

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT ROMATİZMAL ATEŞTE PLAZMA ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİ VE SİTOKİNLERLE İLİŞKİSİ

Dr. Huriye ÖZGEN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Birsen UÇAR

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT ROMATİZMAL ATEŞTE PLAZMA ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİ VE SİTOKİNLERLE İLİŞKİSİ

Dr. Huriye ÖZGEN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

1. GİRİŞ

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu beta hemolitik streptokoksik tonsillofarenjit sonrası otoimmün mekanizma ile gelişen akut, süperatif olmayan, immünolojik, inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla eklem ve kalbi, daha seyrek olarak santral sinir sistemi (SSS), deri ve cilt altı dokuyu tutan sistemik bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek azalmakla birlikte, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde hala yüksek bir insidansa sahiptir ve bu ülkelerdeki edinsel kalp hastalıklarının en sık sebebidir. Özellikle kalıcı kardiyak hasara yol açması nedeniyle önemli morbiditeye sebep olmaktadır. (1-10).

ARA tanısının çabuk ve doğru olarak konulması ve tedavi edilmesi, streptokok infeksiyonuna karşı profilaksi uygulayarak ARA tekrarının önlenmesi gerekmektedir (10). Ancak özellikle artrit ile seyreden formu birçok hastalık ile karışabilmekte, kardit ise subklinik seyredebilmektedir. Literatüre bakıldığında subklinik kardit görülme oranı %4 ile %53 arasında değişmektedir (11-14).

Hastalığın patogenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır ancak en çok üzerinde durulan varsayım çapraz tepki (otoimmünite) kuramıdır (10, 15). Akut romatizmal ateşin klinik bulguları, beta hemolitik streptokoklara ait antijenler ile tutulan dokulardaki antijenlerin benzerlik göstermesi (antijenik benzerlik) sonucu, duyarlı kişilerde, hücre ve humoral immünitinin uyarılması ile oluşur (16). Bu anormal immün yanıt sonrasında mononükleer ve T hücrelerinden salgılanan sitokinlerin (tümör nekroze edici faktör alfa; TNF- α , interferon gama; IFN- γ , interlökin 6; IL-6, interlökin 8; IL-8, interlökin 1; IL-1) doku hasarının oluşmasında ve ilerlemesinde rol oynadığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17-22).

Sitokinler, inflamasyon olayında akut faz proteinlerinin oluşumunda esas mediyatörlerdir. TNF- α , IL-6 ve IL-8 inflamasyonla ilişkili sitokinler arasında yer almaktadır. TNF- α , akut inflamasyonda *T helper* (Th) hücrelerinin aktivasyonunu artırır. Aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur. IL-6, TNF- α ile sinerjistik etkileri olan bir sitokindir, karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini indükler. IL-8 ise, akut inflamasyon bölgesine lökositleri çekebilme yeteneğine sahip bir kemokindir, anjiyogenik özelliği vardır (23).

Adiponektin esas olarak yağ hücreleri tarafından üretilen, 244 aminoasitten oluşmuş bir polipeptittir. Plazmada diğer birçok hormondan relatif olarak çok daha fazla miktarda bulunur, tüm plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur (24, 25).

Adiponektinin gen ekspresyonu ve plazma konsantrasyonu kanda birçok maddeyle düzenlenmektedir. Bunlar insülin, östrojen, androjen, prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (*insülin like growth factor 1*; IGF-1), kortikosteroid, katekolaminler, adezyon molekülleri, sitokinler, adipositokinler ve peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör (*peroxisome proliferator-activated receptor*; PPAR)'dür (26, 27).

Adiponektinin antidiyabetik, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bildirilmiştir (28-30). Adiponektin, başlıca glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında önemli bir rol oynamaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda insülin direncinin eşlik ettiği obezite, tip 2 diyabet, lipodistrofi, hipertansiyon, Cushing sendromu ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda serum adiponektin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (31-38).

İnvitro olarak adiponektinin, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu baskılayarak vasküler inflamatuvar yanıtı azalttığı ve makrofaj fonksiyonlarını baskıladığı bildirilmiştir (27). Bu verilere dayanarak adiponektinin aterosklerozdan koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (28).

Adiponektin, bazı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını düzenler (39). TNF- α ve IFN- γ 'nın sentezlenmesini baskılar; interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve interlökin 10 (IL-10) üretimini uyarır (40). IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin arttığı durumlarda yağ dokusu hücrelerinden adiponektin salgılanmasının inhibe olduğu, aksine adiponektin düzeyi azalmış farelerde ise yağ dokusunda TNF- α mRNA düzeyinin yükseldiği, bu farelere adiponektin enjeksiyonu yapılması ile TNF- α düzeyinin azaldığı saptanmıştır (41).

Adiponektinin proinflamatuvar etkilerinin olduğu da bildirilmiştir(30). Adiponektin, lipopolisakkarit (LPS) varlığında insan makrofajlarında IL-8'in translasyonuna yardımcı olur. İnsan monositlerinden IL-6 sekresyonunu uyarır (42).

Adiponektinin obezite, insülin direnci, ateroskleroz gibi düşük dereceli inflamatuvar durumlarla ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma varken, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla (Kawasaki hastalığı, sistemik lupus

eritematozus, romatoid artrit, tip 1 diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı, astım, kistik fibrozis) ilişkisini araştıran çok az çalışma vardır (43-52). Araştırmacılar, düşük dereceli inflamatuvar hastalıklarda adiponektin düzeyinin azaldığı konusunda fikir birliğine varmışken, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki adiponektin durumu halen açıklığa kavuşmamıştır (53). Yaptığımız literatür araştırmamızda, inflamasyonun önemli modülatörü olan adiponektin düzeyinin inflamatuvar bir hastalık olan akut romatizmal ateşte araştırıldığı herhangi bir çalışmaya ise rastlayamadık.

Çalışmamızda akut romatizmal ateşte akut ve konvalesan dönemde serum adiponektin düzeyini çalışmak ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak suretiyle adiponektinin tanıda yardımcı olup olamayacağını ve değişik klinik bulgularla (kore, artrit+kardit, kardit) başvuran ARA olgularındaki düzeylerini karşılaştırmalı olarak araştırmayı ve ayrıca çalışılan TNF- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerle ve akut faz reaktanlarıyla olan korelasyonlarını değerlendirmek suretiyle de ARA patogenezindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Romatizmal Ateş

2.1.1. Tanım

ARA, A grubu beta hemolitik streptokoksik tonsillofarenjit sonrası otoimmün mekanizma ile gelişen akut, süpüratif olmayan, immünolojik, inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla eklemleri ve kalbi, daha seyrek olarak SSS, deri ve cilt altı dokuyu tutan sistemik bir hastalıktır (1-10). Diğer romatizmal hastalıklardan farkı, özellikle grup A beta hemolitik streptokoklar (GABHS) ile gelişen farinks infeksiyonunun gecikmiş süpüratif olmayan bir sekeli olmasıdır (2-4). Kalp kapakçıklarında fibrozis yaparak kalıcı kapak hastalığına neden olurken, diğer bulgular kendini sınırlayabilir ve sekelsiz düzelebilir (3). Çocuk ve adölesan döneminde görülen edinsel kalp hastalıklarının en sık nedenidir (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde görülmekte olan ARA'ya, ülkelere ve bölgelere göre farklı sıklıkta rastlanmakta, ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun oluşturmaktadır (1-10). Gelişmiş ülkelerde 1980'li yılların başında sıklığının oldukça azalmasına karşın 1984'ten sonra ABD'de, kısa bir süre sonra da Avrupa'da insidansının tekrar artmaya başladığı dikkat çekmiştir (5, 6, 54). Ülkemizde de 1989 yılından sonra hastalığın sıklığında belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir (55-57). GABHS infeksiyonu sonrası ARA gelişme riski yaklaşık %0.3 iken epidemiler sırasında bu risk %3'e ulaşmaktadır. Daha önce ARA geçirenlerde ise bu oran %50'dir (3, 10).

ABD'de, ARA insidansı 0.5-3.1/100 000 ve romatizmal kalp hastalığı (RKH) prevalansı 0.1-0.5/1000 iken, gelişmekte olan ülkelerde ARA insidansı 282/100 000'ye ve RKH prevalansı 2-20/1000'ye kadar çıkabilmektedir (54). Ülkemizde kesin rakam bilinmemekle birlikte ARA insidansı 100 000'de 32-100 arasında ve romatizmal kalp hastalığı kümülatif prevalansı 3.7/1000 bulunmuştur (55-58).

ARA, kalabalık yerlerde (okul, kışla, yurt, kalabalık aile) ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda sıktır. Üst solunum yolu infeksiyonunun sık görüldüğü kış sonu, ilkbahar başında ve ılıman iklimlerde daha sıktır (3, 10). Hastalık GABHS infeksiyonlarının en yaygın olduğu 5-15 yaşlarında pik yapar. Ancak 2 yaş ile 65 yaş

arasında da atak bildirilmiştir (10, 59, 60). Rekürrensler adölesan ve genç erişkinlerde daha sıktır. Korenin kızlarda daha sık görülmesi dışında cinsiyet farkı gözetmez (10).

2.1.3. Etiyoloji

Etken, konakçı faktörleri ve çevresel faktörler ARA gelişiminde ve hastalığın ağırlığında rol oynar (1, 3, 10). Çevresel faktörlerden yukarıda bahsedilmiştir.

Etken Faktörü

ARA'nın, A grubu beta hemolitik streptokoklarla oluşan üst solunum yolu infeksiyonunun gecikmiş, süpüratif olmayan sekeli olarak, immünolojik mekanizmalarla meydana geldiği yıllardır bilinmektedir (9).

GABHS'lerin en önemli virülans faktörleri M proteindir. Streptokokların M antijenlerine göre 130'dan fazla serotipi tanımlanmıştır (1-4). M tiplerinin bazıları boğaz infeksiyonlarında (3, 5, 6, 12, 14, 18, 19, 24, 49, 55, 57, 60, 63), bazıları cilt infeksiyonlarında (49, 55, 57, 60, 63) elde edilmektedir. Yine bazı M tipleri akut poststreptokoksik glomerülonefrite (APSGN) yol açıklarından nefritojenik (61, 62), bazıları da romatojenik (1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29) olarak adlandırılmaktadır (10, 16).

Farklı serotiplere bağlı geliştiklerinden dolayı aynı hastada eş zamanlı olarak ARA ve APSGN saptanması oldukça seyrek (61). Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre seyrek de olsa M 41 ve 55 gibi streptokok suşlarının hem ARA, hem de APSGN hastalarının boğaz kültüründe üremesi aynı hastada ARA ve APSGN birlikteliğini açıklayabilir (62, 63).

Konakçı Faktörleri

Herhangi bir toplumun %3-6'sının ARA'ya duyarlı olduğu düşünülmektedir (64). Aynı ailenin bireyleri arasında ARA görülme sıklığının artmış olması ve monozigotik ikizlerde aynı klinik bulguların olması da genetik etmenlerin varlığını desteklemektedir (1, 16). Tek resesif gen geçişi olduğu düşünülmekle birlikte, genetik geçişin modeli net değildir (65).

Romatizmalı hastalardaki doku antijenleri daha önce çalışılmış, farklı ülke ve toplumlarda farklı insan lökosit antijenleri (*human leucocyte antigens*; HLA) grupları ile ilişki bildirilmiştir (66-70). HLA ile yapılan çalışmalarda Amerikalı siyahlarda

HLA DR2 ve Amerikalı beyazlarda, Hintlilerde, Suudi Arabistanlılarda DR4 pozitif olan kişilerin hastalığa daha duyarlı olduğu saptanmıştır (65). Brezilya’da (70) HLA DR7, HLA DRw53 ve ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HLA DR3, DR7, B16, A10, B35, A2 ve DR4 ile hastalık gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (66-69).

ARA’lı hastaların lenfositlerinde özgün B-hücre alloantijenleri tanımlanmış, hastaların %99’unda özgün monoklonal antikolar saptanmıştır. HLA DR bölgesinde yer alan B hücre D8/17 alloantijeninin varlığı ile romatizma arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (71).

Duyarlı kişilerde HLA molekülleriyle kombine olarak *major histocompatibilite kompleksi* (MHC) dışı genlerin de artmış olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda immünoglobulin genleri, dolaşımdaki mannoz bağlayan lektin düzeyi, transforme edici büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), TNF- α , *Toll-like* reseptör (TLR) ve immünoglobulin genlerinin polimorfizmi gibi etmenlerden söz edilmektedir (72-76). Berdeli ve ark. (74), romatizmalı Türk çocuklarında TLR2’yi kodlayan Arg753Gln gen polimorfizmleri ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.

2.1.4. Patogenez

Hastalığın patogenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır ancak en çok üzerinde durulan varsayım “çapraz tepki” (otoimmünite) kuramıdır (77-81). Bu immünolojik mekanizmayı destekleyen bulgular:

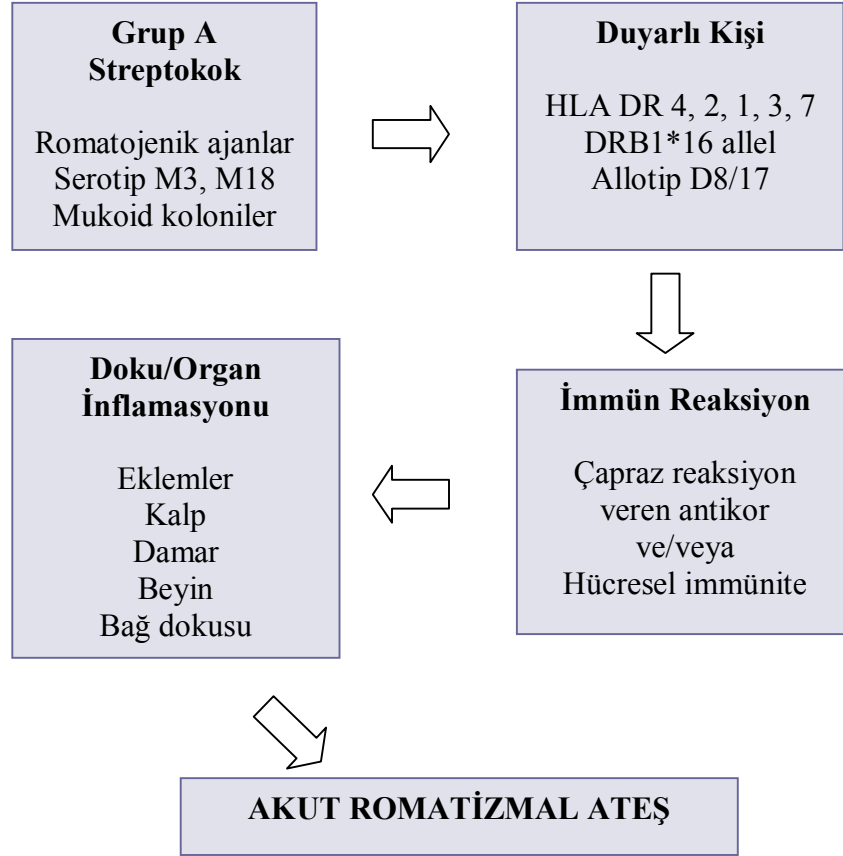
- 1-Yaklaşık 1 haftalık latent dönemin olması,
- 2-Değişik hipersensivite reaksiyonlarında görülen klinik tablo,
- 3-Streptokok enfeksiyonu sonrası yüksek oranda görülen rekürrens,
- 4-Çapraz tepki veren antikoların bulunması,
- 5-Streptokok antijenlerine karşı gözlenen immün yanıt,
- 6-Patoloji çalışmalarında vasküler, interstisyel bağ dokusunda yaygın tutulum izlenmesidir (1-10).

Şekil 2.1’de hastalığın patogenezi etkileyen faktörler gösterilmiştir.

Antijenik Benzerlik (Moleküler Benzerlik)

ARA’nın klinik bulguları, beta hemolitik streptokoklara ait antijenler ile tutulan dokulardaki antijenlerin benzerlik göstermesi (antijenik benzerlik) sonucu,

duyarlı kişilerde, hücrel ve hümoral immünitenin uyarılması ile oluşur. Özellikle M protein epitoplari ve kalp doku proteinlerinin antijenik benzerlik göstermesi ARA'da otoimmüniteyi başlatan faktör olarak düşünülür (77-81).



Şekil 2.1. Akut romatizmal ateş patogenezi etkileyen faktörler (1).

Streptokok Virulansı

Streptokokların virulansından sorumlu hücre yüzeyinde bulunan birçok yapıtaş, hücre dışı toksinler ve enzimleri vardır (1, 3, 4).

Streptokokların Hücre İçi Ürünleri

Streptokok hücresi üç tabakalı bir hücre duvarı ile çevrilidir. Hücre duvarı üç yapısal bileşenden oluşur. İlk bileşen peptidoglikan, hücre duvarının sertliğinden sorumludur ve artrit gelişiminde önemli rol oynar. İkinci bileşen, polisakkarit veya grup spesifik karbonhidratlardır ve kardit gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üçüncü bileşen ise M, R ve T proteinleridir. M proteini hastalıktan birinci derecede suçlanmaktadır, bakterinin ön önemli antijenik yapısıdır. Dörtüç

elli aminoasit, iki polipeptid zincirden oluşan alfa-helikol sarmal yapısı, kardiyak miyozin, tropomiyozin, keratin, laminin, vimentin ve birçok valvüler proteinlerle yapısal benzerlik gösterir (80, 81). Romatojen ve romatojen olmayan suşlarda farklı yapıda olup miyokard hücreleri ile çapraz reaksiyonu gösterilmiştir. T ve R proteinlerinin de M proteini ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (82). Yapılan bir çalışmada M proteinleri ile hayvan modelinde kalp kapaklarında otoimmün hücre aracılı atak başlattığı gösterilmiştir (83). GABHS'ların virulan türlerine karşı oluşan immün yanıt, M proteinine karşı oluşan antikorların üretimi ile gerçekleşir (1, 3, 4, 10). Tipe özgün immünite hayat boyu olmasına karşın, aynı tip GABHS tarafından organizmanın reinfeksiyonu oldukça nadirdir (10).

Anti-streptokoksik antikorlar birçok insan dokusuyla (kalp, deri, beyin, glomerüler bazal membran, çizgili ve düz kaslar) çapraz tepki verirler (1-10, 16) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Memeli dokuları ile beta hemolitik streptokok bileşenleri arasında immünolojik çapraz reaksiyonlar (1).

Streptokoksik hiyalüronik asit	Memeli eklem hiyalüronik asidi ve protein polisakkariti
Grup A karbonhidrat	Kalp kapaklarının glikoproteini
Protein hücre duvarı	İskelet kası ve kardiyak sarkolemma
Hücre zarı proteini	İskelet kası ve kardiyak sarkolemma
Hücre zarı glikoproteini	Glomerül bazal membran glikoproteini
Hücre zarı antijeni	Histokompatibilite antijeni
Protoplast zarı (Protein, lipid, glukoz)	Miyokardiyal sarkolemma Beyin- kaudat nukleuslar ve subtalamik doku

Streptokokların Hücre Dışı Ürünleri

Streptolizin (hemolizin), pirojen ekzotoksin ve streptokinazdır. Streptolizinlerin oksijen labil "O" ve oksijen stabil "S" olmak üzere iki alt grubu vardır ve streptokokların hemoliz etkisinden sorumludur. Eritrositlerde sitoliz ve kalpte kardiyotoksik etkileri vardır. Bu patolojik etki, deri lipitleri tarafından inhibe

edilir ve zayıf bir antistreptolizin O (ASO) yanıtı oluşur. Bu yüzden deri infeksiyonlarından sonra ARA görülmez (1, 4, 10).

A grubu beta hemolitik streptokokların çoğu, streptokoksik pirojenik ekzotoksin (SPE) salgılar, deri döküntüleri ve kızıldan sorumludur. Beş adet SPE vardır; A, B, C, F (mitojenik faktör) ve streptokoksik süperantijen. Bütün ekzotoksinler, süperantijen gibi hareket ederek; invitro ortamda T hücre proliferasyonunu ve çeşitli sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) sentezlenmesini ve salgılanmasını sağlarlar. Streptokinaz ise; fibrinolitik sistem, nikotinamid adenin dinükleotidaz, proteinaz, amilaz ve esterazın aktivasyonunu sağlar (1-10).

“*Spreading factor*” olarak da adlandırılan hyalüronidaz, hyalüronik asitten ayrılan bir enzimdir ve konnektif dokunun önemli bir bileşeni olan hyalüronik asiti yıkarak infeksiyonun yayılmasına yardım eder (3, 4, 10).

İnfeksiyon sırasında hastada hücre dışı enzimlere karşı antikorlar gelişir. Streptokoksik antikor testleri, bu ürünlerin immünitesinden yararlanılarak, geçirilmiş streptokok infeksiyonunu saptamada kullanılır (1).

Otoimmün Reaksiyonlar

ARA'nın ortaya çıkışında immünolojik çapraz reaksiyon, birinci derecede hümmoral immün komponentin rol oynadığı hipotezini düşündürmektedir. ARA'lı hastaların serumlarında, anti-GABHS antikorları ve hasarlı kalp dokusunda immünoglobülin ve kompleman değişiklikleri gösterilmiştir (80). Bu da ARA'da hümmoral immünitenin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte oluşan antikorların, hasarlı dokudan salınan antijenlere karşı oluştuğu ile ilgili bulgular da vardır. Bu bağlamda oluşan birinci derecede hasar, hümmresel immünite ile ilişkili olabilir (77, 84).

Hümmoral İmmün Yanıt

ARA'lı hastaların serumlarında kalp, iskelet ve düz kaslar, kalp kası fibroblastları, bazal gangliyonlarındaki nöronlar, bağ dokusundaki bazı yapılar ile timus ve lenfositlere karşı otoantikorlar saptanmıştır (85-87).

Hayvan deneylerinde A grubu streptokoklar ile immünize edilen kobaylardan elde edilen lenfositlerin, doku kültüründe geliştirilen homolog kalp hümmrelerine karşı sitotoksik olduğu gösterilmiştir (85). Daha da dikkat çekici olarak romatizmal

karditli hastalardan elde edilen kandaki lenfositler, doku kültüründeki insan kardiyak hücrelerine karşı sitotoksik olmasına karşın, karditsiz hastalardan elde edilen kandaki lenfositler benzer özellik göstermemişlerdir. Lenfositlerin kalp hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin, hastadan alınan homolog serumun eklenmesi ile bloke edilmesi dikkate değer olup, kalp dokusuna karşı gelişen antikorların sitotoksik olmadığı iddia edilmektedir (86). Streptokoksik hücre duvarı ekstratının, Sydenham koresi olan hastaların serumundan elde edilen nöronal doku antikorlarını bloke ettiği de gösterilmiştir (88). Ek olarak ARA aktivitesi süresince, karditli olgularda mononükleer hücrelerdeki doğal sitotoksik aktivitenin arttığı izlenmekte ve bunun patogeneizde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (89).

Streptokok infeksiyonuna karşı gelişen antikorların hastanın çeşitli dokuları ile çapraz reaksiyona girerek doku hasarı oluşturduğu düşünülmektedir. Örneğin; streptokoksik M 5, 6, 19 ve kardiyak miyozin proteinlerine karşı çapraz tepki sonucu oluşan antikorlar, endotel yüzeyine bağlanarak, inflamasyonun başlamasına, adezyon moleküllerinin (VCAM-1) artmasıyla sellüler infiltrasyona, kapakçık skarına ve romatizmal kapak hastalığı gelişmesine neden olur (65, 90). Bu hücrel ve humoral immün yanıtlar arasında kesişen bir noktadır (79).

Hücrel İmmün Yanıt

Kalp dokusuyla çapraz tepki veren antikorların son 25 yılda araştırılmasından beri immün cevabın hücrel kolu da araştırılmaktadır (84). İlk olarak dolaşımda artmış T hücre aktivasyonu, sonrasında dolaşımda ve tonsillerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış CD4⁺ hücreleri ve kalp hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteli CD8⁺ hücreler gösterilmiştir (77-79). Şimdi iyi bilinmektedir ki; RKH gelişmesini sağlayan kardit, T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır (91).

Raizada ve ark. (93), RKH lezyonlarında CD4⁺ T hücrelerini göstererek bu hücrelerin patogeneizde doğrudan rolü olduğunu düşünmüşlerdir. Guilherme ve ark. (81), kalp lezyonlarındaki T hücrelerinin, moleküler benzerlik gösteren GABHS ile kalp doku proteinlerini tanımasını invitro moleküler analizlerle göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmada; ciddi RKH olan 4 hastanın kalp lezyonlarındaki T hücrelerinin %7.5'inin M peptitlerini ve kalp doku proteinlerini tanıdığı, bu otoreaktif T hücrelerinin hastalığın akut fazında, kronik fazdan daha fazla olduğu bildirilmiştir (92).

M proteini ve insan kalp miyozin epitopları arasında benzerlikler vardır ve bunlar hem dolaşımdaki hem de kalp lezyonlarındaki T hücrelerince tanınırlar. Dolaşımdaki M proteini ile duyarlanmış T hücreleri kalbe göç eder, kalp doku antijenleriyle çapraz tepki oluşturarak kalp doku hasarını başlatır ve ilerlemesini kolaylaştırır (65).

2.1.5. Akut Romatizmal Ateş Patogenezinde Sitokinlerin Yeri

Sitokinler

Sitokinler; immün cevabın programlanması ve yönetilmesinde santral rol oynarlar. Bu maddeler immün sistem hücreleri arasında veya immün sistem ile diğer organlar arasındaki iletişim ağında haberci görevi görürler. “Proinflamatuvar” ve “antiinflamatuvar” olarak ikiye ayrılırlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IFN- β) inflamatuvar reaksiyonları arttırırlar. Antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ise inflamatuvar reaksiyonları baskırlar (23).

Sitokinler başlıca aktive makrofajlar ve T lenfositler tarafından üretilir. Yakın zamanda sitokinlerin ayrıca yağ hücrelerinden de salgılandığı bildirilmiştir (28).

Akut Romatizmal Ateşte Sitokin Paterni

İnflamatuvar sitokinlerin ARA'nın da dahil olduğu birçok otoimmün ve multisistemik hastalığın patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (21).

Hücrel ve hümorale immün yanıtın yönetilmesinde belirli antijenlere yanıt olarak CD4⁺ T hücreler (Th), diğer T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve doğal katil (*natural killer*; NK) hücrelerin fonksiyonlarını salgıladıkları sitokinlerle düzenlerler. Sitokin profillerine göre iki tip Th hücre vardır. Th1 hücreler, IL-2 ve IFN- γ sekrete eder. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık, makrofaj aktivasyonu, opsonizasyon ve kompleman fiksasyonunda rol alan antikorların sentezinin uyarılmasını sağlarlar. Th2 hücreler ise IL-4, IL-5, IL-13 sekrete eder ve diğer antikorların salınımına yardım eder (23).

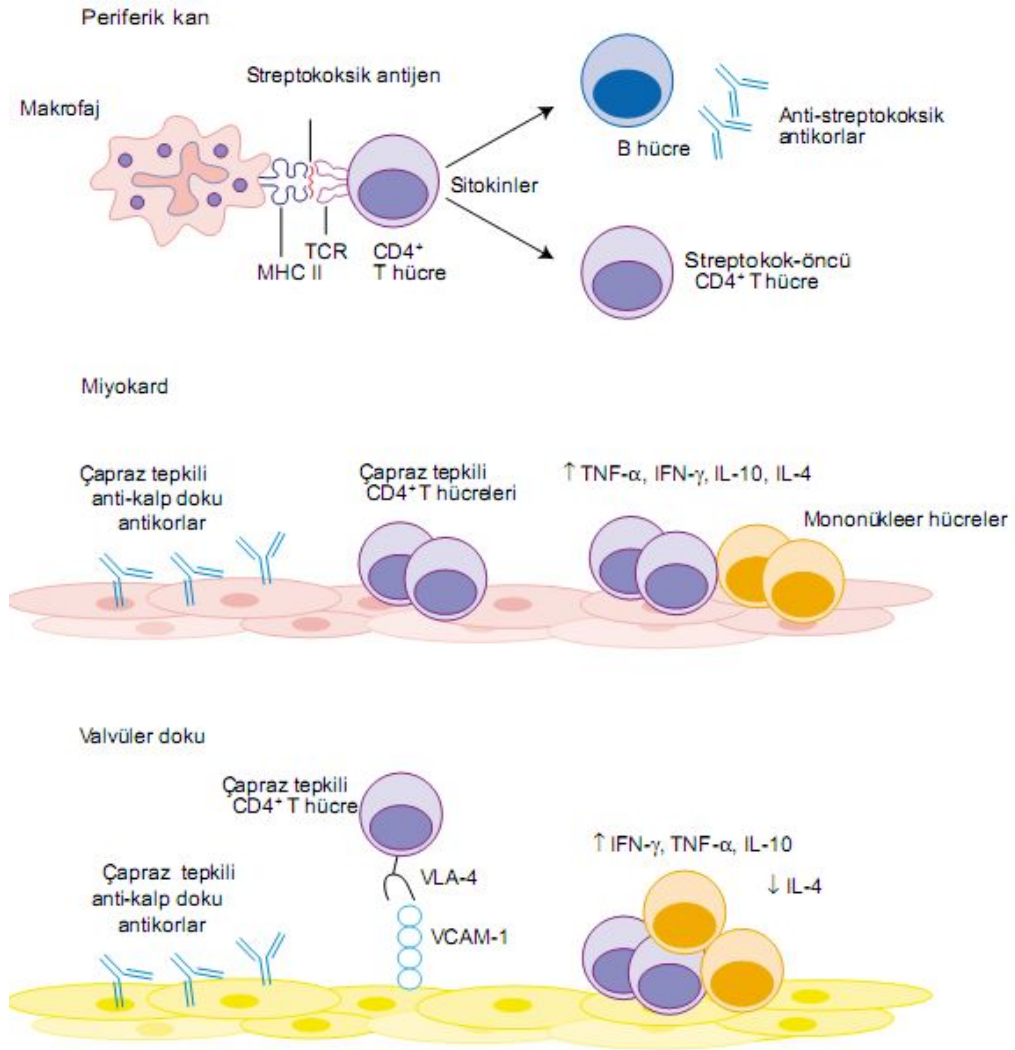
Artrit, kore ve hafif RKH, muhtemelen Th2 tip sitokinler ve hümorale yanıtla oluşurken, ciddi RKH lokal inflamasyona bağlı T hücre aracılı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur (16).

Romatizmal kapak hastalığında streptokoksik antijen ve mitojen uyarısıyla dolaşımdaki mononükleer hücrelerden ve tonsiller mononükleer hücrelerden

proinflamatuvar sitokin üretimi farklıdır. Dolaşımdaki mononükleer hücrelerden TNF- α , IL-1, IL-2 üretimi artar, tonsiller mononükleer hücrelerden ise azalır (18). ARA/aktif RKH'da IL-2 üretimi artar, dolaşımdaki CD4⁺ T hücreleri ve aktivasyon gösteren B hücrelerinin (CD25⁺) sayısı artmıştır. Bu da aktif fazda dolaşımda T hücre aktivasyonunu düşündürür (19). RKH'nın akut fazında inflamatuvar lezyonlardan IL-1, TNF- α ve IL-2 üretimi ile Acshoff nodüllerinin gelişim evresi arasında korelasyon bulunmuştur (74). Bu sonuçlar, kalp lezyonlarının oluşumunda inflamatuvar sitokinlerin major rol oynadığını düşündürür (94).

