

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NONSPEŞİFİK ENFEKSİYON GEÇİREN
ÇOCUKLARDA
SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİ

Dr. Banu AYDIN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NONSPEŞİFİK ENFEKSİYON GEÇİREN
ÇOCUKLARDA
SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİ

Dr . Banu AYDIN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Birgül KIREL

ESKİŞEHİR

2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Banu AYDIN'a ait "Nonspesifik enfeksiyon geçiren çocuklarda serum adiponektin düzeyi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:27.12.2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Birgül KIREL Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. M. Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Özcan BÖR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

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

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmıő olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tezimin her aőamasında katkılarını esirgemeyen tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Birgül KIREL'e yardımları ve destekleri, Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Başar SIRMAGÜL ve teknisyen Ayhan ONLAT'a katkıları için teşekkür ederim.

ÖZET

Aydın, B. Nonspesifik enfeksiyon geçiren çocuklarda serum adiponektin düzeyi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Esas olarak yağ hücrelerinde üretilen Adiponektin (AN) glukoz metabolizmasında rol oynar ve insülin duyarlılığını artırır. AN'nin antidiabetik, antiatherojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada nonspesifik akut enfeksiyon geçiren çocuklarda serum AN düzeyleri ve metabolik parametreler, ateş ve akut faz reaktanları ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Poliklinikleri ve Pediatri Acil Polikliniği'ne başvuran ve $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş saptanan, yaşları 14-163 ay arasında değişen, üst solunum yolu enfeksiyonu, otit, idrar yolu enfeksiyonu gibi nonspesifik enfeksiyon tanısı alan, prepubertal dönemde ve boya göre ideal vücut ağırlığı (BGVA) %100-110 olan 18 erkek, 24 kız olmak üzere toplam 42 çocuk alındı. Hastalardan başvuru sırasında ve ateş düştükten üç gün sonra (başvurudan 4-7 gün sonra) venöz kan örnekleri alınarak serum AN düzeyleri ve tam kan sayımı, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, ferritin, high sensitif CRP (HsCRP), kan glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol (LDL-C), HDL kolesterol (HDL-C) düzeyleri çalışıldı. Glukoz/insülin oranları, *Homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Bu hastaların başvuru sırasında ve kontrole geldiklerinde serum AN düzeyleri arasında belirgin fark saptandı ($p<0.0001$). Başvuru sırasında serum AN düzeyleri ($8.8 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$), kontroldeki AN düzeylerinden ($12.04 \pm 2.38 \mu\text{g/ml}$) daha düşük idi. Başvuru sırasında serum AN düzeyleri ile glukoz/insülin oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.338$, $p<0.05$). Başvuru sırasında serum AN düzeyleri ile ateşin derecesi, vücut ağırlığı (VA), BGVA, VKİ ve diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Kontrolde ise sadece serum AN düzeyleri ile BGVA arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.307$, $p<0.05$). Başvuru sırasında kontrole göre lökosit ve nötrofil sayıları ve CRP düzeyleri daha yüksek (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.01$) ve lenfosit sayıları daha düşüktü ($p<0.0001$). Başvuru sırasında kontrole göre serum glukoz düzeyleri, glukoz/insulin oranları ve HDL-C düzeyleri daha yüksek (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.001$) ve trigliserid ve LDL-C düzeyleri daha düşük saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$). Sonuç olarak akut enfeksiyonlu çocuklarda serum AN düzeyleri değişmektedir. Bu değişikliğin ne anlama geldiği farklı klinik modellerin oluşturulduğu çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, inflamasyon, enfeksiyon, ateş

ABSTRACT

Aydın, B. Serum adiponectin levels in children with nonspecific infections. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2007. Adiponectin (AN) plays a role mainly in glucose metabolism and increases insulin sensitivity. It has been shown that AN has antidiabetic, antiatherosclerotic and antiinflammatory activities. We analyzed serum AN levels and relationship with metabolic parameters and fever and acute phase reactants in children with nonspecific infections. Forty-two children (18 boys, 24 girls, age range: 14-163 months) were included in the study. These children were admitted to our pediatric emergency unit and policlinics with fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and other infection symptoms (upper respiratory tract infections, otitis, urine tract infections..). They were all prepubertal children and their ideal body weights for height (IBW) were within 100-110%. Two venous blood samples were taken from them during the period of the fever at the admission and three days later after the fever dropped (control) for analyzing serum AN levels and complete blood count, erythrocyte sedimentation rate and CRP, fibrinogen, ferritin, HsCRP, glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C levels. Glucose/insulin rate and Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and body mass index (BMI) were calculated. There was significantly difference between the serum AN levels analyzed at the admission and the control visit ($p<0.0001$). Serum AN levels at the admission (8.8 ± 1.7 $\mu\text{g/ml}$) were lower than at the control visit (12.04 ± 2.38 $\mu\text{g/ml}$). Serum AN levels were positively correlated with glucose/insulin at the admission ($p<0.05$). Serum AN levels were not correlated with the degree of fever, BW, IBW, BMI and the all other parameters analyzed at the admission ($p>0.05$). Serum AN levels were negatively correlated only with IBW at the control ($r=-0.307$, $p<0.05$). Only, leukocyte and neutrophil counts and CRP levels were higher ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.01$, respectively), lymphocyte counts were lower ($p<0.001$) at the control than at the admission. Serum glucose levels, glucose/insulin and HDL-C levels were higher ($p<0.01$, $p<0.05$ and $p<0.001$, respectively) and triglycerides and LDL-C levels were lower ($p<0.001$ and $p<0.01$, respectively) at the admission than at the control. As a conclusion; serum AN levels are lower during the acute phase with fever than the during recovery phase of acute infections in children. It is needed further detailed studies to explain what the meaning of this finding is.

Keywords: Adiponectin, inflammation, infection, fever

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnflamasyon.....	4
2.2. İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı.....	4
2.2.1: Sitokinler.....	4
2.2.2: Ateş.....	6
2.2.3: Akut Faz Reaktanları.....	8
2.3: İnflamasyonda Akut Faz Yanıtının Değerlendirilmesi.....	10
2.4: Adiponektin.....	11
2.4.1: Adiponektinin Yapısı, Fizyolojik Etkisi.....	11
2.4.2: Adiponektinin Metabolik Etkileri.....	16
2.4.3: Adiponektinin Antiinflamatuvar Etkileri.....	21
2.4.4: Adiponektinin Proinflamatuvar Etkileri.....	23
2.4.5: Adiponektinin Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi.....	24
2.4.6: Adiponektinin Diğer Hastalıklar ile İlişkisi.....	25
2.4.7: Adiponektinin Terapötik Etkileri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. Serum AN Ölçümü.....	33
3.2. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	43

6. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADIPOR1.....	Adiponektin Reseptörü 1
ADIPOR2.....	Adiponektin Reseptörü 2
AN.....	Adiponektin
AH/PO.....	Anterior Hipotalamus/Preoptik bölge
BGVA.....	Boya göre ideal vücut ağırlığı
C1q.....	Kompleman 1 q
CRP.....	C Reaktif Protein
DMAAN.....	Düşük Molekül Ağırlıklı Adiponektin
ESOGÜTF.....	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hb.....	Hemoglobin
Htc.....	Hematokrit
HOMA-IR.....	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
HDL-C.....	HDL kolesterol
HsCRP.....	<i>High sensitive C Reaktif Protein</i>
ICAM-I.....	İntersellüler Adezyon Molekülü I
IFN- γ	İnterferon gamma
IGF-1.....	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL-1.....	İnterlökin 1
IL-1RA.....	İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IL-6.....	İnterlökin 6
IL-10.....	İnterlökin 10
KHC.....	Kronik Hepatit C
KLL.....	Kronik Lenfositik Lösemi
KMPH.....	Kronik Myeloproliferatif Hastalık
LPS.....	Lipopolisakkarid
LDL-C.....	LDL kolesterol
NF- κ B.....	Nükleer faktör kapa B
PGE ₂	Prostaglandin E2
PPAR.....	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
RA.....	Romatoid Artrit

TNF- α	Tümör Nekroz Faktör alfa
VA.....	Vücut Ağırlığı
VCAM-I.....	Vasküler Hücresel Adezyon Molekülü I
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi
YMAAN.....	Yüksek Molekül Ağırlıklı Adiponektin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no
2.1: Yağ dokusunun hücre içeriği ve salgılanan maddeler.....	5
2.2: Ateşin patogenezi.....	8
2.3: Akut faz reaktanlarının sentezinin kontrolü.....	11
2.4: Adiponektinin moleküler yapısı.....	12
2.5: Globüler AN'nin oluşma mekanizması ve AN'nin multimer formasyonu.....	13
2.6: Adiponektinin kaynağı, yapısı ve reseptörlerinin özellikleri.....	15
2.7: Obezite patogenezinde AN'nin durumu.....	18
2.8: Hipoadiponektineminin etyopatogenezinde rol aldığı bazı durumlar.....	21
2.9: Adiponektinin monosit-makrofaj sistemi üzerindeki etkileri.....	22
2.10: Adiponektinin B ve T lenfositler üzerindeki etkileri.....	23
4.1.a: Her bir hastanın başvuruda ve kontroldeki ortalama serum AN düzeyleri.....	37
4.1.b: Hastaların başvuruda ve kontroldeki ortalama serum AN düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
4.2: Hastaların başvuruda ve kontrolde serum AN düzeylerinin ateş değerlerine göre dağılımı.....	38

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
2.1: Akut faz reaktanları.....	9
2.2: Adiponektin reseptörlerinin özellikleri.....	14
2.3: AN'nin immün sistemdeki etkileri ve ilişkili olduğu hastalıklar.....	24
4.1: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	35
4.2: Hastaların başvuru ve kontrol anındaki klinik özellikleri	35
4.3: Hastaların tanıları.....	36
4.4: Hastaların başvuruda ve kontroldeki serum AN düzeyleri.....	37
4.5: Hastaların başvuruda ve kontroldeki hematolojik parametreleri.....	39
4.6: Hastaların başvuruda ve kontroldeki biyokimyasal parametreleri.....	40
4.7: Başvuruda ve kontroldeki serum AN düzeyleri ile yaş, VA, boy, VKİ, BGVA arasındaki ilişki.....	41
4.8: Hastaların başvuruda ve kontroldeki serum AN düzeylerinin ateş, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.....	42

1.GİRİŞ

Adiponektin esas olarak yağ hücreleri tarafından üretilen 244 aminoasitten oluşmuş bir polipeptiddir. AN, ilk kez 1995 ve 1996 yıllarında dört ayrı çalışma grubu tarafından farklı yöntemlerle tanımlanmıştır (1, 2). Dört bölgeden oluşan bu polipeptidin 65 aminoasitten oluşan üçüncü parçası kollagen VIII'e, globüler yapıdaki son parçası ise kompleman 1q (C1q) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'ya benzerlik gösterir (3-6).

Adiponektin kan ve plazmada diğer birçok hormondan relatif olarak çok daha fazla miktarda bulunur. Tüm plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur. Plazma düzeyi 5-30 $\mu\text{g/ml}$ 'dir (7, 8).

Adiponektinin ekspresyonu ve konsantrasyonu kanda birçok maddeyle düzenlenmektedir. Bunlar insülin, östrojen, androjen, prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikosteroid, katekolaminler, adezyon molekülleri, sitokinler, adipositokinler ve peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör (PPAR)'dür (9-11).

Adiponektinin antidiabetik, antiatherojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bildirilmiştir (12-15). AN, başlıca glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında önemli bir rol oynamaktadır. Glukoz ve laktat metabolizmasını uyarır; glukoneogenetik enzimleri azaltır, insülinin etkinliğini artırır. AN geni olmayan farelerde diyetle uyarılmış glukoz intoleransı ve insülin direnci geliştiği saptanmıştır (16). AN geninde overekspresyon gösteren farelerde ise insülin duyarlılığının arttığı; benzer şekilde düşük AN düzeyleri saptanan obez farelere ekzojen AN verildiğinde insülin direncinin düzeldiği gösterilmiştir (17). İnsanlarda yapılan çalışmalarda insülin direncinin eşlik ettiği obezite, tip 2 diabet, lipodistrofi, hipertansiyon, *Cushing* sendromunda, akromegali ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda serum AN düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (18-21).

İnvivo koşullarda, uzun süreli AN enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. AN dokuda yağ oksidasyonunu artırır. Böylece dolaşımdaki yağ asidi seviyesi düşer; kas hücresi ve karaciğerde trigliserid konsantrasyonu azalır (22).

Büyük oranda yağ dokusundan sentezlenmesine rağmen obez bireylerde serum AN azaldığı bildirilmiştir (1, 8, 23-26). Serum hormon düzeyiyle VKİ ve cilt

kıvrım kalınlığı, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi parametreler arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (27-29).

İnvitro olarak AN, özellikle venlerde birikerek endotelial hücrelerde vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-I), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-I) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu baskılar. Böylece vasküler inflamatuvar yanıt azalır ve makrofaj fonksiyonları baskılanır (11). Bu verilere dayanarak AN'nin atherosklerozdan koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (12).

Adiponektin, bazı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenler (30). TNF- α ve interferon- γ (IFN- γ)'nın sentezlenmesini baskılar; interlökin 10 (IL-10) ve interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1RA) üretimini indükler (11, 32). IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin arttığı durumlarda yağ dokusu hücrelerinden AN salgılanmasının inhibe olduğu; aksine AN düzeyi azalmış farelerde ise yağ dokusunda TNF- α mRNA düzeyinin yükseldiği; bu farelere AN enjeksiyonu yapılması ile TNF- α düzeyinin azaldığı saptanmıştır (15).

Adiponektinin proinflamatuvar etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (31). AN, lipopolisakkarid (LPS) varlığında insan makrofajlarında IL-8'in translasyonuna yardımcı olur. İnsan monositlerinden IL-6 sekresyonunu indükler. AN'nin bu farklı etkilerinin farklı moleküler büyüklükteki türleriyle gerçekleştirildiği öne sürülmektedir. Düşük molekül ağırlıklı AN'nin antiinflamatuvar özellikler gösterirken yüksek molekül ağırlıklı AN'nin proinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir (33).

Adiponektinin obezite, insülin direnci, atheroskleroz gibi düşük dereceli inflamatuvar durumlarla ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen enfeksiyona sekonder gelişen inflamasyonla ve ateş ile ilişkisini araştıran çok az çalışma vardır (34-36).

Kronik hepatit C enfeksiyonlu (KHC) hastalar incelendiğinde insülin direnci olan, yüksek HCV-RNA yükü saptanan ve HCV genotip 2'ye sahip olanlarda AN düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (35). Hipertrigliseridemi olan ve serum trigliserid düzeyleri normal olan HIV + hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hipertrigliseridemi olanlarda serum AN düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (36). Hepatit enfeksiyonu olan veya HIV + hastalarda yapılan bu

çalışmalarda enfeksiyondan çok serum AN'nin metabolik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş ve bu yönde sonuçlar bildirilmiştir (35, 36).

Biz bu çalışmada akut enfeksiyon geçiren ve ateş nedeniyle pediatri polikliniklerimize başvuran çocuklarda serum AN düzeylerinde değişiklik olup olmadığını ve serum AN düzeyinin metabolik ve ateş ve diğer inflamasyon parametreleri ile ilişkili olup olmadığını saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamasyon:

İnflamasyon, hücreler ve vasküler dokuların hasara karşı yanıtını içeren kompleks bir reaksiyondur. İnflamasyon elemanları, hücreler ve mediatörlerdir. Herhangi bir uyarın, plazmada bulunan ve hücrelerden serbestleşen bazı kimyasal mediatörleri tetikleyerek inflamasyonu başlatır (37).

Lökositler, enfeksiyon veya inflamasyon alanına toplandıktan sonra diğer hücrelerin aktivasyonunu ve inflamasyon alanında birikmesini kontrol eden mediatörler salgılamaya başlarlar. Bu inflamatuvar mediatörler soluble, diffüze olabilen, inflamasyon alanında lokal olarak etki eden moleküllerdir. Ekzojen ve endojen mediatörler olarak ikiye ayrılır. Ekzojen mediatörler bakteri ürünleri ve toksinlerdir. Bunlar arasında en iyi bilineni gram negatif bakterilerin LPS'leridir (endotoksin). Ekzojen mediatörler, endojen mediatörlerin salınımını tetikler. Bazı endojen mediatörler normalde plazmada inaktif halde bulunur (kompleman, koagülasyon, kinin sistemi gibi). Bir kısmı ise ya hücreden önce sentezlenip granüller içinde depolanır (histamin, serotonin ve lizozomal enzimler) ya da gerektiğinde membran fosfolipidlerinden sentezlenir (sitokinler, prostoglandinler, lökotrienler, trombosit aktive faktör, nitrik oksit gibi) (37, 38).

2.2: İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı:

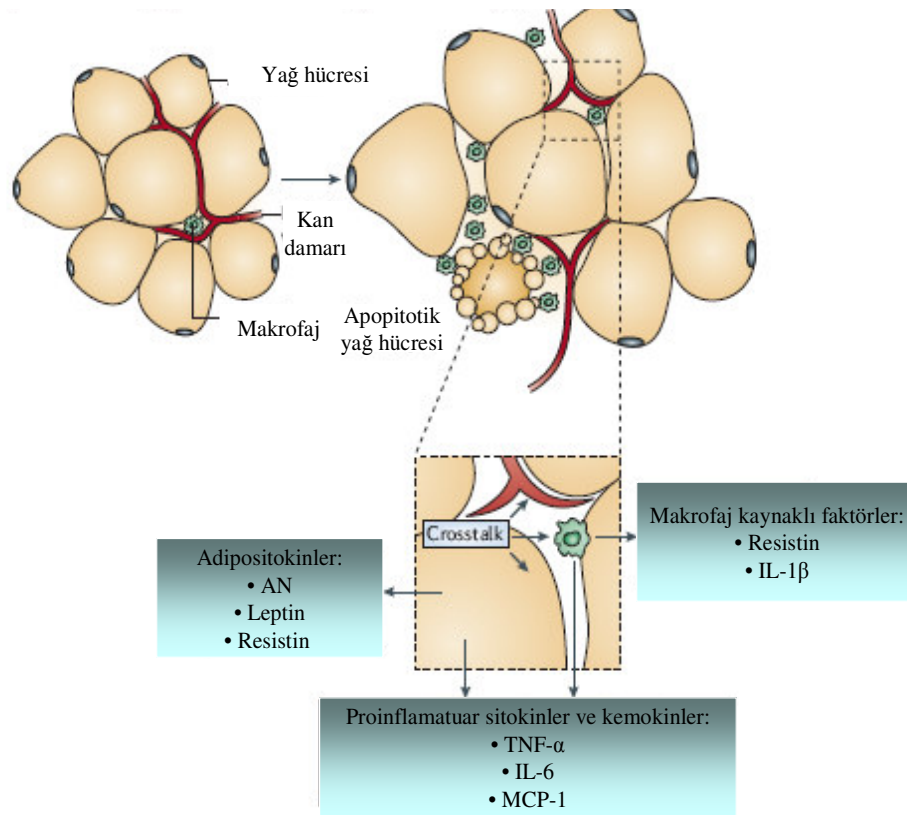
Enfeksiyon, travma, inflamatuvar hastalıklar ve benzeri durumlarda inflamasyon alanında veya uzağında nöroendokrin, hematopoetik, metabolik olarak gelişen bir dizi değişikliğe akut faz yanıtı denir. Bu yanıt, organizmayı koruyucu ve inflamasyonu kolaylaştırıcı bir süreçtir. Bu olayların gelişiminde bazı sitokinler rol oynamaktadır (37, 38).

