

KOAH Akut Atağında Serum Rezistin Düzeyleri ile Hava Yolu Obstrüksiyonu Arasındaki İlişki

The Relationship Between the Serum Resistin Levels of Patients with COPD Attack and Airway Obstruction

Funda Yıldırım¹, Teyfik Turgut², Gamze Kırkıl², Bilal Üstündağ³

¹Bingöl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Bingöl

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaların yaklaşık olarak üçte birinde malnütrisyon gelişmekte ve bu durum hastalığın ileri evrelerinde daha da kötüleşebilmektedir. KOAH atakları sırasında artan sistemik inflamatuvar yanıtın kilo kaybı ile ilişkisi olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada, KOAH akut atak hastalarında plazma rezistin, leptin ve inflamatuvar sitokin düzeylerini ölçerek hava yolu obstrüksiyon derecesi ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: KOAH akut atak tanısı ile kliniğimize yatırılan 38 hasta ve kontrol grubu olarak 21 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, sigara öyküleri, hastalık süreleri ve daha önceden kullandığı ilaçlar kaydedildi. KOAH hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum sitokin, leptin ve rezistin seviyeleri ölçüldü. KOAH'lı olgulardan atak sonrası 15. günde tekrar venöz kan örnekleri alınarak, solunum fonksiyon testi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan KOAH'lı hastaların (E/K=20/18) yaş ortalaması 61.50±9.03 yıl, kontrol grubunun (E/K=12/9) ise 56.52±9.90 yıl idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel bir fark yoktu. Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri KOAH grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksekti. KOAH'lı hastaların 15. gündeki serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin ve rezistin düzeylerinde 1. güne göre belirgin azalma olduğu (tüm parametreler için $p<0.001$), FEV₁ ve FVC değerlerinde ise 1. güne göre anlamlı artış olduğu (FEV₁ için $p<0.001$, FVC için $p<0.05$), FEV₁/FVC değerinde farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$). Çalışmanın 1. gününde KOAH'lı hastaların sadece FEV₁ ile serum TNF- α değerleri arasında zayıf bir korelasyon olduğu izlendi ($p<0.05$, $r=0.364$). Çalışmanın 15. gününde de benzer korelasyon olduğu tespit edildi ($p<0.05$, $r=0.447$).

Sonuç: KOAH atak döneminde serum leptin ve rezistin düzeylerinin artması, atak tedavisi ile düzeylerinin normal düzeye inmesi nedeni ile her ikisi de birer inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, atak, leptin, rezistin, proinflamatuvar sitokinler

ABSTRACT

Aim: Malnutrition occurs in approximately one-third of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and this situation may further worsen in advanced stages of the disease. It is known that an increased systemic inflammatory response is related to weight loss. We aimed to evaluate the levels of plasma resistin, leptin and inflammatory cytokines in patients with acute exacerbations of COPD, and to investigate the relationship between the degree of airway obstruction in this study.

Materials and Methods: Thirty-eight COPD attack patients who were hospitalised to our clinic and 21 healthy individuals as a control group enrolled into the study. Demographic data, smoking history, disease duration and previous medication were recorded. Serum cytokine, leptin, and resistin levels were evaluated in the COPD and healthy control groups. In the COPD group, venous blood samples were taken again on the 15th day, and pulmonary function tests were performed.

Results: The median age of the COPD group (M/F=20/18) was 61.50±9.03 years, and 56.52±9.90 years in the control group (M/F=12/9). There was no significant difference in sex and age between the groups. Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin and resistin levels were significantly higher in the COPD group than in the control group. Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, resistin levels in COPD patients on the 15th day were significantly lower than the levels on the first day ($p<0.001$ for all parameters). FEV₁ and FVC parameters were increased on the 15th day when compared with the first day ($p<0.001$ for FEV₁, $p<0.05$ for FVC). No change was observed in FEV₁/FVC ($p>0.05$). Only FEV₁ and TNF- α levels were mildly correlated on the first day of the study ($p<0.05$, $r=0.364$). A similar correlation was observed on the 15th day of the study ($p<0.05$, $r=0.447$).

Conclusion: Because the levels of serum leptin and resistin increase during COPD attack and decrease to normal levels after attack therapy, both can be used as an inflammatory marker.

