

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

Serum leptin concentration in children with chronic renal failure

Emel ATAŞ BERKSOY¹, Harika ALPAY², Nurdan YILDIZ², Yasemen USER³

¹S.B.Ü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Nefroloji, İstanbul, Türkiye

³S.B.Ü Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Üremik iştahsızlıkta çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır. Serum leptin düzeylerinde artış ve üremik toksinler melanokortin hormon reseptörlerini uyararak enerji tüketimini artırıp, yiyecek alımını azaltırlar. Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan çocuklar ile sağlıklı kontrollerin serum leptin konsantrasyonlarını karşılaştırarak leptinin böbrek yolu ile atılımını araştırdık.

Yöntem: Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen toplam 33 çocuk hasta ve kontrol grubunu oluşturan 29 sağlıklı çocuğun serum leptin, leptin/VKI, albümin, glikoz, kreatinin, üre, trigliserid ve kolesterol düzeylerini değerlendirdik.

Bulgular: Kız hastalarda ortalama serum leptin düzeyi (18,49±28,55), leptin/VKI (0,94±1,36) kontrol grubu leptin (7,73±5,65) ve leptin/VKII (0,94±1,36) değerlerine göre yüksekti (p>0,05). Erkek hastalarda ise serum leptin düzeyi (1,48±1,36; 4,88±3,70) ve leptin/VKI kontrole göre (0,08±0,081; 0,25±0,16) düşük bulundu (p<0,01). Kızlarda hasta ve sağlıklı grupta serum leptin düzeyi VKI ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, erkek hasta grubunda leptin ile VKI arasında korelasyon bulunmadı. Diyaliz erkek hasta grubu dışındaki tüm hastalarda leptin ile glomeruler filtrasyon hızı ve serum kreatin düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Serum leptin düzeyleri ile yaş, hastalık tanı süresi, diyaliz süresi arasında da korelasyon bulamadık.

Sonuç: Serum leptin düzeyleri ile böbrek fonksiyonları arasında bir ilişkinin saptanmaması ve renal yetmezliği olan erkek hastalarda serum leptin konsantrasyonlarının sağlıklı erkek çocuklardan anlamlı olarak düşük bulunması, leptinin veya reseptör proteinlerinin sentezi veya etkinliğinde ya da böbrek dışı atılımında rol oynayan başka etkenlerin de bulunduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, kronik böbrek yetmezliği, leptin

ABSTRACT

Objective: Various factors are responsible for uremic anorexia. Increase in serum leptin levels and uremic toxins stimulate melanocortin hormone receptors to increase energy consumption and reduce food intake. In this study, we investigated renal excretion of leptin by comparing serum leptin concentrations of healthy controls, and children with chronic renal failure.

Methods: Serum leptin, leptin / BMI, albumin, glucose, creatinine, urea, triglyceride and cholesterol levels were evaluated in a total of 33 pediatric patients followed up for chronic renal failure and 29 healthy children in the control group.

Results: Serum leptin levels (18.49±28.55) and leptin / BMI (0.94±1.36) in female patients were higher than leptin (7.73±5.65) and leptin / BMI (0.39±0.25) in the control group (p>0.05). In male patients, serum leptin levels (1.48±1.36; 4.88±3.70) and leptin/ BMI (0.08±0.081; 0.25±0.16) were found to be lower than those of the control group (p<0.01). Serum leptin levels showed a significant positive correlation with BMI in female patients with chronic renal failure and, healthy women; while there was no correlation between leptin and BMI in the male patient group. There was no correlation between leptin and glomerular filtration rate and serum creatinine levels in all patients excepting male dialysis patients. There was no correlation between serum leptin levels and age, time to disease diagnosis, and duration of dialysis.

Conclusion: Lack of any correlation between serum leptin levels, and renal functions, and detection of significantly lower serum leptin concentrations in male children with renal failure relative to healthy male children suggest that there might be other factors involved in the synthesis, activity or extrarenal clearance of leptin or its receptor proteins.

Keywords: Child, chronic renal failure, leptin

Alındığı tarih: 08.01.2018

Kabul tarihi: 23.01.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Emel Ataş Berksoy, Soyak Mavişehir C5 Blok Daire 12, Karşıyaka - İzmir - Türkiye
e-mail: emelberksoy@hotmail.com

Bu çalışma 1999 tarihinde SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniğinde uzmanlık tezi olarak yürütülmüştür.

