

Hiperkapnik Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Non-invazif Mekanik Ventilasyonun Serum Leptin Düzeyi Üzerindeki Etkisi

Effect of Non-invasive Mechanical Ventilation on Serum Leptin Level in Patients with Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Nuran Katgi¹, Ahmet Emin Erbaycu¹, Can Bıçmen², Zeynep Zeren Uçar¹, Abdullah Katgi³, Salih Zeki Güçlü¹

¹Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

²Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir

³Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi sırasında plazma leptin konsantrasyonunun çeşitli nedenlerle yükseldiği bildirilmiştir. Çalışmada, KOAH'a bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde, non-invazif pozitif basınçlı mekanik ventilasyon (NİMV) tedavisinin, erken dönemde serum leptin ve diğer kan testleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Alevlenme ve solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavisi yapılan KOAH'lı hastalardan, NİMV tedavisi uygulananlar çalışmaya alındı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında serum leptin, arteriyel kan gazı ve biyokimyasal parametreleri ölçüldü.

Bulgular: Yaş ortalaması 64.8 yıl olan, 39'u erkek (%81.3), 9'u kadın (%18.8) olmak üzere, toplam 48 hasta çalışmaya alındı. NİMV tedavisi ile arteriyel kan gazı parametreleri düzelerken, serum leptin düzeyi, NİMV başlamadan önce 9.332±17.9 ng/mL, tedavinin 4. saatinde 9.037±18.4 ng/mL ve tedavinin 72. saatinde 8.907±14.9 ng/mL olarak ölçüldü (p=0.600). NİMV tedavisinin 72. saatinde açlık kan şekeri, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve C-reaktif protein düzeyleri anlamlı şekilde daha düşüktü. Diğer serum parametrelerinde değişiklik izlenmedi.

ABSTRACT

Aim: It was reported that serum leptin increases during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by various mechanisms. In the study, the aim was to assess the earlier effect of non-invasive positive pressure mechanical ventilation (NIMV) on serum leptin and other blood tests in patients with acute hypercapnic respiratory failure related to COPD.

Material and methods: Of the patients who were being treated for exacerbation of COPD and respiratory failure at Intensive Care Unit, the ones having NIMV were included in the study. Serum leptin, arterial blood gases and biochemical parameters were measured before and after the treatment.

Results: A total of 48 patients - 39 male (81.3%) and 9 female (18.8%) - with a mean age of 64.8 years were included in the study. As the parameters of arterial blood gases getting better, the mean serum leptin was 9.332±17.9 ng/mL before initiation of NIMV, was 9.037±18.4 ng/mL at the 4th hour of NIMV and was 8.907±14.9 ng/mL at the 72nd hour of NIMV (p=0.600). Glucose, alanine amino-transferase, aspartat amino and C-reactive protein were significantly lower at the 72nd hour of NIMV. There was no difference for other serum parameters.

Alındığı tarih: 16 Mayıs 2009; **Revizyon sonrası alınma:** 16 Şubat 2010; **Kabul tarihi:** 05 Ağustos 2010

Yazışma adresi (Address for correspondence): Uzm. Dr. Ahmet Emin Erbaycu, 1813/4 sok, No: 11, Gültekin apt., Daire: 17, Karşıyaka/İzmir, Tel: 0 (232) 330 93 41; *E-posta:* drerbaycu@yahoo.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(2): 82-87

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

Sonuç: Hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında serum leptin düzeyi, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yükselmektedir. Serum leptin düzeyi, NİMV tedavisinin erken döneminde değişiklik göstermemektedir.

Anahtar sözcükler: arteriyel kan gazı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, leptin, non-invazif mekanik ventilasyon, vücut kitle indeksi

Conclusion: Serum leptin level increases, independent of the body mass index, in COPD patients with hypercapnic respiratory failure. Serum leptin does not change in the earlier period of NIMV treatment.