2.2.1: 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- α , IFN- β) inflamatuvar reaksiyonları arttırırlar. Antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ise inflamatuvar reaksiyonları baskırlar (39).

Sitokinler başlıca aktive makrofajlardan ve T lenfositlerden üretilir. Yakın zamanda sitokinlerin ayrıca yağ hücrelerinden de salgılandığı bildirilmiştir (12).

Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Yağ hücresinden leptin, resistin, TNF- α , AN, adipsin, IL-6, IL-1 β , plazminojen aktivatör inhibitörü-1, monosit kemoatraktant protein-1, transforme edici büyüme faktörü- α , anjiotensinojen, açılasyon stimüle edici protein, IGF-I, prostoglandin-I $_2$, prostoglandin-F 2α gibi çok sayıda mediatör salgılandığı saptanmıştır (12, 40-42) (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1: Yağ dokusunun hücre içeriği ve salgılanan maddeler-
Tilg ve ark (41)'larından alınmıştır.**

IL-6, birçok immün hücre (fibroblast, endotel hücre, lökositler, kas hücresi ve endokrin hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücrelere göre daha fazla miktarda üretilir. IL-6, yağ dokusunun lipoprotein lipaz aktivitesini, enerji

depolanmasını azaltır, karaciğerden akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, kortikotropin salgılatıcı hormon sekresyonunu artırarak termogenezde rol oynar (42).

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan TNF- α , immün fonksiyonları düzenleyen, yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir. Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı yağ dokusudur. TNF- α , yağ hücre sayısı ve hacmini düzenler. Hedef dokuların insüline cevabını etkiler. İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direncine sebep olur, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır, insülin reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesini bozar. Lipolizi stimüle eder, lipogenezi baskılar, yağ hücresinde leptin üretimini artırır, lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder (42).

TNF- α ayrıca IL-1 ile birlikte myelopoezi, nötrofil salınımını ve bunların fonksiyonlarının artmasını etkiler. Vazodilatasyona neden olurlar, hücrelerin adezivitesini, endotel hücrelerinden trombomodulin ve trombosit aktive edici faktör üretimini, kasta proteolizisi ve glikojenolizisi, yağ hücrelerinden lipid mobilizasyonunu, karaciğerde glikojenolizisi ve proteolizisi arttırmaları. Fibroblastların proliferasyonunu, kondrositlerden kollagenaz salınımını, beyinde yavaş dalga uyku aktivitesini, adrenokortikotropik hormon, β endorfin, büyüme hormonu, vazopressin, insülin, kortizol ve katekolamin salınımını indüklerler. Osteoklastları aktive ederler. TNF- α ve özellikle IL-1 iştahı azaltarak kaşeksiye neden olurlar. Tüm bunlar kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar olaylar ve neoplazilerde gerçekleşen olaylardır (42).

Sitokinlerin önemli rol aldığı akut faz yanıtı iki fizyolojik durumu içerir:

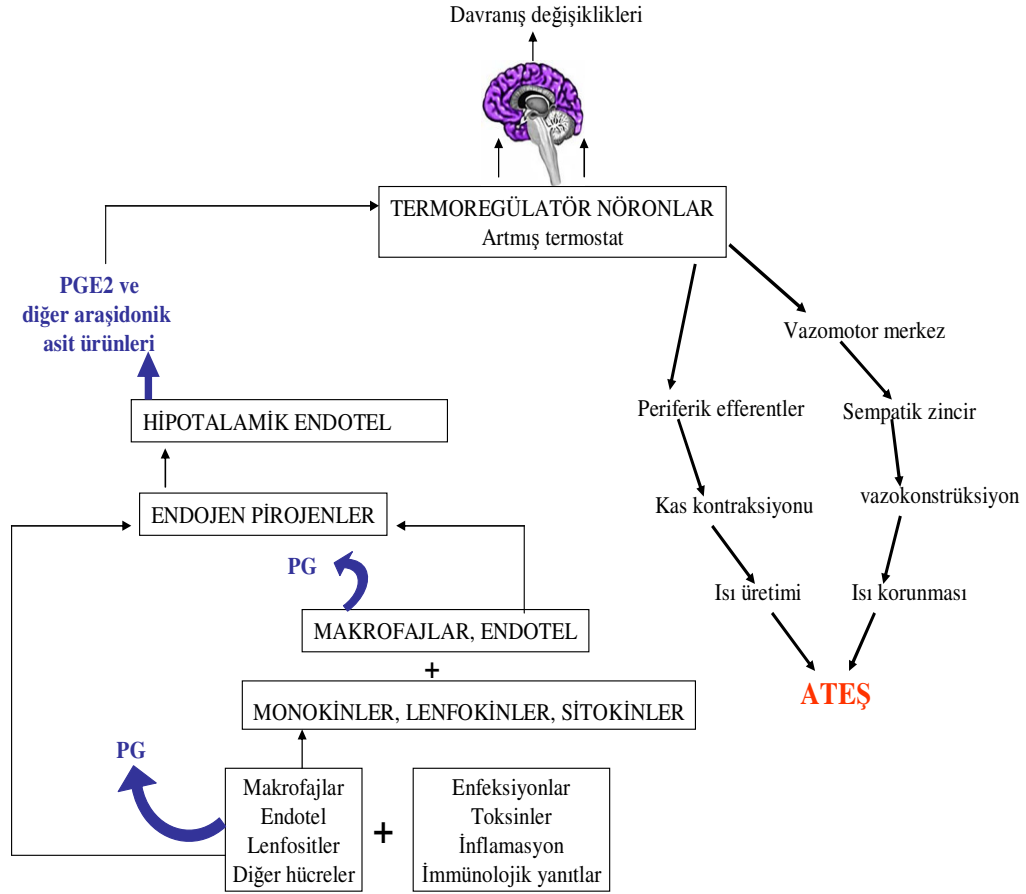
- ✓ Hipotalamusta ısı set pointte değişim sonucu ateş cevabı meydana gelmesi,
- ✓ Karaciğerde metabolizmada ve gen regülasyonunda değişiklik meydana gelmesi (37).

2.2.2: Ateş:

İnflamasyonun en belirgin sistemik etkisi olan ateş, pirojen maddeler aracılığı ile vücut ısısının normal sınırlarının üzerine yükselmesidir. Vücut ısısı, anterior hipotalamus/preoptik (AH/PO) bölgedeki ısı düzenleyici merkez başta olmak üzere hipotalamustan beyin sapı ve medulla spinalise uzanan bir yapı tarafından düzenlenmektedir. Bu merkez, ısıya duyarlı nöronlar içerir ve vücut ısısını ayarlar. Bu merkez daha alt yapılarla efferent sinirler yoluyla bağlantı kurarken, vücuttaki tüm ısıya duyarlı reseptörlerden afferent sinirler ile sinyaller alır (43).

Isı merkezi endojen pirojenler tarafından uyarılır. Endojen pirojenlerin açığa çıkmasına neden olan maddelere de ekzojen pirojenler adı verilir. Ekzojen pirojenler hipotalamustaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe neden olurlar. Endojen pirojenler, ekzojen veya endojen birçok maddenin monosit ve makrofajlara etkisi ile açığa çıkarlar. Bu maddeler IL-1, IL-6 ve TNF- α 'dır. Ayrıca IFN α , β ve γ da pirojenik aktivitede rol oynar. IL-1 bilinen en güçlü endojen pirojendir. TNF- α da IL-1 ile benzer özelliklere sahiptir. TNF- α ayrıca IL-1 üretimini indükleyerek ateşin devamına, 3-4 saat sonra ikinci ateş pikine neden olur (44, 45). Potansiyel olarak endojen pirojen olduğu düşünülen diğer maddeler IL-2, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, immün kompleksler, ürik asit kristalleri, kompleman 3a ve kompleman 5a'dır (46).

Açığa çıkan bu sitokinler tam olarak aydınlatılmamış yollarla AH/PO bölgeye gelerek üçüncü ventrikülün anteroventral ucunda lokalize olan özelleşmiş damar ağına sahip "Organum Vasculosum Lamina Terminalis" bölgesindeki perivasküler fagositlere etki ederek prostoglandin E₂ (PGE₂) sentezini artırır (47). PGE₂'nin sentezi, ateş oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır (48). Beyindeki endotel hücreleri PGE₂'nin major kaynağıdır. Ayrıca ekzojen pirojenlere yanıt olarak başta karaciğerdeki kuppfer hücreleri olmak üzere tüm makrofajlardan da PGE₂ sentezlenir. PGE₂, ısı merkezine etki ederek ısı düzeyinin yeni sınırlara çekilmesine neden olur. Sonuç olarak, ısı üretimini ve periferel vasküler tonusu kontrol eden beyin merkezleri tetiklenir. Nöronal ileti ile bu bilgi perifere aktarılır ve ateş yükselmeye başlar. Efferent sinirler yoluyla periferel ısı birikimi veya kaybı (vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon) veya ısı üretimi (kas kontraksiyonları) yapacak şekilde düzenlemeler yapılır. Üretimi artan ısının hipotalamus tarafından ayarlanmış yeni sınırlar içerisinde tutulması sağlanmış olur (Şekil 2.2). Isı düzenleyici yanıt ayrıca artmış veya azalmış terleme, ekstrasellüler sıvı volüm regülasyonu (arginin vazopressin yoluyla) ve davranış değişikliklerini içerir (43).



Şekil 2.2: Ateşin patogenezi-
Richard E Behrman (43)'dan alınmıştır.

2.2.3: Akut Faz Reaktanları:

Akut faz proteinleri herhangi bir inflamatuvar süreçte en az %25 kadar plazma miktarları artan (pozitif akut faz reaktanı) veya azalan (negatif akut faz reaktanı) proteinlerdir. Karaciğerden sentezlenen bu proteinlerin normal koşullarda plazma konsantrasyonları sabittir. Akut faz reaktanlarının bir kısmı monosit, endotel hücreleri, fibroblast ve yağ hücrelerinden üretilir. Bu proteinlerin pek çoğu normalin birkaç katı kadar artarken CRP ve serum amiloid A gibi major akut faz reaktanları normal düzeylerinin 1000 katı kadar artabilir (50, 51). Akut faz reaktanlarının listesi Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Akut faz reaktanları.

<i>Pozitif akut faz reaktanları</i>	
<i>Major akut faz reaktanları</i>	Serum amiloid A, CRP, serum amiloid B komponentleri
<i>Kompleman proteinleri</i>	C2, C3, C4, C5, C9, B, C1 inhibitör, C4 bağlayıcı protein
<i>Koagülasyon proteinleri</i>	Fibrinojen, von Willebrand faktör
<i>Proteinaz inhibitörleri</i>	α 1 antitripsin, α 1 antikimotripsin, α 2 antiplazmin, heparin kofaktör II, PAI-1
<i>Metal bağlayıcı proteinler</i>	Haptoglobülin, hemopeksin, seruloplazmin, manganez süperoksid dismutaz
<i>Diğer proteinler</i>	α 1 asit glikoprotein, hem oksijenaz, mannoz bağlayıcı protein, lökosit protein I, lipoprotein a, lipopolisakkarid bağlayıcı protein
<i>Negatif akut faz reaktanları</i>	
	Albümin, prealbümin, transferin, APO AI, APO AII, inter α tripsin inhibitör, histidinden zengin glikoprotein

Akut faz reaktanları direkt olarak inflamatuvar ajanları nötralize ve lokal doku hasarının genişliğini minimize edebilirler. Doku onarımında ve rejenerasyonda rol alabilirler (49).

Major akut faz reaktanlarından biri olan CRP hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerini ve yabancı patojenleri tanır. Bakteri, parazit ve immün kompleksler için bir opsonin görevi görebilir, klasik kompleman yolunu aktive edebilir, fagositik hücrelere bağlanabilir. İnflamasyon sisteminin hem humoral, hem de hücrel efektörleriyle etkileşerek hedef hücrelerin eliminasyonunu başlatabilir. Plazma CRP düzeyi, inflamasyonda hastalığın ciddiyetine göre yaklaşık 1 mg/dl'den 1000 kata kadar artış gösterebilir. CRP üretiminin artması, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda çok duyarlı bir cevaptır (50).

Diğer bir major akut faz reaktanı olan serum amiloid A, fagositik hücrelerin ve lenfositlerin kemotaksisi ve adezyonuna neden olabilir (51).

Klasik kompleman bileşenlerinin çoğu akut faz proteindir ve kompleman aktivasyonu kemotaksise, plazma protein eksudasyonuna, enfeksiyöz ajanların ve hasarlı hücrelerin organizasyonuna neden olabilir (52).

Diğer akut faz reaktanlarından fibrinojen yara iyileşmesinin başlamasında esansiyel rol oynar. Ayrıca enfeksiyon alanında lokal vasküler tromboza yol açarak enfeksiyon alanına bir duvar oluşturarak patojenlerin invazyonunu sınırlandırır (53). Ferritin ise serbest oksijen radikalleri aracılı hasara karşı koruyucu rol oynar; sitotoksik yanıtı azaltır; demiri bağlayarak mikroorganizmaların demiri kullanmasını önler (54).

Akut faz reaktanları, inflamatuvar mediatörlerin kontrolü altında sentezlenir. Akut faz reaktanlarının sentezini kontrol eden inflamatuvar mediatörler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11, IFN- γ , leukemia inhibitör faktör, onkostatın, silier nörotrofik faktör, TGF- β ve glukokortikoidlerdir. Karaciğerde IL-1 ve TNF- α aracılı akut faz reaktanlarının indüksiyonu sonucunda adrenal bezden glukokortikoidler sentezlenir. Akut faz reaktanları ve glukokortikoidler arasında negatif feedback mekanizmalar söz konusudur. Ayrıca insülinin akut faz reaktanlarının üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (55) (Şekil 2.3.).

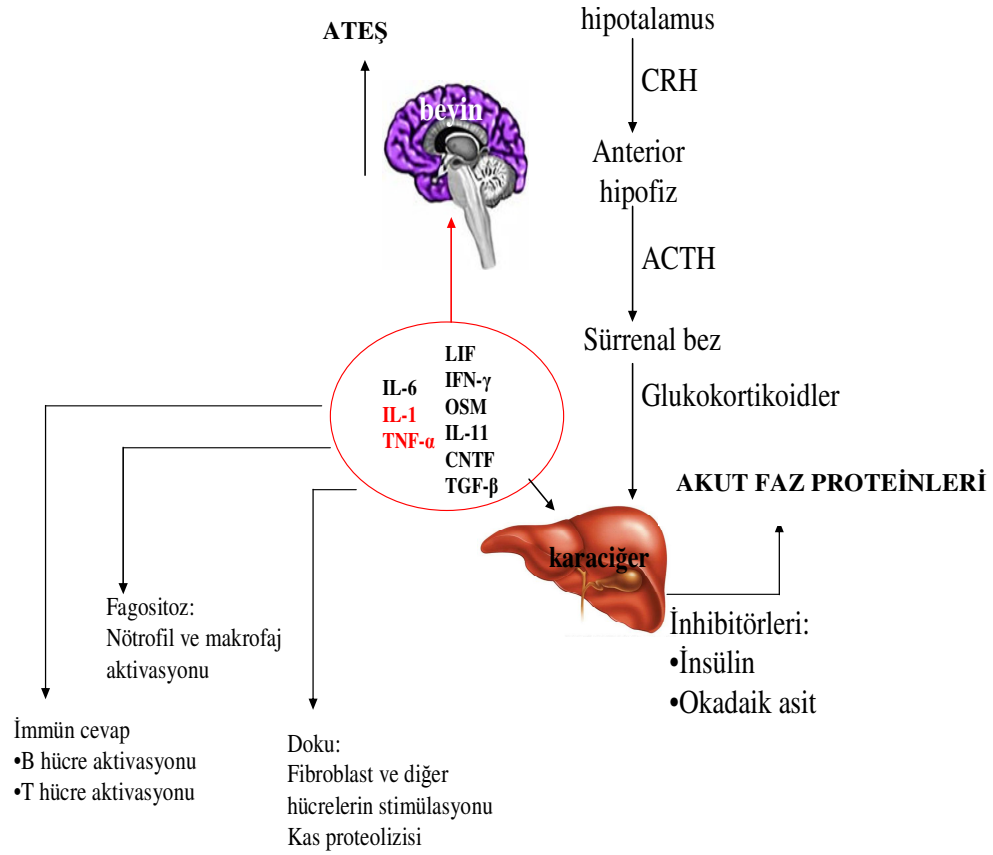
2.3: İnflamasyonda Akut Faz Yanıtının Değerlendirilmesi

Klinik ve laboratuvar değerlendirmeler göz önüne alındığında akut faz yanıtının değerlendirilmesi şu nedenlere yöneliktir:

- ✓ Organik hastalığın belirlenmesi,
- ✓ Hastalığın aktivitesinin ve yaygınlığının belirlenmesi,
- ✓ Hastalığın izlenmesi ve progresyonunun takibi.

Akut faz yanıtının laboratuvar değerlendirilmesinde;

- ✓ Eritrosit sedimentasyon hızı,
- ✓ Plazma viskozitesi,
- ✓ Akut faz proteinlerinin düzeyi ölçülür.



Şekil 2.3: Akut faz reaktanlarının sentezinin kontrolü.