TFF Yönetim Kurulunun 24.11.2009 tarih ve 63 sayılı toplantısında kabul edilen Etik Kurul talimatı, TFF resmi internet sitesi www.tff.org'da 02 aralık 2009 tarihinde yayınlanarak yürürlüğe girdi.

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nin anemi ve metabolik asidoz gibi ikincil komplikasyonları koruyucu tedavi yöntemleri ile kontrol edilebilmelerine rağmen, özellikle bebek ve çocuklarda inatçı iştahsızlık sorun olma özelliğini korumaktadır. KBY, yetersiz yiyecek alımı ve azalmış doku yapımı ve/veya artmış yıkım ile karakterize olan "wasting sendrom" ile ilişkilidir. Üremik iştahsızlıkta çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır. Serum leptin düzeylerinde artış ve üremik toksinler melanokortin hormon reseptörlerini uyararak enerji tüketimini artırıp, yiyecek alımını azaltırlar⁽¹⁾.

Obesite (ob) gen proteini olan leptin, adiposite geninin kontrolünde beyaz yağ hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormondur⁽²⁾. Leptin, yağ hücrelerinden, içerdiği yağ miktarına bağlı olarak dolaşıma verilir. Hipotalamusa kan-beyin engeli yolu ile ulaşır, orada spesifik reseptörlerine bağlanır ve doyunluk hissine yol açar^(3,4). İnsanlarda, serum leptin düzeyleri ile vücut yağ kütlesi arasında pozitif bir ilişki vardır⁽⁵⁾. Leptin düzeylerinin diyaliz ve renal yetmezliği olan hastalarda anlamlı yüksekliği dolaşımdan glomeruler filtrasyon ve tübüler metabolizma ile temizlendiğini göstermektedir⁽⁶⁾.

Bu çalışmada, KBY olan çocuklarda serum leptin düzeylerindeki değişimleri ve bu değişimlerin üremik iştahsızlık ve beslenme durumu üzerindeki etkisini ortaya çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız S.B.Ü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği tarafından takip ve tedavi edilen yaşları 1 6/12-18 (11 7/12±4 8/12) yıl arasında olan 18 kız, 15 erkek toplam 33 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar koruyucu tedavi uygulananlar (12 kız, 7 erkek) ve diyaliz uygulananlar (periton diyalizi uygulanan 5 kız, 6 erkek; hemodiyaliz uygulanan 1 kız, 2 erkek) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Akut infeksiyonu, son altı ay içinde immünsupresif ilaç ya da kortikosteroid alan, tiroid, karaciğer, gastrointestinal hastalığı veya sistemik hastalığı (lupus, amiloidozis, oksalozis gibi) olan

hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunu; Çocuk Cerrahi Polikliniğine elektif operasyon için başvuran, KBY, kronik ve sistemik hastalık ve akut infeksiyonu olmayan, büyüme ve gelişmeleri normal yaşları 4 5/12-14 6/12 (11/12±31/12) 15 kız, 14 erkek toplam 29 çocuk oluşturdu.

Hemodiyaliz, standart bikarbonat hemodiyalizi olarak haftada üç kez dörder saatlik diyaliz süresi ile periton diyalizi %1,36-%3,86 glikoz solüsyonları ile 25-50 cc/kg hacimler ile gerçekleştirildi. Kan örnekleri hemodiyaliz hastalarında sabah olağan hemodiyaliz seansına girmeden hemen önce, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulananlarda sabah ilk diyaliz ile ikinci diyaliz seansının ortasında, sürekli siklik periton diyalizi (SSPD) uygulayanlarda ise diyaliz bittikten en az iki saat sonra alındı. Alınan kan örnekleri oda ısısında bir saat bekletildikten sonra santrifüj edilerek serumlara ayrıldı. Serumlar ölçüm yapılacak zamana kadar -20°C'de korundu. Serum üre, kreatinin, glikoz, total protein, albümin, trigliserit ve kolesterol hastanemiz biyokimya laboratuvarında standart otoanalizör (RA-XT) kullanılarak ölçüldü. Serum leptin düzeyleri için kan örnekleri tüm gece açlık sonrası sabah poliklinik şartlarında alındı. Leptin konsantrasyonları radioimmünassay yöntemi ile "Human Leptin Irma, DSL-23100" kullanılarak, Isocomb I gamma sayacı ile ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak belirtildi.

