

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Kilo Kaybı ile Hiperinflasyon, Serum Adiponektin, Ghrelin ve Leptin Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Relation of Weight Loss with Hyperinflation, Serum Adiponectin, Ghrelin and Leptin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Özlem Cingözler¹, Cengiz Özge², Lülüfer Tamer³, Hatice Yıldırım³, Bahar Taşdelen⁴, Eylem Sercan Özgür², Sibel Atış Naycı², Ahmet İlvan²

¹Mersin Tarsus Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin

Abstract

Objective: Although protein-calorie malnutrition and associated weight loss have been demonstrated in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the reasons for weight loss, as well as the relation of weight loss with hormonal and inflammatory markers is not clear. Therefore, the present study aimed to investigate the reasons for weight loss in COPD patients and the relation of weight loss with hormonal/inflammatory markers and hyperinflation.

Methods: The present study included 60 patients with stable COPD who were admitted to the Chest Diseases Outpatient Clinic and 20 healthy controls. The patients were divided into three groups according to their body mass index (BMI); Group 1: BMI <20 kg/m², Group 2: BMI 20-25 kg/m² and Group 3: BMI >25 kg/m². The patients underwent pulmonary function testing and arterial blood gas analysis. Serum adiponectin, ghrelin, leptin, tumour necrosis factor (TNF) alpha, C-reactive protein (CRP), prealbumin and transferrin levels were measured. The results were evaluated by appropriate statistical methods.

Results: Considering the patient groups together, leptin and ghrelin levels were found to be statistically significantly lower in the patient group (p=0.001 and p=0.003). Serum leptin level was found to be lower in Group 1 with a BMI <20 as compared to the other COPD patients and the control group (p<0.001). Adiponectin level was lower in the group with a BMI <20 as compared to the group with a BMI >25 (p=0.031). No statistically significant difference was determined between the patients with and without hyperinflation in terms of serum ghrelin, leptin, adiponectin, TNF-α, prealbumin and transferrin levels.

Conclusion: Decreased serum ghrelin and leptin levels were associated with weight loss. However, no relation could be identified between hyperinflation and hormonal markers. It was thought that further studies are needed in order to reach a definite conclusion.

Keywords: Adiponectin, ghrelin, COPD, leptin, body mass index

Özet

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), protein-kalori malnütrisyonu ile buna bağlı kilo kaybı geliştiği gösterilmekle birlikte, kilo kaybı nedenleri ve kilo kaybı ile hormonal ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki net değildir. Çalışmamızın amacı KOAH'lı hastalardaki kilo kaybının nedenlerini, kilo kaybı ile hormonal, inflamatuvar belirteçler ve hiperinflasyon arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmamıza, Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 60 stabil KOAH'lı hasta ve 20 sağlıklı kontrol alındı. Hastalar vücut kitle indekslerine (VKİ) göre 3 gruba ayrıldı: 1. grup VKİ <20 kg/m², 2. grup VKİ 20-25 kg/m² ve 3. grup VKİ >25 kg/m² olarak belirlendi. Hastalara solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazı analizi yapıldı. Serum adiponektin, grelin, leptin, tümör nekroz faktör (TNF) alfa, C-reaktif protein (CRP), prealbumin ve transferrin düzeyleri çalışıldı. Sonuçlar uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubu bütün olarak değerlendirildiğinde, leptin ve grelin düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001 ve p=0,003). Serum leptin düzeyi VKİ <20 olan 1. Grupta, diğer KOAH'lı hastalara ve kontrol grubuna göre düşük bulundu (p<0,001). Adiponektin düzeyi VKİ <20 olan grupta, VKİ >25 olan gruba göre daha düşük bulundu (p=0,031). Serum grelin, leptin, adiponektin, TNF-α, prealbumin ve transferrin düzeyleri açısından hiperinflasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Azalmış serum grelin ve leptin düzeyleri, kilo kaybı ile ilişkili idi. Bununla birlikte hiperinflasyon ve hormonal belirteçler arasında ilişki bulunmadı. Bu konunun açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, grelin, KOAH, leptin, vücut kitle indeksi

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik hava yolu kısıtlaması ile karakterize olan progresif ve inflamatuvar bir hastalıktır. Geçmiş yıllarda hava akımı kısıtlanması üzerinde durulurken, günümüzde artık hastalığın sistemik inflamatuvar komponenti ön plana çıkmaktadır. Bu hastalığın tanımında zaman içerisindeki başlıca kavram değişikliği, KOAH'ın sadece akciğerlerle sınırlı bir hastalık olmayıp aynı zamanda sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunun anlaşılmasıdır (1-3).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki sistemik inflamasyonun nasıl ve niçin geliştiği ile ilgili çeşitli hipotezler olmasına karşın, tümüyle açıklığa kavuşmamıştır. Ancak mekanizma ne olursa olsun KOAH'taki sistemik

Alındığı Tarih / Received Date: 26.08.2013
Kabul Tarihi / Accepted Date: 24.10.2013

Yazışma Adresi / Address for correspondence
Eylem Sercan Özgür, Mersin Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye
E-posta / E-mail: eylemozgur@yahoo.com

© Copyright 2014 Turkish Respiratory Society (TRS)
Eurasian J Pulmonol 2014; 16(1):21-6
DOI: 10.5152/ejp.2014.71245

• Available online at www.eurasianj pulmonol.com

inflamasyonun, vücut kompozisyon değişimi, osteoporoz, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve diyabetes mellitus gibi çeşitli komorbiditeler neden olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2-5).