HLA molekülleri, streptokoksik antijen ve otoantijenleri T hücre reseptörüne (*T cell receptor*; TCR) sunar (65), bunlara karşı çapraz tepki veren antikorlar kapak endotel yüzeyine bağlanarak kalp dokusuna, özellikle CD4⁺ T hücrelerinin infiltrasyonunu sağlarlar (81, 90). Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (*vascular cell adhesion molecule-1*; VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin artmasıyla lenfosit adezyonu artar. CD4⁺ T hücreleri streptokoksik antijenleri ve kalp doku proteinlerini antijenik benzerlikten dolayı tanır ve otoimmün reaksiyonları tetikler. Mononükleer hücrelerce inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IFN- γ) üretilir. Az miktardaki mononükleer hücreler düzenleyici sitokin olan IL-4'ü üretirler. Bütün bunlar vejetasyonlar gibi ilerleyici ve kalıcı valvüler lezyonlara neden olur (65, 84) (Şekil 2.2).

Hem ARA hem de kronik RKH'da, streptokok antijenleriyle uyarılan lezyon içi T hücrelerinden salınan sitokin paterninin insitu incelendiği bir çalışmada, miyokard ve kapakçıklarda, IFN- γ , TNF- α (inflamatuvar sitokinler, Th1 tipi sitokinler) ve IL-10 (regülatör sitokin) pozitif hücreler baskın bulunurken, kapak dokusunda IL-4 (regülatör sitokin) nadir bulunmuştur (78). İnflamatuvar sitokinlerin kalp dokusunda baskın olması, RKH'nın inflamatuvar immün yanıtla ilişkili olduğunu düşündürür. Aynı zamanda, kapak dokusundan az miktarda IL-4 salgılanması ise, belki de RKH'nın ilerlemesine ve kapakta kalıcı hasar oluşmasına yardım eder. Farklı sitokin paterni görülmesinin nedeni de muhtemelen farklı yerden göç eden otoreaktif T hücreleridir (78). Th1 tipi CD4⁺ T hücreleri kronik kalp lezyonlarının temel etkileyicisidir (91).



Şekil 2.2. RKH'da valvüler lezyon oluşumunu tetikleyen majör olaylar (84).

MHC: *major histocompatibilite kompleksi*; TCR: *t cell receptor*; TNF- α : tümör nekrozis faktör- α ; IFN- γ : interferon γ ; IL-10: interlökin 10; IL-4: interlökin 4; VLA-4: *very late antigen 4* (çok geç antijen 4); VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule 1* (vasküler hücre adezyon molekülü).

2.1.6. Klinik Bulgular

ARA'nın klinik bulguları beta hemolitik streptokoklara bağlı olarak geçirilen tonsillit ya da farenjiti takip eden bir sessiz dönem sonrası ortaya çıkar; bu süre 1-5 hafta (ortalama 3 hafta) arasında değişir. Kore için ise sessiz dönem 2-6 aydır. Gezici poliartrit, kardit, kore, eritema marjınatum ve cilt altı nodülleri romatizmanın majör bulgularıdır (3-10).

Majör bulgular

Kardit

% 50-75 oranında görülür. Erken dönemde mortaliteden, geç dönemde ise cerrahi düzeltmeye kadar giden kapak tutulumları ile morbiditeden sorumludur. Romatizmal kardit genellikle miyokardit, endokardit ve perikardit olmak üzere pankardit şeklindedir. Endokardiyal yapılar tutulmadan perikard ya da miyokard tutulmaz (3-10).

Miyokardit; ARA'ya bağlı kardit tanısı almış hastaların %5-10'unda görülür ve genellikle kapak tutulumları ile birlikte dir. Ateşsiz dönemde ve uykuda taşikardi, kalpte hızlı büyüme ve konjestif kalp yetersizliği bulguları vardır. Geçici aritmiler ve kalp blokları görülebilir (10).

Endokardit; sıklıkla mitral (%90-95) ve aort kapağı (%20) tutar; pulmoner ve triküspit kapak tutulumu seyrek tir. Mitral kapak tutulumu kızlarda, aort kapağı tutulumu ise erkeklerde daha sıktır. Mitral yetersizlik geliştiğinde apikal, yüksek frekanslı, yumuşak, pansistolik bir üfürüm duyulur (3, 6).

Serofibrinöz perikardit; karditli hastaların %5-10'unda görülür ve genellikle efüzyon hafif veya hiç yoktur. Tanıda, perikardiyal sürtünme sesi -frotman-patognomoniktir ve efüzyon varsa ekokardiyografi yardımcıdır. Romatizmal perikardit sekel bırakmaz. Nadir olguda tamponad bildirilmiştir (95).

Kardit uzun süre sinsi bir seyir gösterebilir ve ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi kronik hastalık bulguları ile gidebilir. Hasta tanı aldığı nda genellikle hastalık ilerlemiş ve ciddi kapak tutulumları ortaya çıkmıştır. Bu sırada genellikle tanıda kullandığımız akut faz reaktanlarında artış, ASO düzeyinde yükseklik gibi bulgular saptanmayabilir. Bu duruma “sinsi kardit ya da geç yakalanmış kardit” adı verilir ve tek başına ARA tanısı için yeterlidir (7, 96).

ARA olgularında klinik olarak kardit bulguları olmasa da patolojik valvüler regürjitasyon ekokardiyografide tespit edilebilir. Bu durum “subklinik kardit ya da sessiz kardit” olarak adlandırılır. Literatüre bakıldığı nda subklinik kardit görülme oranı %4 ile %53 arasında değişmektedir (11-14). Bu fark çalışmanın yapıldığı klinikte pediatrik kardiyolog varlığı, sistematik olarak ekokardiyografinin kullanılması gibi sebeplere bağlanmıştır. Bu hastalar uygun şekilde koruyucu tedavi almadıkları takdirde ileri dönemde karşımıza kapak hastası olarak çıkabilmektedirler.

Bu hastaların saptanması için ekokardiyografinin bir tanı yöntemi olarak gerekliliği kabul edilmiştir (12, 13).

İlk romatizma atağı sırasında kardit bulgusu olan hastada tekrarlayan ataklar sırasında da kardit geçirme olasılığı daha yüksektir. İlk atakta kardit yoksa tekrarlayan ataklar sırasında da kardiyak tutulum nadir görülür. Ataklar en sık ilk birkaç yıl içinde ortaya çıkar (10). Erken lezyonlar kapak yetersizlikleri şeklinde iken uzun dönem izlem sonrasında fibrozisin eklenmesiyle kapak darlıkları, en sık olarak mitral darlık gelişir (2, 3).

Artrit

Akut romatizmal ateşin prognozu en iyi olan, sık görülen, ancak ayırıcı tanıda en fazla güçlük çıkarıcı majör bulgusudur (10). Hastaların %75-80'inde görülür. Tipik olarak diz, dirsek, ayak ve el bileği gibi büyük eklemleri asimetrik tutar. Birden fazla eklem tutulumu vardır ve gezici özellik gösterir. Akut başlangıçlı bir artrit ve tutulan eklemlerde ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve işlev kaybı gibi inflamasyon bulguları vardır. Eklem tutulumu birkaç haftadan daha uzun sürmez ve kalıcı sekel bırakmaz. Salisilatlar ve benzeri antiinflamatuvar ilaçlar başlandığında 24-48 saat içinde belirgin yanıt alınır (3-5, 10).

ARA'nın %3.5-17 oranında tek eklem tutulumu ile de gidebileceği ve bu olguların %50'sinde tutulan eklem diz eklemi olduğu bildirilmiştir (97, 98, 99).

Kore (Sydenham Kore'si, St. Vitus Dansı)

Kore, hastaların %15'inde görülen, özellikle bazal ganglionlar ve nukleus kaudatusun inflamasyonu sonucu gelişen santral sinir sistemi tutulumudur. ARA'nın geç bir bulgusudur. Kızlarda ve adölesanlarda daha sık görülür. Latent periyod 2-6 (ortalama 4) aydır. Sydenham koresi, gövdede ve/veya ekstremitelerde amaçsız, istemsiz, ani hareketler, kas güçsüzlüğü, koordinasyon güçlüğü ve duygudurum oynaklığı ile karakterizedir. Hareketler bir bölgeden diğer bölgeye sıçrarlar ve sıklıkla el ve ayakları tutarlar. Bu hareketler genellikle bilateraldir, ancak hastaların %20'ye yakınında vücudun bir tarafında hemikore şeklinde belirebilirler. Kendini sınırlayan bir durumdur, klinik bulgular 2-3 ay içinde düzeler; ancak 2 yıla kadar uzayan olgular da bildirilmiştir (6, 7, 10).

Özellikle bazal gangliyonlar olmak üzere santral sinir sistemindeki tutulumun Sydenham koresindeki hareket ve davranışsal belirtilerden sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Antinöronal antikörlerin GABHS infeksiyonlarına yanıt olarak yükseldiği ve bazal gangliyonlardaki nöronlar üzerinde bilinmeyen bir epitopla çarpaz reaksiyona girdiği öne sürülmektedir (100).

Koresi tanısı alan olguların %44-62'sinde kardit ve bunların %32'sinde de sessiz kardit saptamıştır (100, 101). Kore kalıcı sekel bırakmaz ancak sessiz kardit olgularının fazla olması nedeniyle ileri dönemde romatizmal kapak hastalığı ile karşımıza çıkabilirler (10, 12).

Streptokok infeksiyonları sonrası gelişen tikler ve benzeri belirtilerle seyreden pediatrik otoimmün nörolojik ve davranışsal bozukluk sendromu (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; PANDAS*) ile ARA ilişkisi araştırılmış, bu hastalarda kapak yetersizliğine rastlanmamıştır (102). Diğer taraftan Sydenham koresi geçiren çocuklarda dikkat eksikliği ve obsesif kompulsif bozukluklara daha sık rastlanmaktadır (103).

Eritema Marjinitum

Hastaların %5'inde görülür. Genellikle göğüs ve ekstremitelerin iç yüzlerinde görülen deriden hafif kabarık, ağrısız, kaşıntısız, kenarları belirgin, ortası soluk, bastırmakla solmayan cilt döküntüleridir. Karditli hastalarda daha sık ortaya çıkar. Yüzde görülmez. Kısa sürede kaybolur (6, 7).

Cilt Altı Nodülleri

Sıklığı %5'ten azdır. Dirsek, diz ve ayak bileklerinin ekstansör yüzlerinde, hareketli, ağrısız, 0.5-2 cm çapında lezyonlardır. Üzerindeki deride renk değişikliği olmaz. Histolojik görünümleri *Aschoff* nodülleri ile benzerlik gösterir (6, 7).

Hem eritema marjinitum, hem de cilt altı nodülleri majör bulgular olmakla birlikte diğer majör kriterlerden birinin bulunmadığı durumlarda tek başlarına tanı koyduramazlar (7, 10).

Minör Bulgular

Ateş: Erken dönemde hastaların %53'ünde görülür. Karakteristik paterni yoktur. Ateş, 38.5°C ile 40°C arasında değişir.

Artralji: Eklemde başka bir bulgu olmadan ağrı hissedilmesidir. Artriti olan hastalarda artralji minör bulgu olarak kabul edilmez (7, 10).

Akut faz yanıtlarında artış: Akut enfeksiyonu gösteren laboratuvar testleri özgün olmamakla birlikte önemlidir (1-10).

EKG'de PR aralığı uzaması: Kardit varlığında ileti sistemi de etkilenebileceğinden PR aralığı uzaması ek kriter olarak alınmamalıdır. Uzun QT, sinüs taşikardisi, ters T dalgası ARA'da görülebilen diğer EKG bulgularıdır (6).

Destekleyici Bulgular

Jones kriterlerine göre geçirilmiş GABHS enfeksiyonunu kanıtlayan destekleyici bulgular; boğaz kültürü veya hızlı streptokok antijen testi pozitifliği yada streptokok antikor titrelerinde yükselmedir. DSÖ ise geçirilmiş kızıl öyküsünü de kanıt olarak kabul etmektedir (9). GABHS enfeksiyonu varlığını gösteren boğaz kültürü altın standart yöntemdir. Boğaz kültürü pozitifliğinin saptanamadığı durumlarda hızlı streptokok antijen testi veya streptokok antikor titrelerine bakılabilir (1-10).

Streptokokların hücre dışı ürünlerine karşı geliştirilmiş antikor testlerinden ASO en çok kullanılan ve bu konuda en geçerli test gibi görünmektedir. Akut dönemde ASO titreleri hastaların %80'inde 1. haftada yükselmeye başlar, 1 ayda pik yapar ve 6. aydan sonra düşmeye başlar (6).

2.1.7. Tanı

ARA'nın gerek klinik bulguları gerekse laboratuvar bulguları hastalık için özgün değildir. Tanıda 1944 yılında Thomas Duckett Jones tarafından ortaya konulan (1) ve 1955 yılında modifiye edilen, son olarak da 1992'de Amerikan Kalp Derneği (*American Heart Association; AHA*) (7) ve 2002-2003'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeni gelişmelere göre yeniden düzenlenen (9) "Modifiye Jones kriterleri" kullanılmaktadır (Talo 2.2).

DSÖ kriterleri ARA'nın sık olduğu toplumlarda tekrarlayan ataklarda duyarlılığın artmasını sağlar. Kriterlere çok katı bir şekilde uyulduğunda hastaların ancak %78 ila %87'sinin romatizma tanısı alabileceği, diğer hastaların tanısız kalabileceği belirtilmektedir (104). Kriterleri tam olarak karşılamayan hastaların başka bir tanı yoksa olası ARA olarak izlenmesi önerilmektedir (105).

Tablo 2.2. Akut romatizmal ateş tanı kriterleri (9).

<u>Majör Bulgular</u>	<u>Minör Bulgular</u>
Kardit	Ateş
Poliartrit	Artralji
Kore	Akut faz reaktanlarında artma (ESR, CRP)
Eritema marjınatum	EKG’de PR aralığının uzaması
Cilt altı nodülleri	
<u>Streptokok infeksiyonu kanıtı</u>	
Boğaz kültürü pozitifliği/ hızlı antijen testi pozitifliği	
Streptokok antikor titrelerinde artma	
<u>Modifiye Jones kriterleri (1992)</u>	
İlk atak: 2 majör ya da 1 majör+2 minör bulgu ile birlikte streptokok kanıtının varlığı yüksek olasılıktır.	
Kore ve sinsi kardit varsa streptokok infeksiyonu kanıtı aranmaz.	
Tekrarlayan atak: 1 majör veya birkaç minör ölçütle birlikte streptokok infeksiyonu kanıtı bulunmalıdır.	
<u>DSÖ kriterleri (2002-2003)</u>	
Kore ve sinsi kardit varsa streptokok infeksiyonu kanıtı aranmaz.	
İlk atak: Jones ölçütlerindeki gibidir.	
Tekrarlayan ataklar: Hasta daha önce romatizmal kalp hastalığı tanısı almamışsa ilk atak olarak kabul edilir.	
Tanı almış romatizmal kalp hastalığı varsa 2 minör kriter ile birlikte streptokok infeksiyonu kanıtı gerekir. Geçirilmiş kızıl hastalığı öyküsü streptokok infeksiyonu kanıtı olarak kabul edilir.	

2.1.8. Tedavi

Antibiyotik Tedavisi

Penisilin ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır. Tek doz 1 200 000 ünite benzatin penisilin G intramüsküler (i.m.) uygulanabilir. Enjeksiyon yapılamayan hastalarda 10 günlük oral penisilin V tedavisi verilir. Penisilin allerjisi olanlarda oral eritromisin 10 gün veya azitromisin 5 gün verilebilir (106).

Aktivite Kısıtlanması

ARA'lı her hastada yatak istirahati zorunludur. Süresi karditin varlığına ve derecesine göre değişir (2).

Antiinflamatuvar Tedavi

Semptomları hemen baskı altına almak amacıyla yapılan antiinflamatuvar tedavide aspirin veya kortikosteroidler kullanılır (10). Hafif ve orta derecede karditte veya artrit tedavisinde aspirin kullanılır. Ateş ve artrit aspirin ile dramatik bir düzelme gösterir ve 24-72 saat içinde bulgular geriler. Aspirin dozu, 80-100 mg/kg/gün'dür ve 4 doza bölünerek verilir. Salisilatla hemen düzelmeyen artritli hastalarda başka bir neden düşünülmelidir. Hepatotoksisite gelişmesi durumunda salisilatlar yerine ibuprofen, naproksen gibi diğer steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar da kullanılabilir (107).

Ağır karditli hastalarda kortikosteroidler kullanılmalıdır. Akut dönemde bu tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltır, ancak sonraki kapak hastalığının gelişmesini önlemez (10, 107). Tavsiye edilen başlangıç steroid dozu, prednizon olarak günde 1-2 mg/kg/gün'dür (maximum 60 mg/gün). Ağır karditli olgularda steroid dozu klinik iyileşme görülürse genellikle 2 haftadan sonra aşamalı olarak azaltılarak 4 haftada kesilir. Steroid tedavisi kesilirken son hafta da tedaviye aspirin (80-100 mg/kg/gün) eklenir ve 4-6 hafta kadar devam edilir (108-111).

Kore Tedavisi

Semptomatik tedavi hareketlerin kontrolünde yararlı olur. Öncelikle hasta heyecan, ses ve ışık uyaranlarından uzak bir ortamda rahat ettirilmelidir. Tanı konulduğu zaman streptokok varsa, eradikasyonu için penisilin veya uygun bir antibiyotik verilmelidir (7, 10). Diazepam kısmen hızlı bir iyileşme sağlar. Haloperidol çok etkindir, ancak doz çocuk asemptomatik olana kadar aşamalı olarak arttırılmalıdır. Valproik asit de hastaların birçoğunda yararlı olmaktadır (10).

2.2. Adiponektin

2.2.1. Adiponektinin Yapısı, Reseptörleri ve Etki Şekli

Adiponektin, ilk kez 1995 ve 1996 yıllarında dört ayrı çalışma grubu tarafından farklı yöntemlerle tanımlanmıştır (24, 25). Otuz kDa adipozit kompleman

ilişkili protein (Acrp 30), *adipose most abundant gene transcript* (ApM1), adipoQ veya 28 kDa jelatin bağlayıcı protein (GBP 28) isimleriyle de bilinir. Esas olarak yağ hücrelerinde sentezlenmekle birlikte iskelet kası hücresi, kalp kası hücresi ve endotel hücrelerinde de sentezlendiği bildirilmiştir (27-30).

Adiponektini kodlayan gen 3q27 kromozomunda lokalizedir (33). Bu gen bölgesinin polimorfizmleri ile tip 2 diyabet ve metabolik sendrom arasında birliktelik tanımlanmıştır (33, 34).

Adiponektin 244 aminoasitten oluşan, yaklaşık 30 kDa büyüklüğünde olan bir proteindir. Dört bölgeden oluşan bu polipeptidin 65 aminoasitten oluşan üçüncü parçası kollagen VIII'e, globüler yapıdaki son parçası ise kompleman 1q (C1q) ve TNF- α 'ya benzerlik gösterir. Bu bölge adiponektinin etkisinin daha fazla olduğu bölgedir (25).

Adiponektin tam molekül veya globüler parça şeklinde bulunmaktadır. Plazmada bulunan şekli tam molekül adiponektindir ve dolaşımda multimerik kompleksler halinde bulunur (28). Trimer şeklindeki formuna "düşük molekül ağırlıklı adiponektin", trimerler birleşmeye devam eder ve disülfid bağlarıyla heksamer formuna dönüşürse "orta molekül ağırlıklı adiponektin", disülfid bağlarıyla 12-18 mer formu oluşursa "yüksek molekül ağırlıklı adiponektin" denir. Yüksek molekül ağırlıklı adiponektin, düşük molekül ağırlıklı adiponektinden daha fazla aktiftir (112).

Adiponektinin iki farklı reseptör formu vardır. Adiponektin reseptörü 1 (ADIPOR1), globüler adiponektin için yüksek afiniteye sahip bir reseptördür. Oysaki tam molekül adiponektin için oldukça düşük afiniteye sahiptir. Adiponektin reseptörü 2 (ADIPOR2) ise esas olarak tam molekül adiponektine afinite gösterir, ancak globüler adiponektine de afinitesi vardır. ADIPOR1 iskelet kası hücrelerinden bol miktarda salgınır, diğer dokulardan ise orta derecede salgınır. ADIPOR2 ise baskın olarak karaciğerden salgınır. Bu bulgulara göre karaciğerdeki metabolik etkiler üzerinde tam molekül adiponektinin daha büyük etkisi vardır, iskelet kasında ise her iki form da etkilidir. Reseptörlerin salgınımı insülin düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir (30, 112).

Adiponektin gen ekspresyonu ve plazma konsantrasyonu birçok maddeyle düzenlenmektedir. Bunlar insülin, östrojen, androjen, prolaktin, IGF-1,

kortikosteroid, katekolaminler, adezyon molekülleri, sitokinler, adipositokinler ve PPAR'dir (26). TNF- α ile yağ hücrelerinden adiponektinin sekresyonunu önemli ölçüde azalır. Artmış TNF- α obezitede adiponektin üretimini azaltır (41). Adiponektin arttığında TNF- α 'nın üretimi ve aktivasyonu inhibe olur. Böylece TNF- α ve adiponektin birbirlerinin etkisini antagonize etmektedir (38).

Adiponektinin insan plazmasındaki miktarı total plazma proteinlerinin %0.01'idir. Plazma konsantrasyonu 3-30 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Bu konsantrasyon diğer birçok hormonun plazma konsantrasyonundan üç kat daha fazladır (38, 39, 112). Plazma adiponektin konsantrasyonu yaşın artmasıyla birlikte azalır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha düşük olarak saptanmaktadır. Adiponektinin cinsiyetler arasında farklılık göstermesi, adiponektin sekresyonunun testosteronla inhibe olmasıyla açıklanmaktadır. Prepubertal dönemde ise plazma adiponektin düzeyinin cinse göre fark göstermediği bildirilmiştir. Yaşları 6-18 yıl arasında, 500 okul çocuğunu kapsayan bir çalışmada, 10-12 yaşlar arasındaki erkeklerde testosteron artışıyla beraber adiponektin düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir. Kızlarda ise puberte döneminde adiponektin düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır (113, 114).

Adiponektinin metabolizması tam olarak bilinmemektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada hemodiyalize giren hastalarda serum adiponektin düzeyinin sağlıklı bireylere göre 2.5 kat arttığı gösterilmiş ve adiponektinin eliminasyonunun böbreklerde gerçekleştiği ileri sürülmüştür (115).

2.2.2. Adiponektinin Klinik Etkileri

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen antidiyabetik, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bildirilmiştir (28, 41). Obezite gibi çevresel faktörler ve adiponektin geninin varyasyonları gibi genetik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan hipoadiponektineminin insülin direnci, metabolik sendrom ve ateroskleroz gibi durumların etiopatogenezinde rol aldığı ileri sürülmektedir (28, 29, 33, 34, 37, 38).

Damarsal Koruma ve Ateroskleroz

Adiponektinin endotelial fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkileri bulunduğu, böylece antiaterojenik bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (28). Adiponektin,

vazodilatasyonu artırır, vasküler adezyon moleküllerini temizleyen reseptörlerin salınımını baskılar, endotel fonksiyonunda inflamatuvar TNF- α etkilerini ve TNF- α düzeyini azaltır, düz kas hücresi üzerinde büyüme faktörü etkisini azaltır, serbest oksijen radikali üretimini baskılar, nitrik oksit üretimini artırır. Anjiyogenezisi stimüle eder, mekanik arter hasarında düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve neointimal kalınlığı azaltır, endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe eder (29).

Kardiyak Koruma

Hücre kültürü çalışmaları, adiponektinin kardiyak miyozitler ve fibroblastlar üzerinde antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri olduğunu göstermektedir. Siklooksijenaz-2 (*Cyclooxygenase-2*; COX-2) ve metabolitleri kardiyak hücrelerdeki iskemi reperfüzyon hasarında önemli bir koruyucu rol oynar. Adiponektin ile tedavi, kardiyak hücrelerde COX-2 yapımını ve prostoglandin E2 (PGE2) sentezini uyarır ve LPS tarafından uyarılmış TNF- α üretimini azaltır. Adiponektin, endotel hücrelerdeki gibi kardiyak hücrelere de antiapoptotik etkilidir. Kardiyak hücrelerde adenosin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) sinyalini aktive eder. Kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarını COX-2-aracılı antiinflamatuvar yoldan ve AMPK-aracılı antiapoptotik mekanizmalarla korur (39).

Glukoz ve İnsülin Regülasyonu

Adiponektin glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını artırır. Glukoz ve laktat metabolizmasını uyarır; glukoneogenetik enzimleri azaltır, insülinin etkinliğini artırır ve kan glukoz düzeyini baskılar. İnsülinin etkinliğini, insülin reseptörünün fosforilasyonunu artırıp AMP ile aktive olan protein kinazı aktive ederek ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolunu düzenleyerek artırır (37).

Obezite

Büyük oranda yağ dokusundan sentezlenmesine rağmen plazma adiponektin düzeyinin ve adiponektin gen ekspresyonunun *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda obez bireylerde azalması, adiponektinin salınımının yağ dokusundan negatif *feedback* ile kontrol edildiğini düşündürmektedir (37). Arita ve ark. (38) ortalama plazma adiponektin düzeylerinin obez bireylerde 3,7 μ g/ml, obez olmayan bireylerde 8,9 μ g/ml olduğunu göstermiştir. Birçok çalışmada plazma adiponektin düzeyinin VKİ,

vücut yağ oranı, bel/kalça oranı ile negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (31, 32).

Hipertansiyon

Adiponektin ve hipertansiyon arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda normotansif sağlıklı bireylere göre serum adiponektin düzeyleri önemli ölçüde düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada bütün bireylerde serum adiponektin düzeyi ile ortalama, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (35).

Metabolik Sendrom

Adiponektin ile tek başına ilişkisi saptanan bu durumların toplamından oluşan (abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi) metabolik sendromda adiponektin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (33). Japon erişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin sayısı azaldığında serum adiponektin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (34).

2.2.3. Adiponektinin İmmün Sisteme Etkileri

Antiinflamatuvar Etkileri

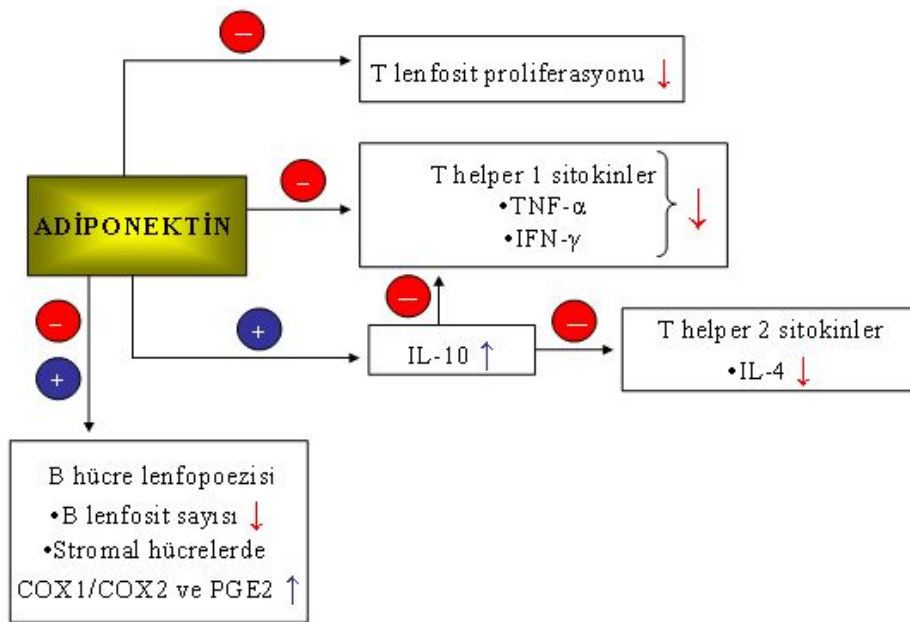
Adiponektinin inflamasyon ve immün cevapta baskılayıcı rol oynadığı bildirilmektedir (39).

Daha önce yapılan çalışmalar adiponektinin TNF- α aracılı adezyon molekülü ekspresyonunun inhibisyonu aracılığıyla endotel hücrelerinde antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu göstermiştir (29). Adiponektin eksikliği olan farelerde yağ dokusunda TNF- α mRNA ekspresyonunun ve plazmada TNF- α düzeyinin adiponektin eksikliği olmayan farelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116).

Adiponektin insan monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerinden IL-10 ve IL-1RA gibi önemli antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler. LPS ile stimüle olmuş insan makrofajlarında IFN- γ ve TNF- α üretimini baskılar (39, 40). Globüler adiponektin, ADIPOR1 aracılığıyla NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe eder. Adiponektin ayrıca mikroorganizmayı tanıma rol oynayan *Toll like* reseptörlerinin bağlayıcı bölgesine makrofaj yanıtını negatif olarak etkiler (40).

Adiponektin T lenfosit çoğalmasını azaltır. Prostaglandin sentezini indükleyerek B lenfosit gelişimini baskılar (30) (Şekil 2.3).

Adiponektinin antiinflamatuvar etkilerinin olduğuna dair diğer bir kanıt da plazma kortizolü ile adiponektin düzeyleri arasında saptanan negatif ilişkinin varlığıdır (42). Sağlıklı bireylere hidrokortizon verilmesi ile adiponektin düzeylerinin azaldığı, Cushing sendromlu hastalarda ise adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilerek glukokortikoidlerin adiponektin düzeylerini inhibe ettiği ileri sürülmüştür (36).



Şekil 2.3. Adiponektinin B ve T lenfositler üzerindeki etkileri (30).

Proinflamatuvar Etkileri

Adiponektinin proinflamatuvar etkilerinin de olduğu bildirilmiştir (30). LPS varlığında yüksek molekül ağırlıklı adiponektin, insan makrofajlarında IL-8'in translasyonuna yardımcı olur.

Düşük molekül ağırlıklı ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin, monositler üzerinde apoptozisin indüksiyonu, AMPK aktivasyonu ve makrofajlar tarafından temizleyici reseptör ekspresyonunun baskılanması gibi bazı biyolojik etkileri vardır. Bununla birlikte yüksek molekül ağırlıklı adiponektin insan

monositlerinden IL-6 sekresyonunu indüklemektedir. O halde sadece düşük molekül ağırlıklı adiponektin antiinflamatuvar etki göstermektedir (42).

Adiponektinin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Adiponektinin immün sistemdeki etkileri ve ilişkili olduğu hastalıklar (30).

Doğal İmmünite	Kazanılmış İmmünite	İlişkili olduğu Hastalıklar
<i>Antiinflamatuvar Etkiler</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endotel adezyon molekülleri ↓ ✓ NF-κB ↓ ✓ TNF-α ↓ ✓ IL-6 ↓ ✓ IFN-γ ↓ ✓ IL-10 ↑ ✓ IL-1RA ↑ ✓ Fagositoz ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ B hücre lenfopoez ↓ ✓ T hücre yanıtı ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ İnsülin direnci ve Tip 2 DM ✓ Atheroskleroz ✓ Kardiak hasar ✓ Kanser ✓ İnflamatuvar barsak hastalıkları ✓ Astım ✓ Romatoid artrit ✓ Nonalkolik ve alkolik karaciğer yağlanması ✓ Karaciğer fibrozisi ✓ Toksik hepatit (Concanavalin A)
<i>Proinflamatuvar Etkiler</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ✓ LPS varlığında IL-8↑ ✓ Tanımlanmamış 		

2.2.4. Adiponektinin Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi

Karaciğerde CRP'nin üretiminin regülasyonu esas olarak IL-6 ve TNF-α ile sağlanır. Adiponektin, TNF-α'nın etkilerini düzenlemek yoluyla CRP üretimini etkiler. Böylelikle adiponektin plazmada ve yağ dokusunda inflamatuvar yolu düzenleyerek CRP'nin salınımını regüle eder (34). İnsan yağ dokusunda CRP mRNA'sının ekspresyonunun plazma adiponektin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (117). Obez kadınlarda plazma ve yağ dokusundaki adiponektin düzeylerinin CRP düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir

(34). HsCRP, sistemik inflamasyonun CRP'den daha özgül bir göstergesidir. Obez postmenapozal kadınlarda plazma adiponektin düzeyinin düşük olduğu; IL-6 ve hsCRP ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (118).