Keywords: arterial blood gases, body mass index, chronic obstructive pulmonary disease, leptin, non-invasive mechanical ventilation

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), başta sigara olmak üzere, zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan, kısmen geri dönüşlü olan, hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden, ilerleyici bir hastalıktır. Hastaların en önemli özelliği, hipoksemi ve ona eklenen hiperkapnidir.^{1,2}

Non-invazif mekanik ventilasyon (NİMV), endotrakeal tüp kullanmaksızın uygulanan ventilatuar destek olarak tanımlanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı akut solunum yetmezliklerinde non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı ile fizyolojik parametrelerde, solunum paterninde ve arter kan gazlarında düzelme olduğu; komplikasyonların, hastanede kalma süresinin ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. NİMV endikasyonları orta ya da şiddetli nefes darlığı ile seyreden solunum sıkıntısı, pH <7.35 ya da parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının (PaCO₂) >45 mmHg olması ve solunum sayısının dakikada 25'i aşmasıdır. Endikasyon için bu ölçütlerden en az ikisinin bulunması gerekir.³⁻⁸

Leptin, protein yapısında bir hormondur. Başlıca adipoz dokuda olmak üzere, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da sentezlenmektedir ve diürenal bir ritmi bulunmaktadır. Leptin üretiminde ve salgılanmasında glikozun, yağ asitlerinin, sempatik sinir sisteminin, insülinin, glikokortikoidlerin, büyüme hormonunun ve katekolaminlerin de rolü söz konusudur. Plazma leptin konsantrasyonlarının vücut kitle indeksi ve vücut yağı ile güçlü bir korelasyonu vardır. Leptin inflamatuvar olaylarda vücutta inflamasyona yanıt olarak artış göstermektedir.⁹⁻¹⁵

Leptinin solunum sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda, KOAH alevlenmesi sırasında plazma leptin konsantrasyonunun yükseldiği ve bu yükselmenin, akut alevlenme sırasındaki negatif enerji dengesinin göstergesi olabileceği düşünülmüştür.¹⁶

Bu çalışmanın amacı, KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliği ile başvuran hiperkapnik hastalarda bilevel non-invazif pozitif basınçlı mekanik ventilasyonun, serum leptin seviyesini de içeren biyokimyasal ve arteriyel kan gazı parametreleri üzerinde, erken dönemdeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

Ocak 2008-Eylül 2008 tarihleri arasında, GOLD (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim)¹⁷ uzlaşısı raporlarına göre KOAH tanısı almış, alevlenme ve solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi yapılan ve NİMV tedavisi uygulanan hastalar, prospektif olarak çalışmaya alındı. Solunum yetmezliği kriterleri, hastanın başvurusu sırasında oda havasında alınan arteriyel kan gazı incelemesinde parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) <55 mmHg (hipoksi), PaCO₂ >45 mmHg (hiperkapni) ve pH <7.35 bulunması idi.

Çalışma sırasında çeşitli nedenlerle invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar, maskenin oturmasına engel olabilecek yüze ait travma, yanık, cerrahi veya anatomik anomalileri olan hastalar, öksürük ve bozulmuş yutma refleksi nedeniyle hava yollarını koruyamayan, yoğun sekresyonu bulunan, ajitasyon veya kooperasyon bozukluğu bulunan hastalar, çalışma dışında bırakıldı.

Ölçümler

Hastalar yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra hepsinde anamnez, fizik muayene, hemogram, rutin biyokimyasal testler, arteriyel kan gazı, serum C-reaktif protein ve leptin düzeyi ölçümü yapıldı.

Leptinin serumda kantitatif olarak araştırılmasında, otomatize Eti-Max 3000 (Diasorin S.p.A., İtalya) mikroELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) cihazı kullanılarak sandviç ELISA yöntemi uygulandı. ELISA yöntemi ticari olarak sağlanan mikroELISA kiti (DRG Diagnostics GmbH, Almanya) ile çalışıldı. Steril düz 10 mL'lik tüplere alınan kan örnekleri bekletilmeden laboratuvara gönderildi. Hemolitik, ikterik veya lipemik örnekler çalışmaya alınmadı. Hasta kanlarının oda sıcaklığında tam olarak pıhtılaşması beklendi ve 5000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar steril ependorflara alınarak -20°C'de stoklanarak dört ay içerisinde çalışıldı. Serumlar çalışma öncesinde çözdürüldü ve birkaç kez altüst edilerek homojenize hale getirildi.

Serum leptin ölçümünde kullanılan kit için normal serum leptin seviyeleri erkekler için 3.84 ± 1.79 ng/mL ve kadınlar için: 7.36 ± 3.73 ng/mL olarak belirtilmiş idi.^{18,19}

Bütün hastalarda tedavi öncesi, tedavinin 4. saatinde ve 72. saatinde, Allen testi yapılarak ulnar arterin açık olduğu gözlemlendi, çalışma ekibince radial arterden 2 mL kan alındı ve Rapidlab-248 marka aletle ölçüm yapıldı.