Önemli bir komordite olarak kabul edilen vücut kompozisyon değişimleri (yağsız kütle, yağ kütle ve kemik mineral içeriği gibi), klinik olarak anlamlı kilo kaybı olmayan KOAH'lı hastalarda da görülmektedir (6,7). Vücut kompozisyon değişiminin nedenleri net olmamakla beraber, solunum işindeki artışa paralel gelişen, solunumla ilişkili enerji tüketimindeki artış, metabolik ve fonksiyonel kapasitelerdeki bozulmanın yol açtığı negatif enerji dengesi bu değişimi açıklamak için kullanılmaktadır (8).

Literatürde KOAH'ta sistemik inflamasyon ve vücut kompozisyon değişimleri ile ilgili çalışmalarda birçok inflamatuvar belirteç araştırılmış, ancak net bir görüş ortaya çıkmamıştır (3,4,9). Çalışmamızın amacı; stabil dönemdeki ağır KOAH'lı hastalarda gelişen vücut kompozisyon değişimleri ile leptin, adiponektin, grelin, tümör nekroz faktör alfa (TNF)-alfa ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırarak, hastaların prognozlarını olumsuz yönde etkileyen kilo kaybı nedenlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaya çalışmaktır.

YÖNTEMLER

Çalışmamız için Yerel Etik Kurul'dan 04.06.2008 tarih ve 2008/58 numaralı karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar, çalışma öncesi bilgilendirilerek onayları alınmıştır.

Çalışmaya Mayıs-Eylül 2009 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, en az 2 yıldır optimal medikal tedavilerini kullanan ve 6 haftadır stabil dönemde olan 60 KOAH'lı hasta ve 20 sağlıklı kontrol alındı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı, GOLD 2009 kriterlerine göre (postbronkodilatör FEV₁/FVC <%70 ve FEV₁ <%80) konuldu ve aynı kriterlere göre ağır KOAH'lı hastalar (FEV₁ <%50) seçildi. Tüm bireylerin ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı.

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi: 1) Nutrisyonel destek almak, 2) Oral ya da inhale kortikosteroid tedavisi kullanmak, 3) Diyabet, hipertiroidi, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi sonuçları etkileyebilecek ek hastalıkları olmak, 4) Son 6 hafta içinde alt solunum yolu enfeksiyonu ve KOAH atağı geçirmek.

Solunum Fonksiyon Testleri

Tüm bireylerin spirometrik testleri ve akciğer volüm ölçümleri, Avrupa Solunum Derneği'nin önerdiği kriterlere göre bilgisayara bağlı spirometre cihazı (Vmax22D, Sensor Medics, California, ABD) ile yapıldı. FVC, FEV₁, FEV₁/FVC oranı ölçüldü ve bu parametrelerin mutlak değerleri ile beklenen değer yüzdesi değerlendirilmeye alındı. Hastaların, çok soluklu nitrojen arınma yöntemi ile akciğer volümleri ölçüldü. FRC'nin %120'nin üzerindeki değeri hiperinflasyon olarak yorumlandı (10). Arter kan gazı analizleri, (cobas b 121, Roche, Mannheim, Almanya) istirahat halindeki hastaların, radial arterlerinden alınan kan örneğinde yapıldı ve pH, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), bikarbonat (HCO₃), oksijen satürasyonu parametreleri değerlendirildi.

Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümlerde boy ve ağırlık aynı kişi tarafından, bireyler ayakta ve aç iken standart ölçüm aletleri kullanılarak ölçüldü. Yağsız

doku kütlesi (YDK) ve yağ kütlesi (YK); tek frekans (50 khz) biyoelektrik impedans analizörü (Body Fat Analyzer, model TBF 300, Tanita, Tokyo, Japonya) ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve Quetelet indeksi kullanılarak hastanın kilosu, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²) hesaplandı ve kg/m² olarak ifade edildi. Hastalar VKİ'ye göre 3 gruba ayrıldı (1. grup VKİ <20; 2. grup VKİ 20-25; 3. grup VKİ >25).

