık arasında köprü görevi görmekte olan Th17 hücreleri aynı zamanda diğer Th hücrelerini de inflamasyon alanına çağırılmaktadır. psöriazis, romatoid artrit, multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve astım gibi bazı hastalıklar ve bazı bakterial ve fungal enfeksiyonlar için Th17 hücreleri ve bununla ilişkili sitokinlerin önemli bir yeri olan olduğunu gösterir kanıtlar tespit edilmiştir (128-132).

Yine yapılmış olan başka bir çalışmada; Romatoid artrit hastalarında TNF, IL-1 ve IL-17 sitokin ekspresyonlarının eklem hasarı için belirleyici olduğu, IFN- $\gamma$ 'nın ise koruyucu olduğu tespit edilmiştir (129). Hatta Th17 hücrelerinin romatoid artritte direkt efektör fonksiyonları olduğunu düşündürür kanıtlara ulaşılmıştır. Th17 hücreleri IL-17A salgılaması yoluyla osteoklastların farklılaşmasına ve neticede kemik yıkımına neden olur. Psöriasis hastalarında cilt lezyonlarında artmış Th17 miktarı saptanmıştır. Yine cilt lezyonlarında, IL-23 keratinositler ve dentritik hücrelerden aşırı üretilmektedir. Psöriasisde anti-TNF tedavisi, Th17 hücrelerini azaltarak etki göstermektedir (126).

Yapılmış olan başka bir çalışmada ise; Multiple skleroz hastalarında IL-17 ve IL-6 ilişkili genlerin en fazla eksprese edildiği tespit edilmiştir. İlâveten multiple skleroz hastalarının beyin omurilik sıvılarının ve serumlarının yüksek düzeyde IL-17 içerdiği bulunmuştur (130,133).

İnflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde de Th17 ve IL-23'ün rollerini gösteren kanıtlar mevcuttur. Crohn hastalarının kolonik lamina proprialarında IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-23 ve IL-17 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (134-136).

Astım hastalarını ilgilendiren başka bir çalışmada ise; İnterlökin-17'nin astım patofizyolojisinde de bazal membranların fibrozisinde ve akciğer fibrozisini gözlemlemek için sık sık başvurulan bir teknik olan bleomisinle indüklenmiş akciğer hasarında oluşan fibrozisle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (137).

Enfeksiyöz hastalıklardan özellikle Pseudomonas aeruginosa gibi bakteriler ve aspergillus fumigatus gibi mantarlar IL-17 salınımını artırabilir. Enfeksiyöz süreç, kontrol edilebilir ve sonuç olarak güçlü bir nötrofil ordusunun infiltrasyonu ile ortadan kaldırılabilir. Ancak IL-17 ile yönlendirilmiş inflamasyon artık koruyucu değil, ciddi immünopatolojik sonuçlar doğurma ve otoimmünite aktivasyon riski taşır (126).

### **2.1.5. İNTERLÖKİN 9**

IL-9, T hücresinden üretilen sitokin olup; çeşitli hücre tipleri üzerinde pleiotropik etkiye sahiptir(16). IL-9, özellikle Th2 olmak üzere CD4 T hücreleri tarafından in vitro ve in vivo üretilmektedir(138-144).

IL-9 ayrıca T hücrelerine ek olarak; eozinofil ve mast hücreleri tarafından da eksprese edilir (145). IL-9'un in vitro biyolojik işlevleri; aktive edilmiş T hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilmesi (146-148), B hücrelerinde immunoglobülin üretimini arttırması (149,150), mast hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarıcı etki etmesi (151,152) ve hematopoietik kök hücreleri uyarmasıdır (153,154). Daha önce ratlarla yapılmış bir çalışmada; astım patogeneğinde artmış interlökin-9 seviyelerinin mast hücre proliferasyonuna ve havayollarında artmış aşırı duyarlılığa sebep olduğu gösterilmiştir. Bu durum araştırmacıları; alerjik astım formlarıyla ilişkili karmaşık immün yanıtta IL-9'un pleotropik fonksiyonlarının önemli bir rol oynadığı düşündürmüştür (155).

Temann ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadan daha sonra; Cheng ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma da interlökin-9'un astım hastalarındaki patogeneğini destekler niteliktedir. Zira bu çalışmada, intravenöz olarak verilen anti-IL-9 antikorunun, solunum yollarında pulmoner eozinofilik inflamasyonu, Th2 sitokin üretimini, Th2 hücre spesifik kemokin (MDC) ekspresyonunu ve bronş aşırı duyarlılığını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (156).

Daha önceki yapılmış çalışmalarda literatür taramasında genellikle astım etyopatogenezi üzerinde durulmuş olmakla birlikte; Merz ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, IL-9'un B ve T hücre lenfomasının patojenitesinde otokrin büyüme faktörü olarak katılmaksızın, Hodgkin Hastalığı ve Büyük Hücreli Anaplastik Lenfoma'da da rol oynayabileceği belirtilmiştir (157).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; Şubat-Ağustos 2017 tarihleri arasında KSU Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Polikliniği'ne ve Çocuk Acil servisine başvuran çeşitli etyolojileri bağlı olarak gelişen miyokardit vakaları dâhil edilmiştir.

Bu çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1). 2017/5-11D nolu Bilimsel Araştırma Projesi ile desteklenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yakınlarına çalışmanın içeriği detaylı bir şekilde anlatıldı ve anlayıp kabul ettiklerine dair imzalı onam formları alındı.

#### **Hastaların Demografik Özellikleri:**

Çalışmaya yeni tanı almış 0-18 yaş arası miyokardit, ARA ve Kawasaki Hastalığı olarak hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak 0-18 yaş arasında KSÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi çocuk polikliniklerine başvuran; daha önceden geçirilmiş bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan, kronik hastalık öyküsü olmayan; enfeksiyon bulgusu olmayan sağlıklı çocuk hastalardan seçildi. Bu çalışmada hastaların yaş ve cinsiyetleri not edildi.

#### **Ekokardiyografi Verileri**

Tüm hastaların renkli Doppler ekokardiyografi işlemleri Vivid 7 Pro® (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) ile elektif şartlarda yapıldı.

#### **Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizi**

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan tanı anında sedimentasyon, CRP, ASO, Pro BNP, CK-MB ve Troponin için kan örneği alınarak KSÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarında aynı gün çalıştırıldı.

Sedimentasyon referans aralığı 0-30 mm/saat, CRP referans aralığı 0-5 mg/L, ASO referans aralığı 0-200 IU/L, Pro BNP referans aralığı 70-133 ng/L, CK-MB referans aralığı 0-5 mg/L, Troponin-I referans aralığı 0,02-0,06 ng/mL olarak alınmıştır.

Crp ve ASO testleri alınan venöz kandan nefolometrik yöntemle aynı gün Dade Behring BN-II Nephelometer (ALMANYA) cihazı ile çalışılmıştır. CK-MB, troponin ve Pro-BNP testleri tam kandan İmmünoassay yöntemi ile AQT90 Radiometer (İsveç) cihazında tam otomatik yöntem ile çalışılmıştır. Cihaz otomatik olarak kalibrasyonunu

gerçekleştirmekte olup kontrol düzeyleri istenilen sınırlar içinde bulunduktan sonra örnek çalışılmasına geçilerek düzeyleri bilinmeyen örneklerin konsantrasyonları standart eğri grafiğinden yararlanmak suretiyle hesaplanarak sonuçlandırılmıştır. Sedimentasyon ölçümü; Vision-C YHLO Biotechnic (Çin) cihazında tam kan örneklerinden eritrosit sedimentasyon oranları infrared sensörler yardımıyla ölçülmek suretiyle çalışılmıştır.