Antropometrik ölçümler, leptin için kan örneği alındığı gün yapıldı. Boy Harpenden Stadiyometresi kullanılarak, ayakkabısız ve çorapsız, topuklar ve sırt duvara tam yapışmış olarak ölçüldü, Tartı, SSPD ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda post-diyaliz dönemde "kuru ağırlık" olarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quatelet indeks kullanılarak hesaplandı. GFR prediyaliz hasta grubunda Schwartz formülü ile hesaplandı. Diyaliz uygulanan hastalarda ise residual GFR genellikle 10 ml/dk./1.73 m²'nin altında olduğundan bu hastalar için GFR hesaplanmadı, ≤ 10 ml/dk./1.73 m² değerleri kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama±SD olarak verildi. Gruplar arası farkı test etmek için non-parametrik Mann-

Whitney-U test kullanıldı. Serum leptin konsantrasyonu geniş bir dağılım gösterdiği için tüm korelasyonlar Spearman Rank test (r) ile değerlendirildi. İki uçlu p değeri < 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

KBY tanısı almış ve prediyaliz koruyucu tedavi yöntemleri uygulanan 19 çocuğun 12'si kız (% 63,15) ve 7'si erkek (%58,33); yaşları 4,16- 18 yıl (ortalama: 10,5±4,33) arasında idi. Diyaliz hasta grubunun (3 hemodiyaliz, 11 periton diyalizi) 6'sı kız (%42,85), 8'i erkek (%57,14); yaşları 1,66-18,5 yıl (ortalama: 13,5±5,21) idi. Kontrol grubunu oluşturan 29 sağlıklı çocuğun 15'i kız (%51,4) ve 14'ü erkek (%48,7) ve yaş ortalaması 11,03±3,12 olup tüm KBY (diyaliz+prediyaliz) hasta grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Buna karşın, diyaliz hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Hastaların VKİ'leri karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 1). Tüm hastaların serum leptin/VKİ oranları incelendiğinde; diyaliz hasta grubu (0,45) ve

tüm KBY çalışma grubunda serum leptin/VKİ oranı (0,55) kontrol grubuna (0,32) göre anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 1). Hastalar GFR düzeylerine göre üç ayrı grupta incelendiğinde (GFR≤10 ml/dk./m², 11-30 ml/dk./m² ve 31-80 ml/dk./m²); her üç grupta arasında serum leptin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Çalışma grubunda cinsiyetler arasında yaş, tartı, serum kreatinin, glikoz, albümin, hastalık tanı süresi ve GFR düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Kızlarda ortalama serum leptin konsantrasyonu (ng/ml) (18,49), kontrol grubu (7,73) düzeyine göre yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 2).

Erkeklerde ortalama serum leptin konsantrasyonu (ng/ml); diyaliz hasta grubunda (1,07) ve tüm KBY hasta grubunda (1,48) ise kontrol grubuna (4,88) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,01) (Tablo 3).

Erkeklerde serum leptin/VKİ oranı prediyaliz grup (0,11) ve diyaliz grup (0,065) da kontrol grubuna (0,25) göre düşük idi (p<0,05) (Tablo 3).

Kızlarda serum leptin konsantrasyonu serum trig-

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri.

Değişkenler	kontrol grubu	prediyaliz hasta grubu	diyaliz hasta grubu	Tüm KBY hasta grubu	GFR ≤10 (ml/dk/m ²)	GFR 11-30	GFR 30-80
Yaş (yıl)	11,3 ±3,12	10,5 ± 4,33	13,5 ± 5,21	11,79			
p		>0,05	<0,05*	>0,05			
n (sayı)	29	19	14	33	11	12	10
Cinsiyet (kız/erkek)	15/14	12/7	6/8	18/15			
Tartı (kg)	39,89±13,7	27,26±11,67	31,92±15,23				
VKİ (kg/m ²)	18,20±3,12	17,05±1,74	16,56±2,9	16,80			
P		>0,05	>0,05	<0,05*			
Leptin (ng/ml)	6,35±4,94	11,53±20,3	10,41±26,89		10,93	5,74	16,5
P					> 0,05	>0,05	>0,05
Üre (mg/dl)	18,37±4,15	83,78±45,46	114,35±38,4				
Kreatinin (mg/dl)	0,57±0,12	2,56 ±1,39	8 ±3,3				
Glukoz (mg/dl)	89,62±6,41	86,78 ±9,12	91,85±13,27				
Albümin (g/dl)	4,87±0,58	4,72 ±0,86	4,57 ±0,71				
Trigliserit (mg/dl)	101,86±30,35	110,52±68,6	174,64 ±71,27				
Kolesterol (mg/dl)	146,4±30,39	173,26±37,3	220 ±100,62				
Tanı süresi (yıl)		2,93 ±2,52	4,14±1,97				
Diyaliz (yıl) süresi			3,36 ±1,66				
Leptin/VKİ	0,32	0,62	0,45	0,55±1,06			
p		>0,05	<0,01**	<0,01**			
GFR		33,14±16,71					