2.3. Tümör Nekrozis Faktör- α

TNF- α birçok fonksiyonu olan inflamatuvar bir sitokindir. İlk kez Carswell ve arkadaşları tarafından 1975'te, sarkomda nekrozdan sorumlu faktör olarak tanımlanmıştır (119). TNF- α başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenir. Bunlar; mononükleer hücreler, aktif T ve B lenfositleri, endotel hücreleri ve düz kas hücreleridir. TNF- α trimerik bir proteindir. Yirmi altı kDa molekül ağırlığında transmembran öncül hormonu şeklinde sentezlenir. Proteolitik yıkımla 17 kDa'lık çözünebilir TNF- α molekülüne dönüşür. Boyutlarında ve yerleşim yerlerinde farklılık olmasına rağmen TNF- α 'nın her iki şekli de biyolojik yanıt oluşturabilir. İki birlikte sitokinin yerel ve sistemik etkilerinden sorumludur. TNF- α , etkilerinin çoğunu iki farklı reseptör aracılığı ile gösterir. Tip I; TNFR1 (55 ya da 60 kDa'lık peptit) ve tip II; TNFR2 (75 ya da 80 kDa'lık peptit). Her iki reseptör de kinazları ve fosfoprotein fosfatazları aktif hale getirir. TNFR1; farklılaşma, çoğalma ve apoptozis ile ilgili iken, TNFR2; doku nekrozu ve lenfosit çoğalması ile ilgilidir. Hücre yüzeyinde bulunan bu reseptörler, proteolitik olarak yıkılarak çözünebilir şekle dönüşürler (119, 120). Dolaşan reseptörlerin seviyesi sepsis, kanser, otoimmün hastalıklar, ateş, kronik lenfosit lösemi ve obezite gibi çeşitli patolojik durumlarda artar. Aşırı miktarda TNF- α salınımı dolaşım yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile ölüme sebep olabilir (119).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan da TNF- α salgılandığı gösterilmiştir. Obezitede TNF- α seviyesinin arttığı bilinmektedir. Aterosklerotik damarlarda aterom plaklarında, makrofaj köpük hücreleri ve düz kas hücrelerinde TNF- α 'nın artmış oranda bulunması ateroskleroz patogenezinde TNF- α 'nın rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, adiponektinin etkisini antagonize ederek ve insülin reseptöründeki tirozin kinazı baskılayarak insülin direncine neden olur (30).

TNF- α , endojen pirojendir. Mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6, hepatositlerin ise akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır. Damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder. Osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini,

osteoklastların kemik rezorpsiyonunu, kondrositlerin kartilaj döngüsünü, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır (119).

2.4. İnterlökin-6

Moleküler çalışmalarla, IFN- β 2, beta hücre uyarıcı faktör 2 (*B-cell stimulatory factor 2*; BSF-2), hibridoma/plazmositom büyüme faktörü (*hybridoma/plasmacytoma growth factor*; HPGF), hepatosit uyarıcı faktör (*hepatocyte stimulating factor*; HSF), monosit granülosit indükleyici tip 2 (MGI-2), sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinen maddelerin IL-6 ile aynı olduğu gösterilmiştir (121, 122).

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın matür formunun molekül ağırlığı 22-30 kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur. Dört α -helikal uzun zincir içermektedir. IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir (122). Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (120).

IL-6, immün yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar. TNF, IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü (*platelet derived growth factor*; PDGF), IFN- β gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır (121, 122).

Hücrelerde sitokin reseptörü sayısı genellikle 102-103 civarındadır. Bu sayı hormon ya da büyüme faktörü reseptörleri ile kıyaslandığında 100 kat daha fazladır. IL-6 reseptörleri aktive B, aktive olmamış T hücreleri, myelom ve hepatom hücreleri, monosit, makrofaj gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler (122).

Dolaşımdaki IL-6 önemli ölçüde (%30) yağ dokusundan salınır. Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu, subkütanöz yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan yüksektir. Obezite ile IL-6 konsantrasyonu yükselmekte, TNF- α ve IL-1 ile de uyarılmaktadır (30).

2.5. İnterlökin-8

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler “kemokinler” olarak adlandırılmış olup moleküler ağırlıkları 8 ila 16 kDa arasında değişir. Aminoasit dizisinin %20-50’si ile birbirlerine benzerler. Kemokinler hedef hücrelerin büyümelerinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. IL-8 de bu kemokin ailesinin bir üyesidir (123, 124).

Tüm kemokinler iki çift sistein kalıntısından oluşur ve iki intramoleküler disülfid bağı taşırlar. Amino terminaline en yakın sistein çiftinin dizilişine göre iki alt gruba ayrılırlar: CXC (veya alfa) kemokinlerde bu sisteinler bir aminoasit tarafından ayrılmıştır ve 4. kromozomdaki genlerle kodlanmıştır. CC (veya beta) kemokinlerin genleri ise 17. kromozomda kodlanmış olup iki sistein birleşiktir. Çoğu alfa kemokinler nötrofilleri çekerken, tüm beta kemokinler monosit ve T lenfositleri çekerler, aynı zamanda bazıları eozinofiller, bazofiller ve doğal katil hücreler için de kemotaktiktirler. IL-8, CXC kemokin ailesinin bir üyesi olup lökositlerin yüzeylerindeki CXCR1 ve CXCR2 transmembran reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir (124).

IL-8’in kaynağı monositler, makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, keratinositler, bronşiyal epitel hücreleri, hepatositler, endotel hücreleridir. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranülasyonunu sağlar; anjiyogeneze rolü vardır (123).

Yakın zamanda IL-8’in az miktarda da olsa yağ dokusundan da salındığı gösterilmiştir. Obez bireyler, zayıf bireylerle karşılaştırıldığında IL-8 düzeyleri yüksek bulunmuştur (30).

IL-8 ve diğer alfa kemokinler, inflamatuvar yanıtı ve ağır travması olan hastaların kanında bulunmuştur. Romatoid artritte sinoviyal sıvıda, psöriatik deride ve septik şoklu hastaların dolaşımında tespit edilmiştir. Bu yüzden alfa kemokinler akut inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynayıcı olarak piyojenik olmamaları ve akut faz reaktanlarını indüklememelerine rağmen görülmektedirler. IL-8’in atopik dermatit, astım ve allerjik rinitli hastaların kanında arttığı gösterilmiştir (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda Temmuz 2007-Temmuz 2009 tarihleri arasında muayene edilen ve ilk atak veya reaktivasyon gösteren ARA tanısı konulan, yaşları 5-17 yaş arasındaki 15'i erkek, 18'i kız olmak üzere toplam 33 çocuk çalışmaya alındı. Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 4 Haziran 2008/41 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi ve yazılı onay alındı.

İleri tetkik ve tedavileri yapılmak üzere yatırılarak izlenen hastaların hiçbirinde kollajen doku hastalığı gibi eşlik eden başka sistemik bir hastalık yoktu.

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Antropometrik ölçümleri, triceps cilt kıvrım kalınlığı (CKK), bel çevresi ölçümleri yapılarak, VKİ'leri (VA/boy^2) hesaplandı ve puberte için Tanner evrelemesi yapıldı. Tüm hastalardan tam kan sayımı, ESR, CRP, hsCRP düzeyleri, ASO ve antiDNaseB titreleri ve boğaz kültürü çalışıldı. Hastaların standard EKG ve telekardiyografileri çekildi. Telekardiyografide kardiyotorasik oran 0.50'nin üzerinde ise kardiyomegali olarak değerlendirildi. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalara ARA tanısı Modifiye Jones Kriterlerine (7) göre konuldu ve uygun tedavi başlandı.

Hastalar klinik bulgularına göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1'de yalnızca koresi olan 8 hasta, Grup 2'de artrit ve karditi olan 12 hasta, Grup 3'te yalnızca karditi olan 13 hasta vardı. İzole artritli olan hastalar genellikle kliniğimize gönderilmeyip birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinde takip edildikleri için yalnızca artritli olan bir grup oluşturulamadı.

Karditi olan hastalardan sadece üfürüm duyulan, kardiyomegalisi olmayanlar hafif, kardiyomegalisi olan ancak kalp yetersizliği bulguları olmayanlar orta, kalp yetersizliği olanlar ağır derecede kardit olarak değerlendirildi.

Artrit+kardit ve kardit gruplarındaki hastaların hiçbiri başvuru öncesinde tedavi almamıştı. Hafif derecede karditi olan hastalara aspirin, orta derecede karditi olanlara aspirin veya prednizolon, ağır derecede karditi olan hastalara prednizolon

tedavileri verildi. Artrit+kardit ve kardit gruplarındaki steroid verilen hastalara steroid kesilmeden 1 hafta öncesinde tedavilerine aspirin eklendi.

Kore grubundaki hastaların hiçbirinde aktif kardit bulunmayıp tümünde ekokardiyografi ile saptanan geçirilmiş kardit ile uyumlu kapak yetersizliği bulguları vardı.

3.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna 29'u kız, 25'i erkek, toplam 54 çocuk alındı. Yaşları 66-204 ay arasında idi. Kontrol grubu olarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine ya da Acil Polikliniğine başvuran minör travması olan, geçirilmiş konvülsiyon nedeniyle tedavisiz izlenen hastalar, az miktarda ilaç ya da temizlik maddesi alımı ya da şüphesi olan asemptomatik olgular alındı. Bu olguların fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemelerinde infeksiyon, kardiyak ya da başka sistemik bir hastalığı düşündürecek herhangi bir bulgu yoktu. Ailelerin onayı alınarak antropometrik ölçümleri, triceps CKK, bel çevresi ölçümleri yapıldı. VKİ'leri hesaplandı, Tanner evrelemesi yapıldı. Boğaz kültürü alındı.

3.3. Venöz Kan Örnekleme

Hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan başvuru anında antekübital venden yaklaşık 10 cc venöz kan örneği alındı. Bu venöz kan örneklerinden tam kan sayımı, ESR, nefelometrik olarak CRP ve immün türbidimetrik yöntem ile hsCRP, enzimatik kolorimetrik olarak kan total kolesterol, trigliserid, LDL-C, HDL-C düzeyleri ve kemiluminesans yöntemi ile FSH, LH, erkek çocuklarda total testesteron, kız çocuklarda estradiol düzeyleri çalışıldı. Adiponektin, TNF- α , IL-6 ve IL-8 için plazma ve serum örnekleri saklandı. Yalnızca hastalardan nefelometrik yöntem ile ASO ve antiDNase B titreleri çalışıldı. Hastalardan tedaviye olan yanıtı değerlendirmek için 2., 5., 10., 15. günler ve 8. haftada akut faz reaktanları için kan örneği alındığı sırada adiponektin, TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri için de kan örneği alınıp, -80° C'de dondurularak saklandı.

3.4. Plazma Adiponektin Ölçümü

Her hastadan başvuru anında ve 2., 5., 10., 15. günlerde ve 8 haftanın sonunda plazma adiponektin düzeyi için venöz kan örnekleri EDTA'lı santrifüj tüplerine alındı. Örnekler + 4° C'de, 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen

plazma örnekleri -80°C’de saklandı. Çalışmaya başlamadan önce plazma örnekleri, kitte belirtildiği şekliyle 1:300 oranında dilüe edildi. Plazma adiponektin düzeyleri için alınan örnekler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’nda *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemiyle Human Adiponectin ELISA, High Sensitivity kiti (BioVendor Research and Diagnostic Products, Modrice, Çek Cumhuriyeti) kullanılarak çalışıldı. Absorbans 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar ng/ml cinsinden verildi ve 1000’e bölünerek µg/ml’ye çevrildi.

3.5. Serum TNF- α , IL-6 ve IL-8 Ölçümü

Her hastadan başvuru anında ve 2., 5., 10., 15. günlerde ve 8 haftanın sonunda serum TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri için venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen santrifüj tüplerine alındı. Örnekler + 4° C’de, 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri -80°C’de saklandı. Serum TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri için alınan örnekler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’nda ELISA yöntemiyle Human TNF- α ELISA, Human IL-6 ELISA, Human IL-8/NAP-1 ELISA kitleri (Bender MedSystems, Viyana, Avusturya) kullanılarak çalışıldı. Absorbans 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar pg/ml cinsinden verildi.

3.6. Ekokardiyografik İnceleme

Hastalara başvurularından itibaren ilk 24 saat içinde varsa kardit bulgularını, kapak tutulumunu ve sol ventrikül fonksiyonlarını belirlemek için transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme Hewlett-Packard Sonos 5500 renkli Doppler ekokardiyografi cihazı ile, 2-4 MHz ve 3-8 MHz broad band prob kullanılarak yapıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Analizlerde “SPSS for Windows 15.0”, “Sigma stat 3.1” ve “Medcalc 6.15” paket programları kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler için iki grup arasındaki karşılaştırmalar t-testi ile, çoklu karşılaştırmalar ANOVA testi ile yapıldıktan sonra ANOVA testinde fark bulunan durumlarda hangi gruplar arasında fark olduğunun belirlenmesinde Posthoc testler (Tukey veya Tamhane testi)

kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için ise iki grup arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney-U testi ile, çoklu karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Çapraz tabloların analizinde ise X^2 testinden yararlanıldı. Çalışma gruplarında sitokinler ve adiponektin değerlerinin çalışma günleri (0., 2., 5., 10., 15. günler ve 8. hafta) arası farklılıklarının belirlenmesinde Wilcoxon t testi kullanıldı. *Cutoff* değerinin belirlenmesinde ROC eğri yöntemi, korelasyonların değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Spearman testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart hata (ortalama±SEM) olarak özetlendi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'na başvuran ve ARA tanısı konulan 33 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 8'inde kore, 12'sinde artrit ve kardit, 13'ünde kardit vardı. Kontrol grubu olarak 54 olgu alındı. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları*.

Gruplar	n	Kız/Erkek Oranı	Yaş (ay)	
			Ortalama±SEM	Alt ve Üst Sınırlar
Kore	8	6/2	147 ± 7.1	108 – 168
Artrit +kardit	12	5/7	140 ± 9.9	66 - 204
Kardit	13	7/6	121.3 ± 6.8	90 - 168
Kontrol	54	29/25	128.6 ± 3.9	60 – 192

*Tüm gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışma ve kontrol gruplarının klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının başvuru sırasında VKİ, CKK ve bel çevreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grupları arasında serum trigliserid, total kolesterol, LDL-C düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmazken ($p>0.05$), HDL-C düzeyi artrit+kardit ve kardit gruplarında, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.001$). PR mesafesi, artrit+kardit grubunda kore grubundan daha uzun iken ($p<0.01$), kore ile kardit, artrit+kardit ile kardit grupları arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Kore grubunda, artrit+kardit ve kardit gruplarına göre ASO değerleri daha düşük (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$), kardit ve artrit+kardit gruplarında benzer yükseklikte idi ($p>0.05$). Çalışma grupları arasında antiDNase B değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Latent periyod ve tedavi süresi, kore grubunda, artrit+kardit ve kardit gruplarından daha uzun iken ($p<0.001$), kardit ve artrit+kardit grupları arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol gruplarının başvuru sırasındaki klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları [Ortalama \pm SEM (Alt ve Üst Sınırlar)].

	Kore	Artrit+kardit	Kardit	Kontrol
VKİ (kg/m ²)	17.1 \pm 0.8 (13.5- 21)	17.8 \pm 1.4 (10.8-29.2)	16.2 \pm 0.5 (12.3-19)	17 \pm 0.3 (13.2-20.6)
CKK (mm)	13.6 \pm 1.4 (8-18)	12.5 \pm 1.3 (7-18)	13.2 \pm 1.2 (8-24)	10.2 \pm 0.4 (6-18)
Bel çevresi (cm)	62 \pm 2.8 (53-73)	63.4 \pm 4.1 (48-98)	58.5 \pm 1.2 (51-64)	62.7 \pm 0.9 (48-74)
Trigliserid (mg/dl)	120.4 \pm 15.5 (63-170)	70.2 \pm 12.2 (32-150)	88.5 \pm 7.4 (42-156)	95.2 \pm 5.8 (34-170)
Total kolesterol (mg/dl)	147.7 \pm 12.03 (93-187)	139.3 \pm 7.4 (91-180)	143 \pm 8.5 (83-189)	140.8 \pm 3.3 (98-189)
HDL-C (mg/dl)	48 \pm 3.9 (34-71)	39.3 \pm 3.6 (22-59) ^a	37.2 \pm 4.3 (16-75) ^b	50.3 \pm 1.1 (38-70) ^{a,b}
LDL-C (mg/dl)	80.6 \pm 6.1 (61-113)	76.8 \pm 3.9 (60-105)	90.5 \pm 5.6 (45-116)	78.1 \pm 2.1 (45-110)
PR mesafesi (sn)*	0.12 \pm 0.001 (0.10-0.14) ^c	0.16 \pm 0.001 (0.12-0.24) ^c	0.15 \pm 0.001 (0.12-0.24)	-
ASO (Todd Ünite)*	352.2 \pm 83.3 (0-634) ^{d,e}	918.1 \pm 119.5 (366-1550) ^d	1001.4 \pm 138.8 (446-1840) ^e	-
AntiDNase B (Ünite)*	1112.4 \pm 300.6 (0-2670)	1078.1 \pm 161.3 (393-2360)	1325.6 \pm 325.1 (286-3550)	-
ESR (mm/sa)**	8.3 \pm 1.2 (4-13)	76.2 \pm 6.8 (34-120)	80.3 \pm 8.7 (44-129)	6.6 \pm 0.5 (1-18)
CRP (mg/dl)**	0.2 \pm 0.03 (0.1-0.4)	8.4 \pm 2.3 (0.3-30.1)	5.5 \pm 1.3 (0.4-17.3)	0.1 \pm 0.01 (0.1-0.4)
HsCRP (mg/dl)**	0.9 \pm 0.2 (0.3-2)	75.2 \pm 16.1 (0.6-167.2)	59 \pm 15.6 (4.2-203.8)	0.6 \pm 0.1 (0.1-2.9)
Latent periyod (gün)	64.7 \pm 9.5 (28-84) ^{g,h}	7.2 \pm 2.4 (0-28) ^g	11.1 \pm 2.9 (0-28) ^h	-
Tedavi süresi (hafta) [#]	12.5 \pm 0.5 (12-16) ^{g,h}	9.2 \pm 0.4 (8-12) ^g	9 \pm 0.4 (7-12) ^h	-

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, VKİ: vücut kitle indeksi, CKK: cilt kıvrım kalınlığı

*Kontrol grubunda çalışılmadı.

**Çalışma ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel farklar daha sonraki metinde ve ayrı bir tabloda belirtilmiştir.

Ağır karditli hastalarda steroid ve aspirin, koreli hastalarda fenobarbital ve benzodiazepam tedavilerinin toplam süresi .

a Artrit+kardit ile kontrol p<0.001

d Kore ile artrit+kardit p<0.05

h Kore ile kardit p<0.001

b Kardit ile kontrol p<0.001

e Kore ile kardit p<0.01

c Kore ile artrit+kardit p<0.01

g Kore ile artrit+kardit p<0.001

Tanner evresi, FSH, LH, kız çocuklarda estradiol ve erkek çocuklarda total testesteron değerleri, kız ve erkekler için, gruplar içinde yeterli sayı olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Ancak hasta gruplarının tümündeki kız ve

erkekler kontrol grubuyla prepubertal ve postpubertal olanların oranı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların başvuru sırasındaki plazma adiponektin düzeyleri ile yaş, VKİ, CKK, bel çevresi, kan lipit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışma grupları tek tek ele alındığında prepubertal ve pubertal olanların sayıları korelasyon testi yapılması için yeterli olmadığından dolayı çalışma grubunun tümündeki ve kontrol gruplarındaki çocuklar prepubertal ve pubertal olarak gruplara ayrıldığında, herbir grupta başvurudaki plazma adiponektin düzeyleri ile FSH, LH, kız çocuklarda estradiol, erkek çocuklarda total testesteron düzeyleri arasında, korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Başvuru anında çalışma ve kontrol gruplarındaki beyaz küre sayısı, ESR, CRP ve hsCRP değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının Kruskal Wallis testi ile çoklu karşılaştırmasında gruplar arasında beyaz küre sayısı değerleri yönünden başvuru anında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p<0.001$). İkili grup karşılaştırmalarında; kore ile artrit+kardit, kardit ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Artrit+kardit ve kardit gruplarındaki hastalardaki beyaz küre sayısı ortalamaları kontrol grubundaki çocuklardan daha yüksek ($p<0.01$, $p<0.01$) iken artrit+kardit ile kardit grupları arasında beyaz küre sayısı yönünden istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışma ve kontrol gruplarının Kruskal Wallis testi ile çoklu karşılaştırmasında gruplar arasında ESR, CRP, hsCRP değerleri yönünden başvuru anında istatistiksel olarak önemli fark vardı ($p<0.001$). İkili grup karşılaştırmalarında; kore grubundaki hastalardaki ESR, CRP, hsCRP değerleri artrit+kardit ve kardit gruplarındaki hastalardaki ESR, CRP, hsCRP değerlerinden daha düşük ($p<0.001$) iken kore ile kontrol grupları arasında ESR, CRP, hsCRP değerleri yönünden istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Artrit+kardit ve kardit gruplarındaki hastalardaki ESR, CRP, hsCRP değerleri, kontrol grubundaki hastalardaki ESR, CRP, hsCRP değerlerinden daha yüksek ($p<0.001$) idi. Artrit+kardit ile kardit grupları arasında ESR, CRP, hsCRP değerleri yönünden istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Başvuru anında çalışma ve kontrol gruplarındaki beyaz küre sayısı, ESR, CRP ve hsCRP değerleri [Ortalama \pm SEM (Alt ve Üst Sınırlar)].

	BK	ESR	CRP	HsCRP
Kore	8325 \pm 479.5 (5800-9500)	8.3 \pm 1.2 ^{c,d} (4-13)	0.2 \pm 0.03 ^{g,h} (0.1-0.3)	0.9 \pm 0.2 ^{k,l} (0.3-2)
Artrit+kardit	11316 \pm 1144.8 ^a (6700-18600)	76.2 \pm 6.8 ^{c,e} (34-120)	8.4 \pm 2.3 ^{g,i} (0.3-30.1)	75.2 \pm 16.1 ^{k,m} (0.6-167.2)
Kardit	10153 \pm 795.3 ^b (5900-15400)	80.3 \pm 8.7 ^{d,f} (44-129)	5.5 \pm 1.3 ^{h,j} (0.4-17.3)	59 \pm 15.6 ^{l,n} (4.1-203.8)
Kontrol	7698 \pm 229.8 ^{a,b} (4500-11600)	6.6 \pm 0.5 ^{c,f} (1-18)	0.1 \pm 0.01 ^{i,j} (0.1-0.3)	0.6 \pm 0.1 ^{m,n} (0.1-2.9)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

BK: beyaz küre sayısı, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı.

Kruskal Wallis testi ile gruplar arasında fark bulunduğu, Mann Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı:

a Artrit+kardit ile kontrol p<0.01

b Kardit ile kontrol p<0.01

c Kore ile artrit+kardit p<0.001

d Kore ile kardit p<0.001

e Artrit+kardit ile kontrol p<0.001

f Kardit ile kontrol p<0.001

g Kore ile artrit+kardit p<0.001

h Kore ile kardit p<0.001

i Artrit+kardit ile kontrol p<0.001

j Kardit ile kontrol p<0.001

k Kore ile artrit+kardit p<0.001

l Kore ile kardit p<0.001

m Artrit+kardit ile kontrol p<0.001

n Kardit ile kontrol p<0.001

Çalışma gruplarındaki hastalardan başvuru anında, 2., 5., 10., 15. günlerde ve 8. haftada, kontrol grubundan ise yalnızca başvuru anında adiponektin, TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri çalışıldı. Başvuru sırasındaki adiponektin düzeylerinin alt ve üst sınırları; kore grubunda 12.2-42.3 arasında (23.1 \pm 3.5), artrit+kardit grubunda 12.2-27.3 arasında (20.6 \pm 1.4), kardit grubunda 13.6-38.5 arasında (24.3 \pm 2.2), sağlıklı kontrol grubunda 6.6-32 arasında (15.8 \pm 0.8) bulundu. Çalışma grupları ve kontrol grubu her bir çalışma günündeki adiponektin düzeyleri yönünden birbirleri ile karşılaştırıldı (Tablo 4.4). Çalışma ve kontrol gruplarının Kruskal Wallis testi ile çoklu karşılaştırmasında gruplar arasında adiponektin değerleri yönünden tüm günlerde istatistiksel olarak önemli fark vardı (her bir çalışma günü için p<0.001). İkili grup karşılaştırmalarında; kore ile artrit+kardit ve artrit+kardit ile kardit grupları arasında çalışma günlerinin hiçbirinde istatistiksel fark yoktu (p>0.05). Kardit grubundaki hastalardaki adiponektin değerleri, kore grubundaki hastalardan 15. günde daha yüksek (p<0.05), diğer günlerde istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05). Kore grubundaki adiponektin değerleri kontrol grubundan 0. gün ve 8. haftada daha

yüksek ($p<0.05$), 2., 5., 10., 15. günlerde istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Artrit+kardit grubundaki (8. haftada $p<0.05$, diğer günler için $p<0.001$) ve kardit grubundaki hastalarda ($p<0.001$) tüm günlerde kontrol grubundan daha yüksek idi.

Herbir grupta çalışma günlerindeki adiponektin düzeylerinin Wilcoxon t testi ile çoklu karşılaştırmasında; kore ve artrit+kardit gruplarında günler arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$), kardit grubunda ise günler arasında istatistiksel olarak fark ($p<0.05$) vardı. Kardit grubunda çalışma günleri arasında Wilcoxon t testi ile ikili karşılaştırma yapıldığında adiponektin değerleri yönünden; 0. ve 2. günler arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken ($p>0.05$), 5., 10., 15. günlerde ve 8. haftada 0. günden daha yüksek (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$) idi (Bkz. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

Başvuru sırasındaki TNF- α düzeylerinin alt ve üst sınırları; kore grubunda 0.8-10.8 arasında (5.5 ± 1.5), artrit+kardit grubunda 1-68.4 arasında (15.1 ± 5.8), kardit grubunda 1.3-106.4 arasında (23.5 ± 8.9), sağlıklı kontrol grubunda 2.4-119.4 arasında (57.1 ± 4.5) bulunuldu. Çalışma gruplarındaki ve kontrol grubundaki TNF- α düzeyleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında TNF- α değerleri yönünden gruplar arasında tüm günlerde istatistiksel olarak önemli fark vardı (herbir çalışma günü için $p<0.001$). İkili grup karşılaştırmalarında; kore ile artrit+kardit ve kardit, artrit+kardit ile kardit grupları arasında çalışma günlerinin hiçbirinde istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Kore ve artrit+kardit gruplarındaki hastalardaki TNF- α değerleri tüm çalışma günlerinde ($p<0.001$), yine kardit grubundaki hastalardaki TNF- α değerleri de tüm günlerde (0. gün için $p<0.01$, 2. gün için $p<0.05$, diğer çalışma günleri için $p<0.001$) kontrol grubundakinden daha düşük idi.

Herbir grupta, çalışma günlerindeki TNF- α değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Kore ve artrit+kardit gruplarında çalışma günleri arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Kardit grubunda ise TNF- α değerleri yönünden çalışma günleri arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu saptandı ($p<0.05$). TNF- α değerleri; kardit grubunda 8. haftada 0. günden ($p<0.05$), 15. günde 2. ve 5. günlerden daha düşük ($p<0.05$) iken diğer günler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Bkz. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

Tablo 4.4. Çalışma ve kontrol gruplarında adiponektin düzeyleri [Ortalama ± SEM (Alt ve Üst Sınırlar)].

Gruplar	Adiponektin (µg/ml)						p
	0. gün	2. gün	5. gün	10. gün	15. gün	8. hafta	
Kore^{a, b} (n:8)	23.1 ± 3.5 (12.2-42.3)	26.2 ± 6.5 (5.7-61)	31.7 ± 10.03 (11.7-89.3)	36.1 ± 12.2 (12.7-110.6)	27.4 ± 11.7 (12-108.5)	23.4 ± 3.6 (12.3-41.8)	>0.05
Artrit+kardit^c (n:12)	20.6 ± 1.4 (12.2-27.3)	31.4 ± 4.9 (11.6-57.2)	34.3 ± 4.7 (15.1-61)	30 ± 4.2 (13.9-57.5)	35.2 ± 4.6 (10.9-58.6)	23.3 ± 3.3 (7.1-46.6)	>0.05
Kardit^{a, d} (n:13)	24.3 ± 2.2 ^{e, f, g, h} (13.6-38.5)	34.2 ± 6.4 (11.1-89.2)	41 ± 5.7 ^e (15.5-84.8)	40.5 ± 5.4 ^f (15.5-71.8)	37.9 ± 4.7 ^g (14.7-74.5)	44.1 ± 9.9 ^h (14.7-148)	<0.05
Kontrol^{b, c, d} (n:54)	15.8 ± 0.8 (6.6-32)	15.8 ± 0.8 (6.6-32)	15.8 ± 0.8 (6.6-32)	15.8 ± 0.8 (6.6-32)	15.8 ± 0.8 (6.6-32)	15.8 ± 0.8 (6.6-32)	*
p	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	-

*Kontrol grubunda günler arasında karşılaştırma yapılmadı.

Kruskal Wallis testi ile gruplar arasında fark bulunduğunda, Mann Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı.

a Kore ile kardit 15. günde p<0.05

b Kore ile kontrol 0. gün, 8. haftada p<0.05

c Artrit+kardit ile kontrol 8. haftada p<0.05, diğer günlerde p<0.001

d Kardit ile kontrol 2. günde p<0.01, diğer günlerde p<0.001

Wilcoxon t testi ile kardit grubunda günler arasındaki farklılık değerlendirildiğinde,

e 0. ile 5. gün p<0.01

g 0. ile 15. gün p<0.05

f 0. ile 10. gün p<0.05

h 0. gün ile 8. hafta p<0.05

Tablo 4.5. Çalışma ve kontrol gruplarında TNF- α düzeyleri [Ortalama \pm SEM (Alt ve Üst Sınırlar)].

Gruplar	TNF- α (pg/ml)						p
	0. gün	2. gün	5. gün	10. gün	15. gün	8. hafta	
Kore^a (n:8)	5.5 \pm 1.5 (0.8-10.8)	5.6 \pm 1.3 (0.7-9.5)	6.8 \pm 1.5 (1-13)	7.1 \pm 1.8 (1.6-13.3)	6.8 \pm 1.5 (0.6-13.1)	5.8 \pm 2.1 (0.6-14.3)	>0.05
Artrit+kardit^b (n:12)	15.1 \pm 5.8 (1-68.4)	9.7 \pm 3.6 (0.8-47)	10 \pm 3.7 (0.6-47.1)	12.6 \pm 4.7 (1.2-49)	9 \pm 2 (1.2-25)	6.7 \pm 1.1 (1.4-13)	>0.05
Kardit^c (n:13)	23.5 \pm 8.9 ^d (1.3-106.4)	30.9 \pm 10.4 ^e (0.8-93)	17.2 \pm 4.7 ^f (1.7-52.4)	14.6 \pm 3.9 (1.6-49.6)	9.7 \pm 3.4 ^{e,f} (0.6-47.9)	16.4 \pm 7.7 ^d (0.7-90)	<0.05
Kontrol^{a,b,c} (n:54)	57.1 \pm 4.5 (2.4-119.4)	57.1 \pm 4.5 (2.4-119.4)	57.1 \pm 4.5 (2.4-119.4)	57.1 \pm 4.5 (2.4-119.4)	57.1 \pm 4.5 (2.4-119.4)	57.1 \pm 4.5 (2.4-119.4)	*
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-

*Kontrol grubunda günler arasında karşılaştırma yapılmadı.