Standart medikal tedavi

Olgulara standart medikal tedavinin yanı sıra non-invazif mekanik ventilasyon tedavisi yapıldı. Standart medikal tedavi olarak, nazal kanül ile PaO₂ >60 mmHg ve arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) >%90 sağlayacak şekilde oksijen inhalasyonu, nebulizerle ağızlık veya maske yardımıyla 4-6 saatte bir 2.5 mg salbutamol ve 500 mg ipratropium bromür kombinasyonu, 12 saatte bir teofilin infüzyonu, 40 mg/gün parenteral metilprednizolon, profilaktik dozda subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin ve gereğinde antibiyotik tedavisi uygulandı.

Non-invazif mekanik ventilasyon

Non-invazif mekanik ventilasyon uygulaması için AİROX-17030 marka mekanik ventilatör ile burnu ve ağız içine alacak şekilde standart boyutta yüz maskesi kullanıldı. Başlangıçta basınç destekli spontan modda, ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (EPAP veya PEEP) 4 cmH₂O ve inspiratuar pozitif hava yolu basıncı (IPAP veya inspiratuar basınç düzeyi) 12 cmH₂O olarak ayarlandı. Hasta tolere ettiği sürece, klinik düzelme ve kan gazlarındaki değişimler de dikkate alınarak, her seferinde 1-2 cmH₂O olmak üzere basınçlar artırıldı. Maksimum düzeyler; IPAP için 20 cmH₂O ve EPAP için 8 cmH₂O olarak planlandı. Ayrıca, SMT'de hedeflenen PaO₂ ve SaO₂ sınırlarına ulaşacak şekilde oksijen konsantrasyonu ayarlandı.

Tedavinin izlemi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tedavi öncesinde, 4 saat aralıksız uygulanan NİMV sonrasında ve 72 saat devam eden NİMV sonrasında arteriyel kan gazı ve serum leptin düzeyi ölçümleri yapıldı. Bütün hastalarda tedavi öncesinde ve 4 saat aralıksız uygulanan NİMV sonrasında biyokimyasal testler, C-reaktif protein, kreatinin klirensi, vücut kitle indeksi ölçümleri yapıldı.

Çalışma için bütün hastalardan onam alındı ve çalışma, hastane etik kurulu tarafından onaylandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığının kontrolü için Kolmogorof-Smirnof testi uygulandı. Analiz sonucuna göre normal dağılım gösteren albümin, vücut kitle indeksi, kalsiyum, bikarbonat, kreatinin klirensi, fosfor, pH, parsiyel arteriyel karbondioksit ve oksijen basıncı, saturasyon, total protein ve üre değişkenleri için parametrik testler (tekrar sayısı 2 ise eşleşmiş grup t test, tekrar sayısı 3 ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) kullanıldı. Normal dağılım gös-

termeyen değişkenler açlık kan şekeri, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, C-reaktif protein ve leptin için parametrik olmayan testler (iki tekrar için Wilcoxon testi, ikiden çok tekrar için ise Friedman testi) uygulandı. İstatistik önemlilik eşik düzeyi olarak 0.05 alındı.

BULGULAR

Çalışmaya; yaş ortalaması 64.85 ± 9.4 (40-82) yıl olan, 39'u erkek (%81.3), 9'u kadın (%18.8) olmak üzere, toplam 48 NİMV tedavisi uygulanan hiperkapnik KOAH'lı hasta alındı. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 25.0 ± 7.4 (14-44) kg/m² idi. Erkek hastaların hepsinde, 9 kadın hastanın yedisinde sigara öyküsü (ortalama 46 paket/yıl) vardı.

NİMV tedavisi ile arteriyel kan gazı parametreleri anlamlı şekilde düzeliyor, serum leptin düzeyi tedavi öncesi, tedavinin 4. saati ve 72. saati ölçümlerinde farklılık göstermedi (**Tablo I**).

NİMV tedavisinin 72. saatinde açlık kan şekeri, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve C-reaktif protein düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük ölçüldü. Diğer serum parametrelerinde değişiklik izlenmedi (**Tablo II**).