Hastalardan tanı anında IL-9 ve IL-17 çalışılması amacıyla 1'er adet olmak üzere biyokimya tüplerine 4-5 cc kadar venöz kan alındı. Alınan kanlar 5 dk kadar 3000/dakika olacak şekilde santrifüj edildi. Hastalardan elde edilen serumlar alınarak ependorf tüplerine konuldu. Alınan tüpler KSÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya ABD laboratuvarındaki -80 °C'de ısıya sahip derin dondurucuda muhafaza edildi. Daha önceden hazırlanıp -80 °C'de saklanan numuneler; oda ısısında çözüldükten sonra Human IL-17A Platinum ELISA ve Human IL-9 Platinum ELISA kitleri kullanılarak, 'Enzyme-Linked immunosorbent assay' (ELISA) yöntemi ile yönetici firmanın önerilerine uygun olarak, thermo scientific multiscan FC Elisa Reader marka ELISA cihazında çalışılmıştır. Bilinmeyen örneklerin konsantrasyonlarının hesaplanması; cihaz tarafından otomatik olarak çalışılan standartlarla kıyaslama yoluyla elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar pg/mL olarak belirtildi.

#### 4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Deneylerden elde edilen sonuçlar “SPSS 16,0 for Windows” istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile, varyansların homojenliği ise “Homogeneity of Variance Test-Levene İstatistiği” ile test edildi. Normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olan verilerin analizinde Bağımsız örneklem için T testi “Independent Sample T Test” kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve varyansları homojen olmayan verilerin analizinde ise “Mann-Whitney U Testi” ve “Kruskal-Wallis Varyans Analizi” kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U Testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. Niteliksel verilerin analizinde “Ki-kare Testi” kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için yanılma olasılığı (P değeri) 0,05 olarak seçildi. Test sonuçları  $P < 0,05$  ise anlamlı kabul edildi. Tüm değerler “(ortalama $\pm$ standart sapma)” şeklinde gösterildi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. Demografik Veriler

Bu çalışmada; toplamda 31 hasta ve 30 kontrol grubu mevcuttu. Bu hastaların 23'ü erkek 8'i kızdı. Hasta grubunun yaş ortalaması 8,7 yaş idi (1yaş-17 yaş). Bu 31 hastaların 7 tanesi ARA, 6 tanesi Kawasaki, 18 tanesi ise miyokarditti. Alt gruplar arasındaki demografik verilerde ise; ARA'da yaş aralığı 10yaş-16 yaş ve yaş ortalaması ise 13,4 yaş idi. Bu 7 hastanın 5'i erkek 2'si kızdı. Kawasaki hasta grubunda ise; yaş ortalaması ise 3,5 yaş idi (1yaş-10 yaş). Bu 6 hastanın hepsi erkekti. Miyokardit grubunda ise 8,67 yaş idi ( 1yaş-17 yaş). Miyokardit hastalarının ise 6'sı kız 12 'si erkekti. Kontrol hasta grubunda ise; 10,7 yaş idi (3yaş-17 yaş). Kontrol grubunun 16'sı erkek 14'ü kızdı. Demografik veriler tablo 9'de verilmiştir

**Tablo 9.** Demografik Veriler

Parametreler	Gruplar				
	ARA	Kawasaki	Miyokardit	Hasta	Kontrol
Cinsiyet (E/K)	5/2	6/0	12/6	23/8	16/14
Yaş ortalaması (yıl)	13,43±2,57	3,50±3,39	8,67±5,70	8,74±5,71	10,70±4,41
En küçük yaş (yıl)	10	1	1	1	3
En büyük yaş (yıl)	16	10	17	17	17

### 5.2. Biyokimyasal Parametreler

Hastaların tanı ve takibinde kullanılan bazı biyokimyasal parametrelerden; sedimentasyon, CRP, ASO, Pro-BNP, CK-MB, Troponin hasta alt grupları arasında değerlendirilmiştir. Hasta grubunda; Sedimentasyon ortalama değeri 20,35±18,87 mm/saat olarak tespit edilmiş olup hasta alt grupları arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ ) . Hasta grubunda CRP ortalama değeri ise; 33,81±46,32 mg/L olarak tespit edildi. ARA ve miyokardit arasında anlamlı derecede fark saptandı. ARA'da CRP değeri 69,71±43,88 mg/L iken, bu değer miyokarditte

16,94±35,26 mg/L olarak tespit edildi; bu değer ARA tanılı hastalarda yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,005).

Hasta grubunda ASO değeri ortalaması 379,45±508,60 IU/mL tespit edilmiş olup hasta alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tespit edildi. ARA'lı hastalarda Kawasaki ve miyokardit hastalarına göre anlamlı derece yükseklik tespit edildi. ARA'lı hastalarda ASO değeri ortalaması; 949,86±759,78 IU/mL olarak tespit edilmiş olup; Kawasaki hastalarında bu değer 89.33±39,68 IU/mL, miyokardit hastalarında ise 254,33±268,37 IU/mL olarak saptandı. ARA'lı hastaların Kawasaki ve miyokarditli hastalarla karşılaştırıldığında ASO yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla p=0,004 ve p=0,007); Kawasaki ve miyokardit hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (P=0,812).

Pro-BNP değerinin hasta grubunda ortalaması 215,26±212,34 ng/L olarak tespit edilmiş olup hasta alt gruplarında ise; ARA'da 240.00±227,62 ng/L, Kawasaki'de 110.00±80,00 ng/L, miyokarditte ise 240,72±233,56 ng/L olarak tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (P>0,05). Aynı durum Troponin-I için de geçerli idi. Hasta grubunun ortalaması; 0,037± 0,124 mg/L iken; alt grupları arasında ise ARA'da 0,013±0,008 mg/L, Kawasaki'de 0,010±0,001 mg/L, miyokarditte ise 0,056±0,161 mg/L olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (P>0,05).

CK-MB ölçümlerinin hasta grubunda ortalaması; 2,58±4,15 mg/L olup, hasta alt gruplarından ARA'da 0,30±0,33 mg/L, Kawasaki'de 0,54±0,47 mg/L, miyokardit grubunda 4,15±4,91 mg/L olarak saptanmıştır. ARA ve Kawasaki grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemişken (P>0,05); ARA-miyokardit ve Kawasaki-miyokardit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,006 ve p=0,013).

Hasta gruplarına ait biyokimyasal veriler Tablo10'da verilmiştir.



**Tablo 10.** Biyokimyasal veriler

Parametreler	Gruplar							
	ARA	Kawasaki	Miyokardit	Hasta	KWp	p1	p2	p3
Sedimentasyon (mm/saat)	32,86±26,52	32,50±19,85	11,44±7,98	20,35±18,87	0,17	0,886	0,025	0,023
CRP (mg/L)	69,71±43,88	42,50±58,45	16,94±35,26	33,81±46,32	0,020*	0,315	0,005**	0,203
ASO (IU/mL)	949,86±759,78	89,33±39,68	254,33±268,37	379,45±508,60	0,009*	0,004**	0,007**	0,812
Pro-BNP (ng/L)	240,00±227,62	110,00±80,00	240,72±233,56	215,26±212,34	0,169	0,106	0,693	0,077
Troponin-I (mg/L)	0,013±0,008	0,010±0,001	0,056±0,161	0,037±0,124	0,287	0,355	0,396	0,159
CK-MB (mg/L)	0,30±0,33	0,54±0,47	4,15±4,91	2,58±4,15	0,004*	0,460	0,006**	0,013**

KWp: Hasta grubu ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma  
p1: ARA ve Kawasaki grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma  
p2: ARA ve miyokardit grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma  
p3: Kawasaki ve miyokardit grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma

\*"Kruskal-Wallis Varyans Analizi" ile  $p<0,05$  ise anlamlı

\*\* p1,p2,p3 için Mann-Whitney U Testi kullanıp ve Bonferroni düzeltilmesi yapılarak

$p<0,017$  ise istatistiksel olarak anlamlı

### 5.3. Serum IL-9 ve IL-17 Ölçümü:

Serum IL-9 seviyesi ortalaması kontrol grubunda;  $4,412 \pm 0,730$  pg/mL (3,075-6,057 pg/mL) olarak saptanmıştır. Hasta grubunda ise ortalama ölçümü  $4,049 \pm 0,841$  pg/mL (1,452-5,886 pg/mL) olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $P=0,077$ ). Hasta alt grupları arasında ARA'lı hastaların ortalama değeri;  $4,053 \pm 0,720$  pg/mL (3,180-4,989 pg/mL) olarak saptanmıştır. Kawasaki hasta grubunda ise ortalama değeri  $4,255 \pm 4,433$  pg/mL (3,759-4,833 pg/mL) olarak tespit edilmiştir. Miyokardit hasta grubunda ise ortalama değeri  $3,978 \pm 0,995$  pg/mL (1,452-5,886 pg/mL) olarak saptanmıştır. Hasta alt grupları arasında da IL-9 ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Serum IL-17 seviyesi ortalaması kontrol grubunda  $4,272 \pm 0,743$  pg/mL (3,528-7,716 pg/mL) olarak saptanmıştır. Hasta grubunda ise ortalama ölçümü  $4,805 \pm 0,832$  pg/mL (4,096-7,456 pg/mL) olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). Hasta alt grupları arasında ARA'lı hastaların ortalama değeri;  $5,353 \pm 1,357$  pg/mL (4,096- 7,456 pg/mL) olarak saptanmıştır. Kawasaki hasta grubunda ise ortalama değeri  $5,002 \pm 0,699$  pg/mL (4,176- 5,816 pg/mL) olarak tespit edilmiştir. Miyokardit hasta grubunda ise ortalama değeri  $4,527 \pm 0,459$  pg/mL (4,116-5,984 pg/mL) olarak saptanmıştır. Hasta alt grupları arasında da IL-17 ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

IL-9 ve IL-17'nin ortalama değerleri ve standart sapma değerleri kontrol ve hasta alt grupları arasındaki ilişkiyi gösteren bilgiler Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11.** Hasta ve kontrol gruplarının IL-9 ve IL- 17 değerleri

Parametreler	Gruplar			KwP	p1	p2	p3		
	Kontrol	Hasta	ARA						
IL-9 (pg/ml)	4,412±0,730	4,049±0,841	4,053±0,720	4,255±4,433	3,978±0,995	0,077	0,568	0,952	0,368
IL-17 (pg/ml)	4,272±0,743	4,805±0,832	5,353±1,357	5,002±0,699	4,527±0,459	0,001 *	0,668	0,155	0,205

KWp: Hasta grubu ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma

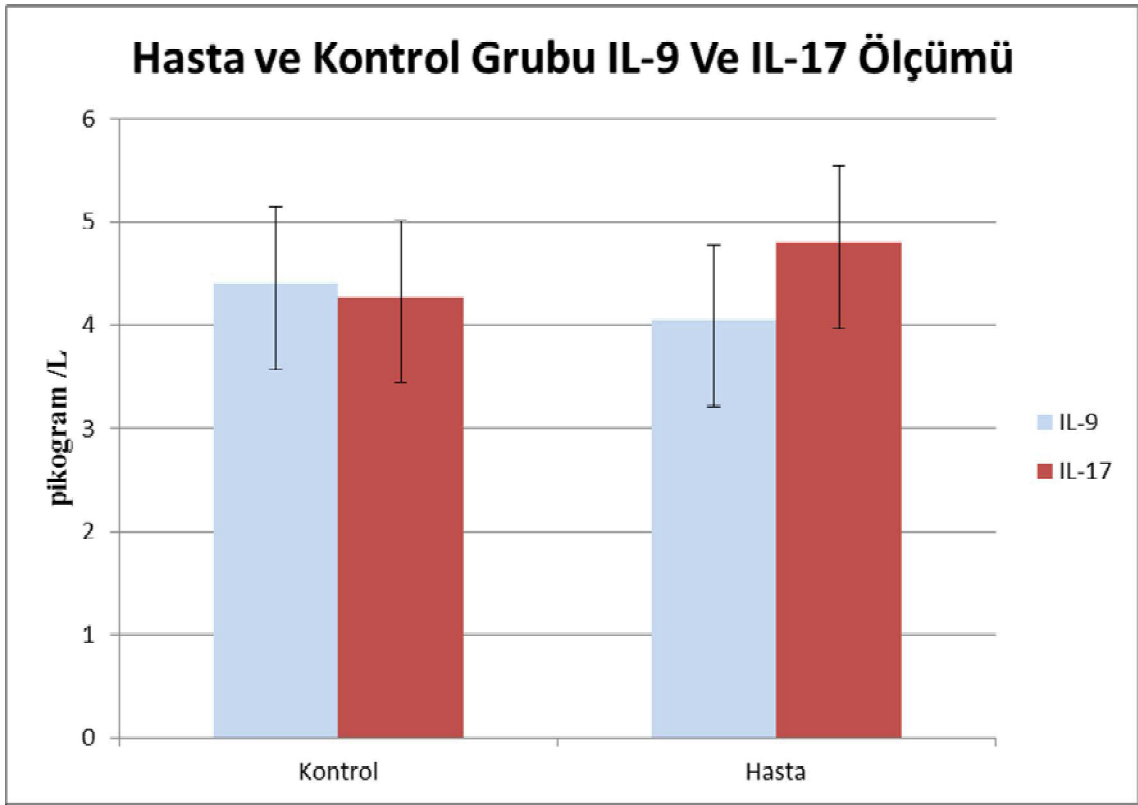
p1: ARA ve Kawasaki grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma

p2: ARA ve miyokardit grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma

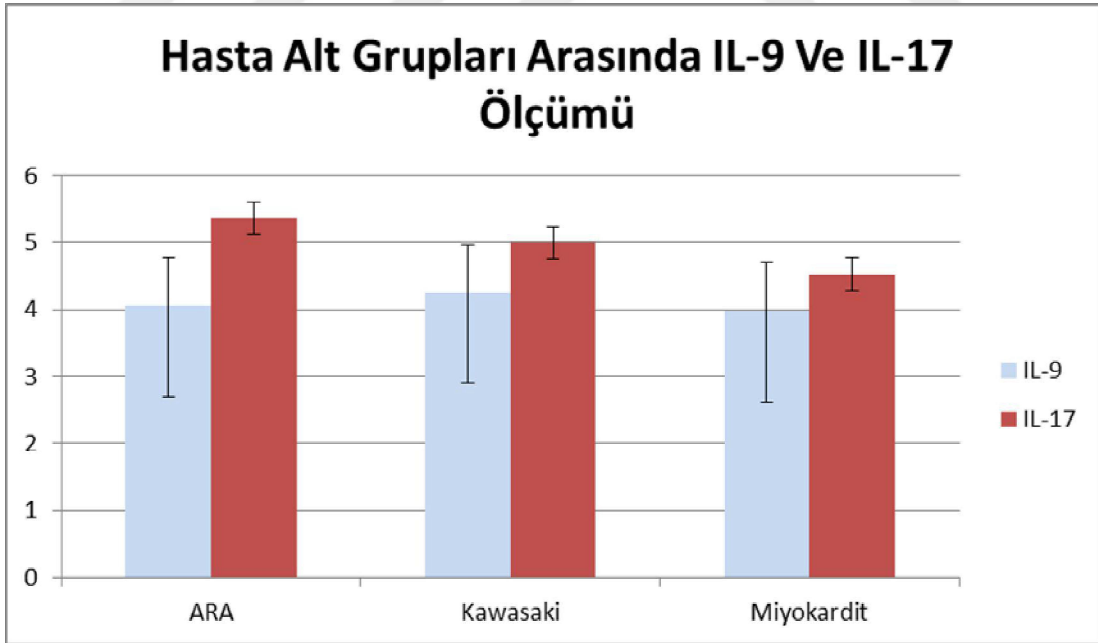
p3: Kawasaki ve miyokardit grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırma

\*“Kruskal-Wallis Varyans Analizi” ile  $p<0,05$  ise anlamlı

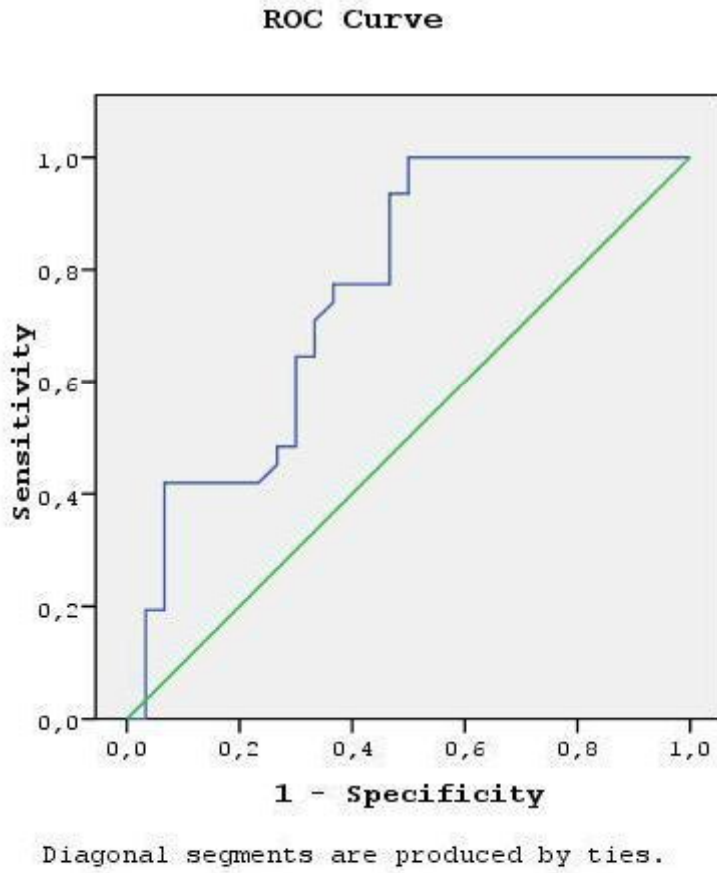
\*\* p1,p2,p3 için Mann-Whitney U Testi kullanıp ve Bonferroni düzeltilmesi yapılarak  $p<0,017$  ise istatistiksel olarak anlamlı



**Şekil 1.** Hasta ve Kontrol Grubu IL-9 ve IL-17 Serum ELISA Ölçümü



**Şekil 2.** Hasta Alt Grupları Arasında IL-9 ve IL-17 Serum ELISA Ölçümü



**Şekil 3.** IL-17'nin Tanısal Değeri

İstatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulduğumuz IL-17 için Roce Analizi yapılmış olup; cut-of 4,30 olarak bulunmuştur. Bu değer IL-17 için %71 duyarlı, %67 özgül olarak tespit edilmiştir (AUC 0,761).

## 6. TARTIŞMA

Çocukluk çağında kardiyak tutulumu neden olabilecek hastalıkların başlıcaları; miyokardit, akut romatizmal ateş ve kawasaki hastalıkları sayılabilir. Erken tanı ve tedavi edilmediği takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilecek hastalıklardır. Bu hastalıkların erken tanısı ve tedavisi altta yatan patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla mümkün olacaktır. Miyokarditlerin patolojik temeli, viral sitopatik etkiye bağlı iken (44); Kawasaki hastalığında ise infeksiyöz ajanlar ve süperantijen teoremi (68), ARA'da ise streptokoklara karşı gelişen antikorların çapraz reaksiyonu söz konusudur (91-93). Bu bulgular da göstermektedir ki bu hastalıkların immünolojik temelleri söz konusudur. Bu sebepten dolayı biz bu çalışmada immünolojik olaylarda altyapıyı oluşturabilen interlökin-9 ve interlökin-17 seviyelerini bu hastalıklarda araştırdık.

Bizim çalışmamızda ARA'lı hastaların yaş ortalaması 13,4 yıl olarak tespit edilmiş olup daha önce yapılmış olan çalışmaları destekler niteliktedir (14). Daha önce yapılmış olan bir çalışmada ARA kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmüşken (89); bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda ise erkeklerde daha fazla tespit edilmiştir. Kawasaki hastalarında ise yaş ortalaması 3,5 yaş olarak tespit edilmiş olup hastaların hepsi erkekti. Daha önceki çalışmalarda da erkek hastalarda daha yüksek oranda hastalığın görülmesi çalışmamızı destekler niteliktedir (65). Yine daha önce yapılmış başka çalışmalarda ise; 3 ay ve 5 yaş arasında hastalığın pik yaptığı gösterilmiştir . Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş ortalaması tespit edilmiştir (63,64). Miyokardit hastalığı çocukluk çağında her yaşta görülebilmekle birlikte; bizim çalışmamızda en küçük hasta yaşı 1 en büyük hasta yaşı 17 olup, yaş ortalaması 8,6 yaş olarak bulunmuştur.

CRP düzeyleri için baktığımızda ise; çalışmamızda ARA'lı hastaların serum CRP düzeyi ortalaması 69,71 mg/L olarak saptanmış olup; miyokardit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Daha önce yapılmış olan Galante ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş olup çalışmamız da bunu destekler niteliktedir (158).

ARA'lı hastalarda tanı kriterleri içinde yer alan sedimentasyon yüksekliği (82); çalışmamızda da bunu destekler nitelikte yüksek olarak tespit edilmiştir. Ancak hasta alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

ARA'lı hastalarda antistreptokokal antijenlerden en yüksek oranda pozitifliğin ASO'da olduğu daha önceki yayınlanmış makalelerde belirtilmiştir (13). Yine tanı kriterleri içerisinde bulunan ASO yüksekliği çalışmamızda da mevcuttur. Ayrıca Kawasaki ve miyokardit hasta gruplarına göre de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda CK-MB düzeyleri; miyokarditli hastalarda ARA ve Kawasaki'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek tespit edilmiştir. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada viral miyokardite sekonder olarak gelişen kreatinin fosfo kinaz yüksekliği gösterilmiştir (159).