Biyokimyasal Analiz

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah 08.00 ile 09.00 arasında alındı. TNF-alfa, leptin, adiponektin, grelin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Organon Teknika, Durham NC, ABD) cihazında çalışıldı. Preatlbumin ve transferrin düzeyleri cobas 501 (Roche Diagnostics, GmbH, Roche, Mannheim, Almanya) otoanalizöründe immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin analizi için, verilerin normal dağılım kontrolü sonucunda değişkenlerinin normal dağılım göstermediği gözlenmiştir. Bu nedenle istatistik analizlerde nonparametrik yöntem tercih edilmiştir. İki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U test ile yapılırken, ikiden fazla grup karşılaştırmaları ise Kruskal-Wallis H testi ile yapılmıştır. Anlamlı farklılık bulunan sonuçlarda, bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Dunn post-hoc test istatistiğinden yararlanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi amacıyla Spearman's Rho katsayıları hesaplanmıştır. İstatistik analizler SPSS v. 11.5.1 ve STATISTICA v. 6.1 paket programı ile yapılmıştır. İstatistik analizlerde p<0,05 ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun demografik ve fonksiyonel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Vücut kitle indeksine göre 3 gruba ayrılan (VKİ <20, VKİ: 20-25 ve VKİ >25) KOAH hastalarının biyokimyasal endokrin parametreleri ve bu parametrelerin vücut kitle indekslerine göre karşılaştırılma sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Leptin düzeyleri, KOAH hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,001) (Tablo 1). Alt grup analizi yapıldığında, leptin düzeyinin VKİ <20 olan KOAH hastalarında diğer KOAH'lı hastalara ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi (p<0,001). Korelasyon analizinde, serum leptin düzeyleri ile VKİ'nin (r=0,522 ve p=0,0001) ve yağsız vücut kütlesinin (r=0,408 ve p=0,001) pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.

Adiponektin düzeylerine bakıldığında, tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark gözlenmezken, VKİ <20 grubunda adiponektin düzeyinin, VKİ >25 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (p=0,031). Serum adiponektin düzeyi ile VKİ (r=0,314 ve p=0,005) ve yağsız vücut kütlesi (r=0,343 ve p=0,007) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Grelin düzeyleri, tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,003). Alt grup analizi yapıldığında ise, gruplar arası farkın yalnızca 2.grup (VKİ: 20-25 kg/m²) ile kontrol grubu arasında olduğu saptandı (p=0,007).

KOAH'lı hastalarda solunum fonksiyon testleri ile vücut kompozisyonu, endokrin ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlara

bakıldığında (Tablo 3), FEV₁(%) ile VKİ (r=0,259 ve p=0,046) (Resim 1) ve leptin düzeyleri (r=0,284 ve p=0,028) arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı.

İnspiratuar kapasite (IC) ile yağsız vücut kitlesi (r=0,309 ve p=0,016), leptin (r=0,338 ve p=0,008), adiponektin (r=0,401 ve p=0,002) düzey-

leri arasında pozitif (Resim 2,3), TNF-alfa (r=-0,356 ve p=0,005) ile negatif bir korelasyon saptandı. Yine total akciğer kapasitesi ile TNF-alfa (r=-0,323 ve p=0,012) arasında negatif bir korelasyon mevcuttu.

Hastalar hiperinflasyon açısından değerlendirildiğinde, FRC (%) >120 ve FRC (%) <120 hasta grupları arasında; VKİ, yağsız vücut kitlesi, leptin, adiponektin, grelin, TNF-Alfa, prealbümin, transferrin ve CRP düzeyleri arasında fark gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 1. KOAH'lı hastaların demografik ve fonksiyonel özellikleri

	KOAH (ort±SD)	Kontrol (ort±SD)	p
Erkek/Kadın (n)	57/3	18/2	0,424
Yaş (yıl)	60,83±6,59	58,4±5,81	0,146
Sigara öyküsü (pk.yıl)	44,66±17,58	0	0,0001
VKİ (kg/m ²)	24,06±5,36	24,48±2,05	0,735
YDK (kg)	54,29±8,2	57,35±6,94	0,140
YDKİ (kg/m ²)	18,89±2,4	20,24±1,58	0,024
FEV ₁ %	37,80±9,53	90,70±14,11	0,0001
FRC %	116,78±34,27	95,70±22,24	0,012
IC (L)	1,70±0,48	2,63±0,76	0,0001
RV/TLC (%)	53,13±11,38	34,75±6,10	0,0001
PaO ₂ (mmHg)	73,69±12,99	87,20±12,53	0,0001
Leptin (ng/mL)	2,32±1,52	3,93±1,05	0,001
Adiponektin (µg/mL)	8,52±4,46	8,74±2,34	0,840
Grelın (pg/mL)	25,32±17,22	43,47±27,07	0,003
TNF-alfa (pg/mL)	16,65±28,62	19,3±18,28	0,693
Prealbümin (g/L)	0,33±0,68	0,25±0,07	0,588
Transferrin (g/L)	2,78±0,76	2,77±0,38	0,916
CRP (mg/L)	5,14±5,59	7,49±7,36	0,138
Albümin (g/ dL)	4,05±0,46	4,12±0,35	0,562