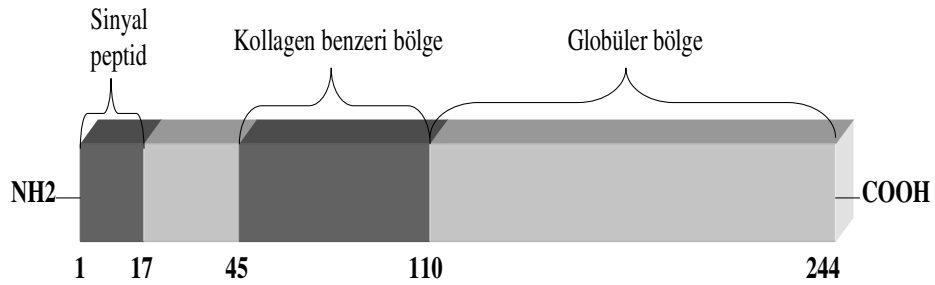
2.4: Adiponektin

2.4.1: Adiponektinin Yapısı, Fizyolojik Etkisi

Adiponektin, ilk kez 1995 ve 1996 yıllarında dört ayrı çalışma grubu tarafından farklı yöntemlerle tanımlanmıştır (1, 2). Adiposit complement related protein of 30 kDa (Acrp 30), adipose most abundant gene transcript (ApM1), adipoQ veya gelatin binding protein of 28 kDa (GBP 28) isimleriyle de bilinir. Esas olarak yağ hücrelerinden sentezlenmekle birlikte iskelet kas hücresi, kalp kası hücresi ve endotel hücrelerinden de sentezlendiği bildirilmiştir (41, 56-58).

Adiponektini kodlayan gen 27. kromozomun 3 q kolunda lokalizedir (59). Bu gen bölgesinin polimorfizmleri ile Tip 2 diabet ve metabolik sendrom arasında birliktelik tanımlanmıştır (60, 61).

Adiponektin 244 aminoasitten oluşan, yaklaşık 30 kDa büyüklüğünde olan bir proteindir. Soluble defans kollagen süper ailesinden kollagen benzeri bir sitokindir. Kollagen VIII-X ve C1q ile yapısal olarak homoloji gösterir. AN, NH₂ terminalinde bir sinyal parçacığı içerir. Bu parçacığı, türler arasında farklılık gösteren kısa bir hipervariable bölge takip eder. Üçüncü bölge 65 aminoasitten oluşur ve yapı olarak kollagenöz proteinlere benzer. Dördüncü parça COOH terminal kısmında C1q benzeri globüler bölgedir. AN'nin globüler bölgesi üç boyutlu yapıdadır ve TNF- α 'ya da benzerlik gösterir (3-6). Bu bölge AN'nin etkisinin daha fazla olduğu bölgedir (64). AN'nin moleküler yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



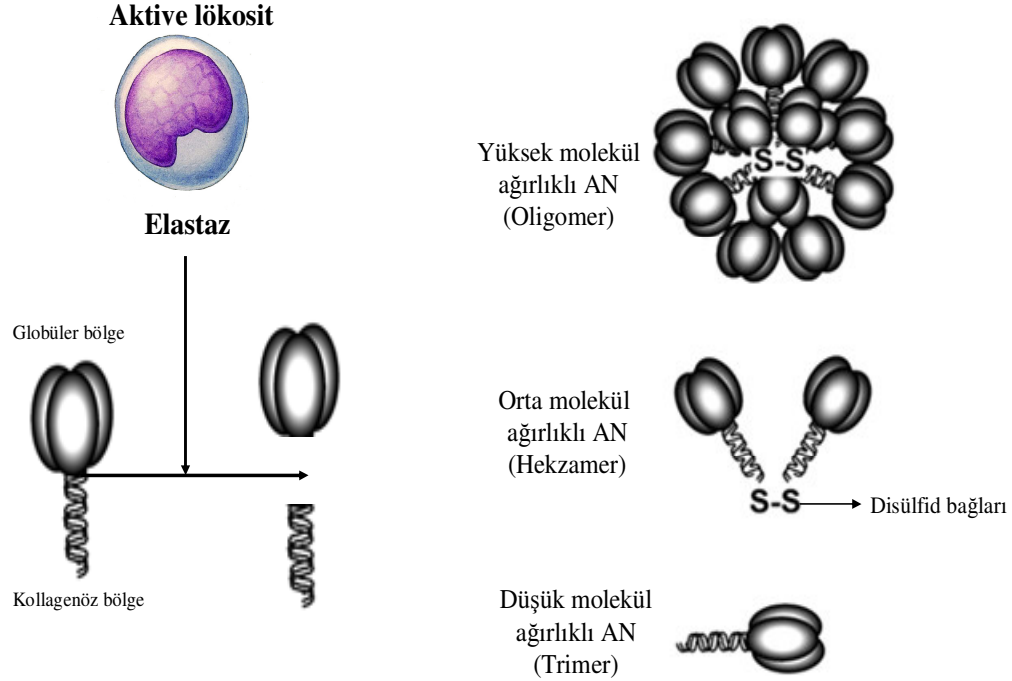
Şekil 2.4: Adiponektinin moleküler yapısı.

Adiponektin tam molekül veya globüler parça şeklinde bulunmaktadır. Plazmada bulunan şekli tam molekül AN'dir. Bununla birlikte az miktarda globüler AN'nin dolaşımında bulunduğu bildirilmiştir (41, 62, 63). Globüler parçanın, tam molekül AN'nin proteolitik bölünmesi ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Yakın zamanda AN'nin bölünmesinin aktive monosit ve/veya nötrofillerden salgılanan lökosit elastaz aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (64).

Adiponektin dolaşımında multimerik kompleksler halinde bulunur. Başlangıçta üç AN molekülü bir homotrimer formunda birbirine bağlanır. Globüler AN trimerize olabilir, fakat oligomerize olamaz (64). Tam molekül AN ise üç farklı şekilde bulunur:

1. Trimer şeklindeki formuna düşük molekül ağırlıklı AN (DMAAN) denir.
2. Trimerler birleşmeye devam eder ve disülfid bağlarıyla heksamer formuna dönüşür. Buna orta molekül ağırlıklı AN (OMAAN) denir.

3. Disülfid bağlarıyla 12-18 mer formu oluşur. Buna yüksek molekül ağırlıklı AN (YMAAN) denir. YMAAN, DMAAN'den daha fazla aktiftir (12) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Globüler AN'nin oluşma mekanizması ve AN'nin multimer formasyonu.

Adiponektinin iki farklı reseptör formu vardır. AN reseptörü 1 (ADIPOR1), globuler AN için yüksek afiniteye sahip bir reseptördür. Halbuki tam molekül AN için oldukça düşük afiniteye sahiptir. AN reseptörü 2 (ADIPOR2) ise esas olarak tam molekül AN'ye affinite gösterir, ancak globüler AN'ye de affinitesi vardır. ADIPOR1 iskelet kas hücrelerinde bol miktarda eksprese edilir, diğer dokularda ise orta derecede eksprese edilir. ADIPOR2 ise baskın olarak karaciğerde eksprese edilir. Bu bulgulara göre karaciğerdeki metabolik etkiler üzerinde tam molekül AN'nin daha büyük etkisi vardır, iskelet kasında ise her iki form da etkilidir (Tablo 2.2). AN reseptörlerinin pankreas β hücrelerinde de eksprese edildiği ve yağ asitlerinin bu ekspresyonu düzenlediği bildirilmiştir (65, 66). Aortik endotel hücrelerinde AN'nin her iki formu da eksprese edilir. Fakat bu hücrelerde ADIPOR1 için mRNA ekspresyonunun daha öncelikli olduğu, globuler AN'nin ise sadece

sinyal rolüne sahip olduğu öne sürülmektedir. Reseptörlerin ekspresyonu insülin düzeyiyle negatif korelasyon göstermektedir (66, 67).

Yakın zamanda üzerinde araştırmalar halen devam eden bir AN reseptörü daha bulunmuştur. T cadherin (diğer bilinen isimleri CDH13, cadherin 13 ve H-cadherin) isimli bu reseptör damar endotel ve düz kas hücresi üzerinde bulunur. Aterosklerozda aterosklerotik bölgedeki hasarlı endotel ve düz kas hücrelerinden bol miktarda eksprese edilir (68).

Tablo 2.2: Adiponektin reseptörlerinin özellikleri.

	<i>ADIPOR1</i>	<i>ADIPOR2</i>
<i>Afinite gösterdiği AN formu</i>	Globuler AN	Tam molekül AN
<i>Eksprese edildiği yer</i>	Baskın olarak iskelet kas hücrelerinde, Diğer dokularda orta derecede eksprese edilir	Baskın olarak karaciğerde eksprese edilir.

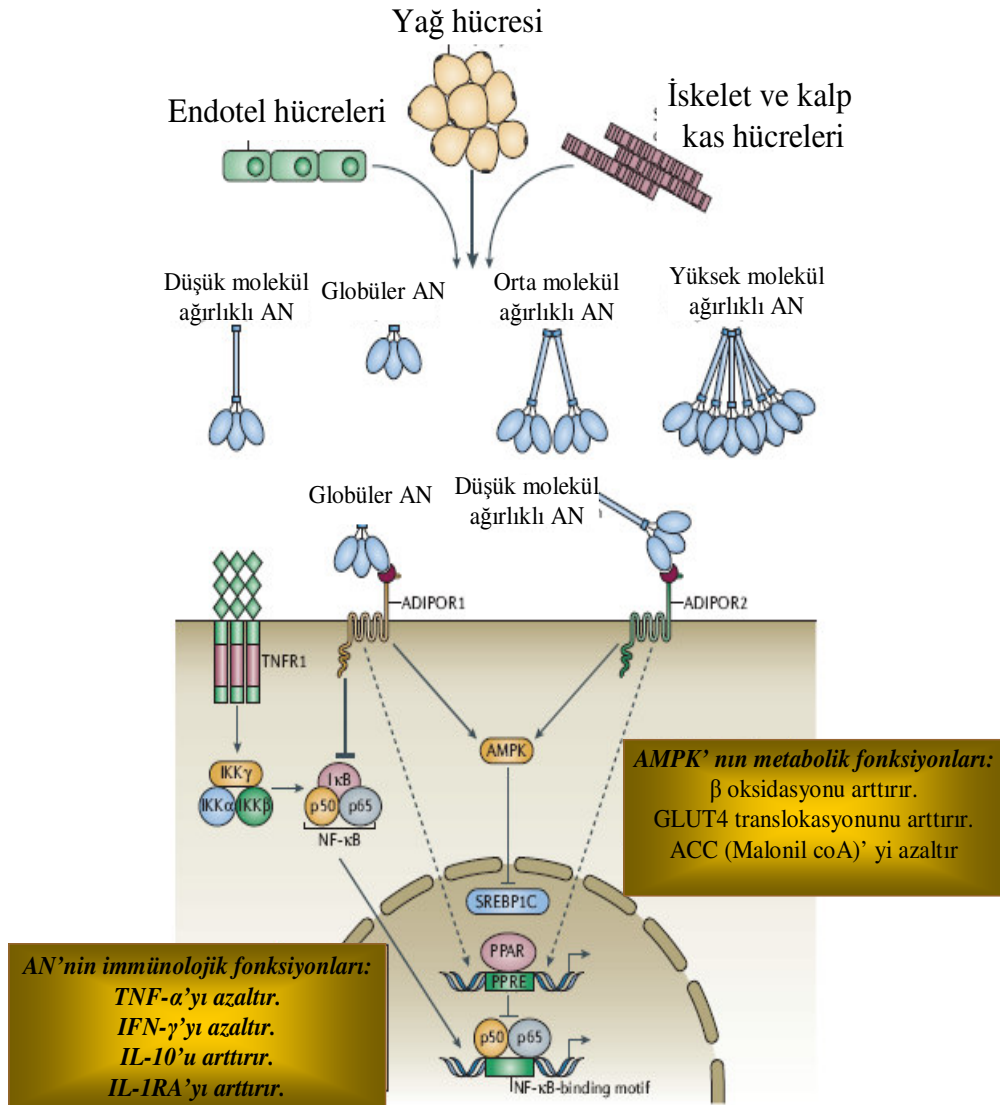
Adiponektinin kaynağı, yapısı ve reseptörlerinin özellikleri Şekil 2.6'da gösterilmiştir.

Adiponektinin insan plazmasındaki miktarı total plazma proteinlerinin %0,01'i, kemirici hayvanlarda ise %0,05'tir. Plazma konsantrasyonu 5-30 µg/ml'dir. Bu konsantrasyon diğer birçok hormonun plazma konsantrasyonundan üç kat daha fazladır (7, 8).

Plazma AN konsantrasyonu yaşın artmasıyla birlikte azalır. Plazma AN düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha düşük olarak saptanmaktadır (8, 70, 71). AN'nin cinsiyetler arasında farklılık göstermesi; AN sekresyonunun testosteronla inhibe olmasıyla açıklanmaktadır (71, 72). Prepubertal dönemde plazma AN düzeyinin cinsiyete göre fark göstermediği bildirilmiştir (73).

Adiponektinin metabolizması tam olarak bilinmemektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada hemodialize giren hastalarda serum AN düzeyinin sağlıklı bireylere göre 2,5 kat arttığı gösterilmiştir (74). Son dönem

böbrek yetmezliği olan hastalarda klirens oranındaki değişiklikler ve diğer bilinmeyen faktörlere bağlı olarak plazma düzeyinin yükseldiği ve idrardaki AN düzeylerinin glomerüler filtrasyon hızıyla negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (75). Bu bulgulara göre AN'nin eliminasyonunun böbreklerde gerçekleştiği ileri sürülmüştür (75, 76).



Şekil 2.6: Adiponektinin kaynağı, yapısı ve reseptörlerinin özellikleri-

Tilg ve ark (41)'larından alınmıştır.

Adiponektin gen ekspresyonu ve plazma konsantrasyonu birçok maddeyle düzenlenmektedir. Bunlar insülin, östrojen, androjen, prolaktin, IGF-1, kortikosteroid, katekolaminler, adezyon molekülleri, sitokinler, adipositokinler ve PPAR'dır (9-11). TNF- α ile yağ hücrelerinden AN'nin sekresyonu ve ekspresyonu önemli ölçüde azalır. Artmış TNF- α obezitede AN üretimini azaltır (15). AN arttığında TNF- α 'nın üretimi ve aktivasyonu inhibe olur. Böylece TNF- α ve AN birbirlerinin etkisini antagonize etmektedir (59).

2.4.2: Adiponektinin Metabolik Etkileri:

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte anti-diabetik, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkilerinin olduğu bildirilmiştir (12-15).

Glukoz Metabolizması ve İnsülin Direnci ile İlişkisi:

Adiponektin glukoz regülasyonu, yağ asit katabolizması gibi birtakım metabolik olayları düzenler. Başlıca 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 (95). Yakın zamanda yapılan bir çalışma iskelet kas dokusunda AN'nin globuler ve tam molekül kısmının, karaciğerde ise sadece tam molekül kısmının 5' AMP protein kinaz aktivasyonunu ve fosforilasyonunu sağladığını göstermiştir. Buna göre AN'nin glukozu düşürücü etkisinin *invivo* olarak direkt karaciğer ve kas dokusu üzerinden olduğu ileri sürülmüştür (77).

AN'nin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi ilk kez 2001 yılında birbirinden bağımsız üç grup tarafından tanımlanmıştır (78-80). Heterozigot PPAR- γ eksikliği olan farelerde yüksek yağ içeren diyetten sonra insülin duyarlılığının bozulmadığı ve bu durumun AN salınımının upregüle olmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (81). Daha sonra yapılan *invivo* bir çalışmada insüline dirençli lipoatrofik diabetik farelere rekombinant AN verilmesiyle insülin direncinin düzeldiği gösterilmiştir (82).

Birçok hayvan ve insan çalışması plazma AN düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ve insülin direnci arasında ise negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir

(63, 81-84). Çocuklar ve erişkinlerde yapılan birçok çalışmada plazma AN düzeyleri ile HOMA-IR, açlık insülin düzeyleri ve postprandial ikinci saat glukoz düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (85-87). İnsülin direncinin tanı kriterleri arasında yer aldığı bilinen metabolik sendromlu hastalarda yapılan farklı çalışmalarda HOMA-IR ile serum AN düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (88-90).

Rhesus eşeklerinde yapılan prospektif bir çalışmada insülin direnci ve diabet gelişimiyle paralel olarak serum AN düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (91). Japon bireylerde yapılan çalışmalarda düşük serum AN düzeylerinin varlığında insülin direnci ve diabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (87, 88). Benzer şekilde Pima Yerlileri'nde yapılan bir çalışmada diabetin başlangıcından önce AN düzeyleri ölçülmüş, serum AN düzeyleri yüksek olan bireylerde tip 2 diabet gelişme riskinin, serum AN konsantrasyonu düşük olanlara göre daha az olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hastalar tip 2 diabet geliştikten sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AN mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir ve yüksek AN düzeyinin tip 2 diabet gelişmesine karşı güçlü bir koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (92). İnsülin direnci oluşturulmuş hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda AN'nin intravenöz olarak verilmesinin karaciğerden glukoz üretimini azaltarak insülin duyarlılığını sağladığı gösterilmiştir (93).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda Tip 2 diabet dışında, insülin direncinin eşlik ettiği obezite, lipodistrofi, hipertansiyon, *Cushing* sendromunda, akromegali ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda da serum AN düzeyinin azaldığı saptanmıştır (18-21).