TARTIŞMA

Hiperkapnik solunum yetmezliği yaşayan KOAH hastalarında serum leptin düzeyi yüksek seyretmektedir. NİMV tedavisi ile arteriyel kan gazı parametreleri düzelmekte ama ona serum leptin düzeyi düşüklüğü eşlik etmemektedir. Serum leptin düzeyi değişimi, NİMV tedavisinin sağladığı arteriyel kan gazı parametrelerindeki düzelme ile ilişkili değildir.

Leptin, yağ dokusunca sentezlenen ve vücudun enerji dengesi için önemli role sahip bir proteindir. Vücuttaki yağ doku miktarı ile orantılıdır ve yarı ömrü insanlarda 25 dakikadır. KOAH dahil tüm kronik hastalıklarda görülebilen iştahsızlık ve kilo kaybına yol açan metabolik sorunların, yükselmiş leptin düzeyi tarafından indüklendiğine inanılmaktadır.²⁰

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı ciddi akut ataklarda, standart medikal tedaviye eklenen NİMV uygulaması, bu olgularda endotrakeal entübasyon riskinin yüksek olması nedeniyle, başarısı yüksek ve aynı zamanda maliyeti düşük bir uygulama olmaktadır.²¹

Yapılan çalışmalarda malnütrisyon ile KOAH'ın şiddeti arasında ilişki olduğu, malnütrisyonun KOAH'ta kötü prognoz ve ileri derecede hava yolu hastalığı ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir.²² Beslenme bozukluğu ile KOAH arasındaki bu ilişki, hem spontan soluyan hem de mekanik olarak solutulan hastalarda, solunum kaslarının işlevini, solunum dürtüsünü ve pulmoner savunma mekanizmalarını bozarak, morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir.²³

Tablo I. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. saatinde ve 72. saatinde serum leptin ve arteriyel kan gazı değerleri

Parametre	NİMV Tedavisi Öncesi (n=48)	NİMV Tedavisinden 4 Saat Sonra (n=48)	NİMV Tedavisinden 72 Saat Sonra (n=48)	p
Leptin, ng/mL [§]	9.33±1.92 [†]	9.04±1.37 [†]	8.91±1.09 [†]	0.600
Minimum-Maksimum	0.001-66.081	0.001-80.927	0.001-57.407	
Çeyrek değerler aralığı	5.0	6.3	11.4	
pH	7.3110±.05333*	7.3617±.06596	7.4121±.04955*	0.000
HCO ₃ , mEq/L	38.867±6.2969	38.025±7.1114*	35.685±5.7178*	0.003
PaCO ₂ , mmHg	77.913±12.2062*	70.048±17.9516	57.10±9.371*	0.000
PaO ₂ , mmHg	58.873±20.7770*	65.204±24.8706	70.19±25.222*	0.036
SaO ₂ , %	81.23±13.388*	84.70±14.267	90.308±8.2502*	0.000

§ Power Değeri=0.054

† Medyan değer.

* İstatistiksel farklılık oluşturan sonuçlar

HCO₃: Bikarbonat

PaCO₂: Parsiyel arteriyel CO₂ basıncı

PaO₂: Parsiyel arteriyel O₂ basıncı

SaO₂: Oksijen saturasyonu

Tablo II. NİMV tedavisi öncesi ve 72. saatinde biyokimyasal testler ile diğer serum testleri

Parametre	NİMV Tedavisi Öncesi (n=48)	NİMV Tedavisinden 72 Saat Sonra (n=48)	p
Açlık kan şekeri, mg/dL	139.1±10.1	124.9±8.2	0.016
Alanin aminotransferaz, mg/dL	42.1±12.5	39.7±12.8	0.000
Aspartat aminotransferaz, mg/dL	39.5±11.8	29.4±6.6	0.000
C-reaktif protein, mg/dL	3.6±0.72	1.8±0.49	0.002
Albümin, g/dL	3.5±0.55	3.5±0.54	0.42
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	25.0±7.4	24.8±7.1	0.356
Kalsiyum, mg/dL	9.1±0.64	9.3±0.76	0.227
Kreatinin klirensi, mL/dak	75.5±28.2	71.2±24.5	0.668
Fosfor, mg/dL	3.5±0.97	3.1±0.97	0.968
Total protein, g/dL	6.9±0.67	6.8±0.91	0.991
Üre, mg/dL	54.0±35.0	64.4±31.2	0.061