CRP: C reaktif protein; FEV₁: 1. saniye zorlu vital kapasite; FRC: fonksiyonel rezidüel kapasite; IC: inspirasyon kapasitesi; KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı; RV: rezidüel volum; SD: standart sapma; TLC: total akciğer kapasitesi; TNF-alfa: tumor nekroz faktör-alfa; VKİ: vücut kitle indeksi; YDK: yağsız doku kutlesi; YDKİ: yağsız doku kitle indeksi

TARTIŞMA

Bu çalışmada, stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda vücut kompozisyonu değişimleri ile endokrin ve sistemik inflamatuvar parametreler (leptin, adiponektin, grelin, TNF-alfa) ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Vücut kitle indeksi ile hava yolu obstrüksiyonu arasında zayıf derecede; yağsız vücut kitlesi ile inspiratuar kapasite arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. Kronik obstruktif akciğer hastalığı hastalarında leptin ve grelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. TNF-alfa, CRP, prealbümin ve transferrin açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Leptin, adipositlerden salınan bir hormondur ve temelde görevi; enerji tüketimi, iştah kontrolü ile kilonun düzenlenmesi, enerji dengesinin sağlanmasıdır. Leptin ayrıca proinflamatuvar bir sitokindir (11). Leptin üretimi, genetiksel olarak defektli farelere rekombinant leptin uygulamasından sonra besin alımında azalma, enerji kullanımında artma ve vücut ağırlığında azalma olduğu gözlenmiştir. Luo ve ark. çalışmalarında (12) KOAH'lı olgularda sağlıklı bireylere göre VKİ'yi, vücut yağ oranını, plazma grelin ve leptin konsantrasyonlarını daha düşük düzeylerde, TNF-alfa ve CRP'yi ise daha yüksek düzeylerde bulmuşlardır.

Kilo kaybı bulunmayan KOAH'lı hastalarda, TNF ve leptin düzeyleri ve onlarla ilişkili parametreleri değerlendiren bir çalışmada, leptin düzeylerinin KOAH atak geçiren hastalarda artmış olduğu, ancak stabil KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olmakla beraber istatistiksel farkın olmadığı bulunmuştur (13). Düşük VKİ'ye sahip KOAH'lı hastalarda yapılan bir başka çalışmada, düşük VKİ'ye sahip KOAH'lı hastalarda serum leptin seviyeleri düşük olarak bulunmuştur (14). Ayrıca KOAH'lı hastalarda kilo kaybının dolaşımdaki leptin seviyelerinde artışa neden olmadığı, aksine leptin seviyelerinin KOAH'lı

Tablo 2. KOAH hastalarında vücut kitle indekslerine göre biyokimyasal ve endokrin parametrelerin karşılaştırılması

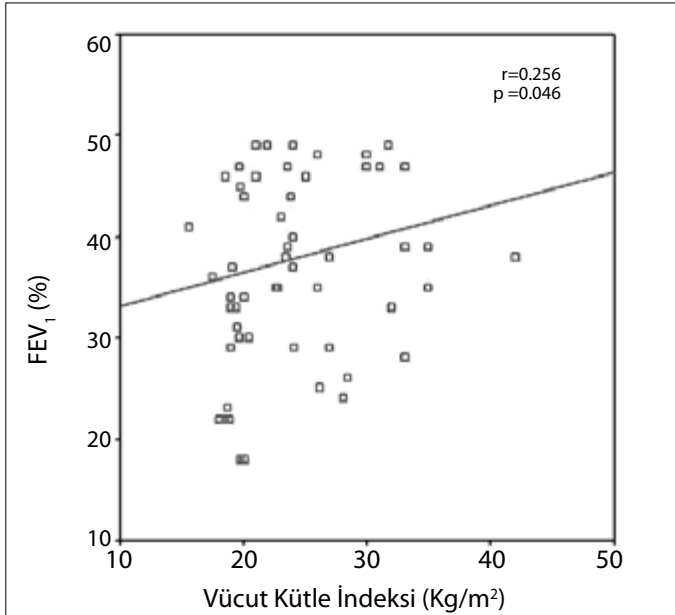
	VKİ<20 (ort±SD)	VKİ:20-25 (ort±SD)	VKİ>25 (ort±SD)	Kontrol (ort±SD)	p
AKŞ (mg/dL)	93,00±10,12	93,05±11,98	98,70±10,08	94,60±9,73	0,281
Leptin (ng/mL)	0,93±0,46	4,73±3,86	5,66±9,23	1,93±1,48	<0,001
Adiponektin (µg/mL)	7,07±2,39	8,11±4,16	10,39±5,73	8,74±2,35	0,064
Grelın (pg/mL)	31,37±19,21	20,01±12,72	24,59±17,94	43,47±27,07	0,002
TNF-alfa (pg/mL)	27,57±46,50	8,81±4,07	13,57±12,89	19,36±18,28	0,089
Prealbümin (g/L)	0,23±0,07	0,24±0,06	0,53±1,17	0,25±0,07	0,301
Transferrin (g/L)	2,93±0,72	2,85±0,60	2,58±0,94	2,77±0,38	0,987
CRP (mg/L)	6,52±7,43	4,91±5,54	3,99±2,81	7,49±7,36	0,447
Albümin (g/ dL)	3,88±0,50	4,22±0,35	4,07±0,47	4,12±0,35	0,562