Kruskal Wallis testi ile gruplar arasında fark bulunduğunda, Mann Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı.

a İzole kore ile kontrol tüm günlerde p<0.001

b Artrit+kardit ile kontrol tüm günlerde p<0.001

c Kardit ile kontrol 0.günde p<0.01, 2. günde p<0.05, diğer günlerde p<0.001

Wilcoxon t testi ile kardit grubunda günler arasındaki farklılık değerlendirildiğinde,

d 0. gün ile 8. hafta p<0.05

e 2. ile 15. gün p<0.05

f 5. ile 15. gün p<0.05

Başvuru sırasındaki IL-6 düzeylerinin alt ve üst sınırları; kore grubunda 2.5-152.6 arasında (51.8 ± 19.4), artrit+kardit grubunda 2.9-177.5 arasında (59 ± 16.3), kardit grubunda 7.4-126.8 arasında (47.5 ± 10.6), sağlıklı kontrol grubunda 1.1-11.8 arasında (3.2 ± 0.2) bulundu. Çalışma gruplarındaki ve kontrol grubundaki IL-6 düzeyleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında IL-6 değerleri yönünden gruplar arasında tüm günlerde istatistiksel olarak önemli fark vardı (herbir çalışma günü için $p < 0.001$). İkili grup karşılaştırmalarında; tüm çalışma günlerinde, kore, artrit+kardit ve kardit gruplarındaki hastalardaki IL-6 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek ($p < 0.001$) idi. Kore ile artrit+kardit ve kardit, artrit+kardit ile kardit grupları arasında ise istatistiksel olarak çalışma günlerinin hiçbirinde anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışma günlerindeki IL-6 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Çalışma gruplarında günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Bkz. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

Başvuru sırasındaki IL-8 düzeylerinin alt ve üst sınırları; kore grubunda 3.6-146 arasında (52.8 ± 17.5), artrit+kardit grubunda 8.9-806.1 arasında (125 ± 64.4), kardit grubunda 12.7-124.4 arasında (36.9 ± 2.6), sağlıklı kontrol grubunda 10.6-96.8 arasında (36.9 ± 2.6) bulundu. Çalışma gruplarındaki ve kontrol grubundaki IL-8 düzeyleri Tablo 4.7'de verilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında IL-8 değerleri yönünden gruplar arasında tüm günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Herbir çalışma grubunda çalışma günlerindeki IL-8 değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Artrit+kardit ve kardit gruplarında günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Kore grubunda 10. günde 0., 2., 5. ve 15. günlerden daha düşük idi ($p < 0.05$) (Bkz. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

Tablo 4.6. Çalışma ve kontrol gruplarında IL-6 düzeyleri [Ortalama ± SEM (Alt ve Üst Sınırlar)].

Gruplar	IL-6 (pg/ml)						p
	0. gün	2. gün	5. gün	10. gün	15. gün	8. hafta	
Kore^a (n:8)	51.8 ± 19.4 (2.5-152.6)	72.5 ± 25.5 (3.3-201.4)	62 ± 19.8 (12-175.1)	64.8 ± 22.7 (2.8-197.3)	56.2 ± 16.9 (2.6-145.9)	68.1 ± 21.2 (2.4-144)	>0.05
Artrit+kardit^b (n:12)	59 ± 16.3 (2.9-177.5)	51.4 ± 13.2 (1.1-130)	57.2 ± 10.4 (2.4-122.2)	55.1 ± 9.8 (2.4-94.8)	58.4 ± 13.6 (2.2-144)	70.8 ± 13.2 (4.2-140.2)	>0.05
Kardit^c (n:13)	47.5 ± 10.6 (7.4-126.8)	42.7 ± 10.7 (2.9-107.1)	42.7 ± 9.8 (2.8-96.2)	48 ± 14.2 (2.6-156)	57 ± 16.3 (2.5-188.5)	69 ± 16.5 (2.2-180)	>0.05
Kontrol^{a, b, c} (n:54)	3.2 ± 0.2 (1.1-11.8)	3.2 ± 0.2 (1.1-11.8)	3.2 ± 0.2 (1.1-11.8)	3.2 ± 0.2 (1.1-11.8)	3.2 ± 0.2 (1.1-11.8)	3.2 ± 0.2 (1.1-11.8)	*
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-

*Kontrol grubunda günler arasında karşılaştırma yapılmadı.

Kruskal Wallis testi ile gruplar arasında fark vardı.

Mann Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldığında,

a Kore ile kontrol tüm günlerde p<0.001

b Artrit+kardit ile kontrol tüm günlerde p<0.001

c Kardit ile kontrol tüm günlerde p<0.001

Tablo 4.7. Çalışma ve kontrol gruplarında IL-8 düzeyleri [Ortalama ± SEM (Alt ve Üst Sınırlar)].

Gruplar	IL-8 (pg/ml)						p
	0. gün	2. gün	5. gün	10. gün	15. gün	8. hafta	
Kore (n:8)	52.8 ± 17.5 ^a (3.6-146)	67.7 ± 16.6 ^b (17.2-147.1)	59.2 ± 13.3 ^c (7.1-109.6)	30.1 ± 7.4 ^{a, b, c, d} (5.6-56.2)	59.6 ± 13.7 ^d (2.9-134.7)	49.1 ± 18.02 (0.8-141.4)	<0.05
Artrit+Kardit (n:12)	125 ± 64.4 (8.9-806.1)	90.4 ± 52.4 (1.7-659.3)	57 ± 8.9 (9.3-118.2)	93 ± 45.6 (5.8-433.8)	48.9 ± 12.1 (3.6-127.3)	44.6 ± 10.6 (5.7-124.2)	>0.05
Kardit (n:13)	39.9 ± 8.9 (12.7-124.4)	50.2 ± 7.1 (3.5-88.9)	90.7 ± 35.8 (0.8-484.7)	38.3 ± 10.96 (4.2-135)	50.1 ± 15.02 (1.1-198.8)	51.3 ± 15.1 (3-214)	>0.05
Kontrol (n:54)	36.9 ± 2.6 (10.6-96.8)	36.9 ± 2.6 (10.6-96.8)	36.9 ± 2.6 (10.6-96.8)	36.9 ± 2.6 (10.6-96.8)	36.9 ± 2.6 (10.6-96.8)	36.9 ± 2.6 (10.6-96.8)	*
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	-

*Kontrol grubunda günler arasında karşılaştırma yapılmadı.

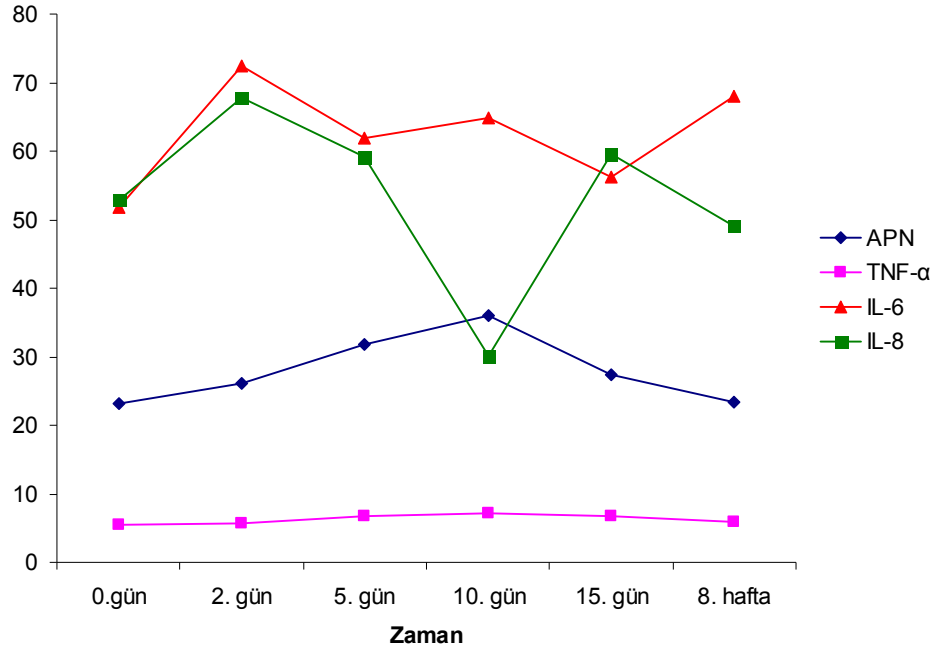
Wilcoxon t testi ile kore grubunda günler arasındaki farklılık değerlendirildiğinde,

a 0. ile 10. gün p<0.05

b 2. ile 10. gün p<0.05

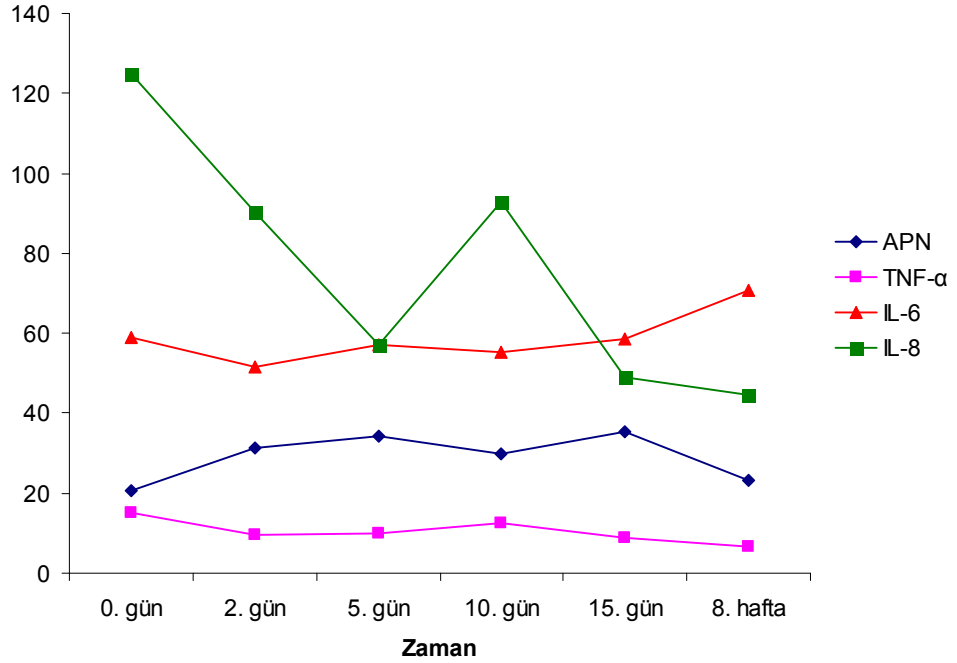
c 5. ile 10. gün p<0.05

d 10. ile 15. gün p<0.05



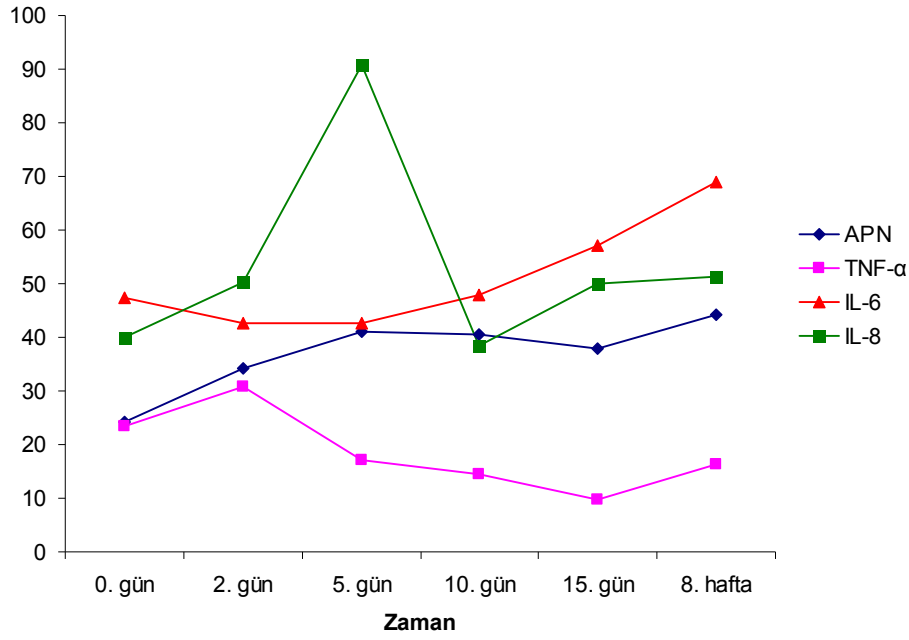
Şekil 4.1. Kore grubunda çalışma günlerindeki adiponektin ve sitokin düzeyleri.

APN: adiponektin. APN µg/ml, TNF-α, IL-6 ve IL-8 pg/ml cinsinden verilmiştir.



Şekil 4.2. Artrit+kardit grubunda çalışma günlerindeki adiponektin ve sitokin düzeyleri.

APN: adiponektin. APN µg/ml, TNF-α, IL-6 ve IL-8 pg/ml cinsinden verilmiştir.



Şekil 4.3. Kardit grubunda çalışma günlerindeki adiponektin ve sitokin düzeyleri.

APN: adiponektin. APN $\mu\text{g/ml}$, TNF- α , IL-6 ve IL-8 pg/ml cinsinden verilmiştir.

ARA tanısı alan hastalardaki adiponektin düzeylerinin çalışılan sitokin düzeyleri ve akut faz reaktanları ile korelasyonları incelendi. Kore grubundaki adiponektin ve sitokin düzeylerinin birbirleri ile ve akut faz reaktanları ile korelasyonları Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Adiponektin, IL-6 ile 2. ve 10. günlerde negatif ($p<0.01$, $p<0.05$), TNF- α , IL-8 ile tüm çalışma günlerinde pozitif (10. günde $p<0.01$, diğer günlerde $p<0.05$), IL-6 ile 5., 10., 15. günlerde ve 8. haftada negatif ($p<0.05$), IL-6, CRP ile 5. günde pozitif ($p<0.05$), IL-8, ESR ile 2. günde pozitif korelasyon ($p<0.05$) göstermekteydi.

Tablo 4.8. Kore grubunda adiponektin ve sitokin düzeylerinin birbirleriyle ve akut faz reaktanlarıyla korelasyonları.

	0. gün	2. gün	5.gün	10. gün	15. gün	8. hafta
Adiponektin (µg/ml)	-	IL-6 (r=-0.929)**	-	IL-6 (r=-.755)*	-	-
TNF-α (pg/ml)	IL-8 (r=0.738)*	IL-8 (r=0.810)*	IL-8 (r=0.738)* IL-6 (r=-0.738)*	IL-8 (r=0.952)** IL-6 (r=-0.762)*	IL-8 (r=0.833)* IL-6 (r=-0.714)*	IL-8 (r=0.762)* IL-6 (r=-0.738)*
IL-6 (pg/ml)	-	APN (r=-0.929)**	TNF-α (r=-0.738)* CRP (r=0.810)*	TNF-α (r=-0.762)* APN (r=-.755)*	TNF-α (r=-0.714)*	TNF-α (r=-0.738)*
IL-8 (pg/ml)	TNF-α (r=0.738)*	TNF-α (r=0.810)* ESR (r=0.826)*	TNF-α (r=0.738)*	TNF-α (r=0.952)**	TNF-α (r=0.833)*	TNF-α (r=0.762)*

*p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

APN: adiponektin, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı.

Artrit+kardit grubundaki adiponektin ve sitokin düzeylerinin birbirleri ile ve akut faz reaktanları ile korelasyonları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Adiponektin, TNF-α ile 10. günde pozitif (p<0.05), TNF-α, IL-8 ile 2. günde, BK sayısı ile 15. günde pozitif (p<0.05), IL-6 ile 10. ve 15. günlerde negatif (p<0.01, p<0.05), IL-6, IL-8 ile 5. gün ve 8. haftada negatif korelasyon (p<0.05) göstermekteydi.

Tablo 4.9. Artrit+kardit grubunda adiponektin ve sitokin düzeylerinin birbirleriyle ve akut faz reaktanlarıyla korelasyonları.

	0. gün	2. gün	5.gün	10. gün	15. gün	8. hafta
Adiponektin (µg/ml)	-	-	-	TNF-α (r=0.642)*	-	-
TNF-α (pg/ml)	-	IL-8 (r=0.601)*	-	APN (r=0.642)* IL-6 (r=-0.811)**	BK (r=0.615)* IL-6 (r=-0.657)*	-
IL-6 (pg/ml)	-	-	IL-8 (r=-0.678)*	TNF-α (r=-0.811)**	TNF-α (r=-0.657)*	IL-8 (r=-0.587)*
IL-8 (pg/ml)	-	TNF-α (r=0.601)*	IL-6 (r=-0.678)*	-	-	IL-6 (r=-0.587)*

*p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001. APN: adiponektin, BK: beyaz küre sayısı.

Kardit grubundaki adiponektin ve sitokin düzeylerinin birbirleri ile ve akut faz reaktanları ile korelasyonları Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Adiponektin, TNF- α ile 15. günde, BK sayısı ile 2. günde pozitif (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$), IL-6 ile 10. günde negatif ($p<0.05$), IL-8 ile 2., 10., 15. günlerde pozitif (15. günde $p<0.01$, diğer günlerde $p<0.05$), TNF- α , IL-6 ile 15. gün dışındaki tüm çalışma günlerinde negatif ($p<0.01$), ESR ile 0. günde pozitif ($p<0.05$), IL-8 ile 15. gün ve 8. haftada pozitif ($p<0.01$), IL-6, CRP ile 15. günde pozitif ($p<0.01$) ve BK sayısı ile 8. haftada negatif ($p<0.05$), IL-8, BK sayısı ile 5. günde pozitif ($p<0.05$) korelasyon göstermekteydi.

Tablo 4.10. Kardit grubunda adiponektin ve sitokin düzeylerinin birbirleriyle ve akut faz reaktanlarıyla korelasyonları.

	0. gün	2. gün	5.gün	10. gün	15. gün	8. hafta
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	-	BK ($r=0.577$)* IL-8 ($r=0.632$)*	-	IL-6 ($r=-0.555$)* IL-8 ($r=0.560$)*	TNF- α ($r=0.687$)** IL-8 ($r=0.698$)**	-
TNF-α (pg/ml)	IL-6 ($r=-0.698$)** ESR ($r=0.553$)*	IL-6 ($r=-0.791$)**	IL-6 ($r=-0.720$)**	IL-6 ($r=-0.797$)**	APN ($r=0.687$)** IL-8 ($r=0.956$)**	IL-6 ($r=-0.725$)** IL-8 ($r=0.703$)**
IL-6 (pg/ml)	TNF- α ($r=-0.698$)**	TNF- α ($r=-0.791$)**	TNF- α ($r=-0.720$)**	TNF- α ($r=-0.797$)** APN ($r=-0.555$)*	CRP ($r=0.680$)*	TNF- α ($r=-0.725$)** BK ($r=-0.575$)*
IL-8 (pg/ml)	-	APN ($r=0.632$)*	BK ($r=0.571$)*	APN ($r=0.560$)*	APN ($r=0.698$)** TNF- α ($r=0.956$)**	TNF- α ($r=0.703$)**

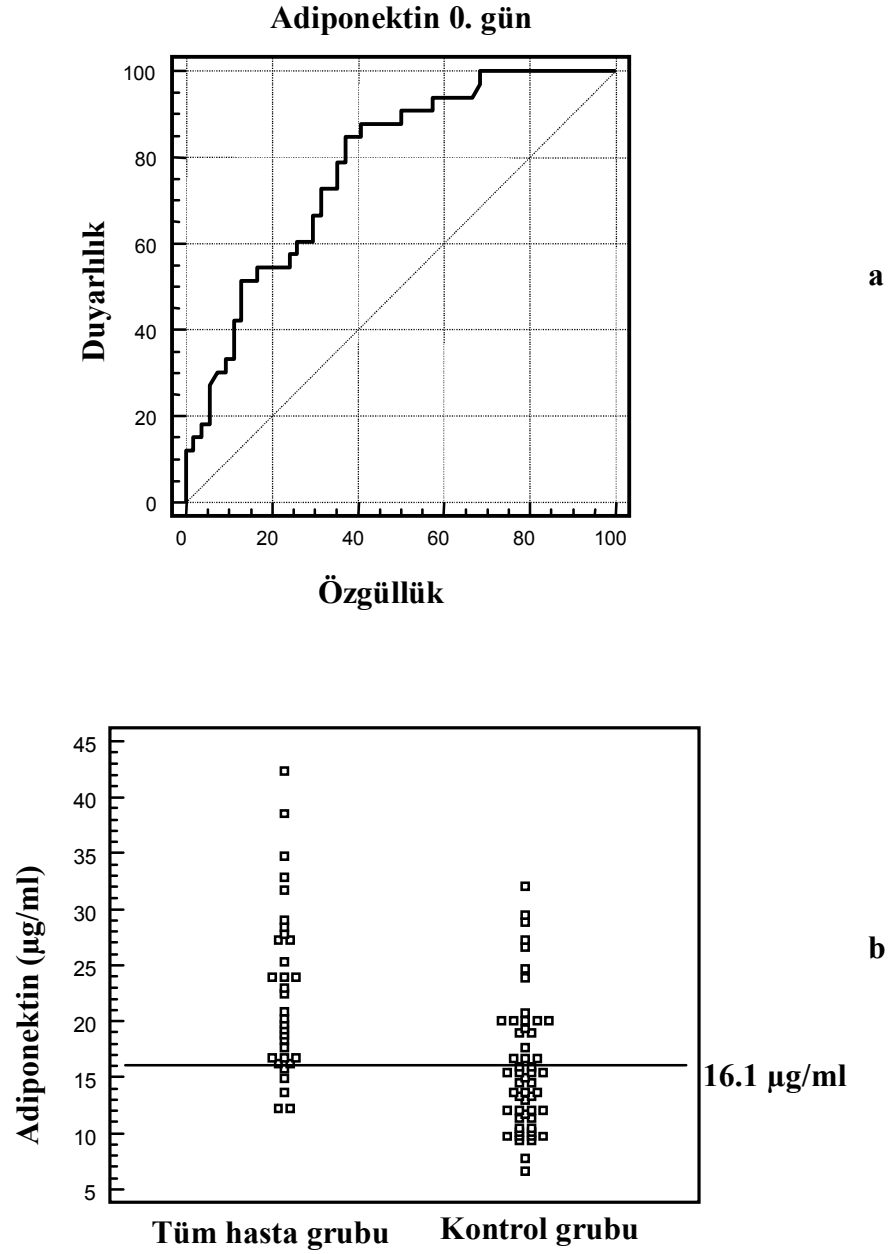
* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. APN: adiponektin, BK: beyaz küre sayısı.

Hasta gruplarının herbirinde ve tüm hasta grupları birleştirilerek oluşturulan tüm ARA grubunda adiponektin ve çalışılan sitokin düzeyleri için hastaların kontrol grubundan ayırımı amacıyla ROC eğrileri ile *cutoff* değerleri belirlendi. Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ROC eğrisi ile, akut romatizmal ateş tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki adiponektin düzeyi için *cutoff* değeri 16.1 µg/ml alındığında duyarlılığı %84.3, özgüllüğü %63 bulunmuştur. Herbir grup ayrı ayrı incelendiğinde ise adiponektin düzeyi için *cutoff* değerleri; kore ile kontrol grubu ayırımı için 16.1 µg/ml alındığında duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %63, artrit+kardit grubunda *cutoff* değeri 15.5 µg/ml alındığında duyarlılığı %91.7, özgüllüğü %59.3, kardit grubunda *cutoff* değeri 20.1 µg/ml alındığında duyarlılığı %69.2, özgüllüğü %83.3 olarak bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. ARA tanısında, gruplar arasında adiponektin *cutoff* değerlerinin karşılaştırılması.

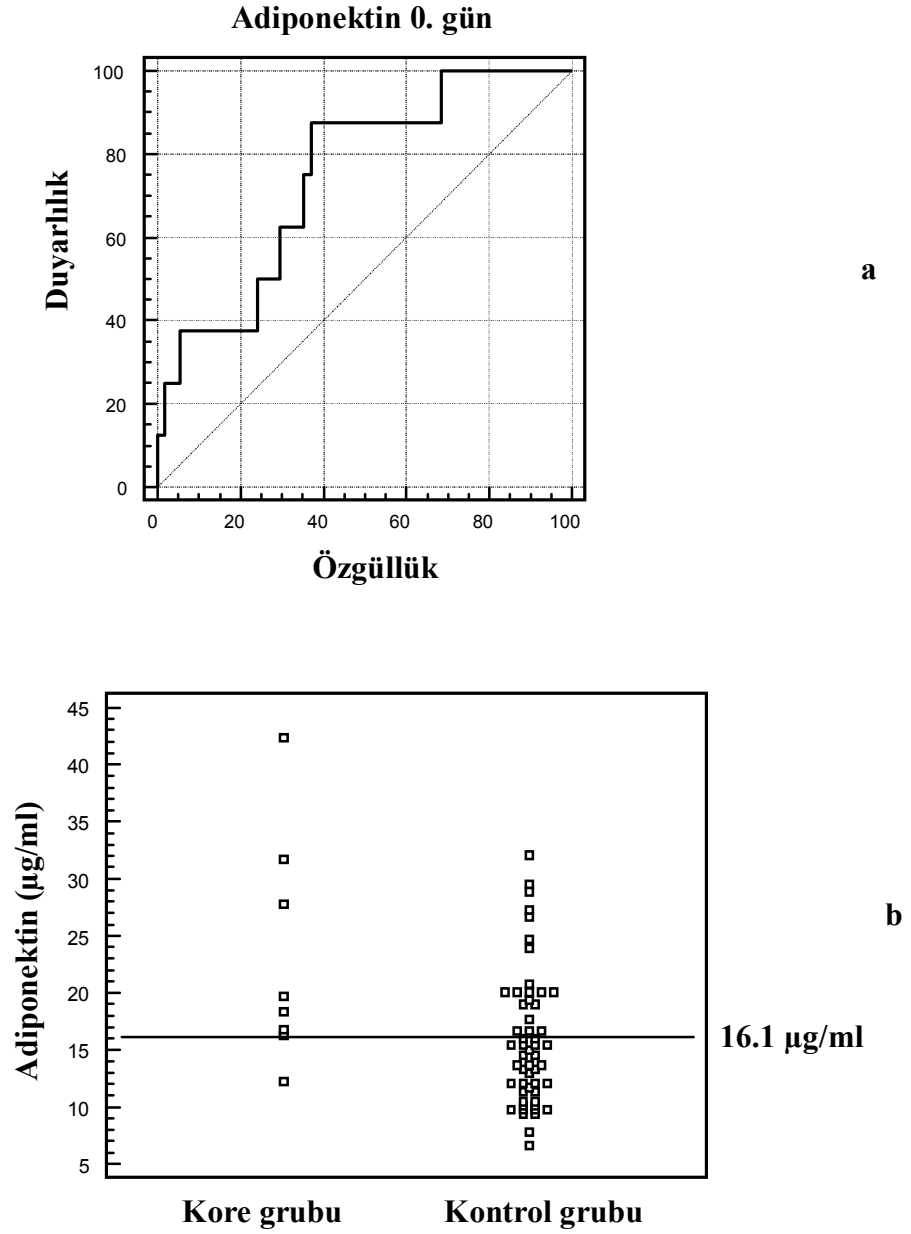
	Tüm hasta grupları	Kore	Artrit+kardit	Kardit
<i>Cutoff</i> değeri (µg/ml)	16.1	16.1	15.5	20.1
Duyarlılık	%84.3	%87.5	%91.7	%69.2
Özgüllük	%63	%63	%59.3	%83.3
Pozitif prediktif değer	%58.3	%25.9	%33.3	%50
Negatif prediktif değer	%87.2	%97.1	%97	%91.8
Yalancı negatiflik	%0.2	%0.2	%0.1	%0.4
Yalancı pozitiflik	%2.3	%2.4	%2.2	%4.1

Tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki adiponektin düzeyi için ROC eğrisi ve adiponektin düzeylerinin dağılımları Şekil 4.4'te verilmiştir.



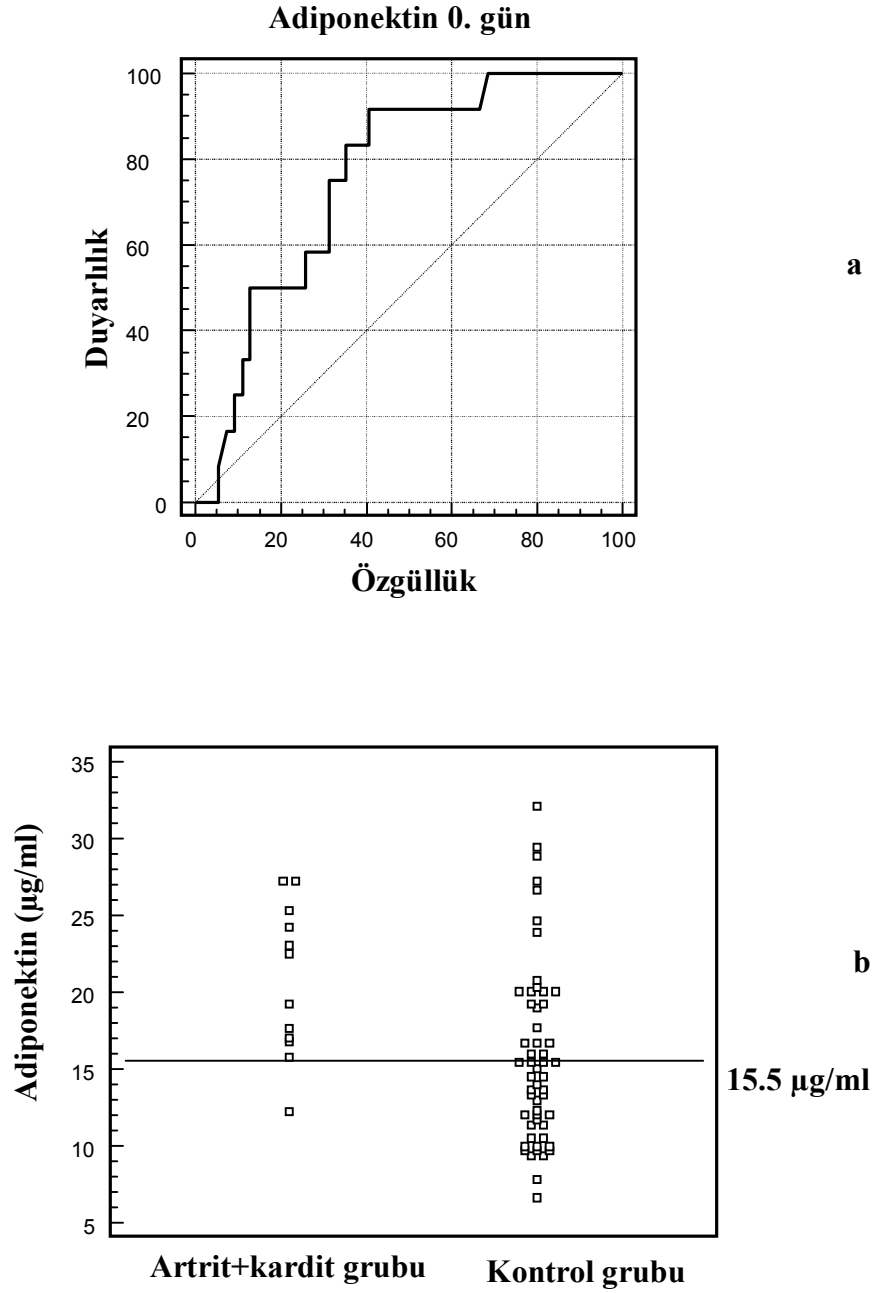
Şekil 4.4. Başvuruda hasta ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında adiponektin düzeyi için ROC eğrisi (a) ve plazma adiponektin düzeylerinin dağılımı (b).

Kore grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki adiponektin düzeyi için ROC eğrisi ve adiponektin düzeylerinin dağılımları Şekil 4.5'te verilmiştir.