Keywords: COPD, attack, leptin, resistin, proinflammatory cytokine

Alındığı tarih / Received date: 20.11.2012 ; **Kabul tarihi / Accepted date:** 22.01.2013

Yazışma adresi / Address for correspondence: Gamze Kırkıl, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye; E-posta: gamkirkil@yahoo.com

© Telif hakkı 2013 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) • © Copyright 2013 Turkish Respiratory Society (TRS)

Solunum 2013;15(1):50-55 • DOI: 10.5152/solunum.2013.009

Makalelerin tam metinlerine www.solunum.org.tr/dergi adresinden ulaşabilirsiniz. • Available online at www.solunum.org.tr/dergi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ); tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). KOAİ patogenezinde inflamasyon, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stres rol oynamaktadır. KOAİ, akciğer ile sınırlı bir hastalık gibi görünse de, kronik hipoksinin ortaya çıktığı dönemden başlayarak sistemik bir hastalık halini almaktadır (2). KOAİ'li hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde bozulmuş gastrointestinal sistem fonksiyonu, besin alımı, besinlerin oksidasyonundaki yetersizlik ve hipermetabolik durum sonucu malnütrisyon gelişmekte ve bu durum hastalığın ileri evrelerinde daha da kötüleşebilmektedir (3). KOAİ'li hastaların çoğunda protein-kalori malnütrisyonu ve buna bağlı değişikliklerin varlığı ispatlanmıştır (4). KOAİ'da kilo kaybının insidansı hava yolu obstrüksiyonunun ve hipokseminin derecesi ile ilişkili olarak değişmektedir (5). Özellikle KOAİ atakları sırasında artan sistemik inflamatuvar yanıtın kilo kaybı ile ilişkisi olabileceği bilinmektedir (6). Sitokin aracılı metabolik düzensizliklerin, özellikle de TNF- α 'nın hastalarda kilo kaybından sorumlu olduğu belirtilmiştir (7). Leptin adipoz dokuda sentezlenen ve "ob" geni ile kodlanan, enerji dengesinde önemli bir rol oynayan ve düzeyi vücut yağ kitlesi ile orantılı olan bir proteindir. KOAİ'da gözlenen kilo kaybının yükselmiş leptin seviyeleri nedeni ile görüldüğü düşünölmektedir (8).

Rezinin, son yıllarda yağ hücresinden salgılandığı keşfedilen bir hormondur. Obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Negatif feed back etki ile vücut yağ kitlesini düzenlediği düşünölmektedir (9). Stabil KOAİ'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum rezistin ve leptin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (10).

Bu çalışmada, KOAİ akut atak tanısı ile kliniğimize yatırılan hastalarda plazma rezistin düzeylerini ölçerek hava yolu obstrüksiyon derecesi ile ilişkilerini araştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

KOAİ akut atak tanısı ile kliniğimize yatırılan, aktif sigara içicisi olmayan 38 hasta çalışmaya alındı. Hastalara çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Üniversitemiz Etik Kurul'u çalışmayı onayladı.

Hastaların KOAİ tanısı GOLD kılavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametreleri göz önüne alınarak konuldu. Stabil KOAİ hastasında, hastalığın doğal seyrinden farklı olarak dispne, öksürük ve balgam miktarında artış ile seyreden, akut başlangıçlı ve düzenli kullanılan tedavide değişiklik yapılmasını gerektiren tablo "akut atak" olarak tanımlandı (1).

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; sistemik, alerjik, neoplastik veya immünolojik hastalık varlığı, solunum fonksiyonlarında reverzibilite saptanması ve eşlik eden başka bir akciğer hastalığının varlığı idi. KOAİ'li olgular ile benzer yaş grubunda ve cinsiyette, herhangi bir akciğer ve sistemik hastalığı

bulunmayan, spirometri değerleri normal olan, son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü ve düzenli ilaç kullanma öyküsü olmayan 21 olgu rastgele seçilerek kontrol grubu olarak belirlendi.

Hastaların demografik verileri, sigara öyküleri, hastalık süreleri ve daha önceden kullandığı ilaçlar kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ); ağırlık (kg)/boy (m²) formülü ile hesaplandı. Hastaların tümünün atak öncesi inhaler antikolinergik, uzun etkili β_2 agonist ve inhaler steroid tedavi aldıkları tespit edildi.