AKŞ: Açlık kan şekeri; CRP: C-reaktif protein; KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı; SD: standart sapma; TNF-alfa: tumor nekroz faktör-alfa; VKİ: vücut kitle indeksi

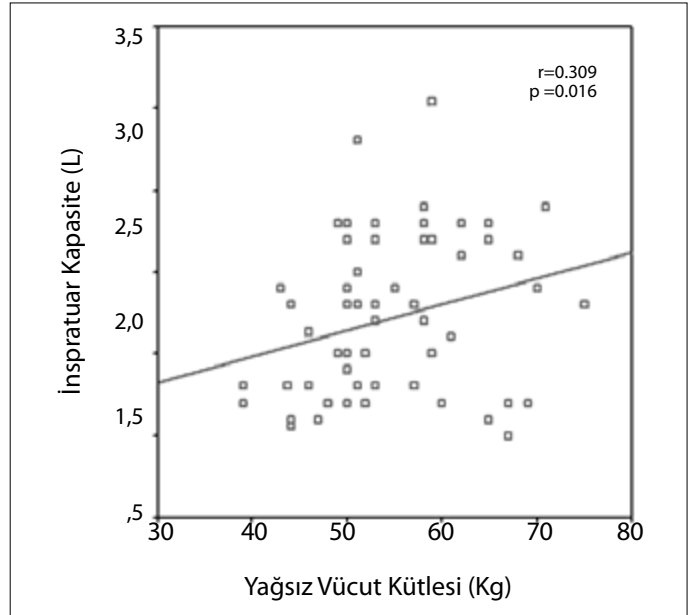
Tablo 3. Solunum fonksiyon testleri ile vücut kompozisyonu, endokrin ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

	FEV ₁ (%)		TLC (L)		TLC (%)		RV (L)		RV (%)		IC (L)		RV/TLC	
	r	p	R	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
VKİ (kg/m ²)	,259	,046	,046	,727	,008	,954	-,038	,775	,014	,917	,248	,056	-,171	,192
YDK (kg)	,232	,074	,107	,417	-,051	,699	-,036	,787	-,014	,915	,309	,016	-,225	,084
Leptin (ng/mL)	,284	,028	,084	,524	,095	,467	,038	,771	,052	,693	,338	,008	-,032	,810
Adiponektin (µgr/mL)	,234	,071	,117	,372	,124	,346	,027	,835	,134	,305	,401	,002	-,081	,540
Grelin (pg/mL)	-,097	,462	-,060	,650	-,078	,555	-,035	,790	-,033	,805	-,145	,262	,053	,687
TNF-alfa (pg/mL)	-,101	,443	-,323	,012	-,161	,220	-,245	,059	-,167	,202	-,356	,005	-,137	,295
Prealbümin (g/L)	-,044	,739	,156	,235	,070	,596	,145	,269	,134	,308	-,042	,748	,68	,608
Transferrin (g/L)	,114	,385	,046	,726	-,043	,743	,054	,683	-,009	,945	,081	,538	,045	,734
CRP (mg/L)	-,176	,177	-,167	,202	-,210	,105	-,113	,390	-,154	,241	-,008	,950	-,112	,393

CRP: C reaktif protein; FEV₁: 1. saniye zorlu vital kapasite; IC: inspirasyon kapasitesi; RV: rezidüel volüm; TLC: total akciğer kapasitesi; TNF-alfa: tümör nekroz faktör-alfa; VKİ: vücut kitle indeksi; YDK: yağsız doku kitlesi



Resim 1. FEV₁(%) ile vücut kitle indeksi (r=0,259 ve p=0,046) arasında pozitif korelasyon saptandı