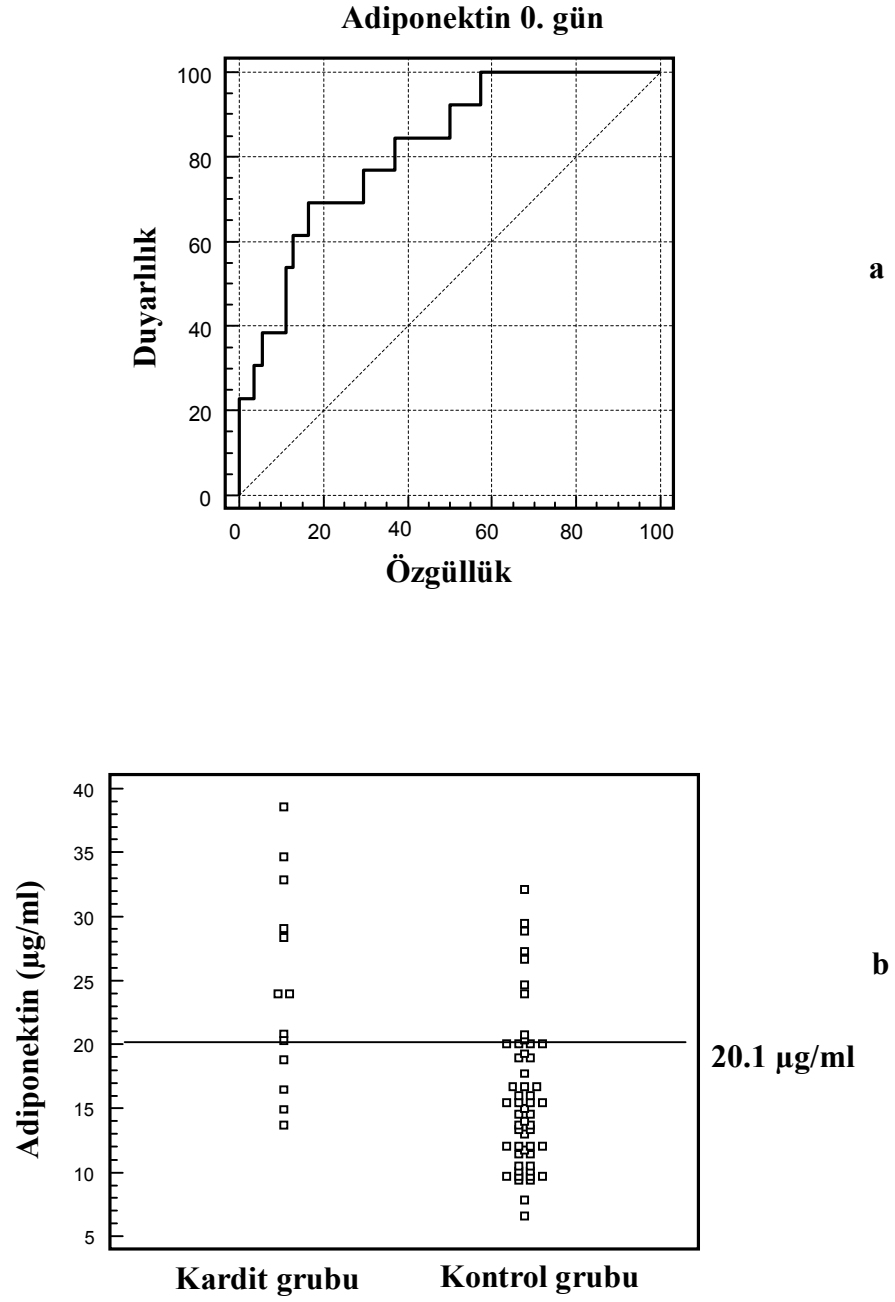
Şekil 4.5. Başvuruda kore ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında adiponektin düzeyi için ROC eğrisi (a) ve plazma adiponektin düzeylerinin dağılımı (b).

Artrit+kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki adiponektin düzeyi için ROC eğrisi ve adiponektin düzeylerinin dağılımları Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Başvuruda artrit+kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında adiponektin düzeyi için ROC eğrisi (a) ve plazma adiponektin düzeylerinin dağılımı (b).

Kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki adiponektin düzeyi için ROC eğrisi ve adiponektin düzeylerinin dağılımları Şekil 4.7'de verilmiştir.



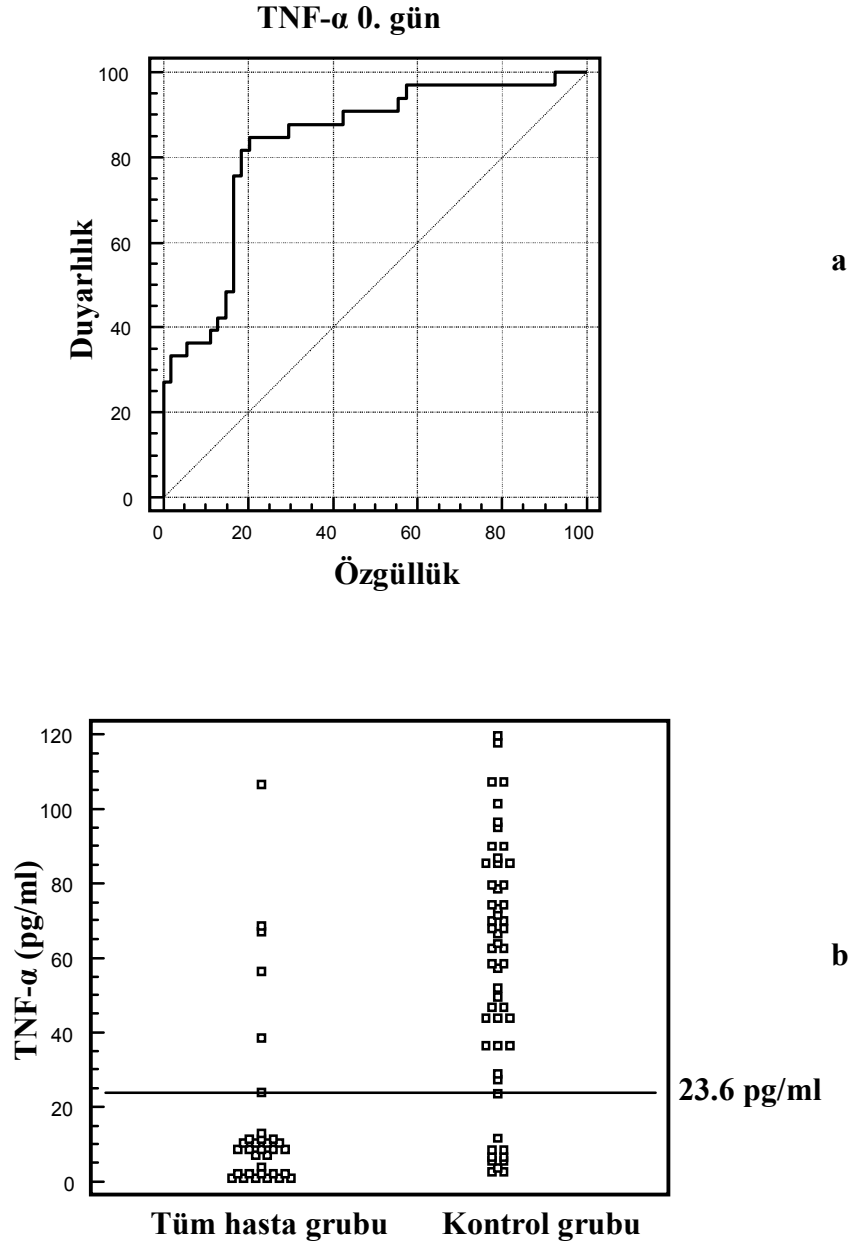
Şekil 4.7. Başvuruda kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında adiponektin düzeyi için ROC eğrisi (a) ve plazma adiponektin düzeylerinin dağılımı (b).

Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ROC eğrisi ile, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki TNF- α düzeyi için *cutoff* değeri 23.6 pg/ml olarak alındığında duyarlılığı %84.8, özgüllüğü %79.6 olarak bulunmuştur. Herbir grup ayrı ayrı incelendiğinde ise TNF- α düzeyi için *cutoff* değerleri; kore ile kontrol grubu ayırımı için 10.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %83.3, artrit+kardit grubunda *cutoff* değeri 23.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %79.6, kardit grubunda *cutoff* değeri 12.7 pg/ml alındığında duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %81.5 olarak bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. ARA tanısında, gruplar arasında TNF- α *cutoff* değerlerinin karşılaştırılması.

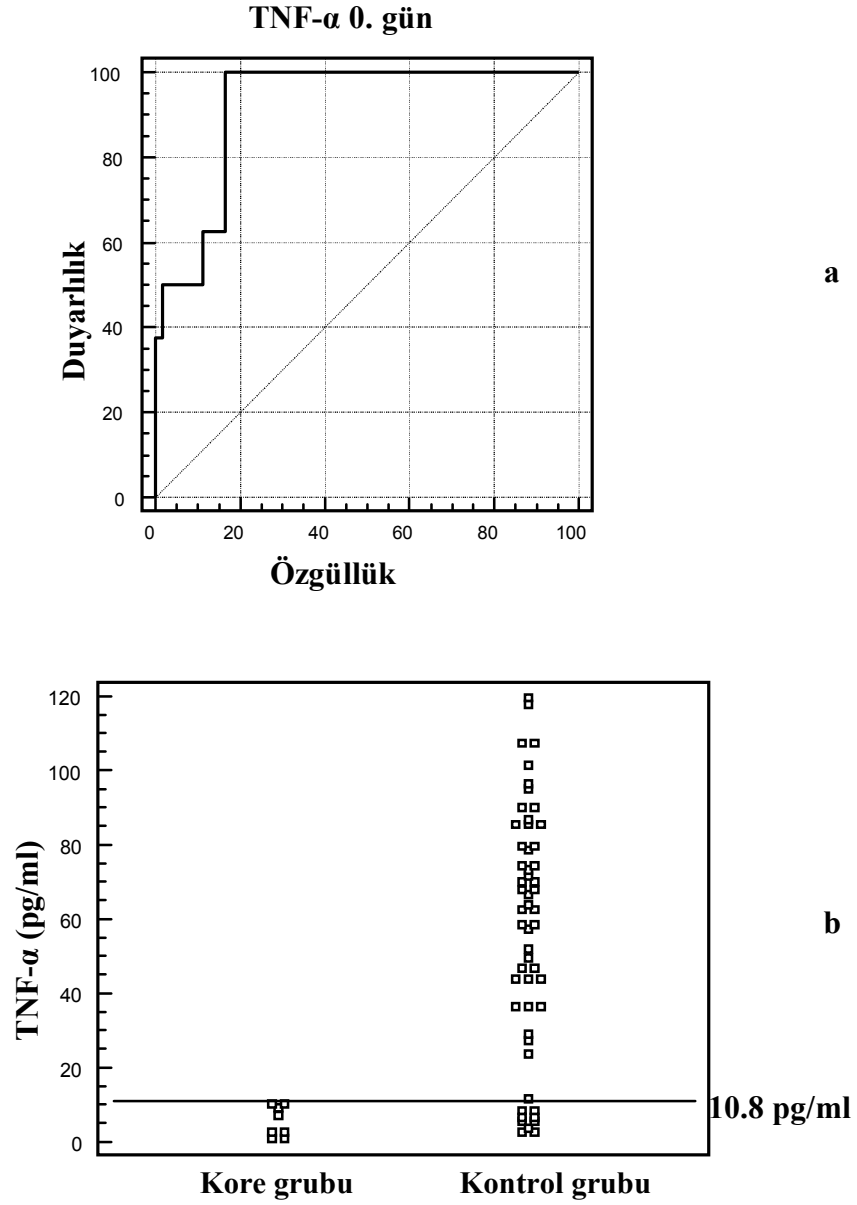
	Tüm hasta grupları	Kore	Artrit+kardit	Kardit
<i>Cutoff</i> değeri (pg/ml)	23.6	10.8	23.6	12.7
Duyarlılık	%84.8	%100	%83.3	%76.9
Özgüllük	%79.6	%83.3	%79.6	%81.5
Pozitif prediktif değer	%71.8	%47.1	%47.6	%50
Negatif prediktif değer	%89.6	%100	%95.6	%93.6
Yalancı negatiflik	%0.2	%0.0	%0.2	%0.3
Yalancı pozitiflik	%4.2	%6	%4.1	%4.1

Tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvurudaki TNF- α düzeyi için ROC eğrisi ve TNF- α düzeylerinin dağılımları Şekil 4.8'de verilmiştir.



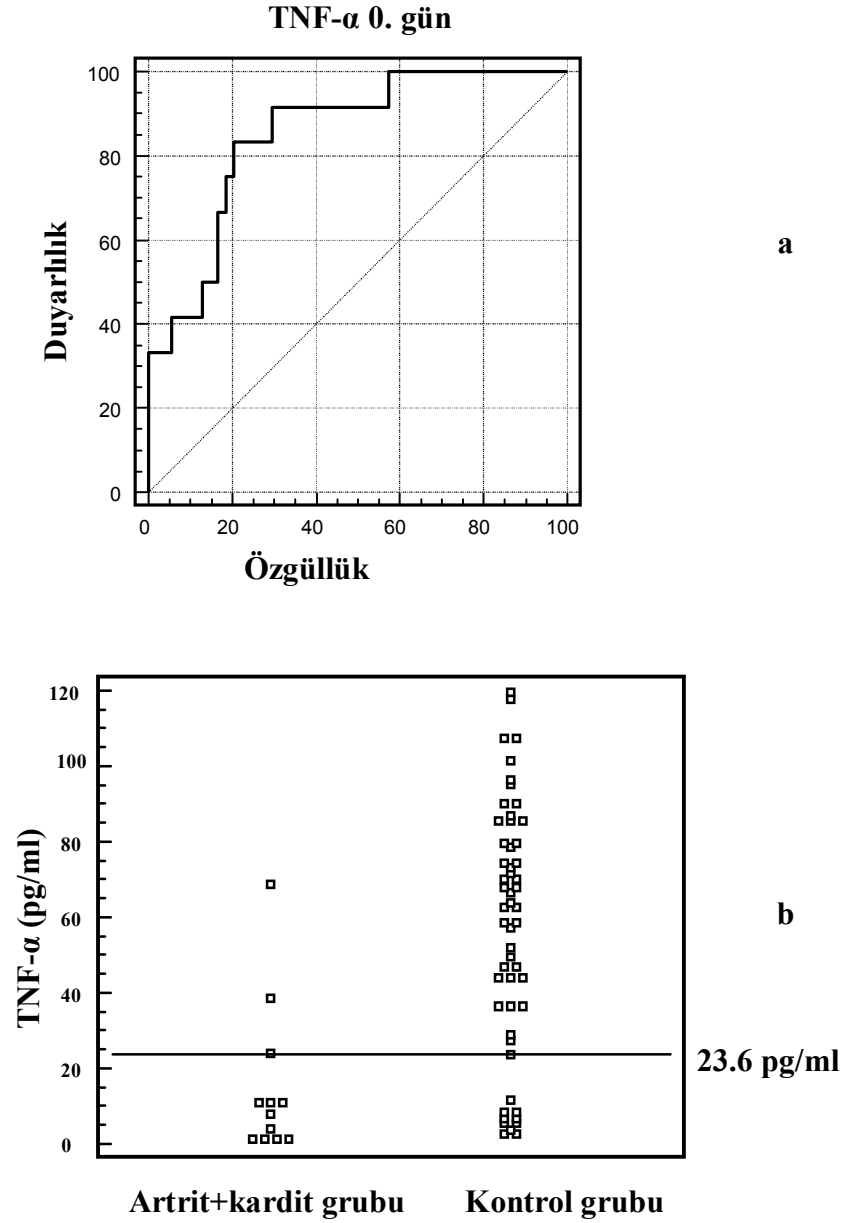
Şekil 4.8. Başvuruda hasta ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında TNF- α düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum TNF- α düzeylerinin dağılımı (b).

Kore grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki TNF- α düzeyi için ROC eğrisi ve TNF- α düzeylerinin dağılımları Şekil 4.9'da verilmiştir.



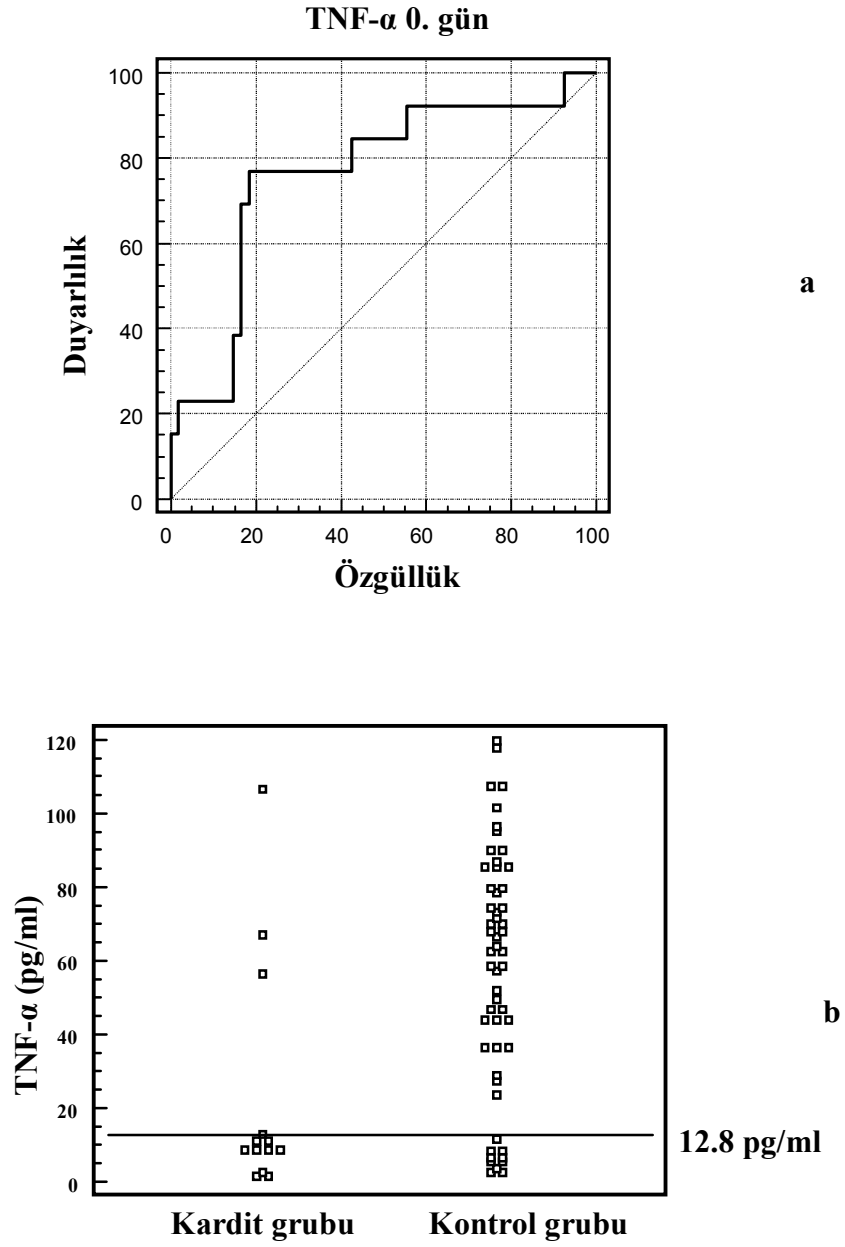
Şekil 4.9. Başvuruda kore ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında TNF- α düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum TNF- α düzeylerinin dağılımı (b).

Artrit+kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki TNF- α düzeyi için ROC eğrisi ve TNF- α düzeylerinin dağılımları Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10. Başvuruda artrit+kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında TNF- α düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum TNF- α düzeylerinin dağılımı (b).

Kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki TNF- α düzeyi için ROC eğrisi ve TNF- α düzeylerinin dağılımları Şekil 4.11’de verilmiştir.



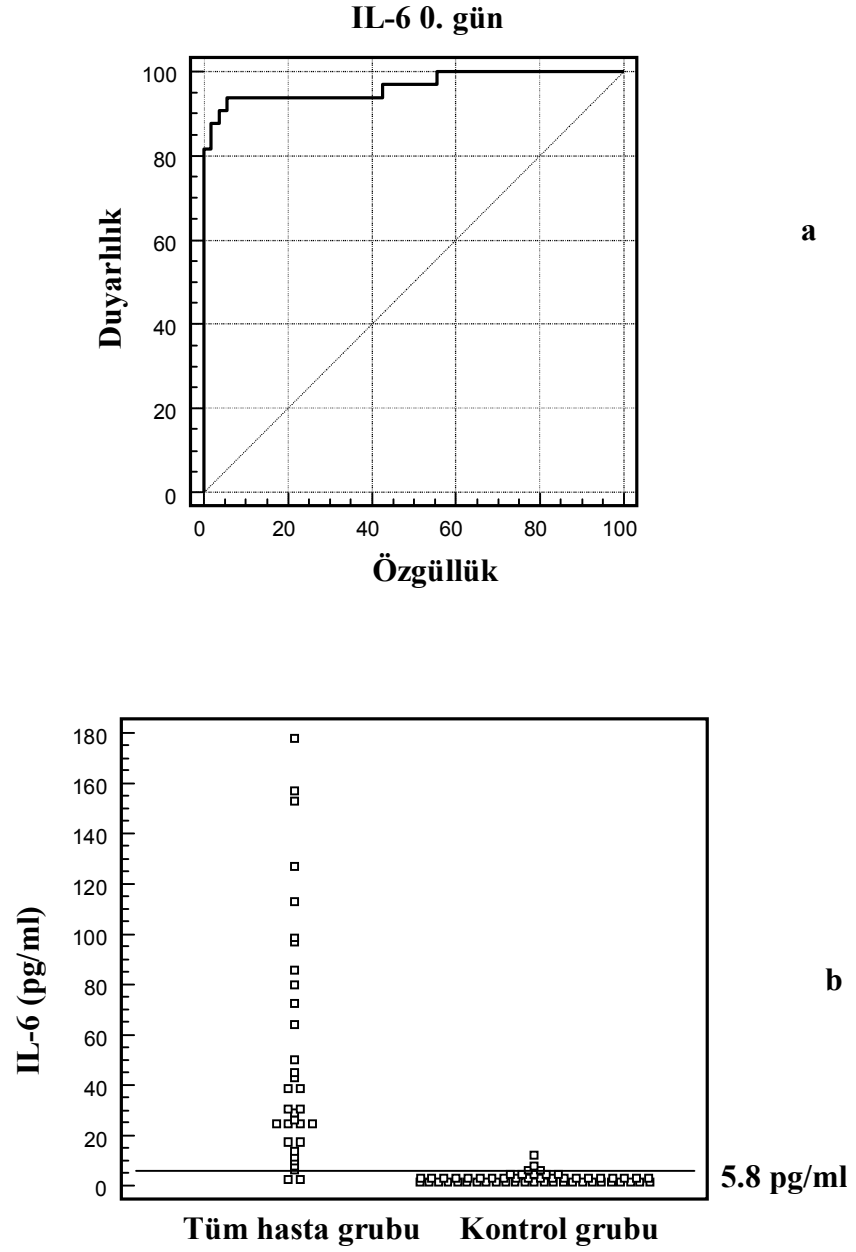
Şekil 4.11. Başvuruda kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında TNF- α düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum TNF- α düzeylerinin dağılımı (b).

Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ROC eğrisi ile, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki IL-6 düzeyi için *cutoff* değeri 5.8 pg/ml olarak alındığında duyarlılığı %93.9, özgüllüğü %94.4 olarak bulunmuştur. Herbir grup ayrı ayrı incelendiğinde ise IL-6 düzeyi için *cutoff* değerleri; kore ile kontrol grubu ayırımı için 5.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %94.4, artrit+kardit grubunda *cutoff* değeri 11.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %91.7, özgüllüğü %100, kardit grubunda *cutoff* değeri 6.4 pg/ml alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %96.3 olarak bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. ARA tanısında, gruplar arasında IL-6 *cutoff* değerlerinin karşılaştırılması.

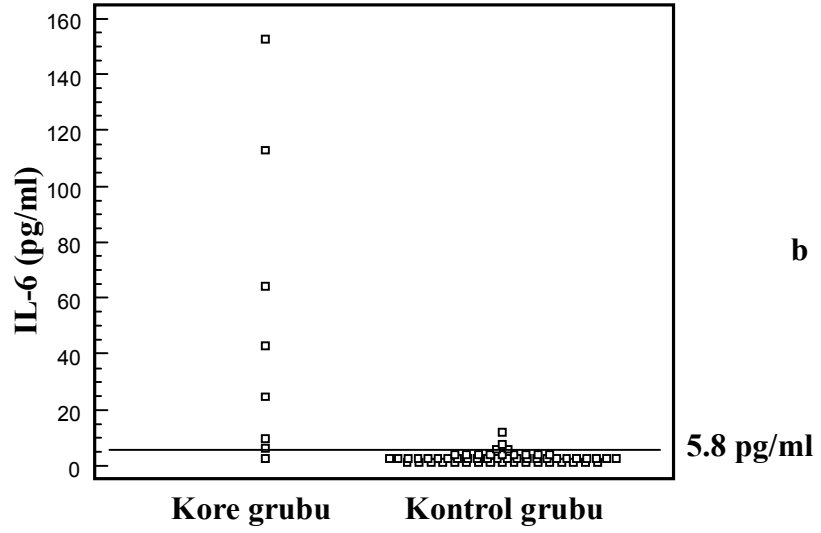
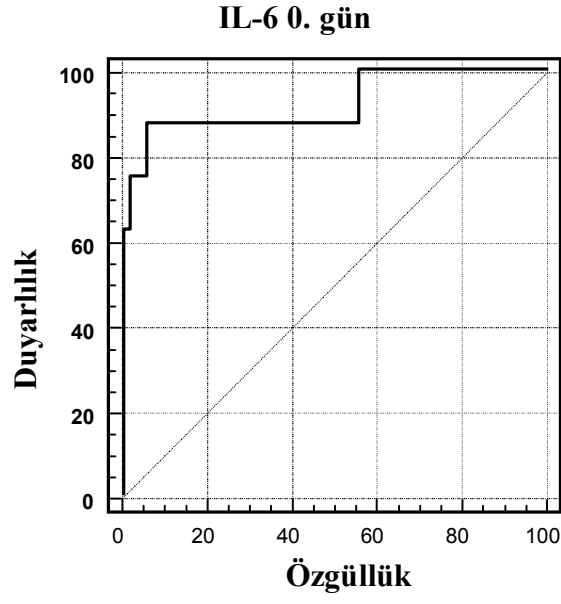
	Tüm hasta grupları	Kore	Artrit+kardit	Kardit
<i>Cutoff</i> değeri (pg/ml)	5.8	5.8	11.8	6.4
Duyarlılık	%93.9	%87.5	%91.7	%100
Özgüllük	%94.4	%94.4	%100	%96.3
Pozitif prediktif değer	%91.2	%70	%100	%86.7
Negatif prediktif değer	%96.2	%98.1	%98.2	%100
Yalancı negatiflik	%0.1	%0.1	%0.1	%0
Yalancı pozitiflik	%16.9	%15.7	%0	%27

Hasta grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-6 düzeyi için ROC eğrisi ve IL-6 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.12’de verilmiştir.



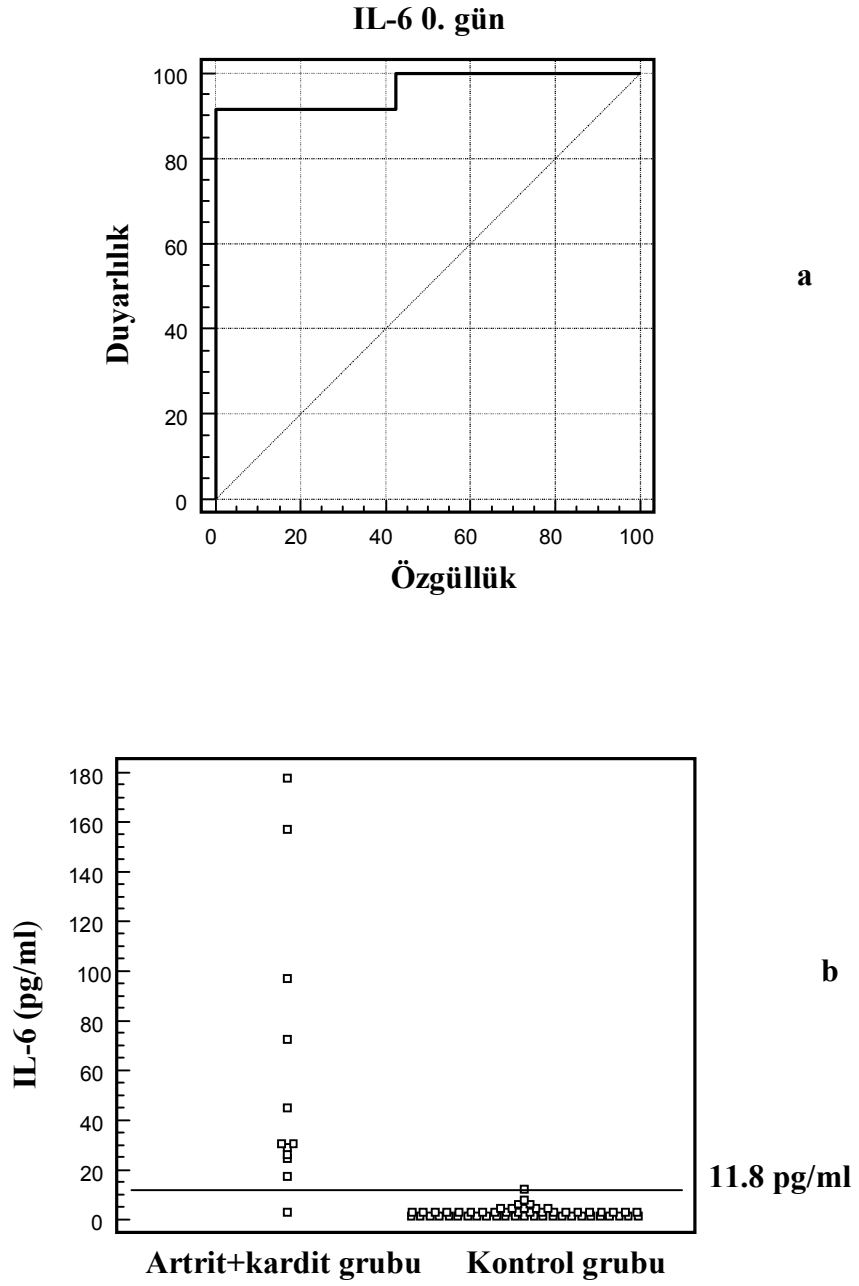
Şekil 4.12. Başvuruda hasta ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-6 düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum IL-6 düzeylerinin dağılımı (b).

Kore grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-6 düzeyi için ROC eğrisi ve IL-6 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.13'te verilmiştir.