p<0,05: anlamlı; GFR: Glomeruler filtrasyon hızı; ± Standard sapma

Tablo 2. KBY hastalarında cinsiyetler arası klinik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması.

	Kızlar (ort±SD)	n	p	Erkekler	n	p
Yaş (yıl)	11,61 ± 4,63	18	>0,05	12,01±5,33	15	>0,05
Tartı (kg)	28,94 ±12,5		>0,05	29,59±14,6		>0,05
Serum kreatinin (mg/dl)	4,1±3,03		>0,05	5,8±4,13		>0,05
Serum glukoz (mg/dl)	91,38±7,9		>0,05	86±13,87		>0,05
Serum albümin (g/dl)	4,72±0,72		>0,05	4,59±0,9		>0,05
Hastalık tanı süresi (yıl)	3,43±2,61		>0,05	3,47±0,17		>0,05
GFR (ml/dk./m ²)	19,42		>0,05	14,1		>0,05
Serum Leptin (ng/ml)	18,49±18,55		≤0,05	1,48±1,36		≤0,05

n: sayı; p<0,05: anlamlı; ±SD: Standard sapma

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubu cinsiyetler arası serum leptin düzeyleri ve VKİ karşılaştırması.

	Kontrol Grubu		Prediyaliz Hasta Grubu		Diyaliz Hasta Grubu		Tüm KBY Hasta Grubu	
	Kız (Ort±SD)	Erkek (Ort±SD)	Kız (Ort±SD)	Erkek (Ort±SD)	Kız (Ort±SD)	Erkek (Ort±SD)	Kız (Ort±SD)	Erkek (Ort±SD)
N	15	14	12	7	6	8	18	15
VKİ (kg/m ²)	18,03±3,22	18,39±3,12	17,23±1,90	16,72±1,49	16,87±3,89	16,33±2,16	17,11±2,61	16,51±1,83
P			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Leptin(ng/ml)	7,73±5,65	4,88±3,70	17,12±24,15	1,94±1,86	21,22±38,40	1,07±0,57	18,49±28,55	1,48±1,36
p			>0,05	>0,05	>0,05	<0,01*	>0,05	<0,01*
Leptin/VKİ	0,39±0,25	0,25±0,16	0,92±1,28	0,11±0,11	0,97±1,54	0,065±0,03	0,94±1,33	0,088±0,08
p			>0,05	<0,05*	>0,05	<0,01*	>0,05	<0,01*

n: sayı; VKİ: Vücut kitle indeksi; *: istatistiksel anlamlı

Tablo 4. Kızlarda serum leptin düzeyleri ile değişkenler arasındaki korelasyon.

Değişkenler	Prediyaliz Hasta Grubu		Diyaliz Hasta Grubu		Tüm KBY Hasta Grubu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Serum leptin								
Trigiserit (mg/dl)	0,364	NS	0,029		0,262		0,404	
Kolesterol (mg/dl)	0,273		-0,6	NS	0,098		0,059	
Glukoz (mg/dl)	0,635	<0,05	0,029		0,418		0,168	
Kreatinin (mg/dl)	-0,011		-0,029		0,043		0,298	
Albümin (g/dl)	0,435	NS	-759		0,08		0,14	
Yaş (yıl)	0,53	NS	0,77	NS	0,52	<0,05	0,29	
Diyaliz süresi (yıl)			0,64	NS	0,64	NS		
Tanı süresi (yıl)	0,39	NS	0,086	NS	0,34	NS		
Ağırlık (kg)	0,72	<0,01	0,87	<0,05	0,78	<0,01	0,77	<0,01
VKİ(kg/m ²)	0,72	<0,01	0,94	<0,01	0,77	<0,01	0,79	<0,01
GFR(ml/dk/m ²)	0,33	NS	0,54	NS	0,19			