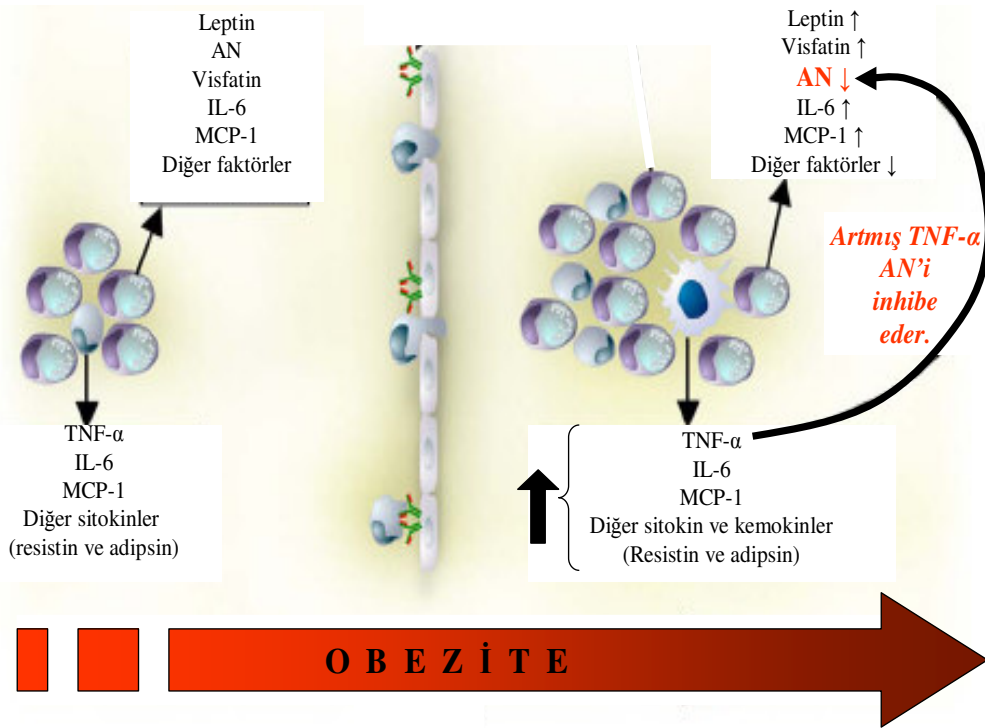
Obesite ile İlişkisi :

Obez farelerde yapılan bir çalışmada serum AN düzeyinin obez olmayan farelere göre daha düşük olduğunu ve bu farelerde AN mRNA'nın downregüle olduğu bulunmuştur (1). Benzer sonuçlar obezite oluşturulmuş farklı hayvan modelleriyle de desteklenmiştir (92). Obez bireylerde de serum AN düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (1, 8, 23-26). Arita ve ark. (8) ortalama plazma AN düzeylerinin obez bireylerde 3,7 µg/ml, obez olmayan bireylerde 8,9 µg/ml olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde obez çocuklarda, normal çocuklara göre AN düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır (97). Bir çok çalışmada plazma AN düzeyinin VKİ,

vücut yağ oranı, bel/kalça oranı ile negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (27-29). Başka bir çalışmada plazma AN düzeyi ile visseral yağ dokusu arasında negatif bir korelasyon olduğu, AN düzeyinin cilt altı yağ dokusundan çok visseral yağ dokusu tarafından belirlendiği bildirilmiştir (94).

Farmakolojik çalışmalar, AN'nin globuler parçasının farelere verildiğinde yüksek yağ ve şeker içeren diyetle beslenmelerine rağmen kilo kaybına yol açtığını, plazma glukoz, serbest yağ asidi ve trigliserid düzeylerinin azalmasında etkilerinin olduğunu göstermiştir (98). Obez bireylerde ise kilo verdiklerinde AN düzeyinin arttığı gösterilmiştir (96). Mide küçültücü cerrahi uygulanan obez hastalarda yapılan bir çalışmada ortalama VKİ'nde %21'lik bir azalma durumunda ortalama plazma AN düzeylerinin %46 oranında arttığı gösterilmiştir (99).

Büyük oranda yağ dokusundan sentezlenmesine rağmen plazma AN düzeyinin ve AN gen ekspresyonunun invivo ve invitro çalışmalarda obez bireylerde azalması, AN'nin salınımının yağ dokusundan negatif feedback ile kontrol edildiğini düşündürmektedir (100) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Obezite patogenezinde AN'nin durumu-
Giamila Fantuzzi (100)'den alınmıştır.

Atheroskleroz ile İlişkisi:

Adiponektinin endotelial fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkileri bulunduğu; böylece antiaterojenik bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (101-103).

Farelerde yapılan bir çalışmada AN geninin harabiyeti ile lipid düzeylerinden bağımsız olarak atheroskleroz gelişiminin hızlandığı bildirilmiştir (104). Apolipoprotein-E eksikliği olan farelere AN verildiğinde lezyon formasyonunda %30 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir (105). Kumada ve ark. (106), koroner arter hastalığı olan erkek hastalarda AN düzeylerinin önemli oranda düşük olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada akut myokard infarktüsü geçiren hastalar, yaş-cinsiyet ve VKİ açısından benzer özellikleri taşıyan ve koroner arter stenozu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında serum AN düzeyinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (107). Ayrıca serum AN düzeyleri düşük olan bireylerle yüksek olanlar karşılaştırıldığında düşük olanlarda diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, sigara içme, VKİ'nin yüksek olması gibi nedenler dışlandığında koroner arter hastalığı riskinin iki kat arttığı bildirilmiştir (106). Obez çocukların normal çocuklarla karşılaştırıldığı bir çalışmada serum AN düzeylerinin karotid intima media kalınlığı arasında negatif bir korelasyon saptanmış, karotid intima media kalınlığı ile klasik kardiyovasküler hastalık risk belirleyicileri ile (aile bireylerinde tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, visseral obezite gibi durumların varlığı gibi) ve lipid düzeyleri, CRP, adezyon molekülleri düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Buna göre obez çocuklarda erken atherosklerozis ile AN düzeylerinin konvansiyonel risk faktörlerine göre daha çok bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (108).

Endotel disfonksiyonu atherogenezisin başlangıcında anahtar noktadır. AN'nin endotel fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. AN, vazodilatasyonu artırır, vasküler adezyon moleküllerini temizleyen reseptörlerin ekspresyonunu baskılar, endotel fonksiyonunda inflamatuvar TNF- α etkilerini ve TNF- α düzeyini azaltır, düz kas hücresi üzerinde büyüme faktör etkisini azaltır, serbest oksijen radikali üretimini baskılar, nitrik oksit üretimini artırır (112). Anjiyogenezisi stimüle eder, mekanik arter hasarında düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve neointimal kalınlığı azaltır, endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe eder (122). Vasküler fonksiyonlar üzerinde AN'nin etki yolu ile ilgili olarak insan endotel hücrelerinde yapılan deneysel çalışmalarda AN'nin bu hücrelerde nitrik oksit

üretimini arttırdığı ve/veya nitrik oksitin supresyonunun yol açtığı LDL oksidasyonunu düzelttiği gösterilmiştir (109).

Atherogeneziste artmış plazma serbest yağ asitleri önemli rol oynamaktadır. AN dokularda yağ oksidasyonunu artırır. Sonuç olarak dolaşımdaki yağ asidi seviyesi düşer; kas hücresi ve karaciğerde trigliserid konsantrasyonu azalır. İnvivo koşullarda, AN'nin uzun süreli enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür (22, 110).

Normal kilolu Japon bireylerde yapılan bir çalışmada plazma AN düzeylerinin total kolesterol, LDL-C ve trigliserid düzeyleri ile negatif, HDL-C düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (111). Matsubara ve ark. (70) diabeti olmayan dislipidemili çok sayıda hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum AN düzeylerinin serum trigliserid, apolipoprotein B ve apolipoprotein E düzeyleriyle negatif, HDL-C ve apolipoprotein A1 düzeyleriyle pozitif korelasyonu olduğunu saptamışlardır, bu verilere göre aterosklerozis için düşük HDL-C veya hipertrigliseridemi gibi bilinen risk faktörlerine düşük serum AN düzeylerinin eklenebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Hipertansiyon ile İlişkisi:

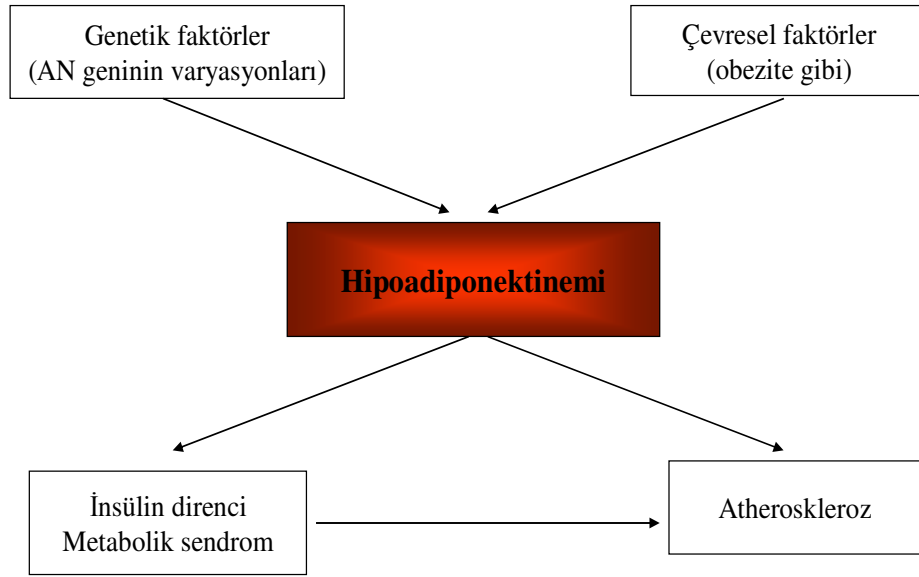
Adiponektin ve hipertansiyon arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda normotansif sağlıklı bireylere göre serum AN düzeyleri önemli ölçüde düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada bütün bireylerde serum AN düzeyiyle ortalama, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (113). Fazla kilolu ve obez Asyalı hastalarda yapılan bir çalışmada hipertansiyonla sadece anormal metabolik durum arasında bir ilişki bulunurken AN düzeyleriyle bir ilişki saptanmamıştır (114).

Metabolik Sendrom ile İlişkisi:

Adiponektinle tek başına ilişkisi saptanan bu durumların toplamından oluşan (abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi) metabolik sendromda AN düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (115). Japon erişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin sayısının azaldığında serum AN düzeylerinin arttığı saptanmıştır (116). Hatta bir çalışmada

hipoadiponektineminin metabolik sendromun tanı kriterleri arasında yer alabileceği ileri sürülmüştür (117).

Obezite gibi çevresel faktörler ve AN geninin varyasyonları gibi genetik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan hipoadiponektineminin insülin direnci, metabolik sendrom ve atheroskleroz gibi durumların etyopatogenezinde rol aldığı ileri sürülmektedir (91, 104, 105, 115) (Şekil 2.8).



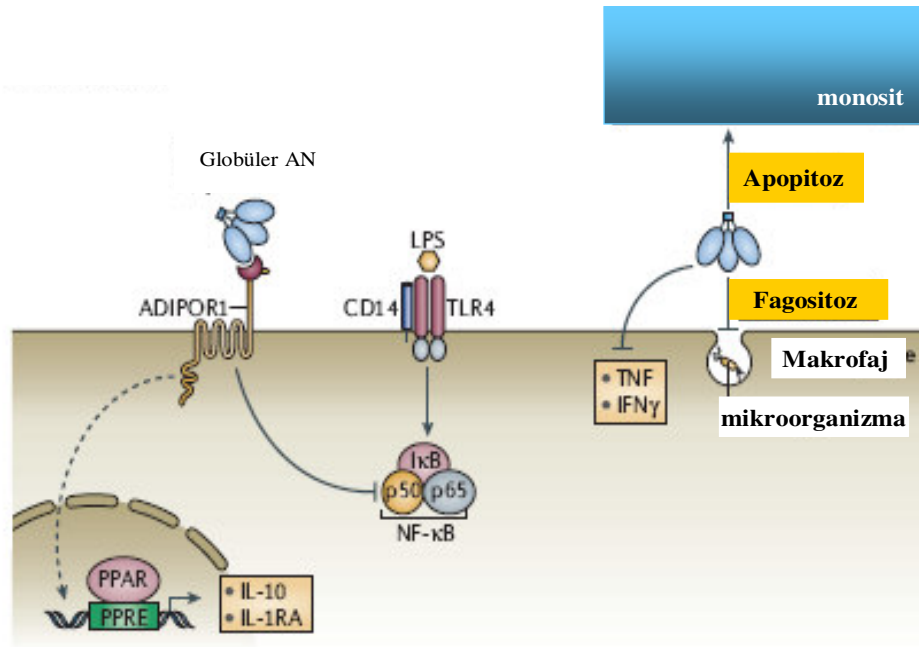
Şekil 2.8: Hipoadiponektineminin etyopatogenezinde rol aldığı bazı durumlar.

2.4.3: Adiponektinin Antiinflamatuvar Etkileri:

AN'nin inflamasyon ve immun cevapta baskılayıcı rol oynadığı bildirilmektedir (118).

Daha önceden yapılan çalışmalar AN'nin TNF- α aracılı adezyon molekül ekspresyonunun inhibisyonu aracılığıyla endotel hücrelerinde antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu göstermiştir (11). AN eksikliği olan farelerde yağ dokusunda TNF- α mRNA ekspresyonunun ve plazmada TNF- α düzeyinin AN eksikliği olmayan farelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Romatoid artritli (RA) hastalara tedavi olarak anti TNF- α verildiğinde AN düzeylerinin önemli oranda arttığı saptanmıştır (119).

Adiponektin insan monosit-makrofaj-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 (69, 120). Globüler AN, ADIPOR1 aracılığıyla NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe eder. AN ayrıca mikroorganizmayı tanımada rol oynayan Toll like reseptörlerinin bağlayıcı bölgesine makrofaj yanıtını negatif olarak etkiler (Şekil 2.9) (32).

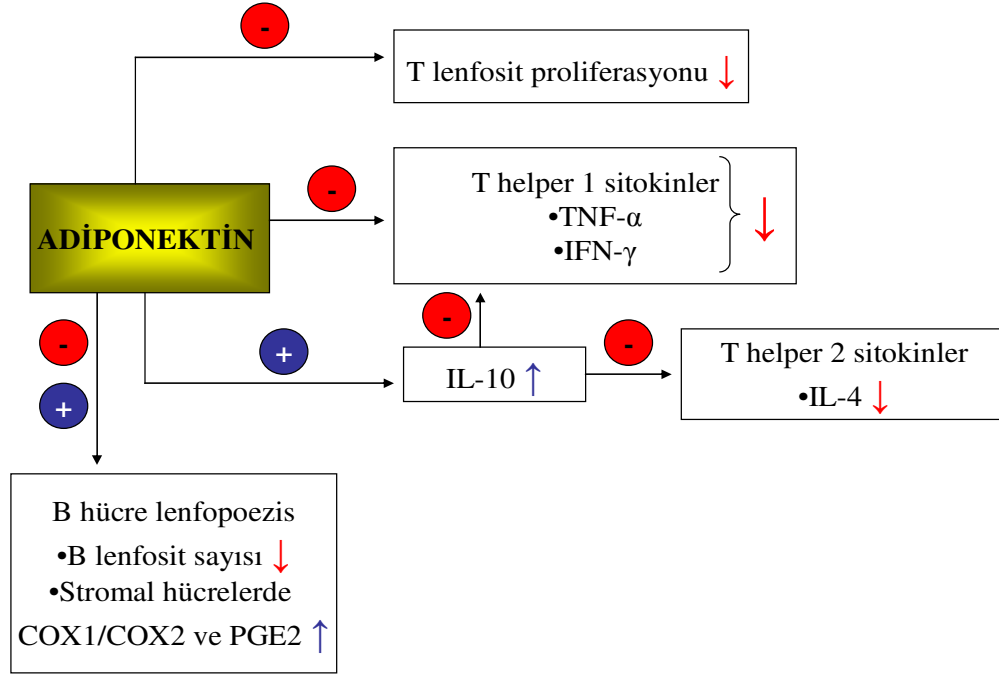


Şekil 2.9: Adiponektinin monosit-makrofaj sistemi üzerindeki etkileri- Tilg ve ark (41)'larından alınmıştır.

Adiponektin T lenfosit çoğalmasını azaltır (121). Prostaglandin sentezini indükleyerek B lenfosit gelişimini baskılar (41) (Şekil 2.10).

Adiponektinin antiinflamatuvar etkilerinin olduğuna dair diğer bir kanıt da plazma kortizolü ve AN düzeyleri arasında saptanan ilişkinin varlığıdır (125-127). Bir çalışmada deksametazon verilimi ile yağ hücrelerinde AN gen ekspresyonunun azalmıştır (125). Sağlıklı bireylere hidrokortizon verilmesi ile AN düzeylerinin azaldığı, *Cushing* sendromlu hastalarda ise AN düzeylerinin düşük olduğu gösterilerek glukokortikoidlerin AN düzeylerini inhibe ettiği ileri sürülmüştür (126).

Bir çalışmada AN salınımının kortizol salınımına benzer şekilde diurnal bir ritim gösterdiği, ancak kortizol salınımı ile AN salınımının overlapping yapmadığı, bu iki hormonun salınımı arasında birkaç saatlik zaman farkı olduğu saptanmıştır. Bu salınım profilinin, kortizolün nokturnal salınımının azalmasının AN düzeylerinde olan değişiklikleri kompanse etmeye yönelik olabileceği ileri sürülmüştür (127).



**Şekil 2.10: Adiponektinin B ve T lenfositler üzerindeki etkileri-
Tilg ve ark (41)'larından alınmıştır.**

2.4.4: Adiponektinin Proinflamatuvar Etkileri:

Adiponektinin proinflamatuvar etkilerinin de olduğu bildirilmiştir (41). LPS varlığında YMAAN insan makrofajlarında IL-8'in translasyonuna yardımcı olur (123). DMAAN ve YMAAN, monositlerde apoptozisin indüksiyonu, AMP-aktive protein kinazın aktivasyonu ve makrofajlarda temizleyici reseptör ekspresyonunun baskılanması gibi bazı biyolojik etkileri engeller (124). Bununla birlikte YMAAN insan monositlerinden IL-6 sekresyonunu indüklemektedir. O halde sadece DMAAN antiinflamatuvar etki göstermektedir (33).

AN'nin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri Tablo 2.3'te gösterilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: AN'nin immün sistemdeki etkileri ve ilişkili olduğu hastalıklar.

Doğal İmmünite	Kazanılmış İmmünite	İlişkili olduğu Hastalıklar
<i>Antiinflamatuvar</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 ✓ Kardiyak hasar ✓ Kanser ✓ İnflamatuvar barsak hastalıkları ✓ Astım ✓ Romatoid artrit ✓ Nonalkolik ve alkolik karaciğer yağlanması ✓ Karaciğer fibrozisi ✓ Toksik hepatit (ConA)
<i>Proinflamatuvar</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ✓ LPS varlığında IL-8↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tanımlanmamış 	

2.4.5: Adiponektinin Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi:

Karaciğerden CRP'nin üretiminin regülasyonu esas olarak IL-6 ve TNF-α ile sağlanır (55). AN, TNF-α'nın etkilerini düzenlemek yoluyla CRP üretimini etkiler. Böylelikle AN plazmada ve yağ dokusunda inflamatuvar yolu düzenleyerek CRP'nin salınımını regüle eder (118). İnsan yağ dokusunda CRP mRNA'nın ekspresyonu ile plazma AN ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (128). Obez kadınlarda

plazma ve yağ dokusundaki AN düzeylerinin CRP düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (118). Diabetik hastalarda da plazma AN düzeyleri ile CRP düzeylerinin negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (84, 129). Ayrıca sağlıklı erkeklerde plazma AN düzeyi düşük olanlarda CRP düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur (130).