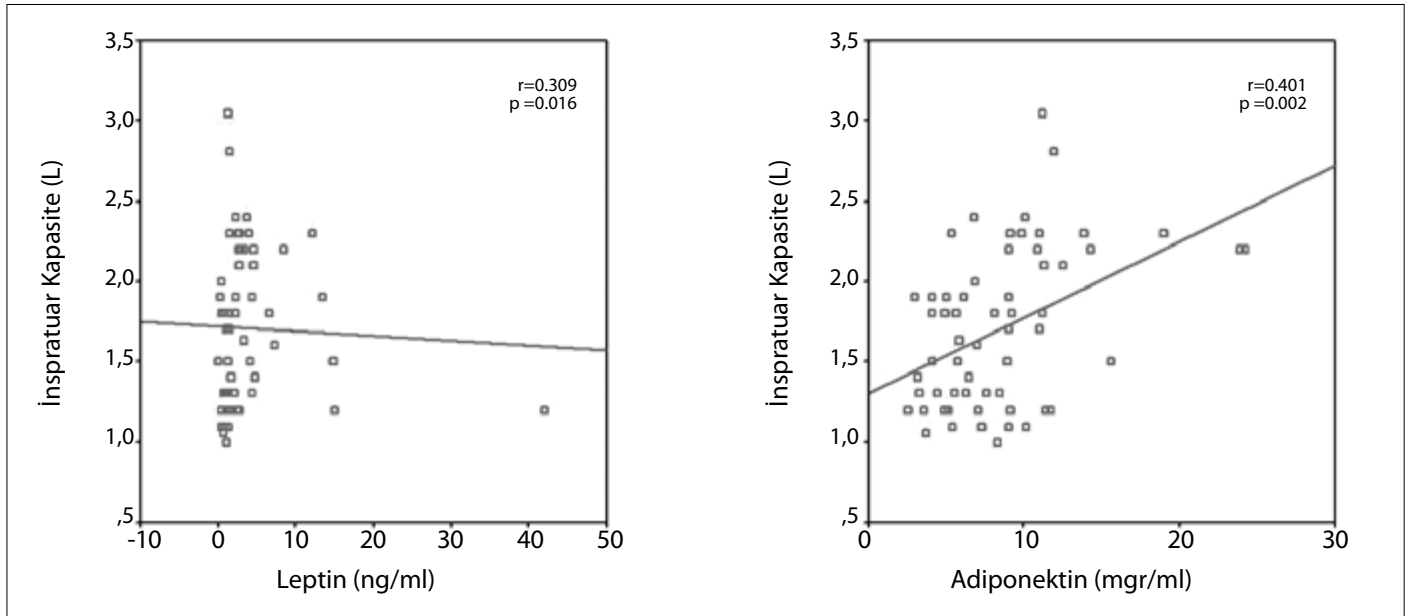
Resim 2. İnspiratuar kapasite ile yağsız vücut kitlesi (r=0,309 ve p=0,016) arasında pozitif korelasyon saptandı

hastalarda yağsız vücut kitlesinin korunması adına kompensatuvar mekanizma olarak belirli seviyelerde kaldığı iddia edilmiştir (14).

Bizim çalışmamızda, plazma leptin düzeyi KOAH hastalarında kontrol grubuna göre azalmış bulunmakla beraber, vücut kitle indekslerine göre alt grup analizi yapıldığında kilo kaybı olan hastalarda (VKİ <20 kg/m²) plazma leptin seviyeleri daha düşük düzeylerde, diğer hasta gruplarında (VKİ ≥20 kg/m²) ise daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Aynı zamanda KOAH'lı hastalarda plazma leptin düzeyleri, VKİ, yağsız vücut kitlesi, FEV₁ ve IC ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bizim bulgularımıza benzer şekilde Eker ve ark. (15) da çalışmalarında KOAH grubunda leptin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlar ve leptin seviyesi ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bu sonuçlar hava yolu obstrüksiyonunun ilerlediği, inspiratuar kapasitenin azaldığı dolayısı ile hiperinflasyonun arttığı hastalarda leptin düzeylerinin daha düşük olduğunu ve azalmış plazma

leptin seviyelerinin vücut kitle indeksi ve yağsız vücut kitlesinde azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda KOAH'lı hastalarda kilo kaybının dolaşımdaki leptin seviyelerinde artışa neden olmadığı, aksine leptin seviyelerinin KOAH'lı hastalarda yağsız vücut kitlesinin korunması adına, kompensatuvar mekanizma olarak belirli seviyelerde kaldığı görüşünü de desteklemektedir (14).

Grelin, endojen growth hormon (GH) ilişkili peptid olarak adlandırılmakta ve mide mukozasından salgılanmaktadır. Grelin, GH salınımını uyarır ve pozitif enerji dengesine neden olur. Grelin açısından bakıldığında literatürde az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, hastalar iki gruba (VKİ ≥20 ve VKİ <20) ayrılmış ve serum grelin, TNF, IL6 ve norepinefrin seviyeleri düşük kilolu grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Alt grup analizi yapıldığında, plazma grelin seviyelerinin düşük kilolu hastalarda normal kilolu hastalara kıyasla daha yüksek oranlarda bulunduğu görülmüştür. Plazma grelin



Resim 3. a,b. İspiratuar kapasite ile leptin ($r=0,338$ ve $p=0,008$) ve adiponektin ($r=0,401$ ve $p=0,002$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı

Tablo 4. Hiperinflasyon varlığına göre vücut kompozisyonu, endokrin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	FRC (%) <120 (n=34)					FRC (%) >120 (n=26)					p
	Min	Max	25	50	75	Min	Max	25	50	75	
VKİ (kg/m ²)	15,60	42,00	19,45	23,65	31,18	18,50	30,00	19,95	22,70	26,00	0,395
YDK (kg)	39,00	75,00	47,75	52,50	65,00	39,00	65,00	49,75	52,50	57,25	0,358
Leptin (ng/mL)	0,32	42,00	1,02	2,40	4,18	0,13	15,00	1,12	2,20	3,86	0,709
Adiponektin (µgr/mL)	2,55	23,93	5,11	8,20	11,25	3,19	24,25	5,44	7,38	9,65	0,682
Grelin (pg/mL)	2,13	71,73	12,09	15,61	34,88	1,31	67,49	12,01	21,62	42,37	0,521
TNF-alfa (pg/mL)	2,70	211,0	5,32	9,90	19,53	1,60	65,13	5,71	9,25	15,44	0,817
Prealbümin (g/L)	0,04	5,50	0,20	0,25	0,30	0,13	0,35	0,20	0,26	0,28	0,928
Transferrin (g/L)	0,20	4,30	2,39	2,82	3,20	0,20	4,09	2,39	2,70	3,31	0,704
CRP (mg/L)	0,40	31,00	1,28	3,50	8,00	0,60	16,00	1,23	2,65	5,63	0,575

CRP: C reaktif protein; FRC: fonksiyonel rezidüel kapasite; TNF-alfa: tümör nekroz faktör-alfa; VKİ: vücut kitle indeksi; YDK: yağsız doku kitlesi

seviyeleri rezidüel volüm (RV), rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi (RV/TLC) ile doğru orantılı bulunmuştur. Sonuçta, plazma grelin seviyelerinin düşük vücut ağırlıklı KOAH'lı hastalarda yükseldiği ve seviyelerin anormal pulmoner fonksiyonlar ve kaşektik durumla bağlantılı olduğu savunulmuştur (16). Bizim çalışmamızda, serum grelin düzeyi KOAH hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunurken, alt grup analizinde istatistiksel farkın grup 2 (VKİ: 20-25) ve grup 3'ten (VKİ >25) kaynaklandığı izlendi. Solunum fonksiyon testleri ile grelin arasında bir ilişki saptanmadı. Anormal grelin aktivitesinin aşırı kilo ya da düşük kiloya neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (17).

Adiponektin antiinflamatuar, antiaterosklerotik ve antiobezite etkileri olan, visseral yağ dokusundan salınan adiposit spesifik proteindir. Yapılan bir çalışmada, normal ağırlıktaki KOAH'lı hastalarda adiponektin seviyeleri sağlıklı bireylere oranla belirgin derecede yüksek bulunmuş ve serum adiponektin seviyeleri ile rezidüel volüm arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalar ile

kontrol grubu arasında adiponektin düzeyi açısından fark gözlenmedi, ancak alt grup analizinde VKİ <20 grubunda, VKİ >25 grubuna göre adiponektin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,031$). Ek olarak serum adiponektin düzeyi ile VKİ ($r=0,314$ ve $p=0,005$) ve yağsız vücut kitlesi ($r=0,343$ ve $p=0,007$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, inspiratuar kapasite ile serum adiponektin düzeyi arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,401$ ve $p=0,002$). Bu sonuçlar, KOAH hastalarında hiperinflasyon gelişmesi ve VKİ'de azalmayla korele bir şekilde serum adiponektin düzeylerinin azaldığını düşündürmekle birlikte tartışmaya açıktır.

Yapılan çalışmalarda, serum TNF-alfa seviyeleri KOAH'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (5,12,13,18). Aynı zamanda, TNF-alfa seviyelerinin zayıf hastalarda normal vücut ağırlıklı olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18). 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise, serum TNF-alfa seviyeleri açısından malnütrisyonu olan ve olmayan stabil KOAH arasında belirgin farklılık olmadığı

gözlenmiş, ayrıca leptin ve TNF-alfa arasında da bir korelasyon elde edilememiştir (19). Bizim çalışmamızda, KOAH hasta grubunda TNF-alfa serum düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı; ancak alt grup analizinde düşük vücut ağırlıklı KOAH hasta grubunda (VKİ <20 kg/m²) TNF-alfa düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. TNF-alfa düzeyinin, IC ile negatif korelasyon göstermesi, hastalığın ilerlemesi ve hiperinflasyon gelişimi ile paralel olarak serum seviyesinin arttığını düşündürmektedir.