Tüm çalışma olgularından serum sitokin, leptin ve rezistin seviyelerinin ölçümü için 5 mL venöz kan alındı. KOAİ'li olgulara solunum fonksiyon testi uygulandı. Hastalara inhaler antikolinergik, kısa etkili β_2 agonist, steroid, parenteral teofilin ve antibiyotik tedavi başlandı. Tedavi sonrası 15. günde KOAİ'li olgulardan tekrar venöz kan örnekleri alınarak, solunum fonksiyon testi yapıldı.

Venöz kan örnekleri 8:30-9:30 arasında 10 saat açlığı takiben alındı. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin ve rezistin ölçümleri için kan etilendiamid tetra asetik asit (EDTA) içeren plastik tüplerde toplandı ve 1 saat santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Çalışma gününe kadar örnekler -70°C'de saklandı. Rezinin "Millipore Corporation Missouri USA", leptin "DIAsource ImmunoAssays SA. - Rue de l'Industrie, 8-B-1400 Nivelles - Belgium", IL-8 "Invitrogen Corporation", TNF- α "Invitrogen Corporation", IL-6 "Invitrogen Corporation", IL-1 β "Invitrogen Corporation" kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Solunum fonksiyon testi kliniğimizde bulunan Medgraphics "Ultima series CPX 790705-209" cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. Rutin testlerden FEV₁, FVC değerleri ve FEV₁/FVC oranı ölçülerek kaydedildi. En az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Veriler Avrupa Solunum Derneği'nin tahmini değerlerine göre yorumlandı.

İstatistiksel Analiz

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon şeklinde sunuldu. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. KOAİ'li hastaların 1 ve 15. günde elde edilen verilerinin karşılaştırılmasında paired t-testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon Pearson's testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan KOAİ'li hastaların %53'ü (n=20) erkek, %47'si (n=18) kadın, kontrol grubunun %57'si (n=12) erkek, %43'ü (n=9) kadındı. KOAİ grubundaki hastaların yaş ortalaması 61.50±9.03 yıl, kontrol grubunun ise 56.52±9.90 yıl idi. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş ortalamaları ve VKİ değerleri açısından istatistiksel bir fark yoktu (p>0.05). KOAİ grubundaki olguların ortalama sigara içme süreleri kontrol grubundan fazlaydı (p<0.001). Çalışmaya alınan KOAİ'li hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri (Tablo 1)'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	KOAH Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=21)	P değeri
Yaş (yıl)	61.50±9.03	56.52±9.90	p>0.05
Cinsiyet (E/K)	20/18	12/9	p>0.05
Sigara (paket/yıl)	48.23±40.33	15.38±11.13	p<0.001
VKİ (kg/m ²)	24.49±4.35	25.57±3.02	p>0.05
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi			

Tablo 2. KOAH'lı olguların ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri

	KOAH Grubu (1. gün)	Kontrol Grubu	P değeri
FEV ₁ (%pred)	37.13±14.43	97.04±9.28	<0.001
FEV ₁ (lt)	1.66±0.38	3.99±0.36	<0.001
FVC (%pred)	50.71±17.59	91.61±7.62	<0.001
FEV ₁ /FVC	52.84±10.91	85.19±4.37	<0.001
TNF- α (pg/mL)	18.95±10.48	11.17±6.49	<0.001
IL1- β (pg/mL)	6.17±4.84	3.34±2.04	<0.001
IL6 (pg/mL)	9.15±6.54	2.78±1.60	<0.001
IL8 (pg/mL)	9.24±5.77	3.46±1.08	<0.001
Leptin (ng/mL)	4.49±3.26	2.56±1.14	<0.05
Rezistin (ng/mL)	5.68±1.43	4.28±1.36	<0.001
pH	7.37±0.07		
PaO ₂ (mmHg)	40.43±13.59		
PaCO ₂ (mmHg)	53.61±12.79		
HCO ₃ (mEq/L)	27.26±5.70		

Tablo 3. KOAH'lı hastaların çalışmanın 1. ve 15. günündeki solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri

	1. gün	15. gün	P değeri
FEV ₁ (%ped)	37.13±14.43	42.63±14.52	<0.001
FEV ₁ (lt)	1.66±0.38	1.95±0.46	<0.001
FVC (%pred)	50.71±17.59	54.18±15.88	<0.05
FEV ₁ /FVC	52.84±10.91	55.00±10.98	>0.05
TNF- α (pg (mL)	18.95±10.48	10.20±5.38	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	6.17±4.84	2.92±1.61	<0.001
IL-6 (pg/mL)	9.15±6.54	3.64±2.82	<0.001
IL-8 (pg/mL)	9.24±5.77	3.73±1.80	<0.001
Leptin (ng/mL)	4.49±3.26	2.04±1.54	<0.001
Rezistin (ng/mL)	5.68±143	4.31±1.37	<0.001