NS: anlamsız; r: korelasyon katsayısı; p<0,05: anlamlı

liserid, kolesterol, kreatinin, albümin, hemogloblin, yaş, diyaliz süresi, hastalık tanı süresi, GFR düzeyi ile anlamlı bir korelasyon göstermedi. Buna karşılık, prediyaliz kız hasta grubunda serum leptin konsantrasyonu serum glukoz düzeyi pozitif bir korelasyon gösterirken (r=0,635, p<0,05), tartı ve VKİ ile serum

leptin konsantrasyonu arasında tüm çalışma grupları ve kontrol grubu arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu (r=0,77, p<0,01) (Tablo 4).

Erkeklerde leptin düzeyleri trigliserid, kolesterol, glukoz, kreatinin, albümin, hemogloblin, yaş, diyaliz süresi, tartı ve hastalık tanı süresi ile anlamlı bir kor-

Tablo 5. Erkeklerde serum leptin düzeyleri ile değişkenler arasındaki korelasyon.

Değişkenler	Prediyaliz Hasta Grubu		Diyaliz Hasta Grubu		Tüm KBY Hasta Grubu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Serum leptin								
Trigliserit (mg/dl)	0,107		0,071		-0,157		0,029	
Kolesterol (mg/dl)	0,107		0,357	NS	0,111		0,042	
Glukoz (mg/dl)	-0,25	NS	0,048		-0,09		0,081	
Kreatinin (mg/dl)	0,607	NS	0,595	NS	0,311	NS	0,389	NS
Albümin (g/dl)	0,357	NS	-0,429	NS	0,075		-0,381	
Yaş (yıl)	-0,21		0,084		-0,12		0,13	
Diyaliz süresi (yıl)			0,2		0,2			
Tanı süresi (yıl)	-0,1		0,096		0,011			
Ağırlık (kg)	-0,14		0,26		0,029		0,44	NS
VKİ (kg/m ²)	0,7		0,6	NS	0,36	NS	0,78	<0,01
GFR (ml/dk./m ²)	-0,36	NS	0,86	<0,01	-0,2			

NS: anlamsız; r: korelasyon katsayısı; p<0,05: anlamlı

relasyon göstermedi. Ancak, kontrol grubunda serum leptin düzeyi VKİ arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=9,78$, $p<0,01$). GFR düzeyi ile serum leptin konsantrasyonu arasında negatif anlamlı korelasyon yalnızca diyaliz hasta grubunda saptandı ($r=0,86$, $p<0,01$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Literatürde birçok çalışma KBY'li çocuklarda serum leptin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir (7-9). Çalışmamızın verileri bu anlamda literatür verileri ile uyumludur. Ancak kız hastaların serum leptin düzeylerini erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulduğumuzdan sonuçlarımızın analizini çalışma ve kontrol grubunu cinsiyetlere göre ayırdıktan sonra yaptık. Sonuç olarak, serum leptin düzeyleri kız hasta grubunda erkekler göre 2,5 kat yüksek idi.

Yapılan çalışmalar serum leptin düzeylerinin sağlıklı yetişkin ve çocuklarda olduğu gibi KBY hastalarında da VKİ ile anlamlı korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (7-17). Çalışmamızda, KBY hasta grubunda cinsiyet ayırımı yapmaksızın kontrol grubunda olduğu gibi VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu bulduk. Kızlarda da aynı şekilde yüksek ve anlamlı pozitif korelasyon vardı. KBY'li hastalarda leptinin VKİ ile artma hızı, bu hastaların "leptin-doygunluk" değerlerini yeniden ayarladıklarını ve yükselmiş leptin düzeyine rağmen,