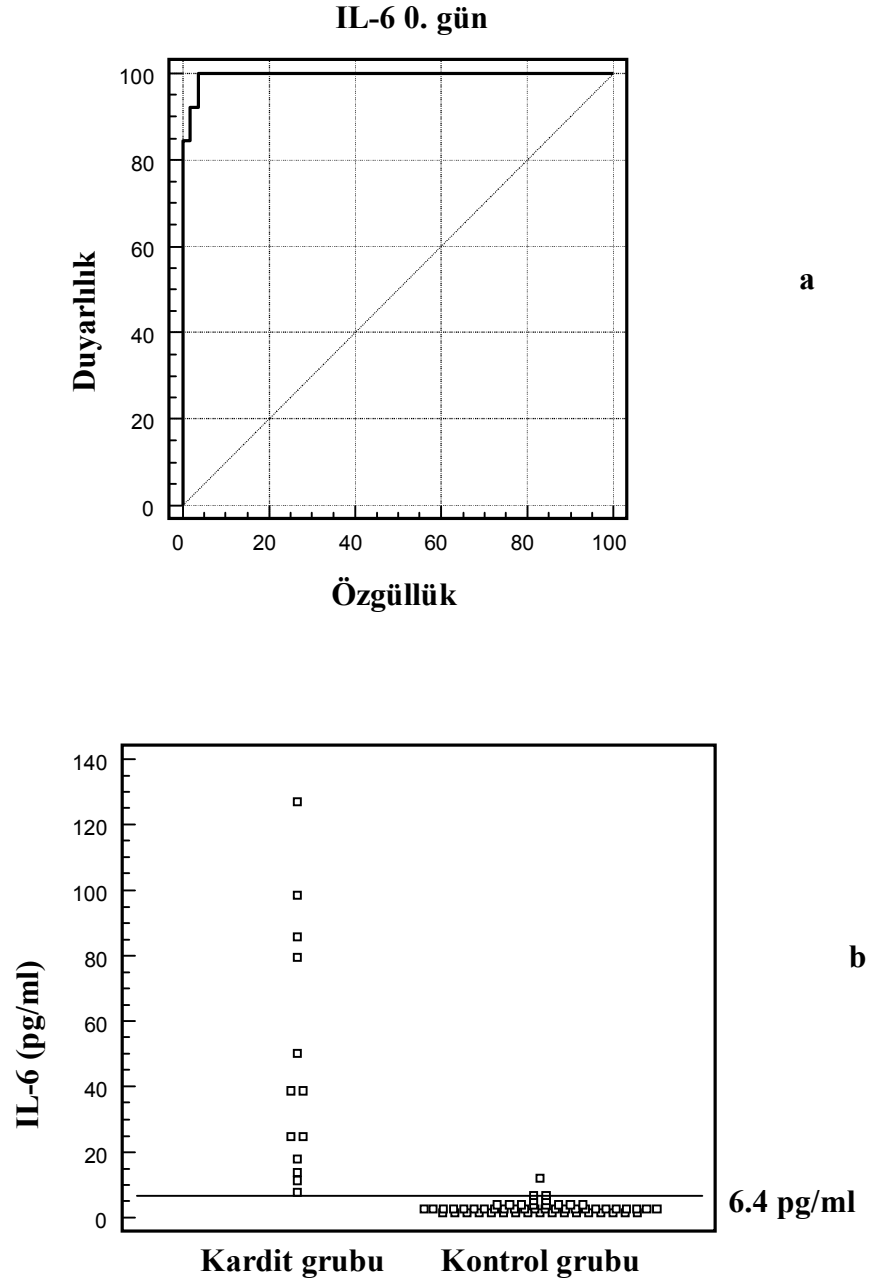
Şekil 4.13. Başvuruda kore ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-6 için ROC eğrisi (a) ve serum IL-6 düzeylerinin dağılımı (b).

Artrit+kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-6 düzeyi için ROC eğrisi ve IL-6 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.14'te verilmiştir.



Şekil 4.14. Başvuruda artrit+kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-6 düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum IL-6 düzeylerinin dağılımı (b).

Kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-6 düzeyi için ROC eğrisi ve IL-6 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.15'te verilmiştir.



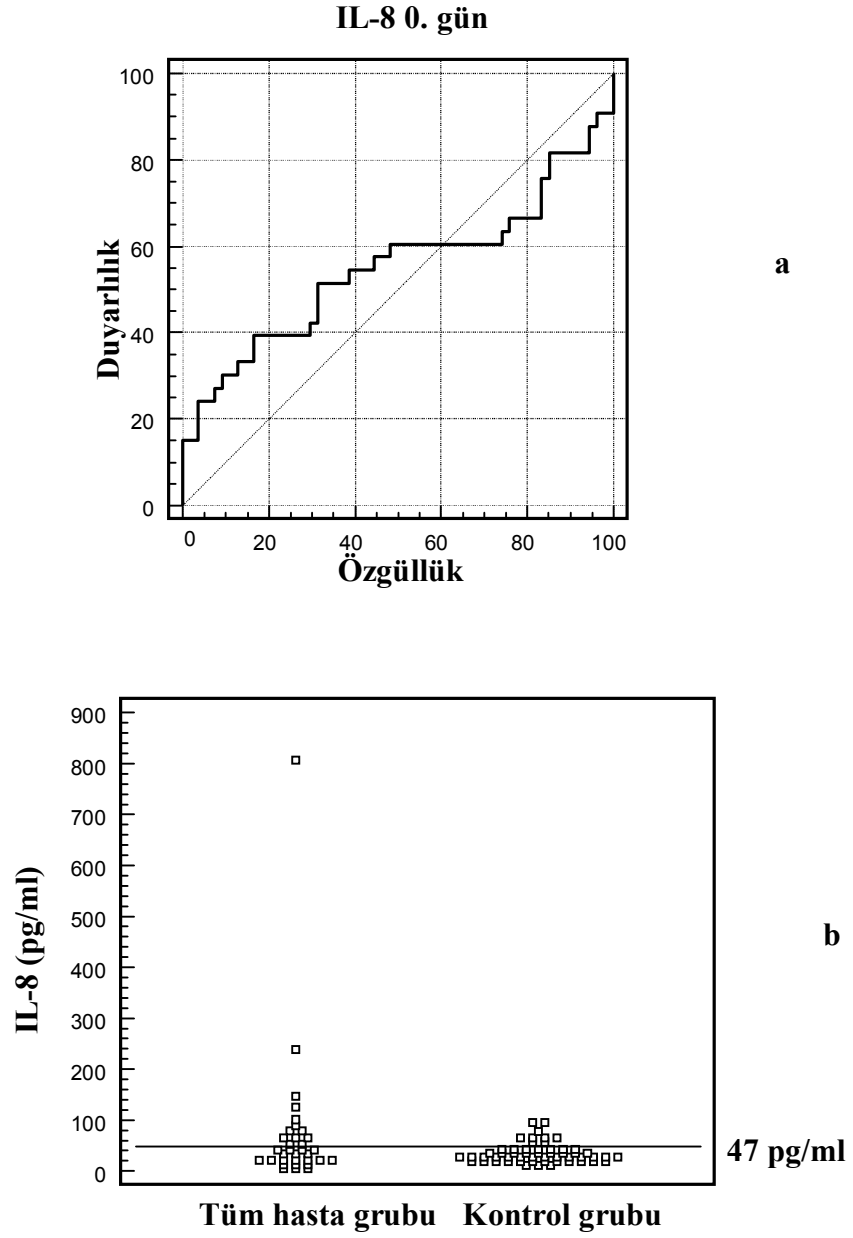
Şekil 4.15. Başvuruda kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-6 düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum IL-6 düzeylerinin dağılımı (b).

Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ROC eğrisi ile, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki IL-8 düzeyi için *cutoff* değeri 47 pg/ml olarak alındığında duyarlılığı %39.4, özgüllüğü %83.3 olarak bulunmuştur. Herbir grup ayrı ayrı incelendiğinde ise IL-8 düzeyi için *cutoff* değerleri; kore ile kontrol grubu ayırımı için 65.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %50, özgüllüğü %90.7, artrit+kardit grubunda *cutoff* değeri 37.4 pg/ml alındığında duyarlılığı %75, özgüllüğü %61.1, kardit grubunda *cutoff* değeri 23.5 pg/ml alındığında duyarlılığı %46.2, özgüllüğü %75.9 olarak bulunmuştur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. ARA tanısında, gruplar arasında IL-8 *cutoff* değerlerinin karşılaştırılması.

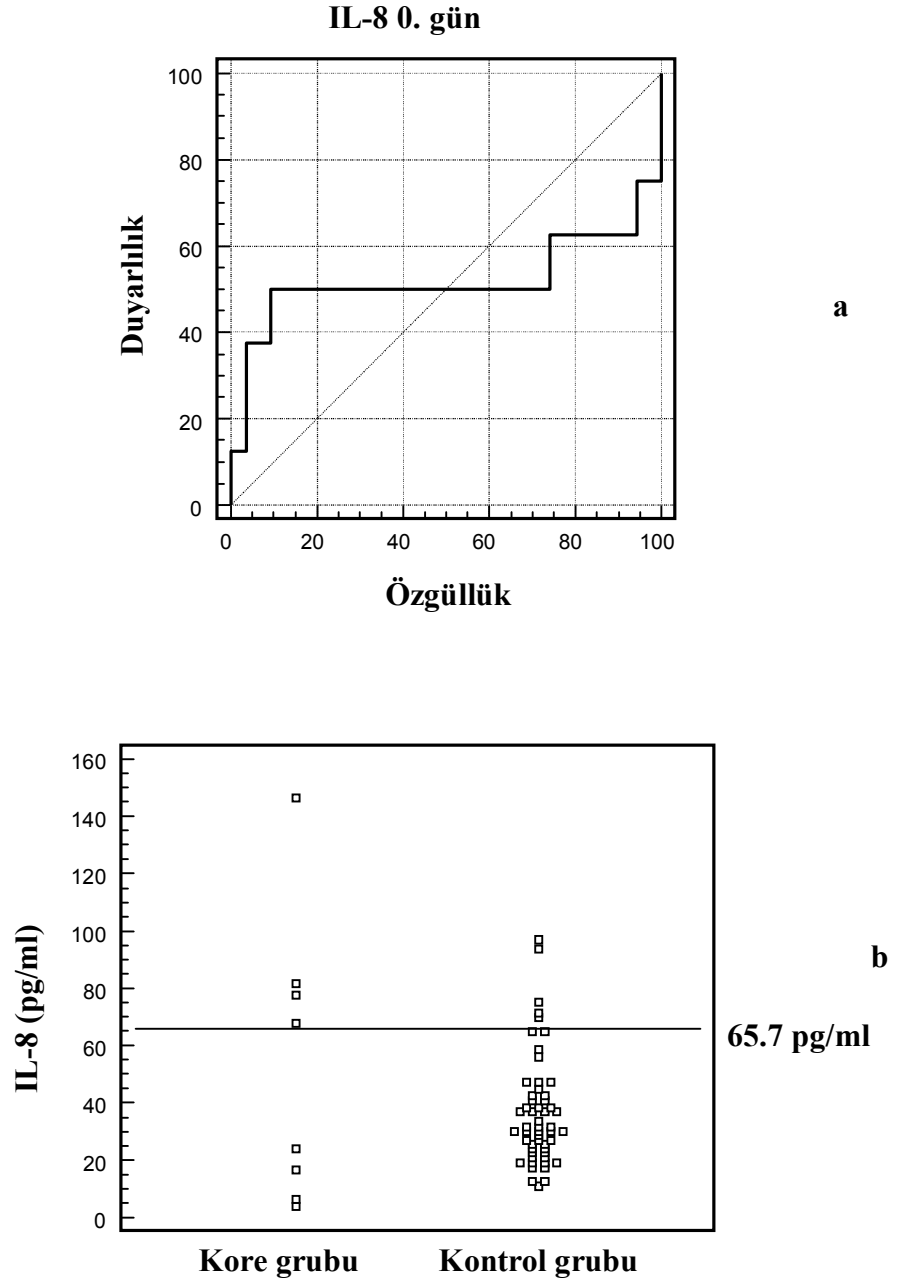
	Tüm hasta grupları	Kore	Artrit+kardit	Kardit
<i>Cutoff</i> değeri (pg/ml)	47	65.6	37.4	23.5
Duyarlılık	%39.4	%50	%75	%46.2
Özgüllük	%83.3	%90.7	%61.1	%75.9
Pozitif prediktif değer	%59.1	%44.4	%30	%31.6
Negatif prediktif değer	%69.2	%92.5	%91.7	%85.4
Yalancı negatiflik	%0.7	%0.5	%0.4	%0.7
Yalancı pozitiflik	%2.4	%5.4	%1.9	%1.9

Hasta grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-8 düzeyi ROC eğrisi ve IL-8 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.16'da verilmiştir.



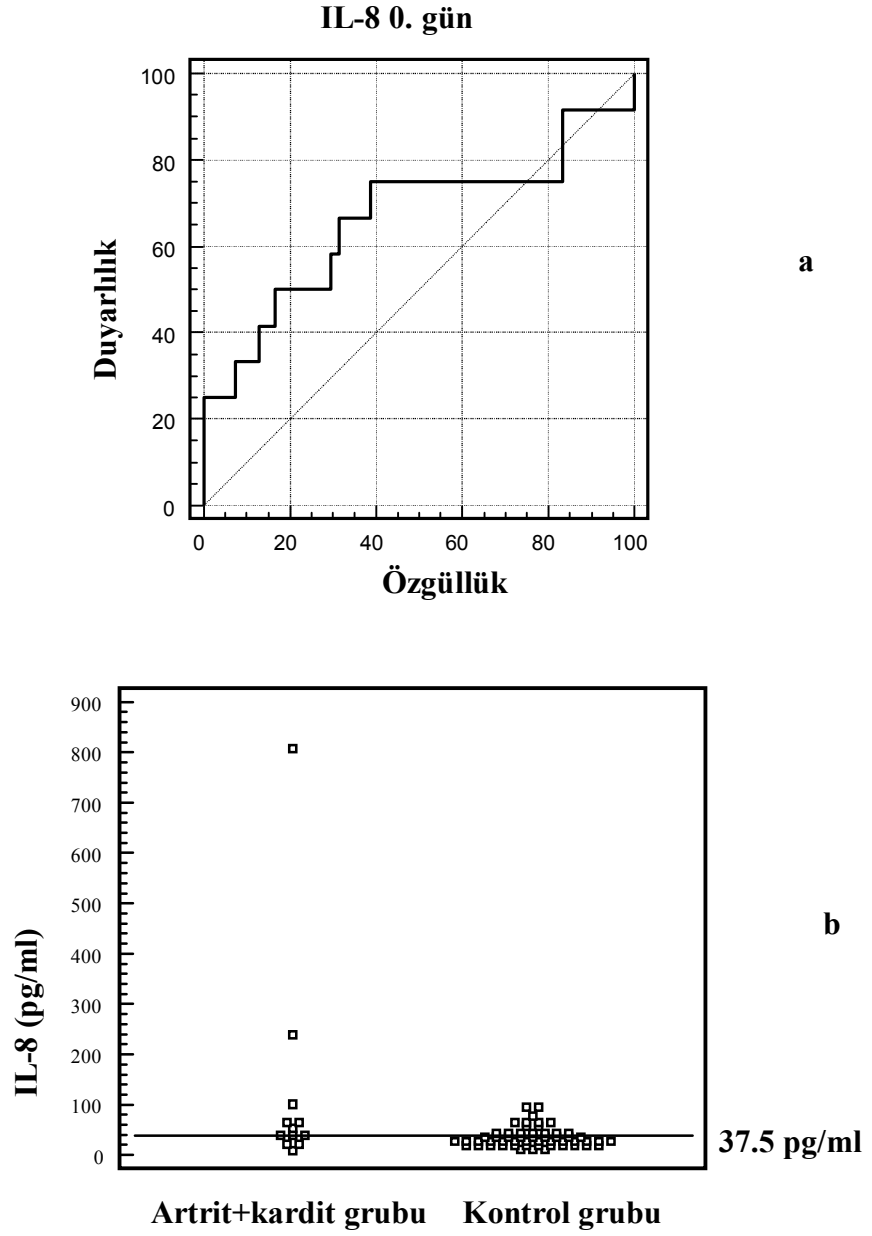
Şekil 4.16. Başvuruda hasta ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-8 düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum IL-8 düzeylerinin dağılımı (b).

Kore grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-8 düzeyi için ROC eğrisi ve IL-8 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.17’de verilmiştir.



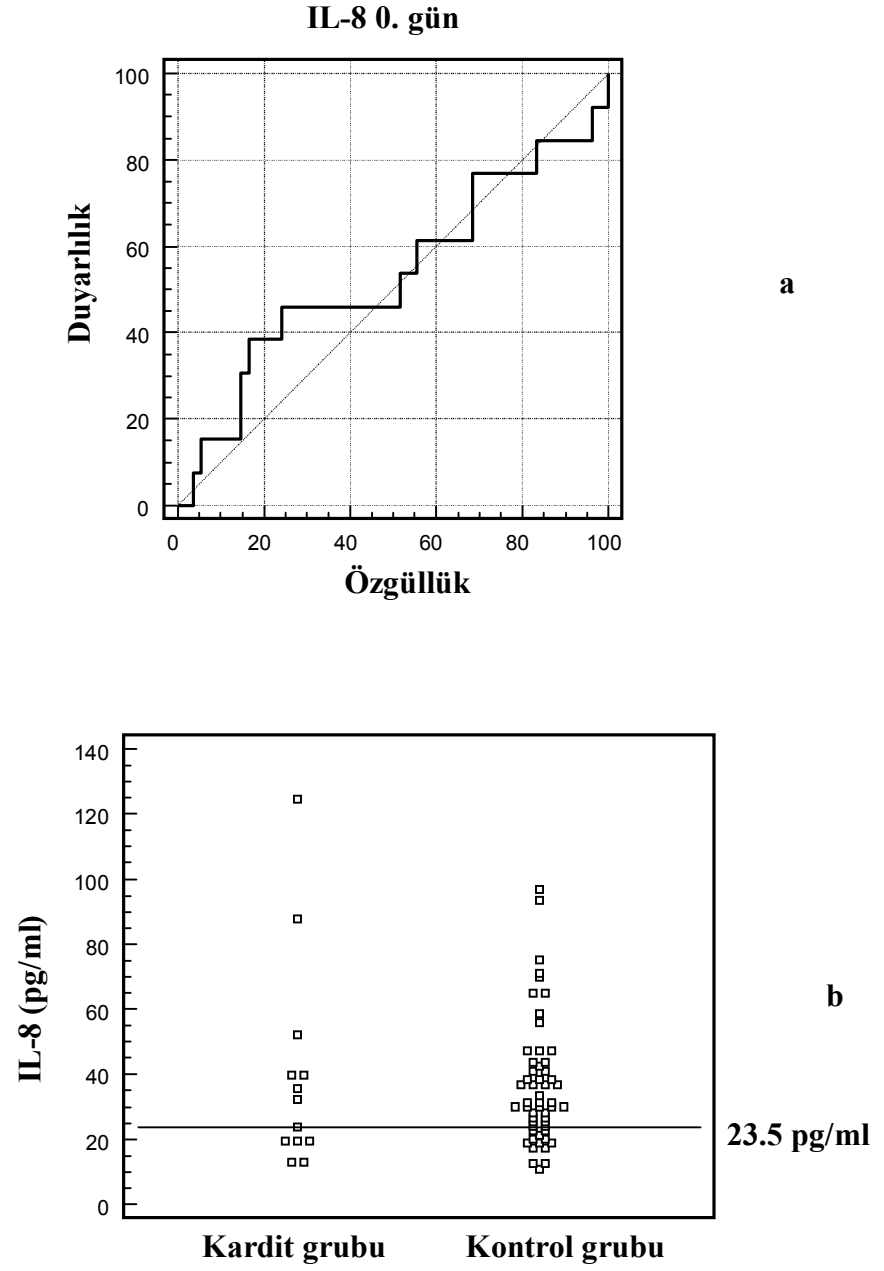
Şekil 4.17. Başvuruda kore ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-8 düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum IL-8 düzeylerinin dağılımı (b).

Artrit+kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-8 düzeyi için ROC eğrisi ve IL-8 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.18'de verilmiştir.



Şekil 4.18. Başvuruda artrit+kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-8 düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum IL-8 düzeylerinin dağılımı (b).

Kardit grubu ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında, başvuru anındaki IL-8 düzeyi için ROC eğrisi ve IL-8 düzeylerinin dağılımları Şekil 4.19’da verilmiştir.



Şekil 4.19. Başvuruda kardit ile kontrol grubunun ayırıcı tanısında IL-8 düzeyi için ROC eğrisi (a) ve serum IL-8 düzeylerinin dağılımı (b).

5. TARTIŞMA

ARA sıklık, morbidite ve mortalite açılarından sosyoekonomik faktörlerle yakından ilgili, akut veya kronik kalp hastalığına neden olabilen, tekrarlayabilen önemli bir hastalıktır. Potansiyel olarak önlenabilir bir hastalık olmasına karşın her yıl 10-20 milyon yeni ARA olgusunun oluştuğu tahmin edilmektedir (1-10).

ARA'da infeksiyonu izleyen latent bir dönemden sonra bulguların ortaya çıkması, kalp kapaklarında makrofaj ve T hücrelerinin infiltrasyonunun varlığı ve Aschoff cisimciğinde B hücrelerinin bulunması bu hastalığın patogeneğinde immün sistemin önemli rolü olduğunu düşündürür (15).

Romatizmalı hastaların periferik kanında artmış T hücre aktivasyonu, periferik kanda ve tonsillerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış CD4⁺ hücreleri ve kalp hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteli CD8⁺ hücreler gösterilmiştir (76-79).

Hücrel ve hümorale immün yanıtın yönetilmesinde belirli antijenlere yanıt olarak Th hücrelerince üretilen inflamatuvar sitokinlerin ARA'nın da dahil olduğu birçok otoimmün ve multisistemik hastalığın patogeneğinde yer aldığı bilinmektedir (23). Artrit, kore ve hafif RKH, muhtemelen Th2 tip sitokinler ve hümorale yanıtla oluşurken, ciddi RKH lokal inflamasyona T hücre aracılı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur (65).

Çalışmamızda akut romatizmal ateşin farklı klinik bulgularıyla (kore, artrit+kardit, kardit) başvuran çocuklarda, tanı konulduğunda, 2., 5., 10., 15. günler ve 8. haftada plazma adiponektin düzeylerinin durumu ve sitokinlerle (TNF- α , IL-6 ve IL-8) ilişkisi araştırılmıştır.

TNF- α , IL-6 ve IL-8 inflamasyonla ilişkili sitokinler arasında yer almaktadır. TNF- α , akut inflamasyonda Th hücrelerinin aktivasyonunu artırır. Aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur. IL-6, TNF- α ile sinerjistik etkileri olan bir sitokindir, karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini indükler. IL-8 ise, akut inflamasyon bölgesine lökositleri çekebilme yeteneğine sahip bir kemokindir, anjiyogenik özelliği vardır (119-124).

Konu ile ilgili literatür araştırıldığında akut romatizmal ateş ve sitokinlerle ilgili oldukça az sayıda çalışmaya rastlandı (17-22).

Yeğin ve ark. (21), ilk atak ARA ile başvuran 27 çocukta (15 kardit, 12 artrit) yaptıkları bir çalışmada; karditli ve artritli hastaların tümünü kapsayan çalışma grubunda başvurudaki plazma TNF- α ($p=0.0012$), IL-6 ($p<0.01$) ve IL-8 ($p=0.005$) düzeylerini tedavinin 7. günü ve tedavi bitiminden 10 gün sonraya göre yüksek, IL-1 α ve IL-1 β düzeylerini ise değişmemiş bulmuşlardır ($p>0.05$). Çalışmaya sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu alınmamıştır. Başvuru sırasında, artritli grupta TNF- α 'yı 12 hastanın 6'sında, IL-6'yı 12 hastanın 8'inde, IL-8'i 12 hastanın 2'sinde, IL-1 α 'yı 12 hastanın 3'ünde, IL-1 β 'yı 12 hastanın 3'ünde, karditli grupta ise TNF- α 'yı 15 hastanın 8'inde, IL-6'yı 15 hastanın 10'unda, IL-8'i 15 hastanın 6'sında, IL-1 α 'yı 15 hastanın 5'inde, IL-1 β 'yı 15 hastanın 2'sinde sağlıklı erişkinlerden elde edilen normal ortalama değerlere göre yüksek bulmuşlardır. Artritli gruptaki hastalarda başvurudaki plazma TNF- α ve IL-6 düzeylerini tedavinin 7. günü ve tedavi bitiminden 10 gün sonraya göre yüksek ($p<0.05$), IL-8, IL-1 α ve IL-1 β düzeylerini ise benzer bulmuşlardır ($p>0.05$). Kardit grubundaki hastalarda ise başvurudaki plazma TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerini tedavinin 7. günü ve tedavi bitiminden 10 gün sonraya göre yüksek ($p<0.05$), IL-1 α ve IL-1 β düzeylerini ise benzer bulmuşlardır ($p>0.05$). Artrit ve kardit gruplarındaki hastaların başvurudaki sitokin düzeyleri arasında istatistiksel fark bulmamışlardır ($p>0.05$). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde başvurudaki TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri yönünden çalışma grupları arasında fark bulunmadı.

Narin ve ark. (20), ilk atak ARA tanısı konulan 25 hastada (16 artrit+kardit, 4 artrit, 3 eritema marjinalum, 2 cilt altı nodüller) başvuruda (tedavi öncesi) (grup 1) ölçülen lenfosit alt grupları ve plazma IL-1 α , IL-2 düzeylerini tedavi bitiminden 3 ay sonra (grup 2) çalışılana göre ve aynı zamanda, 15 kronik RKH hastası (grup 3), 15 streptokoksik farenjitli hasta (grup 4) ve 15 sağlıklı kontrol olgusuna (grup 5) göre yüksek bulmuşlar, TNF- α düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlardır. IL-1 makrofajlardan TNF- α üretimini indükler, ancak bu çalışmada IL-1 düzeyleri başvuruda yüksek bulunmasına rağmen TNF- α düzeyleri başvuruda yüksek bulunmamıştır. Narin ve ark.'nın (20) bu bulgusu Yeğin ve ark.'nın (21) sonuçları ile çelişmektedir.

Miller ve ark. (18) ise, invitro bir çalışmada romatizmal kalp hastalarının tonsiller hücre kültürlerinde azalmış IL-1, IL-2, TNF- α ve immünoglobulin üretimini, kan mononükleer hücre kültürlerinde ise artmış TNF- α ve IL-2 üretimini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise çalışma gruplarında TNF- α düzeyleri tüm çalışma günlerinde kontrol grubuna göre düşük bulundu.

ARA'nın değişik bulguları ile başvuran hastalardan oluşan çalışma gruplarının birbirleriyle ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılarak değerlendirildiği ve yalnızca artrit grubunun olmadığı çalışmamızda ise; TNF- α düzeyleri yönünden kore, artrit+kardit, kardit grupları arasında çalışma günlerinin hiçbirinde istatistiksel fark bulunmazken, çalışma gruplarının herbirindeki hastaların ortalama TNF- α değerleri kontrol grubundaki hastalardan daha düşük idi ($p < 0.001$). Yeğin ve ark.'nın (21) çalışmasında sağlıklı çocuklarla karşılaştırma yapılmamıştı. Bizim çalışmamızda sağlıklı çocuklarda saptanan ortalama TNF- α değeri, Yeğin ve ark.'nın (21) ARA'lı çocukların TNF- α değerlerini kıyaslamak için kullandıkları sağlıklı erişkin ortalama değerinden (8.8 ± 3.2 pg/ml) yüksek idi. Viral enfeksiyon ajanları ile sık hastalanan çocukların sitokin durumunun değerlendirildiği bir çalışmada kontrol grubu olarak kullanılan 30 sağlıklı çocukta bulunan TNF- α değeri (74 ± 4.2 pg/ml) çalışmamızdaki sağlıklı çocuklarda bulunan TNF- α değeri (57.1 ± 4.5 pg/ml) ile uyumlu, hatta daha yüksek idi (125). Narin ve ark.'nın (20), ilk atak ARA'lı hastalardaki başvuruda buldukları TNF- α değeri (6.9 ± 3.1 pg/ml), çalışmamızda hasta grubunda bulduğumuz TNF- α değeri (Bkz. Tablo 4.5) ile benzer düzeydedir. Bu nedenle, ARA'daki TNF- α düzeyleri ile ilgili çocuklarda yapılan daha fazla kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmamızda, kore ve artrit+kardit gruplarında TNF- α değerleri açısından çalışma günleri arasında istatistiksel fark bulunmazken, kardit grubunda ise çalışma günleri arasında istatistiksel fark vardı ($p < 0.05$) (Bkz Tablo 4.5). Özetle; kardit grubunda başvurudaki TNF- α düzeyi kontrol grubundan düşük olmakla birlikte, en yüksek TNF- α değerleri başvuruda ve 2. günde elde edilmiş olup, 2. günden sonra 15. güne kadar giderek düşmekte idi. Yine istatistiksel fark olmasa da artrit+kardit grubundaki TNF- α düzeyleri kontrol grubundan düşük olmakla birlikte, TNF- α değerleri tedavinin 2. gününden itibaren başvurudakine göre daha düşük

seyrediyordu. Yeğin ve ark.'nın (21) çalışmasında da tedavinin 7. günü ve tedavi bitiminden 10 gün sonra ölçülen TNF- α düzeyleri başvuru anında ölçülene göre düşük bulunmuştu. Özetle; ARA'lı çocuklardaki TNF- α düzeylerindeki değişiklikleri belirlemek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda IL-6 düzeyleri yönünden kore, artrit+kardit, kardit grupları arasında çalışma günlerinin hiçbirinde istatistiksel fark saptanmazken, herbir çalışma grubundaki hastaların IL-6 değerleri kontrol grubundaki hastalardan belirgin olarak daha yüksek idi ($p<0.001$). Çalışma gruplarındaki hastalarda IL-6 düzeyleri yönünden çalışma günleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Bkz Tablo 4.6). Bu bulgumuz, artritli ve karditli hasta grupları arasında fark saptanmayan, başvuruda yüksek bulunan ve tedavi sonrasında düşen IL-6 düzeylerinin saptandığı Yeğin ve ark.'nın (21) çalışmasıyla benzer niteliktedir. Ancak, Yeğin ve ark.'nın (21) çalışmasının tersine çalışmamızda başvuruda yüksek saptanan IL-6 düzeyleri günler içinde düşme göstermemiştir. Yeğin ve ark. (21) IL-6 düzeylerinin ARA'nın akut döneminde iyileşme döneminden yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise ARA'nın değişik klinik bulgularının aktif ve iyileşme döneminde aynı IL-6 yüksekliğinin olması bize devam eden subklinik inflamasyon olabileceğini düşündürdü.

Kütükçüler ve ark. (22), ilk atak ARA tanısı konulan 25 hastada (16 artrit+kardit, 4 artrit, 3 eritema marjinalum, 2 cilt altı nodüller) başvuruda (tedavi öncesi) (grup 1) ölçülen plazma IL-8 düzeylerini tedavi bitiminden 3 ay sonra (grup 2) çalışılana göre ve aynı zamanda, 15 kronik RKH hastası (grup 3), 15 streptokoksik farenjitli hasta (grup 4) ve 15 sağlıklı kontrol olgusuna (grup 5) göre yüksek bulmuşlar, IL-7 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlardır. IL-8 üretiminin inflamasyonlu eklem ve dokulardaki selüler infiltrasyon sonucu olduğunu ve IL-8 ile akut faz reaktanlarının yüksekliğinin korelasyonu nedeniyle IL-8'in ARA'nın aktif fazının özgün olmayan doğrulayıcısı olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmamızda da, artrit+kardit grubunda istatistiksel olarak önemli olmasa da başvuru sırasında ortalama IL-8 düzeyi en yüksek idi ve 10. günden sonra belirgin düşüş gösteriyordu.

Yeğin ve ark. (21), kardit grubundaki hastalarda başvuru anındaki IL-8 düzeylerini tedavinin 7. günü ve tedavi bitiminden 10 gün sonraya göre yüksek, artrit

grubundaki hastalarda ise benzer bulmuşlardır. Kardit grubundaki bu IL-8 yüksekliğini ARA'nın aktif döneminde lökosit kemotaksisinin artmasıyla açıklamışlardır. Ancak bu çalışmada, IL-8 düzeyleri 12 artritli hastanın yalnızca 2'sinde, 15 karditli hastanın da yalnızca 6'sında yüksek bulunmuştur. Üstelik bu çalışmada belirtilen yükseklik çalışma dışında erişkinlerden elde edilen normal sınırlara göre değerlendirilmiş olup, son derece tartışmaya açıktır. Çalışmamızda ise IL-8 düzeyleri yönünden çalışma grupları arasında ve çalışma grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Yine çalışma gruplarındaki hastalardaki IL-8 değerlerinde kore grubundaki 10. günde saptanan düşme dışında çalışma günleri arasında fark saptanmadı (Bkz Tablo 4.7). Ancak artrit+kardit grubunda istatistiksel olarak önemli olmasa da başvuru sırasında ortalama IL-8 düzeyi en yüksek idi ve 10. günden sonra belirgin düşüş gösteriyordu. Bu gruptaki hasta sayımızın daha fazla olması durumunda gözlenen bu farklılıkların daha belirgin hale gelebileceği düşünüldü.