High sensitive CRP, sistemik inflamasyonun CRP'den daha spesifik bir göstergesidir. Obez kadın grubunda HsCRP yüksekliği olanların serum AN konsantrasyonunun normal HsCRP düzeyi olan kadınlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (131). Obez postmenapozal kadınlarda plazma AN düzeyinin düşük olduğu; IL-6, HsCRP ile AN düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (132).

Plazma AN düzeyleriyle CRP dışında diğer akut faz reaktanlarıyla ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır (134-136). Kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodialize giren hastalarda plazma AN düzeyleriyle ferritin düzeylerinin pozitif korelasyon; tip 2 diabeti olan erkeklerde plazma AN düzeylerinin fibrinojen düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (134, 135). Hepatosteotozu olan aşırı kilolu adolesanlarda plazma AN düzeyi azalırken fibrinojen düzeylerinin arttığı, ancak ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (136).

2.4.6: Adiponektinin Diğer Hastalıklar ile İlişkisi:

Daha önce de belirtildiği gibi AN; obezite, insülin direnci, Tip 2 diabet, atheroskleroz gibi düşük dereceli kronik inflamatuvar süreçlerde antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Bu durumların hepsinde plazma AN düzeyleri azalmaktadır (12-15).

Diğer hastalıklarda da plazma AN düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır (137-148) (Bkz. Tablo 2.3).

Obeziteyle ilişkili bazı kanser türlerinde yapılan araştırmalarda serum AN düzeyleri ve AN'nin tümör gelişimindeki rolü değerlendirilmiştir (137-142). AN'nin meme kanseri üzerindeki *invivo* ve *invitro* etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada AN'nin iki tipik insan meme kanseri hücresinin (MDA-MB-231 ve T47D) çoğalmasını azalttığı, bu hücrelerde mitozun G(0)-G(1) fazında hücre siklusunun ilerlemesine engel olduğu ve apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar dişi farelere rekombinant AN verdiklerinde MDA-MB-231

hücrelerinin tümörenezisinin azaldığını saptamışlardır (137). Birkaç çalışmada ise düşük serum AN düzeylerinin artmış meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (138, 139).

Endometrium kanseri gelişiminde AN'nin rolünün araştırıldığı bir çalışmada AN'nin HEC-1-A ve RL95-2 isimli iki endometrium kanser hücresi üzerinde hücre siklus duraklaması ve apoptozisi indükleyerek direkt antiproliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (140).

Barret adenokarsinomalı hastaların biyopsi örneklerinde invitro olarak yapılan bir çalışmada AN'nin apoptozisi arttırdığı, Barret mukozasında AN reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı, bu nedenlerle AN'nin barret adenokarsinomanın karsinogenezinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (141).

Renal hücreli karsinomu olan hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastalarda sağlıklı bireylere göre serum AN düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur (142).

Kronik lenfositik lösemi (KLL) ve kronik myeloproliferatif hastalıklı (KMPH) olguların sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada KLL ve KMPH'de serum AN düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar AN düzeylerindeki bu azalmaya myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklarda arttığı bilinen proinflamatuvar sitokinlerin sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar interferon tedavisi uygulanan KMPH'lı olguların serum AN düzeylerinin, tedavi görmeyen KMPH'lı olgulara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (143).

Kupffer hücrelerinin aktive olmasıyla kronik inflamatuvar bir süreç gelişen kronik alkol maruziyeti oluşturulmuş bir hayvan modelinde serum AN düzeylerinin azaldığı, rekombinant AN verilmesinden sonra ise serbest oksijen radikallerinin ve TNF- α ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (144).

Ovalbümünle havayolu duyarlılandırması yapılan ve deneysel olarak astım oluşturulan bir fare modelinde serum AN düzeylerinin azaldığı, bu farelere AN verildiğinde ise allerjik havayolu inflamasyonunun ve havayolu aşırı cevap verilebilirliğinin azaldığı gösterilmiştir (145).

Gaucher hastalığında lipid yüklü makrofajlar çeşitli dokularda masif olarak birikerek düşük dereceli kronik inflamasyona yol açmaktadır. Gaucher hastalığı

olanlarda sağlıklı bireylere göre serum AN düzeyinin azaldığı, enzim tedavisi sonrasında serum AN düzeyinin arttığı bildirilmiştir (146).

Ouyang ve ark (147) preeklamptik kadınlarda normotansif sağlıklı kadınlara göre plazma AN düzeylerinin düşük olduğunu saptamışlardır.

Bir çalışmada Kawasaki Hastalığı olan hastalar; akut ateşli viral hastalığı (pnömoni, aseptik menenjit, kızamık, enterokolit, enfeksiyöz mononükleoz) olanlar ve sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. Kawasaki Hastalığı olanlarda akut ateşli hastalığı olan bireyler ve sağlıklı bireylere göre CRP ve IL-6 düzeyinin daha yüksek; serum AN düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Akut dönemdeki Kawasakili hastalar tedavi verildikten sonra iyileşme döneminde tekrar değerlendirildiğinde serum AN düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla aynı düzeye geldiği saptanmıştır (148).

Yukarıda bahsedilen bu çalışmalar AN'nin çeşitli hastalıklarda düzeylerinin azaldığına kanıttır. Ancak bunun aksini öne süren çalışmalar da vardır (149-151). Senolt ve ark (149). RA'lı hastalarda osteoartritli hastalara göre sinoviyal sıvıdaki AN düzeylerinin daha yüksek olduğunu; RA'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre serum AN düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. RA'lı hastalarda sinovyal sıvıda AN düzeylerinin daha yüksek olmasının AN'nin sinovyal fibroblastlardan salınmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. RA'lı hastalarda sağlıklı bireylere serum AN düzeyinin yüksek olmasını ise kollagen doku hastalıklarında AN'nin yüksek molekül ağırlıklı formunun aktif olarak rol almasıyla açıklamışlardır. Sistemik lupus eritematozuslu hastaların idrar ve serum AN düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (150).

Kimyasal kolit oluşturulmuş AN eksikliği olan fare modellerinde yapılan bir çalışmada AN eksikliği olan farelerin kimyasal kolitten korunduğu, bu farelere AN verilmesi ile kolitin alevlendiği gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada AN'nin kolon dokusundan proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı ve kolitte koruyucu rol oynayan fibroblast büyüme faktörü ve heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörünün biyoaktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (151).

Adiponektinin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisini araştıran çok az çalışma vardır (35, 36, 152-157).

Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalar incelendiğinde insülin direnci, hepatosteatozis, yüksek HCV-RNA yükü ve HCV genotip 3'e sahip olanlarda serum AN düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (152). Kronik inflamatuvar bir süreç olan hepatosteatozis, KHC'nin histolojik bir özelliğidir ve karaciğer fibrozisinin ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Hepatosteatozis gelişiminde suçlanan patojenik mekanizmalar ve faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak hepatosteatoziste serum TNF- α 'nın düzeyinin arttığı bildirilmiştir (153). Ayrıca KHC'de yine tam bilinmeyen mekanizmalarla insülin direnci meydana gelir. Düşük AN ve yüksek TNF- α kombinasyonu bu hastalarda hepatosteatozis ve insülin direnciyle sonuçlanır. Bu noktadan hareketle yapılan başka bir çalışmada serum AN düzeyiyle hepatosteatozisin derecesi, serum TNF- α düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif; serum TNF- α düzeyleriyle hepatosteatozisin derecesi, HOMA-IR değerleri arasında ise pozitif ilişki bulunmuştur. Ayrıca HCV'nin genotipleriyle serum AN arasındaki ilişki araştırıldığında HCV genotip 3'e sahip olanlarda serum AN düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni, HCV genotip 3'e sahip olan hastalarda hepatosteatozisin genişliğinin daha büyük olmasıyla açıklanmıştır. Bu çalışma, serum AN düzeyinin hem enfeksiyon hem de inflamasyon durumunda azaldığına bir örnektir (154).

Adiponektin ile KHC'li hastaların viral ve histolojik özellikleri arasındaki korelasyonun değerlendirildiği diğer bazı çalışmalarda hipoadiponektineminin HCV RNA düzeyi, HCV genotip 2 ve insülin direnciyle korele olduğu, ancak hepatosteatozisle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (35).

Lu ve ark. (155) kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalar ve sağlıklı erişkinlerde serum karaciğer enzim ve serum AN düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında serum AN düzeylerinin aspartat transferaz ve alanin transferaz düzeyiyle negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Alanin transferaz düzeyleri normal olan bireylerde (hepatit B durumundan bağımsız olarak) ortalama plazma AN düzeyinin önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu araştırmacılar hepatit durumunda AN'nin prognostik ve terapötik değeri olduğunu ileri sürmüşlerdir.

HIV + hastalarda hiperlipidemi, insülin direnci ve diabetes mellitus sık görülen metabolik anormalliklerdir. Hipertrigliseridemi olan ve serum trigliserid

düzeı normal olan HIV + hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hipertrigliseridemisi olanlarda serum AN düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Buna göre AN'nin lipidlerin metabolik etkilerini düzenlediği öne sürölmüştür (36).

Reeds ve ark. (156) dislipidemili HIV + hastalarda insölin duyarlılığını ve serum AN düzeylerini araştırmıştır. Dislipidemili HIV + hastalar dislipidemisi olmayan HIV + hastalarla ve sağlıklı bireylerle öglisemik-hiperinsölinemik durum oluşturularak karşılaştırılmıştır. Düşük doz insölin infüzyonu boyunca glukoz üretiminin ve lipolizisin relatif supresyonu ve yüksek doz insölin infüzyonu boyunca glukoz kullanımının relatif stimölasyonu dislipidemili HIV enfeksiyonu olan hastalarda diğerlerinden daha düşük bulunmuştur. Bazal glukoz üretiminin supresyonunun plazma AN düzeyiyle pozitif, IL-6 düzeyiyle ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu araştırmacılar HIV + hastalarda dislipideminin insölin direncinin bir belirleyicisi olduğunu ve AN'nin insölin direncinin patogenezinde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Hepatit enfeksiyonu olan ve HIV + hastalarda yapılan bu çalışmalarda enfeksiyondan çok serum AN'nin metabolik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir (35, 36, 154, 155).

Başka bir çalışmada *Plazmodium falciparum* ile enfekte hastaların plazma AN düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı, ancak serebral malaryalı hastalarda komplike olmamış malaryalı hastalara göre serum AN düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol grubuyla hasta grubu arasında fark olmaması bu çalışmadaki sağlıklı bireylerin serum AN düzeylerinin etnik farklılık ve açlık süresinin kısa olmasıyla ilişkili olarak daha düşük olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Serebral malaryalı hastalarda serum AN düzeylerinin daha yüksek bulunmasını ise araştırmacılar ciddi enfeksiyon durumunda serum AN düzeyinin artış gösterebileceği hipoteziyle açıklamışlardır (157).

2.4.7: Adiponektinin Terapötik Etkileri:

Artmış serum AN düzeylerinin artmış insölin duyarlılığı ve glukoz toleransıyla ilişkili olması nedeniyle AN'nin veya AN sekresyonunu arttıran ilaçların Tip 2 diabet ve obezite gibi insölin direnciyle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği ileri sürölmüştür (158). AN'nin, diabet ve lipoatrofi oluşturulmuş fare modellerinde insölin duyarlılığını arttırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir (159).

Tip 1 ve Tip 2 diabet oluşturulmuş fare modellerinde ise intraperitoneal tam molekül AN enjeksiyonunun glukoz düzeylerinde önemli oranda azalmayla sonuçlandığı bildirilmiştir (159). Benzer şekilde Yamauchi ve ark (80) tarafından da obezite, diabet ve lipoatrofi oluşturulmuş fare modellerine globuler AN'nin sistemik olarak verilmesiyle glukoz düzeyleri iyileştirilmiştir ve bu araştırmacılar AN'nin antidiabetik bir ajan olarak tedavide kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir fare modelinde AN eksprese eden plazmid DNA'sı diabetik farelere verildiğinde serum AN düzeyinin yaklaşık 10-15 kat arttığı ve serum glukoz ve trigliserid düzeylerinin azaldığı saptanmış, bu farelerde kontrol plazmid enjekte edilen farelere göre hepatik glukoz uptake'inin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve AN gen tedavisinin Tip 1 ve Tip 2 diabetin tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür (160).

Yamauchi ve ark (161) atherosklerozis geliştirdikleri (apolipoprotein E eksikliği ile) bir fare modelinde AN aşırı ekspresyonunun atherosklerozdan koruyucu etkilerinin olabileceğini göstermiş ve AN'nin antiatherosklerotik tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Matsuda ve ark (162) AN eksikliği olan farelerde *invivo* olarak oluşturdukları arter hasarından sonra hasarlanmış arterlerde düz kas hücre proliferasyonunun arttığını, AN verilmesiyle neointimal proliferasyonun azaldığını göstermişler, bu bulgularına dayanarak atherosklerotik hastalarda anjiyoplastiden sonra vasküler restenozisin önlenmesinde AN'nin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Wang ve ark (163) meme kanseri oluşturdukları dişi farelere rekombinant AN verdiklerinde veya adenovirüs aracılı AN aşırı ekspresyonu elde ettiklerinde MDA-MB-231 hücrelerinin tümörenezisinin azaldığını saptamışlardır. Buna göre AN'nin meme kanseri gelişiminde negatif bir düzenleyici olduğunu ve AN'nin meme kanserinde bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bir çalışmada tam molekül AN'nin subfizyolojik konsantrasyonlarda prostat kanser hücre gelişimini inhibe ettiği, ayrıca prostat kanser hücre büyümesinin inhibisyonunu sağlayan doksorubisinin etkisini arttırdığı gösterilmiş, tam molekül AN'nin prostat kanseri tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (164).

Ishikawa ve ark (165) mide kanserinde AN'nin rolünü değerlendirdikleri çalışmalarında mide kanser hücrelerinin değişik düzeylerde AN reseptör protein ve

mRNA'sı eksprese ettiklerini, ayrıca AN'nin apoptozisi indüklediğini ve mide kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığını saptamışlardır. Aynı araştırmacılar farelere devamlı intraperitoneal AN infüzyonu uyguladıklarında mide kanser hücresinin periton metastazı yapmasını etkin bir şekilde baskıladığını göstermişlerdir. Bu bulguya dayanarak AN'nin mide kanseri tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Jung ve ark (166) bir mitokondrial fonksiyon inhibitörü olan ve hücre içi reaktif oksijen radikallerinin düzeylerini ve apoptozisi arttırarak Parkinson Hastalığı benzeri sendromların patogenezinde bir nörotoksin olarak rol alan asetaldehidin AN ile etkileşimini araştırdıkları invitro çalışmalarında, AN'nin asetaldehidin indüklediği apoptozisi geri çevirdiği saptamışlardır. Buna göre AN'nin Parkinson Hastalığı gibi progresif nörodejeneratif hastalıkları önleyici bir ajan olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Pediatri Poliklinikleri ve Pediatri Acil Polikliniği'nde Kasım 2005-Kasım 2006 tarihleri arasında muayene edilen ve 38°C veya daha yüksek ateş saptanan, yaşları 14-163 ay arasındaki 18 erkek, 24 kız olmak üzere toplam 42 çocuk çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalar polikliniklerimizde üst solunum yolu enfeksiyonu, otit, akciğer enfeksiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu gibi nonspesifik enfeksiyon tanısı alan, prepubertal dönemde ve BGVA %100-110 olan çocuklardı.

İshal, kusma vb şikayetleri, sistemik başka bir hastalığı, malnutrisyonu veya büyüme geriliği olan, antibiyotik ve antipiretik dışında başka bir ilaç kullanan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü için ESOĞÜTF Etik Kurul'unun 28 Şubat 2006/37 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi.

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günde birkaç kez kalibre edilen bir baskül ile VA ölçüldü. Çocukların VKİ'leri (VA/boy^2) ve BGVA'ları (hastanın $VA \times 100/boyun$ 50. persentiline karşılık gelen VA) hesaplandı.

Hastaların vücut ısıları civalı termometre ile ölçüldü. Termometre temizlendikten sonra civalı ucu hastanın koltuk altına gelecek şekilde yerleştirilip kol kapatıldı ve en az üç dakika bekletildikten sonra derecesi okundu.

Hastalardan ilk başvuruda antekubital venden yaklaşık 10 cc venöz kan örneği alındı. Bu venöz kan örneklerinden hematoloji laboratuvarında *volume-conductivity-scatter* prensibi ile tam kan sayımı, manuel olarak sedimentasyon, nefelometrik olarak CRP, *clothing* metodu ile fibrinojen, kemiimmünoassay yöntemi ile ferritin ve biyokimya laboratuvarında immün türbidimetrik yöntem ile HsCRP, spektrofotometrik olarak kan glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL-C, HDL-C düzeyleri ve immünoassay yöntem ile insülin düzeyleri çalışıldı. İnsülin direnci varlığını belirlemek için glukoz/insülin oranı ve HOMA-IR değerleri hesaplandı.

HOMA-IR hesaplanması için glukoz (mg/dl) x insülin (μ U/ml)/405 formülü kullanıldı.

Ayrıca hastaların semptom ve fizik muayene bulgularına göre etiyolojiyi saptamak amacıyla gerektiğinde tam idrar tetkiki yapıldı ve etkeni tanımlamaya yönelik olarak idrar, boğaz, kan ve gaita kültürü alındı, gaitada mikroskopik inceleme yapıldı. Bazılarından ön-arka akciğer grafisi ve waters grafisi çekildi.

Hastalara tanılarına uygun olarak tedavi ve takip için önerilerde bulunuldu ve gerektiğinde uygun tedavi başlandı. Ateş düştükten üç gün sonra kontrole çağırıldı. İkinci kez başvuruda hastaların tekrar fizik muayeneleri yapıldı. Vücut ısısı tekrar ölçüldü. Boy, VA, VKİ ve BGVA'ları tekrar değerlendirildi. Tekrar venöz kan örneği alındı. Bu kan örneğinden de ilk başvuruda çalışılan biyokimyasal parametreler ve akut faz reaktanları tayin edildi.