VKİ ile pozitif korelasyon sağladıklarını düşündürmektedir (7). Çalışmamızda, kız hastalarla kontrol grubu arasında VKİ'leri ve yaşları açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, kız hastalarda leptin düzeylerinin yüksek olması ve leptinin VKİ ile kuvvetli pozitif korelasyonu nedeniyle leptin/VKİ oranlarını inceledik. Leptin/VKİ oranı kız hastalarda kontrol grubuna göre 2,5 kat yüksek bulundu. Bu sonuç Odamakı ve ark.'nın (18) hemodiyaliz uygulanan 181 yetişkin KBY'li hasta ile yaptıkları çalışmanın sonucu ile uyumluydu. Serum leptin düzeylerinin özellikle hasta kız grubunda çok geniş bir dağılım göstermesi ve hasta popülasyonunun azlığı nedeniyle kızlarda serum leptin ve leptin/VKİ düzeylerinin yüksekliğini anlamlı bulamadık. Kız hastalarımızın %22'sinde (dört hasta) tek başına VKİ ile açıklanamayan yüksek leptin düzeyleri bulduk. Bu hastaların biri post-pubertal dönemde, biri pre-pubertal ve ikisi de erken puberte evresindeydi. Postpubertal dönemde olan kız hastamız, serum leptin düzeyi (99 ng/ml) en yüksek olan hasta idi. Kontrol ve hasta grubumuzda bu değeri karşılaştıracak pubertesini tamamlamış başka kız çocuk yoktu. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan birçok çalışma, infeksiyonda artan TNF α ve IL-1 düzeylerinin leptin mRNA düzeylerini artırdığını göstermiştir (19,20). Sıra dışı leptin düzeylerine sahip olan bu hastaların hiç birinde çalışma kapsamına alındıkları sırada veya önceki iki ayda akut infeksiyon yoktu. Arslanian ve ark. (21) yaptıkları kesitsel çalışmanın sonucunda sağlıklı çocuklarda leptin

düzeylerinde pubertenin rolü olmadığı sonucuna varmışlardır. Buna karşın Roemrich ve ark. ⁽²²⁾ çalışmalarında, vücut yağ kütlesi ve östrojen düzeylerinin leptin düzeylerinde %74 oranında değişimlere neden olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında, hastalarımızın vücut yağ kütlesi ve serum östrojen düzeylerini değerlendireydik, kız hastalarımızda VKİ' den bağımsız olarak yüksek leptin düzeylerinin, atılım yetersizliği yanı sıra östrojen ve vücut yağ kütleleri nedeni ile üretiminin artmış olma olasılığını da göz önüne alabiliriz.

Yapılan çalışmalar, leptin konsantrasyonunun periton diyalizi (PD) uygulanan hastalarda arttığını göstermektedir ^(9,20). PD uygulanan hastalarda sürekli karbonhidrat yükü, hastaların vücut yağ kütlelerinde artmaya ve olasılıkla leptinin periton zarından temizlenmesinde azalmaya bağlı olarak konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır ^(9,20). Leptinin büyük çoğunluğunun dolaşımında bağlı olmayan formda bulunması ve moleküler büyüklüğü sıradan sentetik diyaliz zarından geçemeyeceğini düşündürmektedir ⁽²³⁾. Bununla ilgili birçok çalışma hemodiyaliz ile leptin düzeylerinin azalmadığını göstermiştir ^(15,17,24-27). Hemodiyaliz uygulanan hasta sayımız az olduğu için PD uygulananlarla leptin düzeyleri açısından istatistiksel bir karşılaştırma yapamadık. Çalışmamızda, kız hastalarda konservatif ve diyaliz tedavisi uygulananlar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık yoktu ve bu hastaların serum leptin düzeyleri ve leptin/VKİ oranları da anlamlı farklılık göstermiyordu.

KBY de serum leptin konsantrasyonu ile VKİ ve vücut yağ kütlesi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardır ^(8,17,28-30). Çalışmamızda, serum leptin konsantrasyonu hem sağlıklı hem de renal yetmezliği olan kızlarda VKİ ve vücut ağırlığı ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermiştir.