Yeğin ve ark. (21), artritli ve karditli grup birleştirilerek oluşturulan tüm hasta grubunda başvurudaki plazma TNF- α ve IL-6 düzeylerini CRP ve ESR ile, ayrıca TNF- α düzeylerini IL-6 düzeyi ile pozitif, hastalık bulgularının oluşması ve hastaneye başvuru arasındaki süre ile negatif ilişki bulmuşlardır. Bu sonuçlardan dolayı, TNF- α 'nın, ARA'da multisistemik inflamatuvar yanıtın başlamasında ve romatizmal kalp hastalığı patogeneğinde rol oynayan ana sitokin olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda, kardit grubunda başvuruda, kore grubunda 5., 10., 15. günler, 8. haftada ve artrit+kardit grubunda 10., 15. günlerdeki TNF- α düzeyleri ile IL-6 düzeylerinin negatif, kardit grubunda başvurudaki TNF- α ile ESR düzeylerinin pozitif ve kore grubunda yalnızca 5. günde IL-6 ile CRP düzeylerinin pozitif korelasyonu saptandı. Bu bulgular bize ARA'da inflamatuvar yanıtın oluşmasında hem TNF- α 'nın hem de IL-6'nın proinflamatuvar etkiler gösterdiğini ancak dolaşımdaki TNF- α 'nın yarılanma ömrü daha kısa olduğu için dolaşımdan daha hızlı yok edildiği ve düzeylerinin hızlı düştüğü, belki de bu nedenle çalışma grubunda yüksek değerlerin saptanmadığı, IL-6'nın ise ARA'daki inflamasyonun daha güçlü bir belirteci olabileceğini düşündürdü.

Yeğin ve ark. (21), artritli ve karditli grup birleştirilerek oluşturulan tüm hasta grubunda plazma TNF- α , IL-6, CRP ve ESR değerlerini plazma IL-8 düzeyleri ile

ilişki bulmamışlardır. Çalışmamızda, kore ve artrit+kardit gruplarında, IL-8 ile TNF- α düzeylerinin pozitif korelasyonu vardı. Kütükçüler ve ark. (22), ilk atak ARA'lı hastalarda başvuru anındaki IL-8 düzeyini, ESR ve CRP ile pozitif ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda ise kore grubunda 2. günde IL-8 ile ESR düzeylerinin pozitif korelasyonu vardı.

ARA'nın patogeneğinde hücrel immün sistemin rolü bilinse de doku hasarına yol açtığı bilinen sitokinlerle ilgili çalışmalar az sayıdadır (17-22). ARA'da sitokinlerle ilgili *cutoff* değerlerinin araştırıldığı çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, ARA tanısında tüm hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki TNF- α düzeyi için *cutoff* değeri 23.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %84.8, özgüllüğü %79.6 olarak bulunmuştur. Başvuru anındaki IL-6 düzeyi için *cutoff* değeri 5.8 pg/ml alındığında duyarlılığı (%93.9) ve özgüllüğü (%94.4) oldukça yüksek bulunmuştur. Başvuru anındaki IL-8 düzeyi için ise *cutoff* değeri 47 pg/ml alındığında duyarlılığı oldukça düşük (%39.4), özgüllüğü ise %83.3 bulunmuştur. Bu sonuçlarla, duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek bulunan sitokin olan IL-6 hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında iyi bir gösterge olabileceği düşünülmüştür.

Kore ile kontrol grubu ayırımında başvurudaki TNF- α düzeyi için; *cutoff* değeri 10.8 pg/ml alındığında duyarlılığı son derece yüksek (%100), özgüllüğü ise %83.3 olarak bulunmuştur. IL-6 düzeyi için; *cutoff* değeri 5.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %94.4 olarak bulunmuştur. IL-8 düzeyi için; *cutoff* değeri 65.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %50, özgüllüğü %90.7 olarak bulunmuştur. Kore ile kontrol grubu ayırımında TNF- α 'nın duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü orta derecededir. IL-6'nın ise özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı orta derecededir.

Artrit+kardit ile kontrol grubu ayırımında TNF- α düzeyi için *cutoff* değeri 23.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %79.6 olarak bulunmuştur. IL-6 düzeyi için *cutoff* değeri 11.8 pg/ml alındığında duyarlılığı (%91.7) ve özgüllüğü (%100) oldukça yüksektir. IL-8 düzeyi için *cutoff* değeri 37.4 pg/ml alındığında duyarlılığı %75, özgüllüğü %61.1 olarak bulunmuştur. Bu nedenle çalışılan sitokinler içerisinde, özgüllük ve duyarlılığı en yüksek olan IL-6'nın artrit+kardit ile kontrol grubu ayırımında da en iyi gösterge olduğu düşünülmüştür.

Kardit ile kontrol grubu ayırımında TNF- α düzeyi için *cutoff* değeri 12.7 pg/ml alındığında duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %81.5 olarak bulunmuştur. IL-6 düzeyi için *cutoff* değeri 6.4 pg/ml alındığında duyarlılığı (%100) ve özgüllüğü (%96.3) son derece yüksek bulunmuştur. IL-8 düzeyi için *cutoff* değeri 23.5 pg/ml alındığında duyarlılığı (%46.2) ve özgüllüğü (%75.9) düşük bulunmuştur. Yine özgüllük ve duyarlılığı oldukça yüksek bulunan IL-6'nın, kardit ile kontrol grubu ayırımında iyi bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Adiponektin; antidiyabetik, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilen ancak fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamayan hormon benzeri proteindir (28-30).

Çalışmamızda; adiponektin düzeyleri kardit ve artrit+kardit gruplarında, tüm çalışma günlerinde kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0.001$). Kore grubunda 0. gün ve 8. haftadaki adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, 15. gündeki adiponektin düzeyleri ise kardit grubuna göre düşük idi, diğer günlerde fark yoktu. Görüldüğü üzere çalışma gruplarının birbirleri arasında ve kore ile kontrol grupları arasında adiponektin düzeyleri yönünden belirgin fark bulunmadı. Ayrıca kore ve artrit+kardit gruplarında, çalışma günleri arasında fark bulunmadı. Kardit grubunda başvurudaki adiponektin düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte ($p<0.001$), diğer günlere göre daha düşüktü ($p<0.05$), 2. günden itibaren yükselmeye başlıyor, 5. günden itibaren istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseliyor ve 8. hafta da dahil yüksek kalıyordu (Bkz. Tablo 4.4). Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda yapımının artmış, kullanımının ve kaybının azalmış olabileceği akla ilk gelen açıklamalardır. İnflamasyonun etkisinin daha net anlaşılabilmesi için çalışma protokolümüzde başvuruda, yani tedavi verilmeden önce ve akut dönemi izleyen 2., 5., 10., 15. günler ve 8. haftada hastanın daha stabil hale gelmiş olabileceği düşünülerek plazma adiponektin düzeyleri ölçülmüştür. Hastalarımızda TNF- α değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte kardit grubunda başlangıçtaki TNF- α değerlerinin iyileşme döneminden belirgin olarak yüksek olması, çalışma gruplarında başlangıçtaki ve diğer tüm çalışma günlerindeki IL-6 düzeyi yüksekliği, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artrit+kardit grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunan ancak iyileşme döneminde giderek düşen IL-8

düzeyleri ve aynı zamanda hastalardaki ESR, CRP, hsCRP düzeylerinin iyileşme döneminde düşmesi bu görüşümüzü desteklemektedir.

Adiponektin başlıca yağ dokusundan salınmasına rağmen vücut yağ doku kitlesinin arttığı obezite durumlarında adiponektin düzeyi azalmaktadır (37, 38). Ayrıca kilo verilmesi ile obez bireylerde adiponektin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (37). Bu nedenle adiponektinin yağ dokusundan salınımında negatif *feed-back* olduğu ileri sürülmektedir (38). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde yapılan araştırmalarda adiponektin düzeylerinin total ve visseral vücut yağ dokusu yüzdeleri ve vücut ağırlığı, VKİ, bel/kalça oranı, CKK, bel çevresi gibi parametrelerle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (31, 32). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında başvurudaki adiponektin düzeyleri ile VKİ, CKK, bel çevresi arasında ilişki saptanmadı. Çalışma ve kontrol grupları arasında VKİ, bel çevresi, cilt kıvrım kalınlığı açısından fark yoktu. İnflamasyonun etkisini daha iyi ayırt edebilmek için kontrol grubuna obez, fazla kilolu ve malnütrisyonlu çocuklar dahil edilmedi.

Tip 2 diyabeti ve metabolik sendromu olan hastalarda yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyi ile HDL-C düzeyinin pozitif, trigliserid düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (126). Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında başvurudaki adiponektin düzeyleri ile lipit parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

İnfeksiyon ve inflamatuvar durumlarda (yanık, sepsis, kritik yoğun bakım hastalarında, romatoid artrit, tüberküloz, febril nötropeni, travma ve cerrahi sonrası hastalarda) ise serum trigliserid ve VLDL-C düzeylerinin arttığı, serum kolesterol, LDL-C ve HDL-C düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (127-129). Bu değişikliklerden bazı sitokinlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir. TNF- α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ve plateletlerden salınan büyüme faktörü (*platelet derived growth factor*; PDGF), transforme edici büyüme faktörü (*transforming growth factor*; TGF) ve koloni stimüle edici faktörler gibi büyüme faktörlerinin lipit metabolizmasını modüle edici etkileri vardır (127). Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında serum total kolesterol, trigliserid ve LDL-C düzeyleri yönünden fark yoktu, HDL-C düzeyleri artrit+kardit ve kardit gruplarında, kontrol grubundaki değerlerden daha düşük, birbirleriyle ve kore grubuyla ise benzerdi. Bu bulgumuz

inflamatuvar hastalıklarda HDL-C'nin azaldığını desteklemektedir. Panamonta ve ark. da (130) ilk atak ARA saptanan 46 çocukta başvuruındaki HDL-C düzeylerini başvurudan 2-3 ay sonraya ve kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar ve HDL-C düzeylerini karditin ciddiyetiyle negatif ilişkili bulmuşlardır.

Plazma adiponektin konsantrasyonu yaşıml artmasıyla birlikte azalır (38). Çalışmamızda, çalışma ve kontrol gruplarında başvuruındaki adiponektin düzeyleri ile yaş arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni olguların çoğunluğunun dar bir yaş aralığında olması olabilir. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha düşük olarak saptanmaktadır (31, 32). Çalışmamızda çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından fark yoktu. Adiponektinin cinsiyetler arasında farklılık göstermesi, adiponektin sekresyonunun testosteronla inhibe olmasıyla açıklanmaktadır (113). Prepubertal dönemde ise plazma adiponektin düzeyinin cinse göre fark göstermediği bildirilmiştir (114). Çalışma grupları pre ve postpubertal olarak alt gruplara ayrıldığında, yeterli sayı olmadığı için bu alt gruplar arasında Tanner evreleri, FSH, LH, kız çocuklarda estradiol, erkek çocuklarda total testosteron düzeyleri açısından karşılaştırma yapılamadı. Ancak tüm çalışma grupları birleştirilmesi ile oluşan hasta grubunda ve kontrol grubunda bu değerler açısından pre ve postpubertal evredeki çocuklar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ayrıca adiponektin düzeyleri ile cinsiyet hormonları arasında pre ve postpubertal dönemlerde ilişki saptanmadı.

Adiponektin, esas olarak glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını artırır (37, 41). Çalışmamızda glukoz metabolizması ve insülin direnci parametreleri çalışılmadı ancak yaş, cinsiyet, vücut yağ dokusu parametreleri, puberte durumu ile adiponektin arasında herhangi bir ilişki gösterilemedi. Bu nedenle çalışmamızda bulduğumuz yüksek adiponektin düzeyinin inflamatuvar süreçle ilgili bir takım faktörler ile ilişkili olabileceğini düşündük.

İnsanda plazma adiponektin düzeylerinin 3-30 µg/ml olduğu bildirilmiştir (38, 39, 112). Bizim sağlıklı kontrol grubumuzda da daha önce bildirilen bu normal değerler ile oldukça yakın alt ve üst sınırlar (6.6-32 µg/ml) saptanmıştır. Kore ile kontrol grupları arasında adiponektin düzeyleri yönünden istatistiksel fark olmasa da koreli hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksekti. Artrit+kardit ve kardit gruplarında ise adiponektin düzeyleri tüm çalışma günlerinde kontrol grubundan

belirgin olarak daha yüksekti, 30 µg/ml'in üstündeki değerler vardı. En yüksek değerler kardit grubunda idi.

Literatür incelendiğinde; düşük dereceli kronik inflamatuvar durumlar olan obezite ve ilişkili hastalıklarda adiponektin düzeyleri ve *cutoff* değerlerinin çalışıldığı az sayıda çalışma varken (131-133), kronik inflamatuvar durumlarda ise adiponektin ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Ogawa ve ark. (131), 8-13 yaş arasındaki 100 obez çocukta serum adiponektin düzeylerini ölçmüşler. ROC analizini göre belirlenen serum adiponektin *cutoff* değeri 6.65 µg/ml'in (duyarlılık %63.9, özgüllük %66.7) altında olanlarda visseral yağ birikimi ve metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur. Sonuçta, obez çocuklarda adiponektin ölçümü ile metabolik sendromun erken yakalanıp önlem alınabileceği belirtilmiştir.

Ko ve ark. (132), 360 erkekte (41.3±9.2 yaş) adiponektin düzeylerini ölçmüşler (5.2±2.7 µg/ml) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapmışlardır. Seksen dört erkekte tanı konulmamış diyabet, 52 erkekte bozulmuş glukoz toleransı, 224 erkekte normal glukoz toleransı saptamışlar. ROC analizlerine göre belirlenen adiponektin *cutoff* değeri 5.7 µg/ml'in altında olanlarda diyabet tanısı konulabileceğini bildirmişlerdir. Santral obezitesi ve hipoadiponektinemisi olanlarda, bel çevresi normal ve yüksek adiponektin düzeyleri (>5.7 µg/ml) olanlarla karşılaştırıldığında 2.5 kat daha fazla diyabet gelişme riski olduğunu belirtmişlerdir.

Vitoratos ve ark. (133), gestasyonel diyabeti olan kadınlarda kontrol grubu ve doğum sonrası döneme göre adiponektin düzeylerini düşük bulmuşlardır. Adiponektin *cutoff* değeri 5.2 µg/ml alındığında, gestasyonel diyabetin %86.4 duyarlılık ve %59.1 özgüllükle dışlanabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki adiponektin düzeyi için *cutoff* değeri 16.1 µg/ml alındığında duyarlılığı %84.3, özgüllüğü %63 bulunmuştur. Görüldüğü üzere hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında adiponektinin duyarlılığı özgüllüğünden daha fazladır.

Kore ile kontrol grubu ayırımında adiponektin düzeyi için; *cutoff* değeri 16.1 µg/ml alındığında duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %63 olarak bulunmuştur. Artrit+kardit ile kontrol grubu ayırımında adiponektin düzeyi için *cutoff* değeri 15.5 µg/ml alındığında duyarlılığı oldukça yüksek (%91.7) ancak özgüllüğü düşüktür

(%59.3). Kardit ile kontrol grubu ayırımında adiponektin düzeyi için *cutoff* değeri 20.1 µg/ml alındığında duyarlılığı %69.2, özgüllüğü %83.3 bulunmuştur. Görüldüğü üzere adiponektin *cutoff* değerine göre gruplar ayrı ayrı incelendiğinde en yüksek duyarlılık artrit+kardit, en yüksek özgüllük kardit grubundadır.

Vücut yağ dokusunun arttığı obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar (tip 2 diyabet, koroner vasküler hastalıklar, metabolik sendrom, ateroskleroz, insülin direnci) düşük dereceli kronik inflamatuvar durumlar olup, adiponektin üretimi bu hastalıklarda, makrofaj infiltrasyonu ve TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı olarak inhibe edilir. Bu hastalarda CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler ile adiponektin düzeyi negatif korelasyon gösterir. Birçok çalışmada, adiponektinin proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmesi, antiinflamatuvar faktörleri indüklemesi, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltması sonucunda antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Obezite ve ilişkili hastalıklarda düşük serum adiponektin düzeyleri ile inflamasyon arasındaki ilişkinin mekanizması net olmasa da, birçok araştırmacı tarafından düşük adiponektin düzeylerinin inflamasyonu ilerlettiği ve süregelen bir inflamatuvar döngü yarattığı şeklinde ortak görüş birliği vardır (53).

Adiponektinin ADIPOR1 aracılığı ile TNF- α ve IFN- γ sentezini baskıladığı saptanmıştır (26). Deneysel olarak adiponektin eksikliği oluşturulmuş farelerin yağ dokularında TNF- α mRNA'nın ekspresyonu ve plazmada TNF- α düzeyleri daha yüksektir (27). Hayvan deneylerinde adiponektin ile işaretlenmiş makrofajlar intravenöz olarak verildiğinde TNF- α üretiminin inhibe olduğu gösterilmiştir (29). Bazı çalışmalar adiponektinin TNF- α aracılı adezyon molekülü ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (30). Bununla birlikte insanlarda plazma adiponektini ile TNF- α arasında ilişki olduğunu gösterir kanıt yoktur. Birçok çalışmada hipoadiponektinemi ile artmış IL-6 düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur (29). Adiponektinin ayrıca monosit apoptozisini indüklediği ve makrofajların fagositoz fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (30). Bu bilgilerden adiponektinin inflamasyon ve immün yanıtta baskılayıcı yani antiinflamatuvar rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da IL-6 ile adiponektin negatif ilişkili bulunmuş ve adiponektinin antiinflamatuvar etkili olduğu düşünülmüştür.

Tsuchihashi ve ark. (134) çekal ligasyon yaparak polimikrobiyal sepsis oluşturdukları farelerde plazma adiponektin düzeylerinin sepsis oluşturulduktan sonraki 3. ve 24. saatlerde bazal değerlere göre düşük, TNF- α ve endotoksin düzeylerinin ise aynı saatlerde yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada plazma adiponektin düzeyleri ile plazma endotoksin ve TNF- α düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda başvuru sırasındaki adiponektin ve sitokin düzeyleri ile akut faz reaktanlarının korelasyonları araştırıldığında sadece TNF- α düzeyi ile ESR arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer çalışma günlerinde akut faz reaktanları ile bazı korelasyonlar saptansa da sebat eden bir ilişkiye rastlanmadı. Adiponektinin kore ve kardit gruplarında 2. günde IL-6 ile negatif, IL-8 ile pozitif korelasyonları dışında bazı çalışma günlerinde sitokinlerle korelasyonu saptanmakla birlikte ilk 5 günde sitokinlerle korelasyonu saptanmadı.

Artan sayıdaki çalışmalarda adiponektinin antiinflamatuvar etkileri yerine proinflamatuvar etkileri bildirilmiştir (53). LPS varlığında yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin makrofajlardan proinflamatuvar bir molekül olan IL-8 translasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı adiponektin ayrıca monositlerden IL-6 sekresyonunu indüklemektedir. Bununla birlikte düşük molekül ağırlıklı adiponektin, LPS'ye yanıtta IL-6 üretimini azaltmakta ve IL-10 sentezini indüklemektedir. Bu bilgiler ışığında, farklı uzunluk ve globüler yapıdaki adiponektinin inflamasyon ve immün sistem üzerindeki tam rollerinin belirlenmesi gereklidir (30).

Literatürde kronik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda lokal ve/veya sistemik adiponektin düzeylerinin araştırıldığı az sayıda çalışma vardır (43-52, 135, 136). Ancak yaptığımız literatür araştırmasında akut romatizmal ateşte adiponektin düzeylerini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Takeshita ve ark.'nın (44) çalışmasında Kawasaki hastalığı olan hastalar, akut ateşli viral hastalığı (pnömoni, aseptik menenjit, kızamık, enterokolit, infeksiyöz mononükleoz) olanlar ve sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. Kawasaki hastalığı olanlarda, akut ateşli hastalığı olan bireyler ve sağlıklı bireylere göre CRP ve IL-6 düzeylerinin daha yüksek, serum adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Akut dönemdeki Kawasaki hastaları tedavi verildikten sonra iyileşme

döneminde tekrar değerlendirildiğinde serum adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla aynı düzeye geldiği ve yükseldiği saptanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, çalışmamızda kore ve artrit+kardit gruplarında çalışma günleri arasında istatistiksel fark yoktu ancak başvurudaki adiponektin değerleri diğer çalışma günlerine göre düşüktü. Kardit grubunda ise 0. gün adiponektin değerleri 2. gün dışındaki diğer günlere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Aynı zamanda kardit grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da başvurudaki TNF- α düzeyleri yüksek idi ve günler içinde adiponektinin tersine düşme gösteriyordu. IL- 6 düzeyleri ise tüm çalışma gruplarında başlangıçta yüksekti. Çalışmamızda akut dönemde iyileşme dönemine göre saptanan bu düşük adiponektin düzeyleri farklı inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıkları kapsamakla birlikte Takeshita ve ark.'nın (44) ve Tsuchihashi ve ark.'nın (134) çalışmalarıyla uyumlu idi.

Schaffler ve ark. (135), osteoartritli hastalarla karşılaştırıldığında, romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında artmış adiponektin düzeyleri ile birlikte inflamatuvar yanıtta artış bildirmişlerdir.

Romatoid artritte sinoviyadaki artmış adiponektin düzeyleri daha sonra başka araştırmacılar tarafından da doğrulanarak dolaşımında da incelenmiştir (45, 136). Senolt ve ark. (45), romatid artritli hastalarda osteoartritli hastalara göre sinoviyal sıvıdaki adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğunu; romatoid artritli hastalarda sağlıklı bireylere göre serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Romatoid artritli hastalarda sinoviyal sıvıda adiponektin düzeylerinin daha yüksek olmasının adiponektinin sinoviyal fibroblastlardan salınmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Romatoid artritli hastalarda sağlıklı bireylere göre serum adiponektin düzeyinin yüksek olmasını ise kollajen doku hastalıklarında adiponektinin yüksek molekül ağırlıklı formunun aktif olarak rol almasıyla açıklamışlardır. Aynı çalışmada, metabolik hastalıkların tersine, romatoid artritli hastaların serumlarında artmış adiponektin düzeyleri ve adiponektinin hsCRP ve CRP ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Artritli eklemlerde adiponektinin inflamatuvar etkiler mi, proinflamatuvar etkiler mi gösterdiği sorusu halen açık kalmıştır, hayvan deneyleri ile araştırmalara gereksinim vardır (53).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) nefritinin alevlenme döneminde, idrar ve plazma adiponektin düzeylerinin sağlıklı bireylere ve renal tutulumu olmayan SLE'li hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Plazma adiponektin düzeyleri renal tutulumu olan SLE'li hastalarda alevlenme olmaksızın yüksek, idrar adiponektini ise aktif nefritte yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada, renal alevlenmesi olan hastaların idrar adiponektin düzeylerinin plazma adiponektin düzeyleri, proteinüri şiddeti, serum kreatinin düzeyi ile korele bulunması ve tedaviden sonra plazma adiponektin düzeyinde değişiklik olmadığı halde idrar adiponektin düzeylerinin azalması nedeniyle idrar adiponektininin SLE nefritinin alevlenmesinin belirteci olabileceği ve adiponektinin renal inflamasyonu modüle ettiği ileri sürülmüştür. Plazma adiponektin düzeylerinin artışının, ESR ile ilişkisinin olmaması, CRP ile negatif korelasyon göstermesi, renal tutulumu olmayan SLE'de yüksek bulunmaması nedeniyle sistemik inflamasyona yanıt sonucu yükselmediği, böbrek ve yağ dokusu arasındaki bağlantı sonucu yükseldiği düşünülmüştür. İdrar adiponektin yüksekliği ise glomerüler kapiller kaçağa bağlanmıştır (46). Bir başka çalışmada, SLE'de yüksek serum adiponektin düzeyleri, adiponektin üretiminin majör inhibitörlerinden biri olarak ele alınan aynı andaki TNF- α düzeyi yüksekliklerine ve insülin direncine rağmen gözlemlenmiştir (137).

Sistemik ve mezenterik yağ dokusu inflamasyonunun görüldüğü Crohn hastalığında adiponektin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Kolon epitel hücrelerinde adiponektin, kemokin üretimini indükleyerek proinflamatuvar etkiler gösterir (48). Hem santral obezite hem de Crohn hastalığı inflamatuvar yanıtın primer nedenleri farklı olmasına rağmen visseral adipoz dokunun inflamasyonu ile beraberdir. Ancak adiponektin üretiminin Crohn hastalığında yüksek, visseral obezitede ise düşük olması, otoimmün/kronik inflamatuvar hastalıklarda adiponektinin inflamasyondaki rolünün araştırılmasının yararlı olabileceğini düşündürmüştür (53).

Kimyasal kolit oluşturulmuş adiponektin eksikliği olan fare modelinde yapılan bir çalışmada adiponektin eksikliği olan farelerin kimyasal kolitten korunduğu, bu farelere adiponektin verilmesi ile kolitin alevlendiği gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada adiponektinin kolon dokusundan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırdığı ve kolitte koruyucu rol oynayan fibroblast büyüme faktörü ve

heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörünün biyoaktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (47).

Yüksek adiponektin düzeylerinin saptandığı tip 1 diyabette, adiponektinin sistemik inflamatuvar belirteçler olan CRP ve IL-6 düzeyleri ile korele olduğu ancak insülin tedavi süresi veya VKİ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (49). Dahası mikrovasküler hastalığı olan (nefropati ve retinopati) tip 1 diyabet hastaları mikrovasküler hastalığı olmayan tip 1 diyabet hastalarıyla kıyaslandığında daha yüksek adiponektin düzeylerine sahiptirler (138), bu da vasküler duvardaki adiponektinin koruyucu faktör rolüyle çalışmakta olan bir bulgu gibi görünmektedir.

Ovalbüminle havayolu duyarlılaştırılması yapılan ve deneysel olarak astım oluşturulan bir fare modelinde serum adiponektin düzeylerinin azaldığı, bu farelere adiponektin verildiğinde ise allerjik havayolu inflamasyonunun ve havayolu hiperreaktivitesinin azaldığı ve adiponektinin hücrel infiltrasyonu ve sitokin düzeylerini azaltarak koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır (43). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise, atopik annelerden doğan ve kord kanında yüksek adiponektin saptanan çocuklar ile düşük adiponektin saptananlar karşılaştırılmış, yüksek adiponektin düzeyi olan çocukların astım için yüksek riskli grupta olduğu bildirilmiştir (50).

Kistik fibrozisli hastalarda artmış visseral adipoz doku, yüksek CRP düzeyleri ve insülin direnci olmasına rağmen yaş, cinsiyet ve VKİ eşleştirmeli kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış adiponektin düzeyleri bildirilmiştir (51). Kistik fibrozisli hastalarda rapor edilen ikinci bir çalışmada ise insülin direncine, glukoz intoleransına ve subklinik kronik inflamasyona rağmen sistemik adiponektin düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir (52).

Görüldüğü gibi adiponektinin kronik inflamatuvar hastalıklarda proinflamatuvar (45, 46, 48-51, 138) ya da antiinflamatuvar (43, 44, 140) etki gösterdiğine ilişkin çelişkili sonuçlar elde edilen çalışmalar vardır.

Bir çalışmada; miyokardiyal inflamasyon, hipertrofi ve fibrozisin eşlik ettiği konjestif kalp yetersizliğinde (KKY) adiponektin düzeyleri yüksek bulunmuş ve iskemik KKY'de yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Adiponektin ile pro-BNP pozitif, VKİ ile negatif ilişkili bulunmuştur. Yüksek adiponektin düzeyi, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (*left ventricular ejection fraction*; LVEF), *Newyork*

Heart Association (NYHA) fonksiyonel kapasite derecesi III-IV, ileri yaş ve düşük VKİ, KKY'de mortalitenin belirteçleri olarak bildirilmiştir. İskemik hastalardaki yüksek adiponektin düzeyleri, adiponektinin anjiyogenik büyüme faktörlerini (fibroblast büyüme faktörü gibi) inhibe etmesine bağlanmıştır (139). Çalışmamızda, kardit grubunda 3, artrit+kardit grubunda 1 hastada kalp yetersizliği olması nedeniyle kalp yetersizliğinde adiponektin ile ilgili istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Lee ve ark.(140), kollajen ile indüklenen artrit oluşturdukları farelerde yaptıkları bir çalışmada, artritli bölgeye adiponektin enjeksiyonu yaptıklarında, adiponektin enjeksiyonu yapılmayan artritli bölgeye göre sinoviyal alanda inflamasyon ve kemik destrüksiyonunu azalmış, aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β ve MMP-3 ekspresyonunu azalmış, IL-6 ekspresyonunu ise artmış olarak bulmuşlar ve adiponektinin eklem destrüksiyonundan koruyucu ve antiinflamatuvar etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada romatoid artritli hastalardan elde edilen TNF- α , IL-1 β ile uyarılmış sinoviyal fibroblast (RASf) kültürüne adiponektin tedavisi uygulandığında TNF- α , IL-1 β ve MMP-3 ekspresyonunu azalmış, IL-6 ekspresyonunu artmış olarak bulmuşlardır. Adiponektinin hangi mekanizmalarla TNF- α ve IL-1 β 'yı düşürdüğü açık olmasa da, önceki çalışmalarda adiponektinin NF- κ B ve cAMP kinazı inaktive ederek TNF- α üretimini azalttığı bildirilmiştir (26). Yine romatoid artritli hastalara anti-TNF tedavi verildiğinde sistemik inflamasyonun azaldığı ve adiponektin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (141). Çalışmamızda da çalışma gruplarındaki hastalardaki yüksek plazma adiponektin ve düşük serum TNF- α düzeyleri, özellikle kardit grubundaki hastalarda belirgin olan 2. günden itibaren artan plazma adiponektin ve azalan serum TNF- α düzeyleri bize adiponektinin TNF- α üzerine antagonistik etkileri olduğunu düşündürdü.

Proinflamatuvar sitokin olarak bilinen IL-6, Lee ve ark.'nın (140) çalışmasında adiponektin enjeksiyonu sonrasında artrit ciddiyeti azalmasına rağmen artmış olarak rapor edilmiştir. Aynı zamanda IL-1 β ile uyarılmış RASf kültürlerine adiponektin tedavisi uygulandığında sinoviyal proliferasyonda azalmaya rağmen IL-6 artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada adiponektin ve IL-6'nın antiinflamatuvar olduğu düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda adiponektinin insan makrofajlarında IL-6 üretimini NF- κ B sinyalinin baskılayarak inhibe ettiği ve yine adipozitlerde IL-6

üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (42). Bazı çalışmalarda tersine, adiponektinin osteoblastlarda ve insan plasentasında p38 mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (*p38 mitogen-activated protein kinase*; MAPK) ve *c-jun N-terminal kinase* (JNK) yollarını aktive ederek IL-6 üretimini arttırdığı da bildirilmiştir (142). O zaman adiponektinin immünumodülatör etkisi inflamatuvar olaydaki hücre tipi ve sinyal yollarına göre değişmektedir. Ehling ve ark. (143), uyarılmamış RASF kültürlerinde adiponektinin p38 MAPK yolunu aktive ederek IL-6 ve MMP-1'i arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda çalışma gruplarındaki hastalardaki plazma adiponektin ve serum IL-6 düzeylerinin yüksekliği romatoid artrit ile ilgili yapılmış deneysel çalışmalar olan Lee ve ark.'nın (140) ve Ehling ve ark.'nın (143) çalışmalarıyla aynı doğrudadır. Ancak çalışmamızda başlangıçtaki ve diğer günlerdeki IL-6 yüksekliği ARA'da devam eden subklinik inflamasyonu düşündürmüş ve artan proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak antiinflamatuvar etkili olduğunu düşündüğümüz adiponektin artmış ve 8. haftaya kadar hep yüksek kalmıştır.