3.1. Serum AN Ölçümü:

Her hastadan ateş anında ve ateş düştükten üç gün sonra serum AN düzeyi 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 AN düzeyleri için alınan örnekler ESOGÜTF Farmakoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ELISA yöntemiyle çalışıldı (Phoenix Pharmaceuticals, Inc.). Çalışmada tayin edilen AN molekülü tam molekül AN idi. İşleme başlamadan önce tüm örnekler oda ısısına getirildi (20-23°C) ve örnekler metal kuyucuklara kondu. Her bir kuyucuğa 100 μ l Human AN Standardı eklendi. İki saat oda ısısında (20-23°C) inkübe edildi. İmmünoplateler 300-350 μ l 1x assay buffer ile dört kez yıkandı. Ardından her bir kuyucuğa 100 μ l *Biotinylated anti-Human AN Detection Antikor* eklendi. İki saat oda ısısında (20-23°C) inkübe edildi. İmmünoplateler 300-350 μ l 1x assay buffer ile dört kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 100 μ l *Streptavidin-Horseradish Peroxidase* solüsyonu eklendi. 30 dakika oda ısısında (20-23°C) inkübe edildi. İmmünoplateler 300-350 μ l 1x assay buffer ile dört kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 100 μ l substrat solüsyon (TMB) eklendi. 20-30 dakika oda ısısında (20-23°C) inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 100 μ l stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Sonuçlar 450 nm absorbansda ng/ml olarak okundu ve μ g/ml'ye çevrildi.

3.2. İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS for Windows 11.5 paket program (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. AN düzeyleri normal dağılıma uyuyordu. Veriler ortalama \pm SD olarak gösterildi. Karşılaştırmalar için Paired-Samples T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon değerlendirmelerinde; normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Poliklinikleri ve Pediatri Acil Servisi'ne Kasım 2005 ile Kasım 2006 tarihleri arasında ateş nedeniyle getirilen 62 hasta çalışmaya alındı. Yirmi hasta ateş düştükten sonra kontrole gelmemesi nedeniyle çalışmaya alınmadı.. Böylece 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan 42 hastanın 24'ü (% 57.1) kız, 18'i (% 42.9) erkek idi ve yaşları 14 ay ile 13 yaş 7 ay arasında değişmekte olup ortalama 73 ± 39 (14-163) ay idi (Tablo 4.1). Hastaların ilk başvurudan sonra ikinci kez başvurmaları arasında geçen süre 4.9 ± 1 (4-7) gün idi.

Tablo 4.1: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.

	n	%
Kız	24	%57.1
Erkek	18	%42.9
Toplam	42	%100

Hastaların başvuru sırasında ve kontroldeki klinik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların başvuru ve kontrol anındaki klinik özellikleri.

	BAŞVURUDA	KONTROLDE	
	Ort. \pm SD (Min-Maks)	Ort. \pm SD (Min-Maks)	p
VA (kg)	22.2 \pm 9.7 (9-47)	22.2 \pm 9.7 (9-47)	>0.05
Boy (cm)	114.7 \pm 22.1 (72-155)	114.7 \pm 22.1 (72-155)	>0.05
VKİ (kg/m²)	16.6 \pm 1.7 (13.9-20.6)	16.6 \pm 1.7 (13.9-20.6)	>0.05
BGVA (%)	101.9 \pm 3.3 (100-110)	101.9 \pm 3.3 (100-110)	>0.05
Vücut ısısı (°C)	38.5 \pm 0.4 (38.0-39.7)	36.4 \pm 0.2 (36.0-36.9)	<0.001

Hastaların başvuru sırasında ve kontroldeki VA, VKİ ve BGVA'ları arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0.05$).

Başvuru sırasında ve kontroldeki ateş değerleri arasında istatistiksel açıdan belirgin fark vardı ($p<0.001$).

Hastaların tanılarını Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

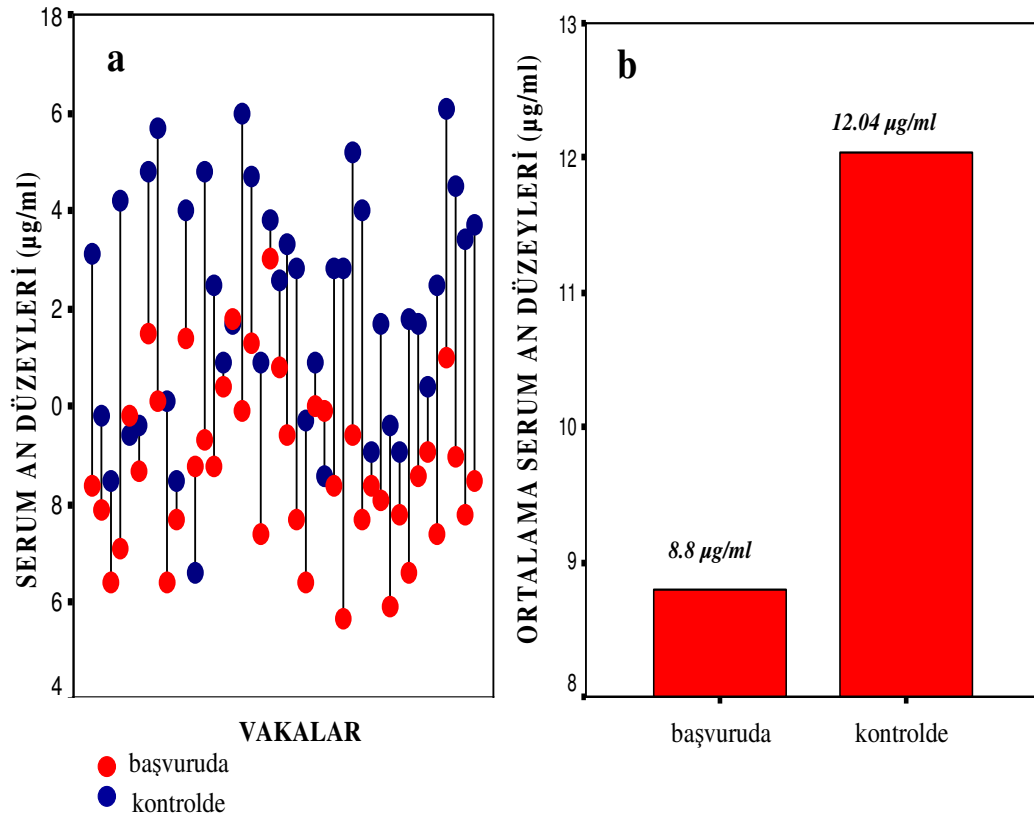
Tablo 4.3: Hastaların tanılarını.

	n
Tonsillit	22
İdrar yolu enfeksiyonu	7
Akut sinüzit	6
Kabakulak	3
Akut otitis media	2
Akciğer enfeksiyonu	1
Periorbital selülit	1

Hastaların başvuru sırasında ve kontroldeki serum AN düzeyleri arasında belirgin fark vardı ($p<0.0001$). Başvuru sırasındaki serum AN düzeyleri 8.8 ± 1.7 $\mu\text{g/ml}$, kontroldeki serum AN düzeyleri 12.04 ± 2.38 $\mu\text{g/ml}$ saptandı (Tablo 4.4, Şekil 4.1). Hastaların ateş düştükten üç gün sonra bakılan serum AN düzeyleri, ateş anındaki serum AN düzeylerinden daha yüksek idi (Şekil 4.2).

Tablo 4.4: Hastaların başvuruda ve kontroldeki serum AN düzeyleri.

	BAŞVURUDA	KONTROLDE	
	Ortalama \pm SD (Minimum- Maksimum)	Ortalama \pm SD (Minimum- Maksimum)	p
AN ($\mu\text{g/ml}$)	8.8 \pm 1.7 (5.7-13)	12.04 \pm 2.38 (6.6-16.1)	<0.0001



Şekil 4.1.a: Her bir hastanın başvuruda ve kontroldeki ortalama serum AN düzeyleri,
b: Hastaların başvuruda ve kontroldeki ortalama serum AN düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.5: Hastaların başvuru ve kontroldeki hematolojik parametreleri.

	BAŞVURUDA	KONTROLDE	p
	Ortalama ± SD (Min.- Maks.)	Ortalama ± SD (Min.- Maks.)	
Hb (g/dl)	12.1 ± 1.4 (8.3-14.9)	12 ± 1.4 (6.9-14.8)	>0.05
Htc (%)	33.8 ± 3.8 (23.1-41.5)	34 ± 4 (21.2-42.5)	>0.05
Eritrosit (milyon/mm³)	4.42 ± 0.34 (3.73-5.16)	4.44 ± 0.3 (3.62-5.15)	>0.05
Trombosit (/mm³)	324595 ± 88768 (207000-598000)	353285 ± 160147 (121000-1156000)	>0.05
Lökosit (/mm³)	14066 ± 6007 (6200- 27500)	8059 ± 3315 (3500-17000)	<0.001
Nötrofil (%)	73 ± 15.8 (24-96)	52.5 ± 16.3 (20-80)	<0.001
Lenfosit (%)	26.9 ± 15.9 (4-76)	47.4 ± 16.3 (20-80)	<0.001
Fibrinojen (mg/dl)	389 ± 107 (89.1-620)	366 ± 90 (220-613)	>0.05
Ferritin (ng/ml)	86.3 ± 78.3 (16.5-445.6)	74.3 ± 52.4 (16.7-254.6)	>0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	32.8 ± 19.6 (4-90)	33.5 ± 21.8 (5-116)	>0.05
CRP (mg/dl)	5.57 ± 8.5 (0.100-45.1)	1.7 ± 2.2 (0.100-9.56)	<0.01
HsCRP (mg/dl)	50.6 ± 88.1 (0.100-474.8)	19.8 ± 31.6 (0.100-119)	>0.05

Hastaların başvuru ve kontroldeki biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Kontrolde bakılan glukoz, glukoz/insülin ve HDL-C değerlerinin daha düşük (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$ ve $p < 0.001$) ve trigliserid ve LDL-C düzeylerinin daha yüksek (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.01$) olduğu görüldü. Başvuru ve kontroldeki serum insülin ve total kolesterol düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.6: Hastaların başvuruda ve kontroldeki biyokimyasal parametreleri.

	BAŞVURUDA	KONTROLDE	p
	Ortalama \pm SD (Min.- Maks.)	Ortalama \pm SD (Min.- Maks.)	
Glukoz (mg/dl)	96 \pm 21.6 (57-173)	84.2 \pm 11.8 (63-107)	<0.01
İnsülin (IU/ml)	8.8 \pm 10.6 (2-60.9)	11.4 \pm 15.1 (2-88.2)	>0.05
Glukoz/insülin	21.8 \pm 14.2 (1.8-57)	16 \pm 12.2 (1-43.5)	<0.05
HOMA-IR	2.7 \pm 3.9 (0.28-17.4)	2.5 \pm 3.6 (0.32-20.6)	>0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	135 \pm 31.1 (66-213)	141.4 \pm 31 (80-228)	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	70.1 \pm 25.8 (31-146)	117.1 \pm 46.4 (42-202)	<0.001
HDL-C (mg/dl)	50.3 \pm 16 (13-86)	37.7 \pm 10.3 (20-68)	<0.001
LDL-C (mg/dl)	71.1 \pm 21.7 (28-124)	83.9 \pm 29.2 (33-170)	<0.01

Hastaların başvurdaki serum AN düzeyleri ile yaş, VA, boy, VKİ, BGVA arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Kontrolde ise serum AN düzeyleri ile BGVA arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.307$, $p<0.05$); diğer antropometrik ölçümlerle herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Başvuruda ve kontrolde serum AN düzeyleri ile yaş, VA, boy, VKİ, BGVA arasındaki ilişki.

	SERUM AN DÜZEYİ			
	BAŞVURUDA		KONTROLDE	
	r	p	r	p
Yaş	$r=-0.022$	$p>0.05$	$r=-0.025$	$p>0.05$
VA	$r=-0.070$	$p>0.05$	$r=-0.048$	$p>0.05$
Boy	$r=0.046$	$p>0.05$	$r=-0.042$	$p>0.05$
VKİ	$r=-0.047$	$p>0.05$	$r=-0.238$	$p>0.05$
BGVA	$r=-0.204$	$p>0.05$	$r=-0.307$	$p<0.05$

Hastaların başvurdaki serum AN düzeyleri ile glukoz/insülin oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.338$, $p<0.05$). Başvurudaki ve kontroldeki serum AN düzeylerinin vücut ısısı, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkili olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hastaların başvuru ve kontroldeki serum AN düzeylerinin ateş, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi.

	SERUM AN DÜZEYLERİ			
	BAŞVURUDA		KONTROLDE	
	r	p	r	p
Vücut ısısı	r= 0.153	p>0.05	r= -0.059	p>0.05
Hb	r= 0.11	p>0.05	r= -0.160	p>0.05
Htc	r=0.113	p>0.05	r=-0.187	p>0.05
Eritrosit	r=0.102	p>0.05	r=-0.242	p>0.05
Trombosit	r=0.10	p>0.05	r=0.160	p>0.05
Lökosit	r=0.29	p>0.05	r=0.141	p>0.05
Nötrofil	r=0.114	p>0.05	r=0.083	p>0.05
Lenfosit	r=-0.115	p>0.05	r=-0.083	p>0.05
Fibrinojen	r=0.196	p>0.05	r=0.022	p>0.05
Ferritin	r=-0.28	p>0.05	r=-0.123	p>0.05
Sedimentasyon	r=0.076	p>0.05	r=0.006	p>0.05
CRP	r=0.23	p>0.05	r=-0.069	p>0.05
HsCRP	r=-0.151	p>0.05	r=-0.180	p>0.05
Glukoz	r=0.071	p>0.05	r=-0.290	p>0.05
İnsülin	r=-0.22	p>0.05	r=-0.171	p>0.05
Glukoz/insülin	r=0.338	p<0.05	r=0.338	p>0.05
HOMA-IR	r=-0.079	p>0.05	r=-0.187	p>0.05
Total kolesterol	r=0.061	p>0.05	r=-0.141	p>0.05
Trigliserid	r=0.186	p>0.05	r=-0.201	p>0.05
HDL-C	r=-0.109	p>0.05	r=-0.014	p>0.05
LDL-C	r=-0.64	p>0.05	r=-0.182	p>0.05

5. TARTIŞMA

Adiponektin; antidiabetik, antiatherojenik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilen ancak fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılmamayan bir sitokindir (12-15).

Çalışmamızda akut enfeksiyon geçiren ve yüksek ateş şikayeti ile başvuran çocuklarda serum AN düzeylerinin durumu ve serum AN düzeyleriyle ilişkili olan faktörler araştırılmıştır. Bu çocukların yüksek ateşli oldukları başvuru anındaki serum AN düzeylerinin, ateş düştükten üç gün sonra tayin edilen serum AN düzeylerinden daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu değişikliğin sebebi belli değildir. Enfeksiyon sırasında sentezinin azalmış veya kaybının/kullanımının artmış olabileceği veya iyileşme döneminde sentezinin artmış veya kaybının azalmış olabileceği ilk akla gelen açıklamalardır. Bu sonuca serum AN düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilen fizyolojik ve metabolik faktörler yol açmış olabilir. Ancak enfeksiyon ve ateş, organizmada ani ve geçici değişikliklere yol açan farklı dinamik süreçlerdir. Bu nedenle enfeksiyon geçiren çocuklarda ateş düştükten üç gün sonra araştırılan AN düzeylerinin başlangıçtan farklı olması; aynı bireyde enfeksiyon sırasında veya sonucunda ortaya çıkan bazı inflamatuvar veya metabolik faktörlerle de ilgili olma olasılığını akla getirmektedir. Enfeksiyonun etkisinin daha net anlaşılabilmesi için çalışma protokolümüzde organizmada enfeksiyona sekonder gelişen bu akut sürecin ateş düştükten en azından üç gün sonra bitmiş olabileceği veya daha stabil bir hale gelmiş olabileceği düşünüldüğünden hastalarımızda ikinci kez AN düzeyi ateş düştükten üç gün sonra tayin edilmiştir. Hastalarımızda CRP değerlerinin kontrolde başvuru sırasındakine göre daha düşük saptanması bu görüşümüzü desteklemektedir. Ancak bu zaman dilimi yerine daha farklı zamanlarda AN düzeyi tayini yapıldığı farklı çalışma modelleri de oluşturulabilirdi.

Adiponektin başlıca yağ dokusundan salınmasına rağmen vücut yağ dokusu kitlesinin arttığı obezite durumlarında serum AN düzeyi azalmaktadır (28, 29). Ayrıca kilo verilmesi ile obez bireylerde serum AN düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (167). Bu nedenle AN'nin yağ dokusundan salınımında negatif bir inhibisyon mekanizması olduğu ileri sürülmektedir (100). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde yapılan araştırmalarda serum AN düzeylerinin total ve visseral vücut yağ dokusu yüzdeleri ve VA, ideal VA, bel-kalça-baldır-üst kol çevresi ölçümleri, bel/kalça

oranı, cilt kıvrım kalınlığı, VKİ gibi parametrelerle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (27-29). Çalışmamızda ateşli akut dönemde serum AN düzeyleri ile VA, BGVA ve VKİ arasında bir ilişki saptanmadı. Enfeksiyonun etkisini daha iyi ayırt edebilmek için çalışmamıza sadece BGVA'ları %100-110 olan çocuklar dahil edildi. Bu seçimin etkisi ile böyle bir sonucun ortaya çıkmış olabileceği akla gelmektedir. Enfeksiyon sırasında kilo kaybı olabileceği ve bu durumun etkisi ile AN düzeylerinin farklı olabileceği de akla gelmektedir. Çalışmaya alınan çocuklarda ikinci kez değerlendirme süresi 4-7 gün arasında değişmekteydi. Bu kısa zaman aralığında hastalarımızda yapılan ikinci kontrolde kilo kaybının olmadığı gözlemlendi. Ancak çalışmamızda kontrol serum AN düzeyi ile BGVA arasında negatif korelasyon saptandı. Akut dönemde düşük olarak saptadığımız serum AN düzeyleri ile böyle bir ilişki saptanmazken kontrolde bu ilişkinin gözlenmesi; akut enfeksiyon sırasında serum AN düzeylerinin yağ dokusu ile ilişkili olan faktörlerden ziyade akut hastalık ile ilgili bilmediğimiz diğer faktörler tarafından etkilendiğini düşündürmüştür.