Hastanede tedavi edilen KOAH hastalarının %50'sinde malnütrisyon söz konusudur.²⁴ Akut solunum yetersizliği ile seyreden kritik KOAH hastalarında ise bu oran %60'a ulaşmaktadır.²⁵ KOAH'lı olgular tedavi programına alındıkları andan itibaren beslenme durumlarının değerlendirilmesi, uygun beslenme programlarının düzenlenmesi ve bu programların aralıklı olarak irdelenmesi, diğer tedaviler kadar özenle uygulanmalıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı prognozu üzerinde kilo kontrolünün taşıdığı önemin anlaşılmasına başlanması ile birlikte, bu vakalardaki kilo kaybının nedeni olabilecek pek çok hormon ve mediatör üzerindeki araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Ağırlık kaybını, dolayısıyla da KOAH prognozunu etkileyen etkenlerden biri olarak, son zaman-

larda adipositlerden salgılanan bir protein olan leptin üzerinde durulmaktadır. Leptin artışının inflamasyonla korelasyon gösterdiği ve kilo kaybı ile birlikte olduğu belirtilmektedir.²⁶

Hiperleptineminin, vücut yağ miktarından bağımsız olarak, solunum yönetiminde azalma ve hiperkapnik yanıt ile ilişkili olduğu da vurgulanmıştır.²⁷

İnfeksiyon / inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artması, konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir rolünün olduğunu düşündürmektedir. İnflamasyon ve infeksiyonların seyri sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde, kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir.^{10,28,29}

Leptin hormonunun solunum sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalardan Sin ve arkadaşlarının, obez olmayan sağlıklı 2808 olguyu taradıkları çalışmalarında, serum leptin seviyeleri ile FEV₁ değerleri arasında anlamlı derecede ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Leptin seviyeleri yüksek olan olguların FEV₁ değerlerinin leptin seviyeleri normal olan olgulardan düşük olduğu belirtilmiştir. Akciğer fonksiyonları bozuldukça serum leptin seviyesinin arttığı ve leptinin akciğer fonksiyonu ile ilişkili olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu da leptinin güçlü bir proinflamatuvar olması nedeniyle inflamasyonu artırarak akciğer fonksiyonlarını bozduğu şeklinde yorumlanmıştır.³⁰

Gürkan ve arkadaşlarının hafif-orta astımlı bir grup çocukta yaptıkları çalışmada, dört haftalık inhale budesonid tedavisinden sonra serum leptin düzeylerinde düşme gözlemlenmiştir.³¹

Çalışmamızda, KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliği ile başvuran hiperkapnik hastalarda bilevel non-invazif pozitif basınçlı ventilasyonun serum leptin seviyesi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı. Hastaların tedavi öncesinde ortalama serum leptin düzeyleri normal değerlerin üzerinde bulundu. Tüm hastaların vücut kitle indeksi ortalaması göz önüne alındığında (25.0 ± 7.4) serum leptin düzeylerinin, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Vücut kitle indeksinden bağımsız olan bu yükseklik, leptinin bir akut faz reaktanı olması ile ilgili olabileceğini düşündürdü. Bu durumda etkili olabilecek bir başka faktör de, leptinin solunum merkezi üzerindeki etkisi olabilir.

Shimura ve arkadaşlarının obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hiperkapnik hastalardaki leptin düzeylerinin normokapniklerden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.³² Tankersley ve arkadaşlarının beyin omurilik sıvısında leptin düzeylerini inceledikleri bir çalışma da, leptinin solunumu düzenleyici etkisini desteklemektedir.³³ Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, NİMV tedavisinin 6. ayında değerlendirme yapıldığında efektif olarak tedavi edilebilen hastalarda serum leptin düzeyi düşmüştür. Bu değişiklik aynı zamanda, vücut kitle indeksindeki değişiklik ve apne/hipopne indeksindeki değişiklik ile koreledir.³⁴ Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda CPAP tedavisi ile serum leptin düzeyi değişimi incelendiğinde, 48 saat sonra bir değişiklik olmadığı, 8 hafta sonra vücut kitle indeksi değişmese de, leptin düzeyinin anlamlı şekilde düştüğü belirlenmiştir.³⁵ Bu iki çalışma, vücut kitle indeksindeki değişiklikler ile paralel veya bağımsız olarak NİMV tedavisinden sonra uzun dönemde leptin düzeylerinin belirgin şekilde düştüğünü göstermektedir. Çalışmamızda NİMV uygulanan KOAH'lı hastalarda erken dönemde yapılan değerlendirme, serum leptin düzeylerinin düşme eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur. Ancak serum leptin düzeyleri çok geniş bir aralıkta ölçül-

müş ve tedavi ile elde edilen bu düşme eğilimi istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