Nakazona ve ark. ⁽³¹⁾ serum leptin düzeyi ile serum trigiserid düzeyi arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlar ve bu nedenle serum leptin ölçümünün hiperlipideminin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda, gerek hasta grubunda gerek de sağlıklı grupta leptin düzeyleri ile serum trigliserid düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Serum leptin düzeylerinin kan glukoz değerlerin-

den etkilenmediğini bildiren çalışmalara karşın KBY li hastalarda kontrollere göre anlamlı hiperinsülinemi olduğunu bildiren çalışmalar da vardır ^(8,31). KBY'de insülin direncinin ve hiperinsülineminin leptin düzeylerinde artışa neden olması dolayısıyla bunun da pankreasın glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunu azaltmada rolü olabileceği düşünülmektedir ⁽³¹⁾. Çalışmamızda ise, prediyaliz kız hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile glukoz değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon bulduk. Kız ve erkek hastalarımızda leptin düzeyleri ile yaş, hastalık tanı süresi, diyaliz süresi, kreatinin, albümin, üre arasında bir ilişki bulamadık. Bu bulgular Merabet ve ark.'nın ⁽²⁴⁾ yetişkin KBY hastalarla yaptıkları çalışma ve Szprynger K ve ark.'nın ⁽⁹⁾ diyaliz uygulanan 29 çocuk KBY hastası içeren çalışmaları ile uyumlu idi.

Erkeklerde gerek sağlıklı gerekse hasta grupta kızlarla aralarında VKİ, yaş, vücut ağırlığı, serum albümin, kreatinin, GFR değerleri açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, serum leptin düzeylerini kızlara göre düşük bulduk. Bu sonuç yapılan birçok çalışmanın sonuçları ile uyumlu idi ^(7,9,15,32,33). Paolisco ve ark. ⁽³⁴⁾ plazma testosteron ve östradiol düzeylerinin serum leptin konsantrasyonunda %25 oranında değişimler neden olduğunu ve plazma seks hormon konsantrasyonlarının serum leptin düzeyleri ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. İlginç olarak, erkeklerde diyaliz tedavisi uygulanan grup ve tüm KBY erkek hasta grubunun leptin düzeylerini sağlıklı gruba göre 3,5 kat düşük olarak bulduk. Bu durum literatürde diğer çalışmaların sonucu ile benzer değildi ^(7,15,16,26,32,33). Ayrıca sağlıklı erkek çocuklarda leptin ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon varken, hasta erkek grubumuzda anlamlı korelasyonun olmayışı, bu hastalarda leptinin atılım yetersizliği nedeniyle serumda birikiminden farklı olarak leptinin sentezini etkileyen başka unsurlar olabileceğini düşündürmektedir. Androjenlerin erkeklerde leptin düzeylerini baskılayıcı etkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ^(11,13,35). Hastalarımızda serum seks hormon düzeylerini araştırmadık. Ancak yine de erkek hastalarımızda bulduğumuz düşük leptin düzeyleri nedeniyle KBY'de artması beklenen düzeylerin tek başına atılım yetersizliğinden kaynaklanma-

diğını, leptinin üretiminde, sentezinde veya böbrek dışı atılımında üreminin ikincil etkilerinin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, kız hastalarımızda serum leptin düzeyleri BMI ve vücut ağırlığı ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterirken, bu hastaların GFR düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında bir ilişkinin olmadığını saptadık. Ayrıca erkek hastalarımızda özellikle diyaliz uygulananlarda GFR ile leptin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulmamıza rağmen, bu hastaların serum leptin düzeylerini kontrole göre anlamlı düşük saptadık. Tüm bu bulgular göz önüne alındığında üremide serum leptin birikiminin ancak bir bölümünün yıkımındaki kusur ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Leptin atılımında azalma serum düzeylerinde artışa neden oluyorsa bunun tüm hastalarda gözlenmesi gerekirdi. Tek başına atılda azalma sonuçlarımızı açıklamamaktadır. Leptinin üretimindeki değişiklikler veya böbrek dışı atılımında üreminin ikincil etkileri önemli nedenler olabilir.

Leptinin artmış ya da azalmış üretimi ile KBY'de azalmış atılımını belirlemek için, cinsiyet farklılıklarını da göz önüne alarak daha geniş hasta popülasyonu ile çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Marks. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2006;69:794-797. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000182>
2. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(8):327-332. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00301-5](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00301-5)
3. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2011;144:480-484.
4. Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL, Qiu J, Rubinstein M, Rønnekleiv OK et al. Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express KATP channels. *Endocrinology*. 2003;144:1331-1340. <https://doi.org/10.1210/en.2002-221033>
5. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Averbukh Z et al. Longitudinal study of leptin levels in chronic hemodialysis patients. *Nutrition Journal*. 2011;15:10: 68.
6. Cheung WW, Paik KH, Mak RH. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2010;25:711-724. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1427-z>
7. Daschner M, Tönshoff B, Blum WF, Englaro P, Wingen AM, Schaefer F et al. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. *European Study*

- Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(6):1074-1109.
8. Maggio MC, Montaperto D, Maringhini S, Corrado C, Gucciardino E, Corsello G. Adiponectin, resistin and leptin in paediatric chronic renal failure: correlation with auxological and endocrine profiles. *J Nephrol*. 2014;27(3):275-279. <https://doi.org/10.1007/s40620-013-0015-2>
9. Szprynger K, Szczepańska M, Kos-Kudła B, Ostrowska Z, Ziora K, Oświecimska J ET AL. Serum leptin levels in children with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis and on hemodialysis treatment. *Wiad Lek*. 2005;58(1):66-70.
10. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):453-459. <https://doi.org/10.1210/jc.83.2.453>
11. Vettor R, De Pergola G, Pagano C, Englaro P, Laudadio E, Giorgino F et al. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27(12):1016-1024. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.2270773.x>
12. Morio B, Gachon AM, Boirie Y, Rousset P, Gachon P, Beaufrière B et al. Lipolysis, fatness, gender and plasma leptin concentrations in healthy, normal-weight subjects. *Eur J Nutr*. 1999;38(1):14-19. <https://doi.org/10.1007/s003940050041>
13. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(9):2904-2910.
14. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res*. 1997;42(4):84-88. <https://doi.org/10.1203/00006450-199710000-00010>
15. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997;51(6):1980-1985. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.269>
16. Nordfors L, Lönnqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1998;54(4):1267-1275. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00088.x>
17. Mafra D, Jolivot A, Chauveau P, Draï J, Azar R, Michel C et al. Are ghrelin and leptin involved in food intake and body mass index in maintenance hemodialysis? *J Ren Nutr*. 2010;20(3):151-157. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2009.08.007>
18. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T, Nishikino M, Hibi I, Miyaji K et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):361-368. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70313-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70313-6)
19. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med*. 1997;185(1):171-175.
20. Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielsson A, Nordenström J, Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure

- re. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(9):1423-1430.
21. Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, Drash AL, Brna R, Janosky JE. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism.* 1998;47(3):309-312.
[https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90262-1](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90262-1)
 22. Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, Mai V, Mantzoros CS, Flier JS et al. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol.* 1998;275:543-551.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.275.3.E543>
 23. Stenvinkel P. Leptin--a new hormone of definite interest for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(5):1099-1101.
<https://doi.org/10.1093/ndt/13.5.1099>
 24. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP et al. *Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):847-850.
 25. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci (Lond).* 1997;93(2):119-126.
<https://doi.org/10.1042/cs0930119>
 26. Bossola M, Muscaritoli M, Valenza V, Panocchia N, Tazza L, Cascino A et al. Anorexia and serum leptin levels in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2004;97(3):76-82.
<https://doi.org/10.1159/000078634>
 27. Ocak N, Dirican M, Ersoy A, Sarandol E. Adiponectin, leptin, nitric oxide, and C-reactive protein levels in kidney transplant recipients: comparison with the hemodialysis and chronic renal failure. *Ren Fail.* 2016;38(10):1639-1646.
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1229965>
 28. Sumner AE, Falkner B, Kushner H, Considine RV. Relationship of leptin concentration to gender, menopause, age, diabetes, and fat mass in African Americans. *Obes Res.* 1998;6(2):128-133.
<https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00326.x>
 29. Song YM, Sheu WH, Lee WJ, Wu CJ, Kao CH. Plasma leptin concentrations are related to body fat mass and gender but not to thyroid dysfunction. *Kaohsiung J Med Sci.* 1999;15:119-126.
 30. Larsson H, Elmståhl S, Åhrén B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes.* 1996;45(11):1580-1584.
<https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1580>
 31. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron.* 1998;80(1):35-40.
<https://doi.org/10.1159/000045122>
 32. Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(11):2318-2323.
<https://doi.org/10.1093/ndt/12.11.2318>
 33. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lönnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(7):1321-1325.
<https://doi.org/10.1093/ndt/12.7.1321>
 34. Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM, Tagliamonte MR, Gambardella A, Riondino M et al. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(3):291-297.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00383.x>
 35. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics.* 1996;98(2):201-203.