Adiponektinin esas olarak glukoz ve insülin metabolizmasında rol oynadığı; insülin duyarlılığını artırdığı; serum AN düzeylerinin insülin sensitivite indeksi [glukoz (mg/dl)/insülin (μ ULml)] gibi insülin duyarlılığı parametreleri ile pozitif; açlık insülin düzeyi, bozulmuş öglisemik hiperinsülinemik test, HOMA-IR gibi insülin direnci parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (63, 81-84). Ayrıca serum AN düzeyleri obezite, tip 2 diabet, metabolik sendrom, polikistik over sendromu, *Cushing* Sendromu, akromegali gibi insülin direncinin arttığı durumlarda yükselmektedir (18-21). Çalışmamızda sadece serum glukozu ve insülin düzeyleri tayin edilmiştir. Serum AN düzeyleri ile glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR arasında hem ateşin yüksek olduğu başvuru anında hem de kontrolde bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda yüksek ateşli dönemde saptanan glukoz düzeyleri ve glukoz/insülin oranı kontrol değerlerinden daha yüksek idi. Bu bulgular stres sırasında santral organlara yeterli glukoz sağlamak ve yeni ortaya çıkan katabolik durumla savaşmak için gerekli olan enerji ihtiyacını karşılamaya yönelik olarak enerji depolarının glukoz üretimine yönlendirilmiş olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca enfeksiyon sırasında veya stres durumlarında ortaya çıkan nöro-humoral değişiklikler sonucu periferik insülin direnci geliştiği bilinmektedir (168-170). Çalışmamızda akut dönemde AN ile glukoz/insülin oranı arasında pozitif

ilişki olması; AN ile insülin direnci arasında daha önce bildirilen ilişkiyi desteklemektedir. Ancak akut dönemde AN düzeyleri düşük iken glukoz düzeyleri ile beraber glukoz/insülin oranının kontrol değerinden yüksek olması; yukarıda öne sürdüğümüz gibi ateşli akut dönemde organizmanın geliştirdiği bir savunma mekanizması olabileceğini düşündürmüştür.

Enfeksiyon/inflamasyonlar sırasında serum trigliserid ve VLDL-C düzeylerinin arttığı, HDL-C düzeylerinin azaldığı, serum kolesterol ve LDL-C düzeylerinin ise değiştiği bilinmektedir (172). Bu değişikliklerden bazı sitokinlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (173). Ayrıca enfeksiyon sırasında artmış glukokortikoid düzeyleri lipid metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. Çalışmamızda akut enfeksiyonlu dönemde ateşin derecesi ile total kolesterol ve HDL-C düzeyleri ile negatif, trigliserid ile pozitif korelasyon saptandı. Ateşin derecesi ile LDL-C arasında bir ilişki yoktu. Ayrıca çalışmamızda başvuru anında ve kontrolde serum total kolesterol düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte kontrolde HDL-C değerlerinin düştüğü ve trigliserid ve LDL-C düzeylerinin yükseldiği görüldü. Bu bulguların nedeni çok açık değildir. Sağlıklı çocuklarda serum AN düzeyleriyle HDL-C düzeyleri arasında pozitif korelasyon; sağlıklı erişkin erkeklerde serum AN düzeyi ile HDL-C arasında pozitif, total kolesterol ile negatif ilişki saptanmıştır (70, 111). Tip 2 diabeti ve metabolik sendromu olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise serum AN düzeyi ile HDL-C düzeyinin pozitif, trigliserid düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda enfeksiyon geçiren çocuklarda başvuruda ve kontrolde serum AN düzeyi ile lipid parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Serum AN düzeylerinin normal bireylerde 5-30 µg/ml olduğu bildirilmiştir (7, 8). Bu bilgiyle kıyaslandığında çalışmamızda serum AN düzeyleri hem başvuruda hem de kontrolde normal sınırlar içerisinde idi. Ancak çalışmamızda akut enfeksiyon geçiren çocuklarda başlangıçta ve kontrolde serum AN düzeylerinin değiştiği; ateş düştükten sonra serum AN düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Vücut yağ dokusu ve glukoz metabolizması parametreleri ile AN arasında net bir ilişki gösterilemeyen araştırmamızda saptanan bu sonuç; serum AN düzeyinin enfeksiyon sırasında; enfeksiyöz ajanların varlığı veya bu duruma organizmanın cevabı olan

inflamatuvar süreçle ilgili bir takım faktörler ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Adiponektinin antiinflamatuvar etkisi ilk kez obeziteyle ilişkisi araştırılırken ortaya çıkmıştır. Yağ dokusu sadece enerji depolamaz; birçok patolojik olayın gelişiminde önemli bir rol oynayan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörler üretir ve salgılar. Obezite ve obeziteyle ilişkili insülin direnci, atherosklerozis gibi durumların kronik inflamatuvar süreçler olduğu gösterilmiştir (42). AN de esas olarak yağ dokusundan salınan bir sitokindir. Buna rağmen düşük derecede kronik inflamatuvar sürecin eşlik ettiği bildirilen obezitede ve obeziteye eşlik eden atherosklerozis, insülin direnci, tip 2 diyabet gibi durumlarda serum AN düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (1, 8, 87, 88, 107). Bu durumlarda düşük serum AN düzeyleri ile inflamasyon arasındaki ilişkinin mekanizması açık değildir. Kronik inflamatuvar süreçlerde serumda TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri artmaktadır (42). TNF- α 'nın yağ hücresi kültürlerinde AN'nin transkripsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Bu bilgi ile obez bireylerde saptanan düşük AN düzeylerinin sebebi açıklanmak istenmektedir (59). Ayrıca IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörlerin yağ dokusu hücrelerinde AN transkripsiyon ve translasyonunu baskılayarak AN ekspresyonunu düzenledikleri gösterilmiştir (42). Kronik lösemili hastalarda IL-6 ve TNF- α düzeyinin arttığı, buna karşılık plazma AN düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (143). Obez postmenapozal kadınlarda plazma AN düşük olduğu; IL-6, TNF- α , HsCRP ile AN düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (132).

AN'nin ADIPOR1 aracılığı ile TNF- α ve IFN- γ sentezini baskıladığı saptanmıştır (32). Deneysel olarak AN eksikliği oluşturulmuş farelerin yağ dokularında TNF- α mRNA'nın ekspresyonu ve plazmada TNF- α düzeyleri daha yüksektir (15). Hayvan deneylerinde AN ile işaretlenmiş makrofajlar intravenöz olarak verildiğinde TNF- α üretiminin inhibe olduğu gösterilmiştir (69). Bazı çalışmalar AN'nin TNF- α aracılı adezyon molekül ekspresyonunun inhibe ettiğini göstermiştir (11). AN'nin ayrıca monosit apoptozisini indüklediği ve makrofajların fagositoz fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (41). Böylece bu bilgilerden AN'nin inflamasyon ve immün cevapta baskılayıcı yani antiinflamatuvar rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Ancak AN'nin proinflamatuvar etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (41). LPS varlığında yüksek molekül ağırlıklı AN'nin makrofajlardan proinflamatuvar bir molekül olan IL-8 translyasyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı AN ayrıca monositlerden IL-6 sekresyonunu indüklemektedir. Bununla birlikte düşük molekül ağırlıklı AN, LPS'ye yanıtta IL-6 üretimini azaltmakta ve IL-10 sentezini indüklemektedir. Yukarıdaki paragraflarda bildirilen literatür sonuçlarına göre farklı uzunluk ve globüler yapıdaki AN'nin inflamasyon ve immün sistem üzerindeki tam rollerinin belirlenmesi gereklidir (33, 123).

Ateş oluşum sürecinde mikroorganizmalar, toksinler vb. gibi pirojen maddeler başlıca monositler olmak üzere birçok hücreden dolaşım yoluyla ön hipotalamusta ateş merkezini uyaran IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi endojen pirojen sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu endojen pirojen maddeler ateş merkezindeki endotel hücrelerinden araziidonik asit ürünlerini salgılatarak vücut ısısının yükselmesi ile sonuçlanan bir dizi olayları başlatmaktadır (43). Ateş oluşumu ve enfeksiyon gibi inflamasyon sürecinde yükselen endojen pirojen maddeler aynı zamanda akut faz reaktanı olan CRP'nin karaciğerden sentezini de artırmaktadır (55). Çalışmamızda akut faz reaktanı olan ortalama CRP ve HsCRP düzeyleri ve lökosit ve nötrofil sayısı başvuru sırasında kontrol değerinden daha yüksek idi. Bu nedenle çalışmamızda dolaylı olarak enfeksiyonu olan ve ateş ile başvuran çocuklarda bu akut dönemde bu ateş oluşum mekanizmalarının işlediğini ve endojen pirojen olan bu sitokinlerin arttığını düşünmekteyiz. Daha önce yukarıda bahsettiğimiz gibi bu pirojen sitokinlerin (TNF- α , IL-6) AN sentezini baskıladıkları veya düzenledikleri saptanmıştır (15, 119). Ayrıca AN'nin antiinflamatuvar etkileri de gösterilmiştir (41). Bu bilgilerin ışığında veya değerlendirmelerimiz sonucunda hastalarımızda ateşli akut dönemde kontrolden daha düşük veya iyileşme döneminde başlangıçtan daha yüksek olarak saptadığımız serum AN düzeylerinin akut dönemde bu pirojen sitokinlerin etkisi ile düşmüş veya antiinflamatuvar etkileri ile ateşin düştüğü inflamasyonun iyileşme döneminde artarak bu sürece olumlu katkısının olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca enfeksiyon sırasında serum AN düzeylerinin değişmesi; serum AN düzeylerinin CRP gibi bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini de düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda sitokin düzeyleri çalışılmadı. Ayrıca CRP ve HsCRP ile AN arasında bir ilişki saptanmadı. Bu olası indirekt yorumlarımızın

kanıtlanması için daha ayrıntılı başka klinik enfeksiyon araştırma modellerine gereksinim vardır.

Daha önce yapılan araştırmalarda AN ile akut faz reaktanları arasında negatif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (84, 118). Obez çocuklarda, normal çocuklara göre AN düzeyi daha düşük, sedimentasyon düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (173). Tip 2 diabeti olan Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada CRP, IL-6, fosfolipaz A₂ ve soluble E-selektin ile AN arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (85). HsCRP'leri yüksek olan metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı olan kadınlarda normal HsCRP düzeyi olan kadınlara göre serum AN konsantrasyonunun daha düşük olduğu saptanmıştır (174). Ancak literatür araştırmamızda enfeksiyon ve ateş sırasında AN düzeyi ile akut faz reaktanlarının ilişkisini araştıran bir çalışma saptayamadık. Çalışmamızda akut faz reaktanı olarak kullandığımız lökosit sayısı, trombosit sayısı ve ferritin, fibrinojen, CRP, HsCRP düzeyleri ile serum AN arasında herhangi bir korelasyon yoktu.

Literatürde enfeksiyonlarda serum AN düzeylerinin durumunu araştıran az sayıda çalışma vardır (35, 36, 152-157). Enfeksiyonunun en sık görülen bulgusu olan ateş ile AN ilişkisini gösteren çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır. Takeshita ve ark (148) ateşin major kriter olarak alındığı Kawasaki Hastalığı olan çocuklar ile akut ateşli viral hastalığı hastalığı (pnömoni, aseptik menenjit, kızamık, enterokolit, enfeksiyöz mononükleoz) olanlar ve sağlıklı çocuklarda serum AN düzeylerini karşılaştırmışlardır. Kawasaki Hastalığı'nın akut döneminde ortalama serum AN düzeylerini ($6.8 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$); akut ateşli hastalığı olan çocuklar ($8.6 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$) ve sağlıklı çocukların ($8.8 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$) serum AN düzeylerinden düşük olduğunu saptamışlardır. Akut dönemdeki Kawasakili hastalar, tedavi verildikten sonra iyileşme döneminde tekrar değerlendirildiğinde ise serum AN düzeylerinin ($8.7 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$) sağlıklı kontrol grubuyla aynı düzeye geldiği görülmüştür. Benzer şekilde bizim çalışmamıza da nonspesifik enfeksiyonlu çocuklar alınmıştır. Kawasakili hastalarda akut ateşli dönemdekine benzer şekilde çalışmamızda da enfeksiyonlu çocuklarda akut ateşli dönemde serum AN düzeyleri düşük idi. İyileşme döneminde ise AN düzeylerinin yükseldiği görüldü. O halde akut ateşli dönemde AN düzeyleri değişmektedir. Takeshita ve ark (148)'nin bu çalışmasında Kawasakili hastalar, nonspesifik akut ateşli viral enfeksiyonu olan çocuklarla karşılaştırılmıştır. Bu viral

enfeksiyonu olan çocuklardaki serum AN düzeylerinin sayısal olarak sağlıklı çocukların ve iyileşme dönemindeki Kawasaki Hastalığı olan çocukların serum AN düzeylerine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Ancak bu gruplar arasında istatistiksel bir karşılaştırma sonucu verilmemiştir. Viral enfeksiyonu ve ateşi olan bu hasta grubunda iyileşme döneminde veya ateşsiz dönemde AN düzeyleri tekrar çalışılmamıştır. Bu nedenle akut ateşli viral enfeksiyonu olan çocukların AN düzeyleri ile çalışmamızın sonuçları karşılaştırılmadı. Bu protokol ve sonuçlar ile nonspesifik viral enfeksiyonu olan çocuklarda, iyileşme döneminde AN düzeyleri tekrar çalışılırdı belki AN düzeylerinin değişmiş olarak saptanabileceği aklı gelmektedir.

Tsuchihashive ark. (175) çekal ligasyon yaparak polimikrobiyal sepsis oluşturdukları farelerde plazma AN düzeylerinin sepsis oluşturulduktan 3. ve 24. saatlerde bazal değerlere göre düşük; TNF- α ve endotoksin düzeylerinin aynı saatlerde ise yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada plazma AN düzeyleri ile plazma endotoksin ve TNF- α düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu deneysel çalışmanın sonuçları ile araştırmamızda akut dönemde düşük AN düzeyleri saptanması benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamızda sitokin düzeyleri çalışılmadı.

Çekal ligasyondan sonra sepsis oluşturulan fare modelinde aynı zamanda AN'nin direkt olarak LPS'yi bağladığı ve invitro olarak limulus amebocyte lysat aktivitesini baskıladığı saptanmıştır. Böylece bu hayvanlarda LPS'nin beklenen kötü sistemik etkilerinin çıkmadığı bildirilmiştir (175). Başka bir çalışmada *E. coli* 0111:B4, *E. coli* 0127:B8 ve *Salmonella abortus equi*'den elde edilen LPS'ler ile hem rekombinant, hem de insan plazmasından elde edilmiş AN'nin invitro olarak etkileşimine bakıldığında her iki AN'nin de LPS'ye direkt olarak güçlü bir şekilde bağlandığı gösterilmiştir (176). Bu çalışmalarda AN'nin LPS'yi bağladığı gösterilerek AN'nin LPS ve diğer proinflamatuvar moleküllerin varlığında antiinflamatuvar bir ajan gibi rol oynadığını ileri sürülmüştür (176). Çalışmamızda hastalarımızın hangi tip (viral veya bakteriyel) bir enfeksiyon geçirdikleri belirlenmemiştir.

Lu ve ark. (155) kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda serum AN düzeylerinin AST ve ALT düzeyiyle negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Bu araştırmacılar hepatit durumunda AN'nin prognostik ve terapötik değeri olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalar incelendiğinde insülin direnci, hepatosteatozis, yüksek HCV-RNA yükü ve HCV genotip 3'e sahip olanlarda serum AN düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarında serum AN düzeyiyle hepatosteatozisin derecesi, serum HCV-RNA yükü, serum TNF- α düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile serum AN düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır (152). Hepatosteatoziste serum TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir (153). KHC'de bilinmeyen mekanizmalarla insülin direnci gelişmektedir. KHC'de gelişen insülin direncinin azalmış serum AN düzeyine bağlı olduğu öne sürülmüştür (152). Görüldüğü gibi bizim çalışma modelimizden oldukça farklı olarak KHC'si olan hastalarda kronik enfeksiyon hali var olup serum AN düzeylerini direkt olarak etkileyen metabolik anormallikler ön plandadır. Bu yüzden bu araştırmaların sonuçlarına göre bu hastalarda enfeksiyonun AN üzerine etkisini ayırt etmek mümkün değildir.

Çalışmamızda hastaların başvurudaki ve kontrollerindeki serum AN düzeyleri arasında belirgin fark saptandı. Ateş düştükten üç gün sonra bakılan serum AN düzeyleri ateşli dönemdeki serum AN düzeylerinden daha yüksek idi. Başvuruda saptanan serum AN düzeyleri ile glukoz/insülin oranları arasındaki pozitif korelasyon vardı. Ancak başvuru sırasındaki ve kontroldeki serum AN düzeylerinin vücut ısısı, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile ilişkili olmadığı saptandı. Sonuç olarak serum AN düzeylerinin enfeksiyonun akut ateşli döneminde iyileşme döneminden daha düşük olması; AN'nin enfeksiyon sırasında gelişen inflamasyonda bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca serum AN düzeylerinin ateşli döneme göre kontrolde değişmesi AN'nin bir akut faz reaktanı olarak kullanılıp kullanılamayacağı sorusunu da akla getirmektedir. Tüm bu konuları aydınlatmak için AN'nin enfeksiyon durumlarında metabolik ve diğer inflamatuvar markerlerle ilişkisinin ayrıntılı olarak araştırıldığı farklı klinik modellerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

Nonspesifik enfeksiyon geçiren ve ateş ile başvuran 42 çocuğun başvuru sırasında ve ateş düştükten üç gün sonra fizik muayeneleri yapıldı. Bu hastalardan tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, fibrinojen, ferritin, HsCRP, kan glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL-C, HDL-C düzeyleri, glukoz/insülin oranları, HOMA-IR ve AN düzeyleri çalışılarak:

1. Hastaların tekrar değerlendirilme süreleri 4.9 ± 1 (4-7) gündü.
2. Hastaların başvuruda ve kontroldeki antropometrik (VA, VKİ ve BGVA) ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0.05$).
3. Kontrolde başvuru anına göre ateş değerleri düşük saptandı ($p<0.001$).
4. Hastaların başvuruda ve kontroldeki serum AN düzeyleri arasında belirgin fark vardı ($p<0.0001$). Başvurudaki serum AN düzeyleri (8.8 ± 1.7 $\mu\text{g/ml}$), kontroldeki serum AN düzeylerine (12.04 ± 2.38 $\mu\text{g/ml}$) göre daha düşüktü.
5. Başvuruda ve kontroldeki Hb, Htc, eritrosit, trombosit, sedimentasyon, ferritin, fibrinojen ve HsCRP değerleri birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).
6. Başvurudaki lökosit, nötrofil ve CRP değerlerinin kontroldeki değerlerden daha yüksek (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.01$), lenfosit değerlerinin daha düşük ($p<0.001$) olduğu saptandı.
7. Kontrolde bakılan glukoz, glukoz/insülin ve HDL-C değerlerinin başvuru anından daha düşük (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.001$) ve trigliserid ve LDL-C düzeylerinin daha yüksek (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$) olduğu görüldü.
8. Başvuruda ve kontroldeki serum insülin ve total kolesterol düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
9. Hastaların başvuruda ve kontroldeki serum AN düzeylerinin vücut ısısı ile ilişkili olmadığı saptandı ($p>0.05$).
10. Hastaların başvuruda serum AN düzeyleri ile yaş, VA, boy, VKİ, BGVA arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

11. Hastaların kontroldeki serum AN düzeyleri ile BGVA arasında negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0.307$, $p<0.05$); diğer antropometrik ölçümlerle herhangi bir ilişki gösterilemedi ($p>0.05$).
12. Hastaların başvuruda serum AN düzeylerinin glukoz/insülin oranlarıyla pozitif korelasyonu olduğu saptandı ($r=0.338$, $p<0.05$).
13. Hastaların başvuru ve kontrol anında serum AN düzeyleri ile Hb, Htc, eritrosit, trombosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, fibrinojen, ferritin, sedimentasyon, CRP ve HsCRP arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).
14. Hastaların başvuru ve kontrol anında serum AN düzeyleri ile glukoz, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271 (18): 10697-703.
2. 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): 26746-9.
3. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2548-54.
4. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003; 26: 2442-50.
5. Maeda K, Okuba K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuwa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 221: 286-9.
6. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996; 120: 803-12.
7. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148: 293-300.
8. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-83.
9. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 0: 3770-8.
10. 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.

11. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100: 2473–6.
12. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements*. 2005; 6: 7-14.
13. Tan KC, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 765-9.
14. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003; 278: 45021-6.
15. Maeda N, Shimomura I, Kishida K. Diet induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002; 8: 731-7.
16. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002; 277: 25863-6.
17. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941-6.
18. 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.
19. Lam KS, Xu A, Tan KC, Wong LC, Tiu SC, Tam S. Serum adiponectin is reduced in acromegaly and normalized after correction of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5448-53.
20. Francischetti EA, Celoria BM, Duarte SF, da Silva EG, Santos IJ, Cabello PH, Genelhu VA. Hypoadiponectinemia is associated with blood pressure increase in obese insulin-resistant individuals. *Metab*. 2007; 56(11):1464-9.
21. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Sakamoto T, Yoshimura M, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Hypoadiponectinemia is

associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. *Circ J*. 2007; 71(11):1703-9.

22. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, M A Burrell. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Phys Endocrinol Metab*. 2001; 280: 827-47.
23. Stern N, Osher E, Greenman Y. Hypoadiponectinemia as a Marker of Adipocyte Dysfunction-Part II: The Functional Significance of Low Adiponectin Secretion. *J Cardiometab Syndr*. 2007; 2 (4):288-94.
24. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res*. 2002; 10(11):1104-10.
25. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, Hartwig F, Heintze U. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003; 52(4):942-7.
26. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, Shirahata A, Taniyama M. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res*. 2003; 11(9):1072-9.
27. 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.
28. 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.
29. Rothenbacher D, Brenner H, Marz W. Adiponectin risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk marker. *Eur J Heart*. 2005; 1-7.
30. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 282-9.
31. Rovin BH, Song H. Chemokine induction by the adipocyte-derived cytokine adiponectin. *Clin Immunol*. 2006; 120(1):99-105.

32. 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.
33. Saijo S, Nagata K, Nakano Y, Tobe T, Kobayashi Y. Inhibition by adiponectin of IL-8 production by human macrophages upon coculturing with late apoptotic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334: 1180-3.
34. Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, Galland F, Duvillard L, Verges B, Olsson NO, Gambert P, Hillon P. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(4):2240-3.
35. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005; 43(2):235-42.
36. Falasca K, Manigrasso MR, Racciatti D, Zingariello P, Dalessandro M, Ucciferri C, Mancino P, Marinopiccoli M, Petrarca C, Conti P, Pizzigallo E, Guagnano MT, Vecchiet J. Associations between hypertriglyceridemia and serum ghrelin, adiponectin, and IL-18 levels in HIV-infected patients. *Ann Clin Lab Sci.* 2006; 36(1):59-66.
37. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. In: Collins T, editors. *Acute and chronic inflammation.* 6 th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company; 1999. p.50-74.
38. Rubin E, Farber JL. Pathology. In: Fantone JC, Ward PA, editors. *Inflammation.* 3 th ed. Philadelphia, Lippincot-Raven; 1998. p. 37-65.
39. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 966: 290-303.
40. Guzik TJ, Mangalat D, Korbout R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol and Pharmacol.* 2006; 57: 505-28.
41. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-83.

42. Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19 (4): 547-66.
43. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Powell KR, editor. Infectious disease. 16 th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company; 2000. p.736-8.
44. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999; 179: 294-304.
45. Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. *J Exp Med.* 1986; 163: 1433-50.
46. Netea MG, Kullberg BJ. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 178-84.
47. Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis.* 1998; 10: 168-89.
48. Stitt JT. Prostaglandin E as the neuronal mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med.* 1986; 59: 137-49.
49. Baykal Y. 20.11.2007. Akut faz cevabı ve proteinleri [online]. www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/dersler/6.pdf.
50. Bhatia BD, Basu S. Newer diagnostic tests for bacterial diseases. *Indian J Pediatr.* 2007; 74(7):673-7.
51. Upragarin N, Landman WJ, Gastra W, Gruys E. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol.* 2005; 20(4):1295-307.
52. 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.
53. Sun H. The interaction between pathogens and the host coagulation system. *Phys (Bethesda).* 2006; 21:281-8.
54. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis.* 1997; 25(4):888-95.

55. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett.* 2002; 9(3): 211-23.
56. Pineiro R. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2005; 579: 5163–69.
57. Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinol.* 2005; 145: 5589–97.
58. Wolf AM. Up-regulation of the antiinflammatory adipokine adiponectin in acute liver failure in mice. *J. Hepatol.* 2006; 44: 537–43.
59. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Science.* 2006; 110: 267-78.
60. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 14478-83.
61. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-8.
62. Waki H. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003; 278: 40352–63.
63. Fisher FF. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diab.* 2005; 48: 1084–7.
64. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Ito Y, Hada Y, Uchida S, Tsuchida A, Takekawa S, Kadowaki T. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinol.* 2005; 146: 790–6.
65. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic β cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 312: 1118–22.

66. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 439–51.
67. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, Kamon J, Kobayashi M, Suzuki R, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Froguel P, Nakae J, Kasuga M, Accili D, Tobe K, Ueki K, Nagai R, Kadowaki T. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004; 279: 30817–22.
68. Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *Med Mol Morphol*. 2007; 40(3): 115-20.
69. Yokota T. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96: 1723-32.
70. 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.
71. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
72. 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.
73. Woo JG, Dolan LM, Daniels SR, Goodman E, Martin LJ. Adolescent sex differences in adiponectin are conditional on pubertal development and adiposity. *Obes Res*. 2005; 13 (12): 2095-101.
74. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-41.

75. Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, Funahashi T, Matsuzawa Y, Kokot F, Wiecek A. Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease--a follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(1):c18-24.
76. 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.
77. Shen YY, Charlesworth JA, Kelly JJ, Loi KW, Peake PW. Up-regulation of adiponectin, its isoforms and receptors in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(1):171-8.
78. Yamauchi T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med.* 2002; 8: 1288–95.
79. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 2005–10.
80. 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 lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941–6.
81. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–53.
82. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y. PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999; 4: 597–609.
83. Yamauchi T, Waki H, Kamon J, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Miki H, Kubota N, Terauchi Y, Tsuchida A, Tsuboyama-Kasaoka N. Inhibition of RXR

and PPAR γ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2001; 108: 1001–13.

84. Vikram NK, Misra A, Pandey RM. Adiponectin, insulin resistance, and C-Reaktif protein in postpubertal asian indian adolescents. *Metab.* 2004; 53: 1336-41.
85. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the pima indian. *Diabetes Care* 2003; 26: 1745-51.
86. Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M, Deanfield J. Adiponectin predicts insulin resistance but not endothelial function in young, healthy adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4615-21.
87. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim Shah. 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.
88. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subject. *Diab Res Clin Prac.* 2007; 77: 151-4.
89. Komatsu M, Ohfusa H, Aizawa T, Hashizume K. Adiponectin Inversely Correlates with High Sensitive C-reactive Protein and Triglycerides, but not with Insulin Sensitivity, in Apparently Healthy Japanese Men. *Endocr J.* 2007; 54(4): 553-8.
90. Matsushita K, Tamakoshi K, Yatsuya H, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, Hotta Y, Kondo T, Murohara T, Toyoshima H. Further inflammatory information on metabolic syndrome by adiponectin evaluation. *Int J Cardiol.* 2007:10.
91. Shaibi GQ, Cruz ML, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Lane CJ, Kelly LA, Davis JN, Koebnick C, Ventura EE, Roberts CK, Goran MI. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5): 1809-13.
92. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin

are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001; 50(5): 1126-33.

93. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002; 360 (9326): 57-8.
94. Kim C, Park J, Park J, Kang E, Ahn C, Cha B, Lim S, Kim K, Lee H. Comparison of body fat composition and serum adiponectin levels in diabetic obesity and non-diabetic obesity. *Obes*. 2006; 14(7):1164-71.
95. Zamboni M, Di Francesco V, Garbin U, Fratta Pasini A, Mazzali G, Stranieri C, Zoico E, Fantin F, Bosello O, Cominacini L. Adiponectin gene expression and adipocyte NF-kappaB transcriptional activity in elderly overweight and obese women: inter-relationships with fat distribution, hs-CRP, leptin and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jul;31(7):1104-9.
96. Ng TW, Watts GF, Barrett PH, Rye KA, Chan DC. Effect of weight loss on LDL and HDL kinetics in the metabolic syndrome: associations with changes in plasma retinol-binding protein-4 and adiponectin levels. *Diabetes Care*. 2007; 30(11):2945-50.
97. Zou CC, Liang L, Hong F. Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity. *Indian Pediatr*. 2007; 44(4): 275-9.
98. Yang B, Brown KK, Chen L, Carrick KM, Clifton LG, McNulty JA, Winegar DA, Strum JC, Stimpson SA, Pahl GL. Serum adiponectin as a biomarker for in vivo PPARgamma activation and PPARgamma agonist-induced efficacy on insulin sensitization/lipid lowering in rats. *BMC Pharmacol*. 2004 18; 4 (1): 23.
99. Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidis ST. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment--a prospective study. *Obes Surg*. 2006; 16 (11): 1425-32.

100. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol and Metab* 2001; 86: 3815-19.
101. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
102. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, Funahashi T. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res* 2003; 60(Suppl 3):56-59.
103. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:29-33.
104. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38: 202-6.
105. Kubota N. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 25863-6.
106. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461-8.
107. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(1): 85-9.
108. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J.* 2006; 27(19):2300-9.
109. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8): 3025-32.

110. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 264-71.
111. Fruebis J, Tsao TS, Javorshi S et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-10.
112. Li R, Wang WQ, Zhang H, Yang X, Fan Q, Christopher TA, Lopez BL, Tao L, Goldstein BJ, Gao F, Ma XL. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(6):1703-8.
113. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol and Metab* 2002; 87: 2764-9.
114. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-5.
115. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res.* 2002; 10 (11): 1104-10.
116. Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metab.* 2003; 52: 1612-4.
117. Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-81.
118. Matsushita K, Tamakoshi K, Yatsuya H et al. Further inflammatory information on metabolic syndrome by adiponectin evaluation. *Internat J Cardiol* 2007;1-6.
119. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta* 2007; 380: 24-30.

120. 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.
121. Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW, Sukhova GK, Colvin RA, Kihara S, Funahashi T, Luster AD, Libby P. Adiponectin Inhibits the Production of CXC Receptor Chemokine Ligands in Macrophages and Reduces T-Lymphocyte Recruitment in Atherogenesis. *Circ Res.* 2007.
122. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(8):2476-81.
123. Yamaguchi N. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett* 2005; 579: 6821–6.
124. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103(8):1057-63.
125. Neumeier M. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukocyte Biol.* 2006; 79: 803–8.
126. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human adipose visceral tissue. *Biochem and Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102–7.
127. 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.

128. Yang Y, Tang JF, Wang QD, Li FY, Zhang YB, Zhou LB, Chen MD. The rhythmicity of adiponectin and its relation with glucocorticoids, insulin and leptin. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004; 43 (7): 515-8.
129. 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.
130. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4542-8.
131. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K et al. Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 2006; 188: 184-9.
132. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-7.
133. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arıkan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest*. 2007; 30 (3): 210-4.
134. Zerva A, Stavroulaki E, Digalaki K, Kokona A, Moutzouris DA, Potamianou A. Adiponectin, risk factors and cardiovascular morbidity in hemodialysis patients. *Dialysis–cardiovascular morbidity and mortality–risk factors/markers* 2005: 289-90.
135. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 (7): 1680-7.
136. Imhof A, Kratzer W, Boehm B, Meitinger K, Trischler G, Steinbach G, Piechotowski I, Koenig W. Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. *Eur J Epidemiol*. 2007.

137. Wang Y, Lam JB, Lam KS, Liu J, Lam MC, Hoo RL, Wu D, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. *Cancer Res.* 2006; 66 (23): 11462-70.
138. Hou WK, Xu YX, Yu T, Zhang L, Zhang WW, Fu CL, Sun Y, Wu Q, Chen L. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J (Engl).* 2007; 120 (18): 1592-6.
139. Kang JH, Yu BY, Youn DS. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk. *J Korean Med Sci.* 2007; 22 (1): 117-21.
140. Cong L, Gasser J, Zhao J, Yang B, Li F, Zhao AZ. Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95 2. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14 (3): 713-20.
141. Konturek PC, Burnat G, Rau T, Hahn EG, Konturek S. Effect of Adiponectin and Ghrelin on Apoptosis of Barrett Adenocarcinoma Cell Line. *Dig Dis Sci.* 2007.
142. Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS; Obesity and Cancer Oncology Group. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer.* 2007; 120 (7): 1573-8.
143. Avcu F, Ural AU, Yılmaz Mİ, Bingöl N. Kronik myeloprolifreatif hastalıklar ve kronik lenfositler lösemide plazma adiponektin düzeyi azalıyor mu? *Turkish Journal of Haematology* 2004; 21 (3)
144. Park PH, Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Nagy LE. Regulation of Kupffer cell activity during chronic ethanol exposure: role of adiponectin. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21 Suppl 3: S30-3.
145. 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.

146. Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P, Hollak CE, Sauerwein HP, Simons P, Aerts JM. Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism*. 2007; 56 (3): 314-9.
147. Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 98 (2): 110-4.
148. Takeshita S, Takabayashi H, Yoshida N. Circulating adiponectin levels in Kawasaki Disease. *Clinical Observations* 2006; 1312-4.
149. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzík M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006; 35 (5-6): 247-52.
150. 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.
151. Fayad R, Pini M, Sennello JA, Cabay RJ, Chan L, Xu A, Fantuzzi G. Adiponectin deficiency protects mice from chemically induced colonic inflammation. *Gastroenterol*. 2007; 132 (2): 601-14.
152. Mangoni ED, Zampino R, Marrone A. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumor necrosis factor- α in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1349-57.
153. Crespo J, Cayon A, Fernandez Gil P et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34: 1158-63.
154. Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, Galland F, Duvillard L, Verges B, Olsson NO, Gambert P, Hillon P. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (4): 2240-3.
155. Lu JY, Su TC, Liu YH, Hsu HJ, Chen CL, Yang WS. Lower plasma adiponectin is correlated to higher alanine aminotransferase independent of metabolic factors and hepatitis B virus carrier status. *Intern Med J*. 2007; 37 (6): 365-71.

156. Reeds DN, Yarasheski KE, Fontana L, Cade WT, Laciny E, DeMoss A, Patterson BW, Powderly WG, Klein S. Alterations in liver, muscle, and adipose tissue insulin sensitivity in men with HIV infection and dyslipidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290 (1): 47-53.
157. Blümer RM, van Thien H, Ruiters AF, Weverling GJ, Vinh Thuan D, Endert E, Kager PA, Sauerwein HP. Adiponectin and glucose production in patients infected with *Plasmodium falciparum*. *Metabolism.* 2005; 54 (1): 60-6.
158. Yamauchi T, Olke Y, Kamon J, Waki H. Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in *Crebbp* heterozygous mice. *Nature Genetics.* 2002; 30: 221-6.
159. Berg AH, Du Combs Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7 (8): 947-53.
160. Fukushima M, Hattori Y, Tsukada H, Koga K, Kajiwara E, Kawano K, Kobayashi T, Kamata K, Maitani Y. Adiponectin gene therapy of streptozotocin-induced diabetic mice using hydrodynamic injection. *J Gene Med.* 2007; 9 (11): 976-85.
161. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K. Globular adiponectin protected *ob/ob* mice from diabetes and *ApoE*-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003; 278 (4): 2461-8.
162. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002; 277 (40): 37487-91.
163. Wang Y, Lam JB, Lam KS, Liu J, Lam MC, Hoo RL, Wu D, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. *Cancer Res.* 2006; 66 (23): 11462-70.
164. Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340 (4): 1158-66.
165. Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T. Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci* 2007; 98: 1120-7.

- 166.** Jung TW, Lee JY, Shim WS, Kang ES, Kim JS, Ahn CW, Lee HC, Cha BS. Adiponectin protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against acetaldehyde-induced cytotoxicity. *Biochem Pharmacol.* 2006; 72 (5): 616-23.
- 167.** Behre CJ, Gummesson A, Jernås M, Lystig TC, Fagerberg B, Carlsson B, Carlsson LM. Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects with and without the metabolic syndrome. *Metab.* 2007; 56 (8): 1022-8.
- 168.** Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues.* 2006; 17 (1): 50-5.
- 169.** Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (5): 748-56.
- 170.** McGuinness OP. Defective glucose homeostasis during infection. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25: 9-35.
- 171.** Blackburn GL. Lipid metabolism in infection. *J Am Clin Nut* 1977; 30: 1321-32.
- 172.** 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.
- 173.** Sandra G. Hassink, M.D. Obesity in kids Metabolic Footprint may be new measure. American Heart Association's 44th annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention. 2004.
- 174.** Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, Nelson KW, Ballantyne CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2697-703.
- 175.** 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.

- 176.** Peake PW, Shen Y, Campbell LV, Charlesworth JA. Human adiponectin binds to bacterial lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 341 (1):108-15.