İnflamatuvar yanıtta rol alan interlökinlerden biri olan interlökin-9 ile ilgili çalışmalar genellikle astım hastalarında ve deneysel astım modellerinde havayolu hipersensitivitesi ve mukus sekresyon artışından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Temann ve ark'nın ratlarla yapmış olduğu çalışmada; transgenik fare akciğerlerinde IL-9 artışı; mast hücre hiperplazisine, havayolu artmış inflamasyonuna ve bronşiyal hiperreaksiyona sebep olduğu gösterilmiştir (155). Louahed ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada da interlökin-9 ekspresyonunun; münin genlerinin alt gruplarını etkileyerek mukus sekresyonunu artırdığı in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (160). Bizim çalışmamızda; IL-9 serum seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamız kardiyak hastalıklarda IL-9 değerlendirmesi açısından özgün bir çalışmadır. Takip edecek çalışmalarda; daha büyük hasta gruplarıyla ve hastalığın farklı evrelerinde tekrarlayan ölçümler yapılarak kardiyak hastalıklarda IL-9 açısından anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızın en önemli sonucu miyokardit hastalarında IL-17 düzeylerinin yüksek bulunmasıdır. Bu çalışmada; serum IL-17 seviyesi ortalaması hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak da anlamlıdır (P=0,001). İnterlökin 17'nin daha önce yapılmış olan çalışmalarda özellikler otoimmün hastalıklarda aktif bir rol aldığı; hatta romatolojik kökenli hastalıklarda yüksek saptanan interlökin-17 düzeylerinin hastalığın kötü prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kirkham ve ark'nın romatoid artritli hastalarda yapmış olduğu çalışmada; hastalarda TNF, IL-1 ve IL-17 sitokin ekspresyonlarının yüksek olduğu ve bu yüksekliğin eklem hasarı için belirleyici olduğu gösterilmiştir (129). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada etyolojisinde otoimmünite yer alan ARA, miyokardit ve Kawasaki hastalarında

interlökin-17'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması otoimmünte ile IL-17 ilişkisi açısından bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmamıza benzer şekilde daha önce miyokarditlerde IL-17 düzeyleri çalışılmamış olması nedeniyle çalışmamız özgündür. Miyokarditlerde IL-17 ile ilgili çalışma bulunmamasıyla birlikte kardiyak hastalıklardan akut koroner sendromda IL-17'nin yüksek olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Hashmi ve ark.'nın yaptığı çalışmada akut koroner sendrom hastalarında IL-17 düzeyi yüksek bulunmuş (161). Akut koroner sendromla ilgili başka bir çalışmada Liuzzo ve ark. akut koroner sendrom patogenezinde IL-17 ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin rol aldığını düşünmüşlerdir (162).

Aterosklerozla vakalarında da IL-17 düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Madhur ve Ark'nın yaptığı Apolipoprotein E eksikliği oluşturarak yaptıkları deneysel ateroskleroz modeli oluşturulan farelerde IL-17A'nın fonksiyonel olarak blokajı sağlanarak ateroskleroz plaklarına inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı ve vasküler iflamasyon gelişmesine yol açtığı saptanmıştır (163). Bütün bu çalışmalar IL-17'nin kardiyak hastalıklarda inflamasyona yol açtığını desteklemektedir. Zhang ve ark'nın akut koroner sendrom geçiren hastalarda yaptığı çalışmada IL-17A düzeyleri ile trombosit agregasyonu arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmış olup trombosit agregasyonuna IL-17'nin ERK2 sinyal yolunu kullanarak neden olduğu gösterilmiştir (164).

Thomas ve ark'nın yaptığı çalışmada; Psöriasis hastalarında cilt lezyonlarında artmış Th17 miktarı saptanmış olup bu amaçla Psöriasis hastalığında tedavide kullanılan anti-TNF ajanları, Th17 hücrelerini azaltarak etki göstermektedir (126). Bizim çalışmamızda da interlökin-17 seviyesinin yüksek olarak saptanması; anti-TNF ajanları kullanılarak bu hastalıkların tedavi sürecinde prognoz açısından olumlu sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir.

Yapılmış olan iki farklı çalışmada ise; multiple skleroz hastalarında beyin omurilik sıvısında ve serumunda yüksek düzeyde IL-17 içerdiği bulunmuştur (130,133). Bu çalışmadaki hasta gruplarında kardiyak tutulumu perikardiyal effüzyon ile seyrettiği hastalarda plevral efüzyon sıvısından interlökin-17 düzeylerinin ölçülmesi tanısal ve prognostik olarak katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

İnterlökin-17 ile ilgili yapılmış olan çalışmalar daha çok astım hastalığı ve patofizyolojisi ile ilgilidir. Bu çalışmalardaki ortak görüş İnterlökin-17'nin astım patofizyolojisinde de bazal membranların fibrozisi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir



(137). ARA, miyokardit ve Kawasaki hastalarında; bazı hastalarda prognoz iyi iken bazı hastalarda ağır ve ilerleyici kardiyak tutulum görülmektedir. Astım hastalarında saptanan interlökin-17 yüksekliğinin fibrozis ile ilişkili olması ve bu nedenle kötü prognoztik olması; bize tamamlamış olduğumuz çalışmada da interlökin-17 düzeylerinin yüksekliği ağır ve ilerleyici kardiyak tutulum olan hastalarda kardiyak fibrozise sebep olabileceğini düşündürmektedir. Daha sonraki çalışmalarda bu hastaların klinik duruma göre hafif orta ve ağır kardiyak tutulum olarak gruplandırılması ve interlökin-17 düzeyinin prognozla ilişkilendirilmesini sağlayabilir. Orta ve ciddi plaklı psöriazis tedavisinde son zamanlarda kullanımını giderek artan ve ilk anti interlökin-17A ajanı olan secukinumab tedavisi ile plaklarda ciddi bir iyileşme tespit edilmiştir (165). Tüm bunlara karşıt olarak secukinumab tedavisi ile çocukluk yaş grubunda yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Psöriazis hastalığında anti interlökin-17A tedavisi ile ciddi derecede yanıt alınması; Bu çalışmada da miyokarditli hastalarda; anti- IL17 gibi tedaviler fayda sağlayabileceğini, erken tedavi ile sekel gelişmeden hastalığın kontrol altına alınabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta sayısının az olması bunlardan bir tanesidir. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda daha geniş hasta grupları ile daha ayrıntılı incelemeler yapılabilir. Diğer bir kısıtlılık ise hastalardan sadece tanı anında IL-17 için kan örnekleme yapılmış olmasıdır. Miyokarditlerde IL-17A ile ilgili hastalığın erken ve geç dönemlerinde seri ölçümler yapılarak hastalık seyri ve IL-17A arasında prognostik ilişki belirlenebilir.

Bu çalışmada miyokardit için IL-17'nin tanı, tedavi ve takipte önemli prognostik öneme sahip bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır.

## SONUÇLAR

1. Myokardit, ARA ve Kawasaki çocukluk çağında kardiyak tutulumla seyreden tanı, tedavi ve takibi önemli morbidite ve mortalitesi olan hastalıklardır.
2. IL-17 ve IL-9 çeşitli hastalıklarda etyopatogenezi tanımlanmış inflamatuvar hadiselerde rol alan ajanlardır.
3. Farklı etyolojilerle oluşan myokarditlerde IL-17 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
4. Miyokarditlerde IL-17 nin yüksek olması bu hastalarda IL- 17 düzeyleri bakılarak erken tanı koyulabileceğini,
5. Myokarditli hastalarda IL-17 düzeyleri bakılarak prognoz açısından yönlendirici olabileceği,
6. Miyokarditli hastalarda anti IL-17 ajanlarla tedavi yapılabileceği hakkında ışık tutmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876-90.
2. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust* 2004;180:110-2.
3. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:270-83.
4. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000 ;342:690-5.
5. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364(9433):533-44.
6. Kim DS. Kawasaki Disease. *Yonsei Med J* 2006; 46:759-72,11.
7. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110(17):2747-71.
8. Health system: improving performance. In: *The World Health Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001: 144-145.
9. Laura Mirkinson, MD: The diagnosis of rheumatic fever. *Pediatrics in Review* 1998; 19: 9.
10. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic pathology*. WB saunders- Nobel tıp kitabevi 1995: 320-322.
11. Amigo MC, Lavin M, Reyes PA. Acute rheumatic fever. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 333-350.
12. Dajani AS. Rheumatic Fever in Braunwald Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edition, Braunwald E. eds. Philadelphia: WB Saunders Co 1997; 1769-1775.
13. Galal ME, Medhat ME, Khalid AS, Howaida GE. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: *The Science and practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (eds). 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1998; 1691- 1724.
14. Ertuğrul T. Akut romatizmal ateş. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Editörler. *Pediatrici*. Cilt 2. 4.baskı. İstanbul; Nobel; 2010: p1187-1192.
15. Korn T, Betteli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*