Kitahara ve ark. (144), RASF kültürlerine adiponektin ile tedavi uyguladıklarında IL-8 üretiminin ve kemotaksisin arttığını bildirmişlerdir. Abke ve ark. (145), tip 1 diyabetli hastalarda adiponektin düzeyinin yüksek olduğunu ve aynı zamanda yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin monositlerde IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (*monocyte chemotactic protein-1*; MCP-1) ve IL-8 üretimini arttırdığını bildirmişlerdir. Song ve ark. (146), invitro bir çalışmada, periferik kan mononükleer hücre, mikrovasküler endotel hücre ve insan glomerüler mezangiyal hücre kültürlerine rekombinant yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin ile tedavi uyguladıklarında insan glomerüler mezangiyal hücreleri hariç diğer kültürlerde MCP-1 ve IL-8 gibi kemokinlerin arttığını, düşük moleküler ağırlıklı adiponektin verildiğinde ise kemokin üretiminde artış gözlemediklerini bildirmişlerdir. Bu nedenle adiponektinin farklı moleküler ağırlıklarının immünojenik reaksiyonlar/kemokinler üzerine farklı etkileri olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da, artrit+kardit grubunda istatistiksel olarak önemli olmasa da başvuru sırasında ortalama IL-8 düzeyi en yüksek idi ve 10. günden sonra belirgin düşüş gösteriyordu. Ayrıca adiponektin ile IL-8'in pozitif ilişkisi saptandı.

Adiponektinin otoimmün/kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolü, regülasyonu ve metabolik faktörlerle ilişkisi açık değildir. Tip 2 diyabet, koroner vasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalık durumlarında ise TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, endotelial retikulum stresi ve adipozit hipertrofinin, adipozitlerden adiponektin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (30). Aynı zamanda, artmış adipozit apoptozisi ve pozitif enerji balansını gibi olası faktörlerin adiponektin üretimini metabolik hastalıklar süresince etkilediği düşünülmektedir (53). Bahsedilen bu çok çeşitli faktörlerin kombinasyonu metabolik hastalıklara özgü düşük dereceli kronik inflamasyonu sürekli kılan bir yatkınlık yaratarak adiponektin düşüklüğüne götürür (53). Metabolik hastalıklarda, adiponektin düzeyleri, CRP ve IL-6 gibi inflamasyon ve aynı zamanda insülin direnci belirteçleriyle ters orantılı olarak ilişkilidir. Tersine; tip 1 diyabet, romatoid artrit, SLE, inflamatuvar barsak hastalığı ve kistik fibrozis gibi otoimmün/kronik inflamatuvar durumlar süresince muhtemelen negatif enerji balansına yatkınlığı içeren bilinmeyen bir faktörler dizisi, ya lokal ya da sistemik adiponektin yüksekliğine götürür(53). Behre ve ark.(147); inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi katabolik durumlara ikincil yanıt olarak adiponektinin, adipoz doku kaybını sınırlamak ve enerji kaybını azaltmak için artış gösterdiği hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu yüksek adiponektin düzeyleri inflamasyon belirteçleriyle negatif yerine pozitif ilişkilidir. Adiponektin ve insülin direnci arasındaki bağlantı, otoimmün/kronik inflamatuvar hastalıklarda henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Dahası bu yüksek adiponektin değerlerinin proinflamatuvar mı, antiinflamatuvar olarak mı etki ettiği konusu da açıklanamamıştır (53).

Özetle çalışmamızda; hasta ve kontrol grubunda başvuru anında saptanan plazma adiponektin düzeyleri ile sitokinler, akut faz reaktanları, lipidler ve cinsiyet hormonları arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışma gruplarından artrit+kardit ve kardit gruplarındaki plazma adiponektin düzeyleri, tüm çalışma günlerinde kontrol grubuna göre yüksek iken, kore ile kontrol grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Kardit grubunda başvuruda adiponektin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve sonraki günlerde daha da yüksek seyretmiştir; artrit+kardit grubunda günler arası istatistiksel fark saptanmasa da 2. günden itibaren adiponektin değerleri başvurudakine göre daha yüksek bulunmuştur. Artrit+kardit ve kardit

gruplarında adiponektin düzeylerinin başvuruda diğer günlere göre düşük olması ve daha sonra yükselmesi, adiponektinin literatürde diğer inflamatuvar durumlar için bildirildiği gibi karditte de antiinflamatuvar olarak rol alabileceğini düşündürmüştür. Adiponektinin molekül ağırlığına göre inflamasyon üzerindeki etkileri değişir. Düşük molekül ağırlıklı adiponektin antiinflamatuvar özellik gösterirken, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin proinflamatuvar olabileceği ileri sürülmüştür (30, 53). Biz inflamatuvar bir hastalık olan ARA'da adiponektin ve IL-6 düzeylerini artmış, TNF- α düzeylerini azalmış, IL-8 düzeylerini ise değişmemiş olarak saptadık. Aynı zamanda kardit grubunda belirgin olmak üzere adiponektin düzeylerini iyileşme döneminde akut döneme göre daha yüksek, TNF- α düzeylerini ise daha düşük bulduk.

Sonuç olarak; tedavi sürecinde artan adiponektinin proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın üretimini azaltarak ARA'da antiinflamatuvar etkili olduğu düşünüldü. Ayrıca adiponektinin ARA tanısında kullanımı açısından duyarlılığının orta derecede, özgüllüğünün düşük olması nedeniyle güvenilir bir gösterge olamayacağı, IL-6'nın ise özellikle artrit ile birlikte ya da tek başına kardit ile başvuran hastalarda duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek sitokin olması nedeniyle tanıda güvenilir bir gösterge olabileceği sonucuna varıldı. Ancak inflamasyon ve otoimmünitede adiponektinin rolü halen açıklığa kavuşmamıştır. Farklı moleküler ağırlıktaki adiponektinin ve aynı zamanda adiponektin reseptörlerinin çalışıldığı daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Temmuz 2007-Temmuz 2009 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'nda muayene edilen, ilk atak ve/veya reaktivasyon gösteren 8'i kore, 12'si artrit+kardit, 13'ü kardit olmak üzere ARA tanısı konulan 33 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak 54 sağlıklı çocuk alındı. Başvuruda ve 0., 2., 5., 10., 15. günler, 8. haftada plazma adiponektin düzeyini, hsCRP ve diğer akut faz reaktanlarının düzeylerini, ayrıca TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerini çalışmak suretiyle adiponektinin tanıda yardımcı olup olamayacağını ve patogenezdaki rolünü araştırdığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1. Çalışma ve kontrol grupları arasında serum trigliserid, total kolesterol, LDL-C düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmazken ($p>0.05$), HDL-C düzeyi artrit+kardit ve kardit gruplarında, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.001$).
2. Kardit grubundaki hastalardaki adiponektin değerleri, kore grubundaki hastalardan 15. günde daha yüksek ($p<0.05$), diğer günlerde istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).
3. Kore grubundaki adiponektin değerleri kontrol grubundan 0. gün ve 8. haftada daha yüksek ($p<0.05$), 2., 5., 10., 15. günlerde istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).
4. Artrit+kardit grubundaki (8. haftada $p<0.05$, diğer günler için $p<0.001$) ve kardit grubundaki hastalardaki adiponektin değerleri tüm günlerde kontrol grubundan daha yüksek idi ($p<0.001$).
5. Kardit grubunda çalışma günleri arasında adiponektin değerleri yönünden; 0. ve 2. günler arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken ($p>0.05$), 5., 10., 15. günlerde ve 8. haftada 0. günden daha yüksek idi (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$).
6. Kore ve artrit+kardit grubundaki hastalardaki TNF- α değerleri tüm çalışma günlerinde ($p<0.001$), yine kardit grubundaki hastalardaki TNF- α değerleri de tüm günlerde (0. gün için $p<0.01$, 2. gün için $p<0.05$, diğer çalışma günleri için $p<0.001$) kontrol grubundakinden daha düşük idi.

7. TNF- α değerleri; kardit grubunda 8. haftada 0. günden ($p<0.05$), 15. günde 2. ve 5. günlerden daha düşük ($p<0.05$) iken diğer günler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
8. Tüm çalışma günlerinde, kore, artrit+kardit ve kardit gruplarındaki hastalardaki IL-6 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek idi ($p<0.001$).
9. IL-8 değerleri yönünden çalışma ve kontrol grupları arasında tüm günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
10. IL-8 değerleri kore grubunda 10. günde 0., 2., 5. ve 15. günlerden daha düşük idi ($p<0.05$).
11. Kore grubunda adiponektin, IL-6 ile 2. ve 10. günlerde negatif ($p<0.01$, $p<0.05$), TNF- α , IL-8 ile tüm çalışma günlerinde pozitif (10. günde $p<0.01$, diğer günlerde $p<0.05$), IL-6 ile 5., 10., 15. günlerde ve 8. haftada negatif ($p<0.05$), IL-6, CRP ile 5. günde pozitif ($p<0.05$), IL-8, ESR ile 2. günde pozitif korelasyon ($p<0.05$) göstermekteydi.
12. Artrit+kardit grubunda adiponektin, TNF- α ile 10. günde pozitif ($p<0.05$), TNF- α , IL-8 ile 2. günde, BK sayısı ile 15. günde pozitif ($p<0.05$), IL-6 ile 10. ve 15. günlerde negatif ($p<0.01$, $p<0.05$), IL-6, IL-8 ile 5. gün ve 8. haftada negatif korelasyon ($p<0.05$) göstermekteydi.
13. Kardit grubunda adiponektin, TNF- α ile 15. günde, BK sayısı ile 2. günde pozitif (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$), IL-6 ile 10. günde negatif ($p<0.05$), IL-8 ile 2., 10., 15. günlerde pozitif (15. günde $p<0.01$, diğer günlerde $p<0.05$), TNF- α , IL-6 ile 15. gün dışındaki çalışma günlerinde negatif ($p<0.01$), ESR ile 0. günde pozitif ($p<0.05$), IL-8 ile 15. gün ve 8. haftada pozitif ($p<0.01$), IL-6, CRP ile 15. günde pozitif ($p<0.01$) ve BK sayısı ile 8. haftada negatif ($p<0.05$), IL-8, BK sayısı ile 5. günde pozitif ($p<0.05$) korelasyon göstermekteydi.
14. Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki adiponektin düzeyi için *cutoff* değeri 16.1 $\mu\text{g/ml}$ alındığında duyarlılığı %84.3 bulunmuştur.
15. Herbir grup ayrı ayrı incelendiğinde ise adiponektin düzeyi için; kore ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 16.1 $\mu\text{g/ml}$ alındığında duyarlılığı %87.5, özgülüğü %63, artrit+kardit ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 15.5 $\mu\text{g/ml}$ alındığında duyarlılığı %91.7, özgülüğü %59.3, kardit ile kontrol

- grubu ayırımı için *cutoff* değeri 20.1 µg/ml alındığında duyarlılığı %69.2, özgüllüğü %83.3 olarak bulunmuştur.
16. Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki TNF- α düzeyi için *cutoff* değeri 23.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %84.8, özgüllüğü %79.6 olarak bulunmuştur.
17. Herbir grup ayrı incelendiğinde ise TNF- α düzeyi için; kore ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 10.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %83.3, artrit+kardit ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 23.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %79.6, kardit ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 12.7 pg/ml alındığında duyarlılığı %76.9, özgüllüğü %81.5 olarak bulunmuştur.
18. Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki IL-6 düzeyi için *cutoff* değeri 5.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %93.9, özgüllüğü %94.4 olarak bulunmuştur.
19. Herbir grup ayrı ayrı incelendiğinde ise IL-6 düzeyi için; kore ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 5.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %94.4, artrit+kardit ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 11.8 pg/ml alındığında duyarlılığı %91.7, özgüllüğü %100, kardit ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 6.4 pg/ml alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %96.3 olarak bulunmuştur.
20. Hasta gruplarının tümü birleştirilerek, ARA tanısında hasta grubunun kontrol grubundan ayırımında başvuru anındaki IL-8 düzeyi için *cutoff* değeri 47 pg/ml alındığında duyarlılığı %39.4, özgüllüğü %83.3 olarak bulunmuştur.
21. Herbir grup ayrı ayrı incelendiğinde ise IL-8 düzeyi için; kore ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 65.6 pg/ml alındığında duyarlılığı %50, özgüllüğü %90.7, artrit+kardit ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 37.4 pg/ml alındığında duyarlılığı %75, özgüllüğü %61.1, kardit ile kontrol grubu ayırımı için *cutoff* değeri 23.5 pg/ml alındığında duyarlılığı %46.2, özgüllüğü %75.9 olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ , Rigby ML, Shinebourne EA. Paediatric Cardiology ,2002 ,Vol.2, 1713-31.
2. Pediatric Cardiology, Park M. ,Acute Rheumatic fever, 4th Edition, 2002, Chapter 20,304-10.
3. Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Moss and Adams' Heart Disease in infants, children and adolescents. Allen HD, Shaddy RE, Feltes TF, Driscoll DJ (eds). 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 1256-80.
4. Bernstein D. Acquired heart disease In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007: 1565-72.
5. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. BMJ 2006; 333: 1153-6.
6. 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: 1691-24.
7. Writing group of the 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.
8. Ferreri P. Proceedings of the Jones criteria workshop. Circulation 2002; 106: 2521-3.
9. WHO. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October-1 November 2001. Geneva: World Health Organization, 2004.
10. Carapetis JR, Mc Donald M, Wilson N. Acute rheumatic fever. Lancet 2005; 366: 155-66.

11. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. *Int J Cardiol* 2007; 119: 54-8.
12. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva ANP. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of rheumatic fever. *Cardiol Young* 2005; 15: 583-8.
13. Chehab G. Subclinical carditis during an initial attack of acute rheumatic fever: contribution of colored Doppler echocardiography and therapeutic advantages. *J Med Liban*. 2001 Nov-Dec;49(6):311-5.
14. Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, Kula S. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *International journal of Cardiology* 2006:91-8.
15. Guilherme L, Kalil J. Role of autoimmunity in Rheumatic fever. *Future Rheumatol* 2008; 3(2): 161-7
16. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470-511.
17. Zedan MM, el-Shennawy FA, Abou-Bakr HM, al-Basousy AM. Interleukin-2 in relation to T cell subpopulations in Rheumatic heart disease. *Arch Dis Child* 1992;67(11):1373-5.
18. Miller LC, Gray ED, Mansour M, Abdin ZH, Kamel R, Zaher S, Regelman WE. Cytokines and immunoglobulin in rheumatic heart disease: production by blood and tonsillar mononuclear cells. *J Rheumatol* 1989;16; 1436-42.
19. Morris K, Mohan C, Wahi PL, Anand IS, Ganguly NK. Enhancement of IL-1, IL-2 production and IL-2 receptor generation in patients with acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease; a prospective study. *Clin Exp Immunol* 1993;91; 429-36.
20. Narin N, Kütükçüler N, Özyürek R, Bakiler AR, Parlar A, Arcasoy M. Lymphocyte subsets and plasma IL-1 alpha, IL-2, and TNF-alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77; 172-6.

21. Yegin O, Coskun M, Ertug H. Cytokines in acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr* 1997;156; 25-9.
22. Kütükçüler N, Narin N. Plasma interleukin-7 (IL-7) and IL-8 concentrations in acute Rheumatic fever and chronic Rheumatic heart disease. *Scand J Rheumatol* 1995;24(6):383-5.
23. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 966: 290-303.
24. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271 (18): 10697-703.
25. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270 (45): 26746-49
26. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–301.
27. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–6.
28. Matsuwa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements* 2005;6: 7-14.
29. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol and Pharmacol* 2006; 57: 505-28.
30. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunol* 2006; 6: 772-83.
31. Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A, Satar N. Adiponectin predicts insulin resistance but not endothelial function in young, healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4615-21

32. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5677-83
33. Ryo M, Nakamura T, Kihara S. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-81.
34. Matsushita K, Tamakoshi K, Yatsuya H. Further inflammatory information on metabolic syndrome by adiponectin evaluation. *Internat J Cardiol* 2007;1-6.
35. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-5.
36. Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(3): 339-44.
37. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941–6
38. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 257: 79-83
39. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta* 2007; 380: 24-30.
40. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 323: 630-5.

41. Maeda N, Shimomura I, Kishida K. Diet induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8: 731-7
42. Neumeier M et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukocyte Biol* 2006; 79: 803–8.
43. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118 (2): 389-95.
44. Takeshita S, Takabayashi H, Yoshida N. Circulating adiponectin levels in Kawasaki Disease. *Clinical Observations* 2006; 1312-4.
45. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006; 35 (5-6): 247-52.
46. Rovin BH, Song H, Hebert LA, Nadasdy T, Nadasdy G, Birmingham DJ, Yung Yu C, Nagaraja HN. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney Int*. 2005; 68 (4): 1825-33.
47. Fayad R, Pini M, Sennello JA, Cabay RJ, Chan L, Xu A, Fantuzzi G. Adiponectin deficiency protects mice from chemically induced colonic inflammation. *Gastroenterology*. 2007; 132 (2): 601-14.
48. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, Kihara S, Okamoto Y, Funahashi T. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:789-96 .
49. Heliovaara MK, Teppo AM, Karonen SL, Tuominen JA , Ebeling P. Improved glycaemia in type 1 diabetes results in decreased levels of soluble adhesion molecules with no change in serum adiponectin or most acute phase proteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:295-300.
50. Rothenbacher D, Weyermann M, Fantuzzi G, Brenner H. Adipokines in cord blood and risk of wheezing disorders within the first two years of life. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1143-9.

51. Moriconi N, Kraenzlin M, Muller B, Keller U, Nusbaumer CP, Stohr S. Body com position and adiponectin serum concentrations in adult patients with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91 :1586-90.
52. Hammana I, Malet A, Costa M, Brochiero E, Berthiaume Y, Potvin S. Normal adiponectin levels despite abnormal glucose tolerance (or diabetes) and inflammation in adult patients with cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2007;33:213-9.
53. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:326-30.
54. Carapetis JR, Ster AC, Mulholland E. The global burden of group A streptococcal diseases . *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685-694.
55. Ozer S, Hallioglu O, Ozkutlu S, Çeliker A, Alehan D, Karagöz T. Childhood acute rheumatic fever in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47:120-4.
56. Dallar Y, Şıklar Z, Tanyer G, Ünsal R. Çocukluk çağında akut romatizmal ateş olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi, *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37: 81-4.
57. Olguntürk R, Aydın GB, Tunaoglu FS, Akalın N. Rheumatic heart disease prevalence among school children in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 201-6.
58. Lee GM, Wessels MR. Changing Epidemiology of acute rheumatic fever in the United states, *CID* 2006;42;448-50
59. Canter B, Olguntürk R, Tunaoglu S. Rheumatic fever in children under 5 years old. *Pediatrics* 2004; 114: 329-30.
60. Wang C, Liu C, Li Y, Liu M. Adult onset acute rheumatic fever. Possible resurgence in southern Taiwan. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 146-59.
61. Bisno AL. Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: Rheumatic fever and glomerulonephritis. In: Mandell GL, Bennett JE (eds). *Principles and*

- Practice of Infectious Disease (5th ed) Vol 2. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2117-26.
62. Kula S, Saygılı A, Tunaoglu S, Olguntürk S. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and acute rheumatic fever in the same patient: a case report and review of the literature. *Anadolu Kardiyol Dergisi* 2003; 3: 272-4.
 63. Gardiner DL, Sriprakash KS. Molecular epidemiology of impetiginous group A streptococcal infections in aboriginal communities of northern Australia. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1448–52.
 64. Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect* 2000; 124:239–44.
 65. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Genetics and Pathogenesis. *Scandinavian Journal of Immunology* 2007; 66: 199–207.
 66. Ozkan M, Carin M, Sonmez G, Senocak M, Ozdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. *Circulation* 1993;87:1974–8.
 67. Haydardedeoglu FE, Tutkak H, Kose K, Duzgun N. Genetic susceptibility to rheumatic heart disease and streptococcal pharyngitis: association with HLA-DR alleles. *Tissue Antigens* 2006;68:293–6.
 68. Olmez U, Turgay M, Ozenirler S et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993;22:49–52.
 69. Guedez Y, Kotby A, El-Demellawy M. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. *Circulation* 1999; 99: 2784-90.
 70. Visentainer JE, Pereira FC, Dalalio MM, Tsuneto LT, Donadio PR, Moliterno RA. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population. *J Rheumatol* 2000;27(6):1518–20.

71. Zabriskie JB, Lavenchy D, Willians RC Jr. Rheumatic fever associated B cell alloantigen as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985;28:1047–51.
72. Aksu G, Bayram N, Ulger Z. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF- β 1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun* 2005; 25: 141-9.
73. Berdeli A, Celik HA, Özyürek R, Aydın HH. Involvement of immunoglobulin Fc γ RIIA and Fc γ RIIIB gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clin Biochem* 2004; 37: 925-9.
74. Berdeli A, Çelik HA, Özyürek R, Doğrusöz B, Aydın HH. TRL-2 gene Arg 753Gln polymorphism is strongly associated with acute rheumatic fever in children. *J Mol Med* 2005; 83: 535-42.
75. Messias Reason IJ, Schafranski MD, Jensenius JC, Steffensen R. The association between mannose-binding lectin gene polymorphism and rheumatic heart disease. *Hum Immunol* 2006;67:991–8.
76. Ramasawmy R, Fae KC, Spina G. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor α with clinical outcomes of rheumatic fever. *Mol Immunol* 2007;44:1873–8.
77. Fae KC, Oshiro SE, Toubert A, Charron D, Kalil J, Guilherme L. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue proteins leads to heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun* 2005; 24: 101-9.
78. Guilherme L, Cyry P, Demarchi LM. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol* 2004; 165: 1583-91.
79. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134:56-64
80. Gulizia JM, Cunningham MW, McManus BM. Immunoreactivity of antistreptococcal monoclonal antibodies to human heart valves. Evidence for multiple cross-reactive epitopes. *Am J Pathol* 1991;138: 285-301.

81. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PM, Assis RV, Pedra F. Human heart- infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation* 1995; 92: 415-20.
82. Fischetti VA. Streptococcal M protein. *Sci Am* 1991;264; 58-65.
83. Qinn A, Kosanke S, Fichetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Introduction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal M protein. *Infect Immun* 2001 Jun;69(6):4072-8.
84. Guilherme L, Fae KC, Kalil SEO, Kalil J. Molecular pathogenesis of Rheumatic fever and Rheumatic heart disease. *Expert reviews in Molecular Medicine* 2005;7(28):1-15.
85. Kaplan MH, Suchy ML. Immunological relation of streptococcal and tissue antigens II. Cross-reactions antisera to mammalian heart tissue with cell wall constituent of certain strains of group A streptococci. *J Exp Med* 1964;119:643–50.
86. Kaplan MH, Svec KH. Immunologic relation of streptococcal antibody cross-reactive with heart tissue: association with streptococcal infection, rheumatic fever and glomerulonephritis. *J Exp Med* 1964;19:51–66.
87. Zabriskie JB, Freimer EH. An immunologic relationship between group A streptococcus and mammalian muscle. *J Exp Med* 1966;124:661–8.
88. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *Jama* 1994;272: 1788-91.
89. Goldstein I, Rebeyrotte P, Parlebas J, Halpern B. Isolation from heart valves of glycopeptides which share immunological properties with *Streptococcus haemolyticus* group A polysaccharides. *Nature* 1968;219:866–8.
90. Roberts S, Kosanke S, Dunn TS, Jankelow D, Duran CMG, Cunningham MW. Pathogenic mechanism in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis* 2001;183:507–11.

91. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: the T cell response leading to autoimmune aggression in the heart. *Autoimmunity Reviews* 2002; 1:261-6.
92. Guilherme L, Cunha-Neto E, Tanaka AC, Dulphy N, Toubert A, Kalil J. Heart directed autoimmunity: the case of rheumatic fever. *J Autoimmun* 2001;16:363-7.
93. Raizada V, Williams RC Jr, Chopra P et al. Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cells antibodies. *Am J Med* 1983;74:90-6.
94. Fraser WJ, Haffjee Z, Jankelow D, Wade A, Cooper K. Rheumatic Aschoff nodules revisited. II: Cytokine expression corroborates recently proposed sequential stages. *Histopathology* 1997;31; 460-4.
95. Unal N, Kosecik M, Saylam GS, Kır M, Paytoncu S, Kumtepe S. Cardiac tamponade in acute rheumatic fever. *Int J Cardiol* 2005; 103: 217-8.
96. Ayabakan C, Akalın F. Akut romatizmal ateşin değişken yüzü. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2004; 4: 359-60.
97. Harlan GA, Tani LY, Byington CL. Rheumatic fever presenting as monoarticular arthritis. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 743-6.
98. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85:223-7.
99. Williamson L, Bowness P, Mowat A, Östman-Smith I. Difficulties in diagnosing acute rheumatic fever-arthritis may be short lived and carditis silent. *BMJ* 2000; 320: 362-5.
100. Zomorodi A, Wald Ellen R. Sydenham's Chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics* 2006 ;117(4): 675-9.
101. Kiliç A, Ünüvar E, Tatlı B, Gökçe M, Omeroğlu RE, Oğuz F, Sidal M. Neurologic and cardiac findings in children with Sydenham chorea. *Pediatr Neurol* 2007; 36(3):159-64.

102. Snider LA, Sachdev V, Mac Karonis JE, St. Peter M, Swedo SE. Echocardiographic findings in PANDAS Subgroup. *Pediatrics* 2004; 114: 748-51.
103. Maia DP, Teixeira AL, Cunningham MCQ, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity and attention deficit disorder in Sydenham Chorea. *Neurology* 2005; 64: 1799-801.
104. Pereira BA, Silva NA, Andrade LE, Lima FS, Gurian FC. Jones criteria and underdiagnosis of acute rheumatic fever. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 117-21.
105. Mota CC. Limitations and perspectives with approach to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Cardiol Young* 2005; 15: 580-2.
106. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis : A Scientific Statement from the American Heart Association Rheumatic fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the council on Cardiovascular Disease in the Young, the interdisciplinary council on functional genomics and translational biology, and the interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541-51.
107. Cilliers AM, Manyemba J, Salojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD003176.
108. Mcmillan DJ, Davies MR, Browning CL, Good MF, Sriprakash KS. Prospecting for new group A streptococcal vaccine candidates. *Indian J Med. RES* 2004;119:121-5.
109. Dey N, Mcmillan DJ, Yarwood PJ. High diversity of group A Streptococcal emm types in an Indian community: the need to tailor multivalent vaccines. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 46-51.
110. McDonald M, Brown A, Noonan S, Carapetis JR. Preventing recurrent rheumatic fever: the role of register based programmes. *Heart* 2005; 91: 1131-3.
111. Chagani HS, Aziz K, Clinical profile of acute rheumatic fever in Pakistan. *Cardiol young* 2003;13(1):28-35

112. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-50.
113. Yasui T, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Uemura H, Irahara M, Arai M, Kojimahara N, Okabe R, Ishii Y, Tashiro S, Sato H. Associations of adiponectin with sex hormone-binding globulin levels in aging male and female populations. *Clin Chim Acta*. 2007; 386 (1-2): 69-75.
114. Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, Wei JN. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004; 27: 308-313.
115. Yaturu S, Reddy RD, Rains J, Jain SK. Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease. *Cytokine* 2007; 37(1):1-5.
116. Kubota N. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem*. 2002; 277: 25863-6.
117. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; 107 (5): 671-4.
118. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-7.
119. Bemelmans MH, van Tits LJ, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 1996; 16: 1-11.
120. Kenicht A, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines. Coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem*. 1990; 59: 783-836.
121. Nijsten NW, Groot ER, Ten Duis HJ. Serum levels of IL-6 and acute phase responses. *Lancet* 1997; 17: 921-2.
122. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-9.

123. Zabel BA, Zuniga L, Ohyama T, Allen SJ, Cichy J, Handel TM, Butcher EC. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. *Exp Hematol.* 2006; 34(8):1021-32.
124. Çalar M, Kansu E. Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. *ANKEM Dergisi* 2004; 18:164-8.
125. Kerimova M. Viral enfeksiyon ajanları ile sık hastalanan çocukların sitokin durumunun değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2009; 25(2): 78-81.
126. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 137-42.
127. Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, Walli AK, Seidel D. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37 (3): 357-62.
128. Yıldız B, Ucar B, Akşit A, Aydogdu SD, Colak O, Colak E. Diagnostic values of lipid and lipoprotein levels in late onset neonatal sepsis. *Scand J of Infectious Diseases* 2009; 41: 263-7.
129. Fraunberger P, Hahn J, Holler E, Walli AK. Serum cholesterol levels in neutropenic patients with fever. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(3): 304-7.
130. Panamonta M, Settasatian N, Kaplan EL, Chaikitpinoy A. Serum cholesterol levels in patients with acute rheumatic fever. *American J of Diseases of Children* 1993; 147(7): 732-6.
131. Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2005; 28: 51-7.
132. Ko GT, So WY, Tong P, Ma RC, Kong AP, Ozaki R, Yang X, Ho CS, Lam CW, Chan JC. Hypoadiponectinaemia enhances waist circumference as a predictor of glucose intolerance and clustering of risk factors in Chinese men. *Diabetes Metab.* 2010; Epub a head of print.

133. Vitoratos N, Deliveliotou A, Vlahos NF, Mastorakos G, Papadias K, Botsis D, Creatsas GK. Serum adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal controls. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24(11): 614-9.
134. Tsuchihashi H, Yamamoto H, Maeda K, Ugi S, Mori T, Shimizu T, Endo Y, Hanasawa K, Tani T. Circulating concentrations of adiponectin, an endogenous lipopolysaccharide neutralizing protein, decrease in rats with polymicrobial sepsis. *J Surg Res.* 2006; 134 (2): 348-53.
135. Schaffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Turner I, Scholme rich J. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003;290 (17): 09-10.
136. Chen TH, Chen L, Hsieh MS , Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762 :711-8.
137. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:1 545-52.
138. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2005;48 :1088-92.
139. Tamura T, Furukawa Y, taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, Nakagawa Y, Kita T, Kimura T. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2007;71(5):623-30.
140. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 260-8.
141. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement

- of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007; 17(5): 385-90.
142. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, et al. Adiponectin stimulates Human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res* 2005; 309: 99-109.
143. Ehling A, Schaffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, Paul G, Distler J, Gay S, Schölmerich J, Neumann E, Ladner UM. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006; 176: 4468-78.
144. Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, Suguro T, Kawai S. Adiponectin stimulates IL-8 production by rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009; 378: 218-23.
145. Abke S, Neumeier M, Weigert J, Wehrwein G, Eggenhofer E, Schaffler A, Maier K, Aslanidis C, Schölmerich J, Buechler C. Adiponectin-induced secretion of interleukin-6 (IL-6), monocyte Chemotactic protein-I (MCP-I, CCL2) and interleukin-8 (IL-8, CXCL8) is impaired in monocytes from patients with type I diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2006; 5: 1-8.
146. Song H, Chan J, Rovin BH. Induction of chemokine expression by adiponectin in vitro is isoform dependent. *Translational Research* 2009; 154: 18-26.
147. Behre CJ. Adiponectin: saving the starved and the overfed. *Med Hypotheses* 2007; 69:12 90-2.