Her iki grubun solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında beklendiği gibi KOAH grubunun ortalama FEV₁, FVC

Tablo 4. Kontrol grubunun ve KOAH'lı hastaların 15. gün serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri

	KOAH Grubu (15. gün)	Kontrol Grubu	P değeri
TNF- α (pg/mL)	10.20±5.38	11.17±6.49	>0.05
IL-1 β (pg/mL)	2.92±1.61	3.34±2.04	>0.05
IL-6 (pg/mL)	3.64±2.82	2.78±1.60	>0.05
IL-8 (pg/mL)	3.73±1.80	3.46±1.08	>0.05
Leptin (ng/mL)	2.04±1.54	2.56±1.14	>0.05
Rezistin (ng/mL)	4.31±1.37	4.28±1.36	>0.05

ve FEV₁/FVC değerleri kontrol grubundan oldukça düşüktü (üç parametre için de p<0.001). Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri KOAH grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksekti (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, rezistin için p<0.001, leptin için p<0.05). Tüm olguların solunum fonksiyon testi parametreleri ve serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri, KOAH'lı olguların arteriyel kan gazı değerleri (Tablo 2)'de sunulmuştur.

KOAH'lı hastaların 15. günündeki serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin ve rezistin düzeylerinde 1. güne göre belirgin azalma olduğu (tüm parametreler için p<0.001), FEV₁ ve FVC değerlerinde ise 1. güne göre anlamlı artış olduğu (FEV₁ için p<0.001, FVC için p<0.05), FEV₁/FVC değerinde farklılık olmadığı saptandı (p>0.05) (Tablo 3).

KOAH'lı hastaların takiplerinin 15. gününde elde edilen serum sitokin, leptin ve rezistin düzeyleri ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tüm parametreler için p>0.05) (Tablo 4).

KOAH'lı hastalar ve kontrol grubu kadın/erkek olarak gruplandırıldığında çalışmanın 1. ve 15. günlerinde elde edilen serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin ve rezistin düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediği tespit edildi (p>0.05) (Tablo 5).

Çalışmanın 1. gününde KOAH'lı hastaların solunum fonksiyon testi parametreleri ile inflamatuvar sitokin ve leptin, rezistin değerleri arasında ilişki incelendiğinde; sadece FEV₁ ile serum TNF- α değerleri arasında zayıf bir korelasyon olduğu izlendi (p<0.05, r=0.364). Çalışmanın 15. gününde de yine sadece serum TNF- α düzeyleri ile FEV₁ arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi (p<0.05, r=0.447).

Hastaların VKİ ile serum leptin ve rezistin değerleri arasında korelasyon varlığı araştırıldığında; 1. ve 15. gün leptin düzeyi ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu (sırasıyla r=0.53, p=0.001, r=0.53, p=0.000) VKİ ile hem 1. hem de 15 gün serum rezistin değerleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edildi. VKİ ile diğer inflamatuvar sitokinler arasında da herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

Hastaların sigara paket/yıl değerleri ile serum leptin, rezistin ve inflamatuvar sitokinler arasında korelasyon varlığı araştırıldığında, sadece IL1 β düzeyi ile sigara arasında anlamlı pozitif korelasyon varlığı saptandı (r=0.396, p=0.014).

KOAH'lı olguların AKG değerleri ile serum leptin, rezistin ve inflamatuvar sitokinler arasında korelasyon varlığı araştırıldı-

Tablo 5. Cinsiyete göre gruplandırıldığında olguların 1. gün serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri

	KOAH grubu (1. gün)		Kontrol grubu (1. gün)		KOAH grubu (15. gün)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
TNF- α (pg/mL)	17.61 \pm 9.66	20.16 \pm 11.27	11.0 \pm 5.86	11.29 \pm 7.19	9.45 \pm 3.63	10.88 \pm 6.60
IL-1 β (pg/mL)	5.43 \pm 2.33	6.83 \pm 6.29	3.40 \pm 2.86	3.29 \pm 1.26	2.73 \pm 0.90	3.09 \pm 2.06
IL-6 (pg/mL)	8.05 \pm 4.85	10.13 \pm 7.75	2.52 \pm 1.68	2.98 \pm 1.59	3.18 \pm 2.25	4.05 \pm 3.26
IL-8 (pg/mL)	9.47 \pm 6.34	9.02 \pm 5.36	3.22 \pm 0.81	3.64 \pm 1.25	3.55 \pm 1.95	3.89 \pm 1.68
Leptin (ng/mL)	4.03 \pm 3.87	5.10 \pm 6.13	3.66 \pm 2.34	2.70 \pm 1.20	1.80 \pm 1.47	2.50 \pm 2.75
Rezistin (ng/mL)	5.66 \pm 1.08	5.71 \pm 1.71	4.57 \pm 1.19	4.05 \pm 1.48	4.30 \pm 1.17	4.32 \pm 1.56

ğında; pH ile IL-6 arasında negatif ($r=-0.358$, $p=0.027$), PaO₂ ile IL-6 arasında pozitif ($r=0.326$, $p=0.046$) korelasyon, serum rezistin düzeyi ile HCO₃ değeri arasında da negatif korelasyon ($r=-0.369$, $p=0.022$) olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

KOAH atak dönemindeki inflamasyon süreci ile leptin ve rezistin düzeylerindeki değişiklikleri ve bu düzeylerin solunum fonksiyon parametreleri ile olan ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada; KOAH atak ile başvuran hasta grubundaki serum sitokin, leptin ve rezistin düzeylerinin, kontrol grubuna göre ve KOAH'lı hastaların tedavilerinin 15. gününde elde edilen değerlere göre belirgin yüksek olduğunu tespit ettik. Ancak solunum fonksiyon parametreleri ile serum leptin ve rezistin düzeyleri arasında atağın hem 1. gününde hem de tedavinin 15. gününde anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

KOAH'lı hastaların büyük kısmında protein-kalori malnutrisyonu ile buna bağlı değişikliklerin bulunduğu belirlenmiştir (4). KOAH'da kilo kaybının varlığı hava yolu obstrüksiyonunun ve hipokseminin derecesi ile değişmektedir (5). Vücut yağ oranının KOAH patogenezinde önemli olduğu vurgulanmaktadır. KOAH'da malnutrisyon gelişiminin kesin mekanizması henüz açıklık kazanmış değildir. Yapılan bir çalışmada bir anti-obezite adipokini olan adiponektinin normal VKİ'li KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç adiponektin düzeyinin sistemik inflamatuvar yanıt sonucu hastalığın erken dönemlerinde yükseldiğini göstermekte ve hastalık ilerledikçe malnutrisyon gelişimi için zemin oluşturduğunu düşündürmektedir (11).

Leptin esas olarak adipositler tarafından salgılanan bir protein olup temel fonksiyonu vücut ağırlığının düzenlenmesidir. Leptin düzeylerinin yükselmesi, KOAH gibi hastalıklarda anoreksi ve kilo kaybına neden olabilir. KOAH'lı hastaların leptin düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, malnutrisyonu olan KOAH hastalarında leptin düzeyinin düşük olduğu, ancak malnutrisyonu olmayan KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda leptin düzeyinin benzer olduğu ve VKİ ile arasında korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (12). Bu durum KOAH hastalarında leptin regülasyon mekanizmalarının bozulmadığını, bu nedenle KOAH'da kilo kaybının nedeninin direkt olarak leptin seviyesindeki değişikliğe bağlı olmadığını düşündürmektedir. Çalikoğlu ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada,

KOAH atak döneminde leptin ve TNF- α değerlerinin yüksek izlendiği, ancak stabil dönem KOAH'lılarda bu düzeylerin belirgin düştüğü ve kontrol grubu ile aynı seviyeye geldiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Karakaş ve arkadaşlarının (14) çalışmasında stabil KOAH'lı hastaların leptin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. VKİ'si normal olan stabil dönem KOAH'lı hastaların leptin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, VKİ düşük olan stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda leptin seviyesinin anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir. Takabatake ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada ise, stabil dönem KOAH hastalarının leptin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaya alınan KOAH hastalarının VKİ'si sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğundan böyle bir sonuç alınmış olabilir. Stabil dönem KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmada, serum rezistin ve leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca malnutrisyonu olan hasta grubunda leptin ve rezistin düzeyinin, malnutrisyonu olmayan hasta grubuna göre daha düşük olduğu ve serum rezistin ve leptin düzeylerinin FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise akut atak döneminde serum leptin ve rezistin düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğu ancak tedavinin 15. gününde belirgin olarak düştüğü ve hatta sağlıklı kontrol grubu ile benzer düzeye indiği görüldü. Ayrıca leptin ve rezistin düzeyleri ile FEV₁ ve FEV₁/FVC parametreleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. Çalışmamızda KOAH'lı hasta grubu VKİ'si normal olgulardan oluştuğu için SFT parametreleri ile leptin ve rezistin düzeyleri arasında bir korelasyon saptamamız olabiliriz.