- 2009; 27: 485-517.
16. Renauld JC, Kermouni A, Vink A, Louahed J, Van Snick J. 1995. Interleukin-9 and its receptor: involvement in mast cell differentiation and T cell oncogenesis. *J. Leukocyte Biol* 57:353–360.
  17. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316-20.
  18. Dec GW. Introduction to clinical myocarditis. In: Cooper LT, ed. *Myocarditis: From Bench to Bedside*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 257–81.
  19. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466–72.
  20. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006 31;113:593-5.
  21. Noutsias M, Pauschinger M, Kuhl U, Schultheiss HP. Diagnostic endomyocardial biopsy interpretation. *Can J Cardiol* 2003 19:98-9.
  22. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with 52 human heart disease. *Heart* 1997;78:539–43.
  23. Griffiths PD, Hannington G, Booth JC. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study. *Lancet* 1980;28:1387-9.
  24. Archard LC, Khan MA, Soteriou BA, Zhang H, Why HJF, Robinson NMK et al. Characterization of Coxsackie B virus RNA in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy by nucleotide sequencing of reverse transcription-nested polymerase chain reaction products. *Hum Pathol* 1998;29:578–84.
  25. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005;111:879-86.
  26. Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, Pham V, Kühl U, Schwimmbeck PL, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:1348–54.
  27. Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P, Vonhof S, Hein WJ, Müller G, et al. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 1999;54:83-8.
  28. Sato Y YAMA. Hepatitis C virus and cardiomyopathy. In: Matsumori A, ed. *Cardiomyopathies and Heart Failure: Biomolecular, Infectious, and Immune Mechanisms*.

- Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers; 2003:325–39.
29. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887–93.
  30. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G, for the Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *N Engl J Med* 1998;339:1093–9.
  31. Bowles NE, Kearney DL, Ni J, Perez-Atayde AR, Kline MW, Bricker JT, et al. The detection of viral genomes by polymerase chain reaction in the myocardium of pediatric patients with advanced HIV disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:857–65.
  32. Rebolledo MA, Krogstad P, Chen F, Shannon KM, Klitzner TS. Infection of human fetal cardiac myocytes by a human immunodeficiency virus-1-derived vector. *Circ Res* 1998;83:738–42.
  33. Eckart RE, Love SS, Atwood JE, Arness MK, Cassimatis DC, Campbell CL, et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:201–5.
  34. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, Gardner P, Shope R, Poland GA, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naive US military personnel. *JAMA* 2003;289:3283–89.
  35. Ansari A, Maron BJ, Berntson DG. Drug-induced toxic myocarditis. *Tex Heart Inst J* 2003;30:76–9.
  36. Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:764–9.
  37. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611–8.
  38. Southern JF, Moscicki RA, Magro C, Dickersin GR, Fallon JT, Bloch KJ. Lymphedema, lymphocytic myocarditis, and sarcoidlike granulomatosis: manifestations of Whipple’s disease. *JAMA* 1989;261: 1467–70.
  39. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med* 2006;52:5–10.
  40. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343: 1388–98.
  41. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1617–26.

42. Towbin JA. Myocarditis. In: Hugh D Allen, Howard P Gutgesell, Edward B Clark, et al ed. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents : Including the Fetus and Young Adult. London. Lippincott Williams & Wilkins; 6th edition.
43. Knowlton KU, Badorff C. The immune system in viral myocarditis: maintaining the balance. *Circ Res* 1999;85:559-61.
44. Wessely R, Henke A, Zell R, Kandolf R, Knowlton KU. Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytopathic effect in culture: an approach to the study of enteroviral persistence in cardiac myocytes. *Circulation* 1998;98:450–57.
45. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320–6.
46. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J* 2001;77:4-10.
47. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988;62:285–91.
48. Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J* 1996;17:135–42.
49. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989 ;14:915-20.
50. Wu LA, Lapeyre AC III, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1030–8.
51. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3–14.
52. Murphy JG, Franz RP. Endomyocardial biopsy in myocarditis. In: Cooper LT, ed. *Myocarditis: From Bench to Bedside*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003.
53. Lauer B1, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354–9.
54. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163–8.
55. Matsumori A IHOKIAMTNRea. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral

- myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J* 1999;63:934-40.
56. Lodge PA, Herzum M, Olszewski J, Huber SA. Coxsackievirus B-3 myocarditis. Acute and chronic forms of the disease caused by different immunopathogenic mechanisms. *Am J Pathol* 1987;128:455-63.
  57. Young LH, Joag SV, Zheng LM, Lee CP, Lee YS, Young JD. Perforin-mediated myocardial damage in acute myocarditis. *Lancet* 1990;336: 1019-21.
  58. Ono K, Matsumori A, Shioi T, Furukawa Y, Sasayama S. Contribution of endothelin-1 to myocardial injury in a murine model of myocarditis: acute effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist. *Circulation* 1999;100:1823-9.
  59. Huber SA, Lodge PA. Coxsackievirus B-3 myocarditis in Balb/c mice: evidence for autoimmunity to myocyte antigens. *Am J Pathol* 1984;116:21-29.
  60. Fukuda S, Ito S, Oana S, Sakai H, Kato H, Abe J, et al. Late development of coronary artery abnormalities could be associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 31;11:28.
  61. Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Andersen RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Michael LR, Wernowsky G, ed. *Paediatric Cardiology* third edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2010; 1067-78.
  62. Takahashi M, Newburger JW. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult* seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2008;1242-1256.
  63. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki LC. Kawasaki Disease: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:263-70.
  64. Bhatt M, Anil SR, Sivakumar K, Kumar K. Neonatal Kawasaki Disease. *Indian J. Pediatr* 2004; 71:353-54.
  65. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010 ; 8: 197-203.
  66. Lloyd AJ, Walker C, Wilkinson M. Kawasaki disease: is it caused by an infectious agent? *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 112-28.
  67. Tezer H, Seçmeer G. Kawasaki hastalığında yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36: 105-110.
  68. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr opin Pediatr* 2007; 19: 71-74.
  69. Özdemir H, Kendirli T. Kawasaki Hastalığı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004;57(1): 39-44.

70. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Ped Clin North Am* 1999;46:313-29.
71. Matsubara T, Furukawa S, Ino T, Tsuji A, Park I, Yabuta K. A sibship with recurrent Kawasaki disease and coronary artery lesion. *Acta Paediatr* 1994;83:1002-04.
72. Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Rev* 1996; 17: 153-62.
73. Park MK. Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology for Practitioners* fifth edition Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; 367-76.
74. Maconochie AI. Kawasaki disease. *Arch Dis Child Ed Pract* 2004; 89:3-8.
75. Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-99.
76. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 169-87.
77. American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book. 25 ed. 2000; 360-64.
78. Olivier C. Rheumatic fever-is it still a problem? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 45: 13-21.
79. Stanford T, Shulman Rheumatic fever in: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier 2016; 1132-37.
80. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease: T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation* 1985; 72: 1155-1162.
81. Markowitz M. The decline of rheumatic fever: role of medical intervention: Lewis W. Wannamaker Memorial Lecture. *J Pediatr* 1985;106:545-550.
82. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2015 ;131 (20): 1806-18.
83. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011;3: 67-84.
84. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipiretic analgesics. *Am J Med* 1983 14; 75: 85-93.
85. Saltık L. Akut Romatizmal Ateş. *The Journal of Current Pediatrics* 2007; 5.
86. Bryant PA, Robins- Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: Susceptibility to acute rheumatic fever. *Circulation* 10; 119(5): 742-753.
87. Tutar E. Akut romatizmal ateş. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (edt). *Türk Milli*



- Pediatric Derneği Temel Pediatri 2010; 759-763.
88. Gerber MA. Rheumatic fever. In: Kliegman RE, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007; 1140-1145.
  89. Carapetis JR, McDonald M, Wilson N. Acute Rheumatic Fever. Lancet 2005; 366:155-66.
  90. WHO. Rheumatic fever and Rheumatic heart disease. Report of a WHO Expert Consultation Geneva. 2003; 3-8, 13-17, 20-37, 85.
  91. Balat A, Kiliç M, Cekmen MB, Güler E, Yürekli M, Sahinöz S, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with acute rheumatic fever. Clin Biochem 2005; 38: 526-30.
  92. Blank M, Aron-Maor A, Shoenfeld Y. From rheumatic fever to Libman-Sacks endocarditis: is there any possible pathogenetic link? Lupus 2005;14(9):697-701.
  93. Baykal Y, Sağlam K, Turan M. Eklem romatizmasının patogeneğinde yeni görüşler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1998; 18: 235.
  94. Frederick J. Schoen. The Heart in Robbins Pathological Basis of Disease. Cotran RS, Kumar V, Collins Teds. WB. Saunders Co. 6 th century. Philadelphia 1999:570-3.
  95. Jamal M, Abbas KA. Clinical profile of acute rheumatic fever in children. J Trop Pediatr 1989;35: 10-13.
  96. Grassi A, Fesslovà V, Carnelli V, Boati E, Dell'era L, Salice P, et al. Clinical characteristics and cardiac outcome of acute rheumatic fever in Italy in the last 15 years. Clin Exp Rheumatol 2009;27: 366-372.
  97. Cann MP, Sive AA, Norton RE, McBride WJ, Ketheesan N. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. Arch Dis Child 2010; 95: 455-457.
  98. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J Pediatr 1994;124:9-16.
  99. Özkutlu S, Hallioğlu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. Cardiol Young 2003; 13: 495-9.
  100. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Int J Cardiol 2007;119: 54-58.
  101. Khosroshahi HE, Kahramanyol O, Doğancı L. HLA and Rheumatic fever in Turkish children. Pediatr Cardiol 1992; 13(4):204-207.
  102. RHD Australia (ARF/RHD Writing Group), National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis, and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2nd

- ed). Casuarina, Australia: RHD Australia; 2012.
103. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N; New Zealand Rheumatic Fever Guidelines Writing Group. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline. *N Z Med J* 2008;121:59–69.
  104. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease: an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 297–309.
  105. Minich LL, Tani LY, Pagotto LT, Shaddy RE, Veasy LG. Doppler echocardiography distinguishes between physiologic and pathologic “silent” mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. *Clin Cardiol* 1997;20: 924–926.
  106. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, Narang R, Lister BC, Narula J. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Circulation* 1996;94: 73–82.
  107. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. Çeviri: Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2000: 321-325.
  108. Otto CM. Valvular regurgitation= diagnosis quantitation and clinical approach. *Text Book of clinical echocardiography*. Second edition. Saunders Company; 2000, pp. 265- 300.
  109. Veasy LG. Rheumatic Fever. T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young* 1995; 5: 293-391.
  110. Akalın F, Ünver T, Başaran M. Cardiac troponin-T in acute rheumatic fever. *Marmara Medical Journal* 2001; 14: 84-8.
  111. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasan RS, Tandon R, et al. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis. *Circulation* 1993; 88: 2198-205.
  112. Unal N, Kosecik M, Saylam S, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005; 103:217-8.
  113. Writing group of committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki Disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. Jones criteria 1992 update. *JAMA* 1992; 268:2069-73.
  114. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişen yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004; 4: 359-60.
  115. Markowitz M, Kaplan EL. Rheumatic Fever. *Streptococcal Infections Clinical Aspects, Microbiology and Molecular Pathogenesis* 2000;133-143.

116. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
117. Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000; 14: 1693-1711.
118. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000;13(5):715-25.
119. B Farago, L Magyari, E Safrany. Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 248-250.
120. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Matson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-240.
121. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T (H) 17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234.
122. Betteli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238.
123. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146.
124. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888-898.
125. Nalbandian A, Crispin JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 209-215.
126. Korn T, Betteli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
127. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, Endo H, Shinkai H, Nawata Y, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2455-63.
128. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoklonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580-592.
129. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, Shnier R, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort) *Arthritis*

- Rheum 2006; 54: 1122-1131.
130. Matusевич D, Kivisakk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 101-104.
  131. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463.
  132. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Pagé N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430-438.
  133. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002; 8: 500-508.
  134. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261-1270.
  135. Fuss IJ, Becker C, Yang Z, Groden C, Hornung RL, Heller F, et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 9-15.
  136. Nielsen OH, Kirman I, Rudiger N, Hendel J, Vainer B. Upregulation of IL-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 180-185.
  137. Radstake TR, van Bon L, Broen J, Hussiani A, Hesselstrand R, Wuttge DM, et al. The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis (SSc) together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes.
  138. Renaud JC, Goethals A, Houssiau F, Merz H, Van Roost E, Van Snick J. Human P40/IL-9. Expression in activated CD4+ T cells, genomic organization, and comparison with the mouse gene. *J Immunol* 1990;144(11):4235-41.
  139. Grecis RK, Hültner L, Else KJ. Host protective immunity to *Trichinella spiralis* in mice: activation of Th cell subsets and lymphokine secretion in mice expressing different response phenotypes. *Immunology* 1991;74(2):329-32.
  140. Else KJ, Hültner L, Grecis RK. Cellular immune responses to the murine nematode parasite *Trichuris muris*. II. Differential induction of TH-cell subsets in resistant versus susceptible mice. *Immunology* 1992;75(2):232-7.
  141. Gessner A, Blum H, Röllinghoff M. Differential regulation of IL-9-expression after infection with *Leishmania major* in susceptible and resistant mice. *Immunobiology*