Akciğer volümleri açısından bir değerlendirme yapıldığında, hiperinflasyonun (FRC >%120) kilo kaybı ya da biyokimyasal belirteç düzeyleri ile bir ilişkisini saptamadık. Ancak hiperinflasyon geliştikçe IC'de azalma olduğu bilinen bir gerçektir ve bizim çalışmamızda IC ile yağsız vücut kitlesi ($r=0,309$, $p=0,016$), leptin ($r=0,338$, $p=0,008$), adiponektin ($r=0,401$, $p=0,002$) düzeyleri arasında pozitif, TNF-alfa ($r=-0,356$, $p=0,005$) ile negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, IC'nin hasta takibinde daha kıymetli olabileceğini düşündürmektedir. Adiponektin düzeylerindeki değişikliklerin akciğer hastalığının bir hazırlayıcısı mı yoksa sonucu mu olduğu henüz net değildir. Sağlıklı bireylerde adiponektin düzeyleri akciğer fonksiyonları ile pozitif korelasyon göstermekle birlikte, genelde yapılan çalışmalarda KOAH grubunda bu ilişkinin ters yönde olduğu gösterilmiştir (20, 21). Ancak bizim çalışmamızda, KOAH hasta grubunda adiponektin ile IC arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

SONUÇ

Literatürde KOAH'ta sistemik inflamasyon ve kilo kaybı ile ilgili çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, birçok inflamatuvar belirtecin kilo kaybı ile ilişkilendirildiği görülmektedir. Ancak, tüm bu verilerden yola çıkarak halen kilo kaybını tam olarak açıklamak mümkün görünmemektedir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler oldukça karmaşık ve tartışmaya açıktır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kilo kaybının nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmaların planlanması ve uygulanmasına ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - C.Ö., Ö.C.; Tasarım - C.Ö., Ö.C., L.T., E.S.Ö., S.N.A., A.İ., B.T.; Denetleme - C.Ö., Ö.C.; Kaynaklar - C.Ö., Ö.C.; Malzemeler - C.Ö., Ö.C.; Veri toplanması ve/veya işleme - C.Ö., Ö.C., L.T., H.Y.; Analiz ve/veya yorum - C.Ö., Ö.C., B.T.; Literatür taraması - C.Ö., Ö.C., E.S.Ö., S.N.A., H.Y.; Yazıyı yazan - C.Ö., Ö.C., E.S.Ö., S.N.A., L.T., A.İ.; Eleştirel inceleme - C.Ö., Ö.C., E.S.Ö., S.N.A., A.İ.

Finansal Destek: Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme Fonu (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Mersin University.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - C.Ö., Ö.C.; Design - C.Ö., Ö.C., L.T., E.S.Ö., S.N.A., A.İ., B.T.; Supervision - C.Ö., Ö.C.; Resource - C.Ö., Ö.C.; Materials - C.Ö., Ö.C.; Data Collection&/or Processing - C.Ö., Ö.C., L.T., H.Y.; Analysis&/or Interpretation - C.Ö., Ö.C., B.T.; Literature Search - C.Ö., Ö.C., E.S.Ö., S.N.A., H.Y.; Writing - C.Ö., Ö.C., E.S.Ö., S.N.A., L.T., A.İ.; Critical Reviews - C.Ö., Ö.C., E.S.Ö., S.N.A., A.İ.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Revised 2011. Available from: URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD2011_Summary.pdf
2. Laveneziana P, Palange P, ERS Research Seminar Faculty. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 522-9. [CrossRef]
3. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD (Review). *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85. [CrossRef]
4. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133-8. [CrossRef]
5. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80. [CrossRef]
6. Kuźnar-Kamińska B, Batura-Gabryel H, Brajer B, Kamiński J. Analysis of nutritional status disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 327-33.
7. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Res Dis* 1993; 147: 1151-6. [CrossRef]
8. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 753-62. [CrossRef]
9. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 492-501. [CrossRef]
10. Wagner J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-22. [CrossRef]
11. Lago F, C Dieguez, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716-24. [CrossRef]
12. Luo FM, Liu XJ, Li SQ, Wang ZL, Liu CT, Yuan YM. Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2005; 21: 793-8. [CrossRef]
13. Calikoglu M, Sahin G, Unlu A, Ozturk C, Tamer L, Ercan B et al. Leptin and TNF-Alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004; 71: 44-50.
14. Karakas S, Karadag F, Karul AB, Gurgey O, Gurel S, Guney E, et al. Circulating leptin and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1167-70. [CrossRef]
15. Eker S, Ayaz L, Tamer L, Ulubas B. Leptin, visfatin, insulin resistance, and body composition change in chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 40-4. [CrossRef]
16. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Med* 2004; 170: 879-82. [CrossRef]
17. Özkan S, Çaylak E. Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2006; 26: 272-83.
18. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, Tamaki S, Fukuoka A, Komeda K, et al. Elevated circulated plasma adiponektin in underweight patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 135-40. [CrossRef]
19. Yang YM, Sun-TY, Liu XM. The role of serum leptin and tumor necrosis factor in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chin Med J* 2006; 119: 628-33.
20. Garcia P, Sood A. Adiponektin in pulmonary disease and critically ill patients. *Curr Med Chem* 2012; 19: 5493-500. [CrossRef]
21. Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponektin and pulmonary diseases. *Biochimie* 2012; 94: 2180-9. [CrossRef]