Akut alevlenme ile başvuran 52 KOAH'lı hastada serum leptin düzeyini inceleyen bir çalışmada, başvuru anında serum leptin düzeyi sağlıklı kişilere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (33.3 ng/mL). Hastalara uygulanan 15 günlük tedavi sonrasında serum leptin düzeyleri düşse de, hâlâ sağlıklı kişilerdeki düzeylerin üstündedir (15.7 ng/mL).³⁶

Çalışmamızda NİMV tedavisi öncesinde hastalarda yüksek serum leptin düzeyi ile karşılaşılmıştır. Tedavi başlangıcından sonraki erken dönemde serum leptin düzeyleri azalma eğilimi gösterse de, tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki düzeyler arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmanın verileri, NİMV tedavisinin ilk 72 saatindeki leptin düzeyi değişikliklerini yansıtmaktadır. Çalışmanın bir zayıf yönü, çalışmaya dahil edilirken hastaların komorbid hastalıklarının dışlanmamış olmasıdır.

Hiperkapnik solunum yetmezliği yaşayan KOAH hastalarında serum leptin düzeyi, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yükselmektedir. Bu yüksekliğin muhtemel iki nedeni, leptinin bir akut faz reaktanı olması ve solunum merkezi üzerindeki rolüdür. NİMV tedavisi ile erken dönemde sağlanan arteriyel kan gazı parametrelerindeki düzelmeye serum leptin düzeyi düşüklüğü eşlik etmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Samurkaşoğlu B. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Saryal SB, Acıcan T (Ed). Ankara, Bilimsel Tıp, 2003:9-20.
2. Karazilezli A. Arterial Blood Gases. *Turkish Medical Journal* 2007;1:44-50.
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
4. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-1935.
5. Desai TJ, Karlinsky JB. *COPD: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment*. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (Eds). *Baum's textbook of pulmonary diseases*. Seventh Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:223-246.
6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
7. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
8. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Chest* 1994;106:904-912.
9. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-543.
10. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136:461-464.
11. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3419-3423.

12. Prins JB, O, Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci* 1997;92:3-11.
13. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: Differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999;36:575-655.
14. Considine RV, Caro JF. Leptin and regulation of bodyweight. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:1255-1272.
15. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-175.
16. Çalikoğlu M, Şahin G, Ünlü A, et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004;71:45-50.
17. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) <http://www.goldcopd.org/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0>.
18. Considine RV, Sinha MK. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
19. DRG Diagnostics. User's Manual Vers. 5.0. Marburg, Germany, 2005. (www.drg diagnostics.de)
20. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998;18:220-225.
21. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al. Non-invasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000;28:2094-2102.
22. Karadağ F, Karul AB, Çildağ O, et al. Determinants of BMI in patients with COPD. *Respirology* 2004;9:70-75.
23. Braun NMT, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in proximal myopathies. *Thorax* 1983;38:616-623.
24. Hunter ABM, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:376-381.
25. Driver AG, McAlevy MT, Smith JL. Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure. *Chest* 1982;82:568-571.
26. Broekhuizen R, Vernooij JH, Schols AM, et al. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med* 2005;99:70-74.
27. Campo A, Frühbeck G, Zulueta JJ, et al. Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J* 2007;30:223-231.
28. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-446.
29. Park CW, Shin YS, Kim CM, et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1230-1239.
30. Sin DD, Man SFP. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003;58:695-698.
31. Gürkan F, Atamer Y, Ece A, et al. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:277-280.
32. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:543-549.
33. Tankersley CG, O'Donnell C, Daoud MJ, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol* 1998;85:2261-2269.
34. Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004;23:601-604.
35. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003;22:251-257.
36. Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S, et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2009;9:11.