- 1993;189(5):419-35.
142. Svetić A, Madden KB, Zhou XD, Lu P, Katona IM, Finkelman FD, et al. A primary intestinal helminthic infection rapidly induces a gut-associated elevation of Th2-associated cytokines and IL-3. *J Immunol* 1993;150(8 Pt 1):3434-41.
  143. Houssiau FA, Schandené L, Stevens M, Cambiaso C, Goldman M, van Snick J, et al. A cascade of cytokines is responsible for IL-9 expression in human T cells. Involvement of IL-2, IL-4, and IL-10. *J Immunol* 1995;154(6):2624-30.
  144. Monteyne P, Renauld JC, Van Broeck J, Dunne DW, Brombacher F, Coutelier JP. IL-4-independent regulation of in vivo IL-9 expression. *J Immunol*. 1997 Sep 15;159(6):2616-23.
  145. Soussi-Gounni A, Nutku E, Koussih L, Aris F, Louahed J, Levitt RC, et al. IL-9 expression by human eosinophils: regulation by IL-1 alpha and TNF- beta. *Allergy Clin Immunol* 2000;106:460-466.
  146. Uyttenhove C, Simpson RJ, Van Snick J. Functional and structural characterization of P40, a mouse glycoprotein with T-cell growth factor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(18):6934-8.
  147. Houssiau FA, Renauld JC, Stevens M, Lehmann F, Lethe B, Coulie PG, et al. Human T cell lines and clones respond to IL-9. *J Immunol* 1993 ; 150(7) 2634-40.
  148. Schmitt E, Van Brandwijk R, Van Snick J, Siebold B, Rüde E. TCGF III/P40 is produced by naive murine CD4+ T cells but is not a general T cell growth factor. *Eur J Immunol* 1989;19(11):2167-70.
  149. Dugas B, Renauld JC, Pène J, Bonnefoy JY, Peti-Frère C, Braquet P, et al. Interleukin-9 potentiates the interleukin-4-induced immunoglobulin (IgG, IgM and IgE) production by normal human B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1993;23(7):1687-92.
  150. Petit-Frere C, Dugas B, Braquet P, Mencia-Huerta JM. Interleukin-9 potentiates the interleukin-4-induced IgE and IgG1 release from murine B lymphocytes. *Immunology* 1993;79(1):146-51.
  151. Hültner L, Druez C, Moeller J, Uyttenhove C, Schmitt E, Rüde E, et al. Mast cell growth-enhancing activity (MEA) is structurally related and functionally identical to the novel mouse T cell growth factor P40/TCGFIII (interleukin 9). *Eur J Immunol* 1990;20(6):1413-6.
  152. Eklund KK, Ghildyal N, Austen KF, Stevens RL. Induction by IL-9 and suppression by IL-3 and IL-4 of the levels of chromosome 14-derived transcripts that encode late-expressed mouse mast cell proteases. *J Immunol* 1993;151(8):4266-73.
  153. Donahue RE, Yang YC, Clark SC. Human P40 T-cell growth factor (interleukin-9) supports erythroid colony formation. *Blood* 1990;75(12):2271-5.

154. Williams DE, Morrissey PJ, Mochizuki DY, de Vries P, Anderson D, Cosman D, et al. T-cell growth factor P40 promotes the proliferation of myeloid cell lines and enhances erythroid burst formation by normal murine bone marrow cells in vitro. *Blood* 1990;76(5):906-11.
155. Temann UA, Geba GP, Rankin JA, Flavell RA. Expression of Interleukin 9 in the Lungs of Transgenic Mice Causes Airway Inflammation, Mast Cell Hyperplasia, and Bronchial Hyperresponsiveness. *The Journal of Experimental Medicine* 1998;188(7):1307-20.
156. Cheng G, Arima M, Honda K, Hirata H, Eda F, Yoshida N, et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:409–416.
157. Merz H, Houssiau FA, Orscheschek K, Renauld JC, Fliedner A, Herin M, et al. Interleukin-9 expression in human malignant lymphomas: unique association with Hodgkin's disease and large cell anaplastic lymphoma. *Blood* 1991; 78:131.
158. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, De Bonis M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1078-82.
159. Kong KL, Lau JSY, Goh SM, Wilson HL, Catton M, Korman TM. Myocarditis Caused by Human Parechovirus in Adult. *Emerging Infectious Diseases* 2017;23(9):1571-73.
160. Louahed J, Toda M, Jen J, Hamid Q, Renauld JC, Levitt RC, et al. Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(6):649-56.
161. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Di* 2006;17(8): 699-706.
162. Liuzzo G, Trotta F, Pedicino D. Interleukin17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: the good, the bad, and the unknown. *Eur Heart J* 2013;34(8):556-9.
163. Madhur MS, Funt SA, Li L, Vinh A, Chen W, Lob HE, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(7):1565-72.
164. Zhang S, Yuan J, Yu M, Fan H, Guo ZQ, Yang R, et al. IL-17A facilitates platelet function through the ERK2 signaling pathway in patients with acute coronary syndrome.
165. Fala L. Cosentyx (Secukinumab): First IL-17A Antagonist Receives FDA Approval for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Am Health Drug Benefits* 2016;9(Spec Feature):60-3.

## EKLER

## EK-1

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN BAŞLIĞI	Serum İnterlökin -9 ve İnterlökin-17 Farklı Fizyolojilerle Oluşan Miyokarditlerdeki Rolü		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof.Dr. Şeref OLGAR		
	Başvuru Tarihi	16.02.2017		
	Protokol No	04		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	- Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2017/03	Karar No: 02	Tarih: 01.03.2017	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yükümlen ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yoldan sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile <b>KABUL EDİLMİŞTİR.</b>			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile İlgili		Katılım		İmza
Başkan Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	KSO Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Emel SAHİN Öye	Tıbbi Biyoloji	KSO Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Can ACIPAYAM Öye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSO Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gönen ÖKSÜZ Öye	Araştırma ve Eğitim	KSO Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Aygün ERDOĞAN Öye	Halk Sağlığı	KSO Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Güneş YARMAN Öye	Diyetetik	KSO Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sadire ESER Öye	Farmakoloji	KSO Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Üyen Doç. Dr. İzzet AĞIR SAKURHALI Öye	Eczacılık	Tıbbi Cerrahi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alkan KARATUT Öye	Anestezi	Doğacılık Bölümü	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ERDOĞAN Öye	Mikrobiyoloji	Materyal Yaratıcı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SERH (YARSA)							

EK-2

Başlık Tarih ve Sayısı: 27/07/2017-E.28438



HİZMETE ÖZEL  
T.C.  
KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 72011914-622/03  
Konu : Etik Kurul

Sayın Doc. Dr. Can ACIPAYAM

04/07/2017 tarihli etik beklentiler dilekçenize cevaben; 01.03.2017 tarihli karar no 02 olan Tıpta Uzmanlık Tuzel olan etik kurulun proje yürütücüsü Prof.Dr. İbrahim OLGAR'ın görevliden ihraç edilmesi sebebiyle acunlu araştırmacının Doç.Dr. Can ACIPAYAM olarak değiştirilmesi 05.07.2017 tarihli etik kurul toplantısında oy birliği ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır  
Doç. Dr. Emel ŞAHİN  
Kurul Başkanı

Fl-Doç Dr. Can ACIPAYAM'ın dilekçesi (1  
sayfa)

HİZMETE ÖZEL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi - Araştırma Etik Kurul Başkanlığı Bld. No: 2511A  
46100 - Kahramanmaraş  
Telefon No: 0344 280 34 07 Faks No: 0344 280 34 08  
E-Posta: siselek@etik.kilim.edu.tr İnternet Adresi: http://etik.kilim.edu.tr

İmar Kuv. Nizamı ÖZKAN

Ünvan: Hıfızgöçer İşletmeni

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.



**EK.3.**

# Tez

*Yazar* Tuğba Kandemir Gülmez



---

**Gönderim Tarihi:** 16-Mar-2018 11:40AM (UTC+0400)

**Gönderim Numarası:** 931261979

**Dosya adı:** TU\_BA\_TEZ\_15\_MART\_SON\_HAL.doc (857.5K)

**Kelime sayısı:** 16361

**Karakter sayısı:** 112598

#### EK.4.

### Tez

#### ORJİNALLIK RAPORU



#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://acikarsiv.ankara.edu.tr">acikarsiv.ankara.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	%5
<b>2</b>	<a href="http://www.medicine.ankara.edu.tr">www.medicine.ankara.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	%2
<b>3</b>	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	%2
<b>4</b>	<a href="http://dergipark.ulakbim.gov.tr">dergipark.ulakbim.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	%1
<b>5</b>	<a href="http://puader.org.tr">puader.org.tr</a> İnternet Kaynağı	%1
<b>6</b>	<a href="http://www.nuveforum.net">www.nuveforum.net</a> İnternet Kaynağı	%1
<b>7</b>	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	%1

Aıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