KOAH atağının altta yatan hücrel ve moleküler mekanizmaları halen yeterince anlaşılacakla birlikte mevcut veriler bakteriyel veya viral enfeksiyonların uyarısı ile gelişen inflamatuvar yanıt artışı sonucu oluştuğunu düşündürmektedir (16). Yapılan çalışmalar leptinin KOAH'lı hastaların hava yollarındaki lokal inflamatuvar yanıtta sorumlu olabileceğini, teorik olarak da, KOAH hastalarının submukozasında bulunan inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu ve yaşam süresini regüle ettiğini düşündürmektedir. Ek olarak KOAH atağı esnasında alınan balgam örneklerinde leptin düzeylerinin CRP ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (17). Diğer bir çalışmada ise inflamatuvar sitokinlerin

leptin üretimi ve indirekt olarak da dolaşımdaki leptin düzeylerini regüle ettiği bildirilmiştir (16). Bizim olgularımızda atak döneminde leptin seviyesinde belirgin artış olmasına rağmen, diğer proinflamatuvar sitokinler ile korelasyon saptamadık. Bu sonuç leptinin de inflamatuvar bir sitokin gibi davrandığı bulgusunu desteklemektedir.

Kythreotis ve arkadaşlarının (18) KOAH atağının birinci gününde leptin ve proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8) düzeylerinde artış izlemişlerdir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında atağın 1. gününde yüksek olan leptin düzeylerinin 15. güne kadar yüksek seyrettiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise KOAH atağının 1. gününde leptin, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yüksek olduğu ancak atağın 15. gününde bu yüksekliğin devam etmediği ve hatta normal sağlıklı kontrol grubu ile aynı seviyeye geldiği görülmüştür. KOAH atağı esnasında saptanan yüksek leptin düzeyleri muhtemelen çeşitli faktörlerin uyardığı leptin mRNA düzeylerindeki artış ve buna paralel olarak aşırı leptin üretimi sonucu meydana gelmektedir (8). Atağın 1. gününde saptanan leptin ve TNF- α düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, KOAH'lı hastaların leptin metabolizmasında inflamatuvar ilişkili bir bozukluğa neden olduğunu düşündürmüştür. Yapılan hamster ve insan çalışmalarında deneklere endotoksin veya TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin uygulanması sonucunda leptin düzeylerinde artış olmaktadır (19, 20). Ayrıca Creutzberg ve arkadaşlarının (8) KOAH atak döneminde leptin ve çözünebilir TNF- α reseptör (sTNF-R55) sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada da Çalıkoğlu ve arkadaşlarının (13) serum leptin ve TNF- α düzeylerinin KOAH atağı esnasında, stabil dönem KOAH ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamıştır.

Rezistin bir adiposit hormonudur. Rezistin doku düzeyi insülin, TNF- α , endotelin-1 seviyelerinin artışı ile azalır; büyüme hormonu, gonadal hormonlar, hiperglisemi, erkek cinsiyet, IL-6 ve lipopolisakkaritler gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile artar (21). Rezistinin etkisi birçok yönden TNF- α ile benzerlik gösterir. Salınımları obeziteyle artar, her ikisi de insülinin indüklediği glikoz salınımını antagonize etmek için direkt yağ hücresi üzerine etki eder (22). Kronik akciğer hastalıklarında rezistin düzeyini araştıran bir çalışmada, KOAH, stabil astım ve astım ataklı hastaların serum rezistin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada sigara içenlerde, astım ve KOAH'lı hastalarda serum rezistin seviyesi ile %FEV₁, %FEV₁/FVC değerleri arasında negatif korelasyon, rezistin ve insülin düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Yazarlar bu çalışma ile rezistinin bir hastalık aktivite belirteci olabileceğini, sigara içen bireyler ile astım ve KOAH tanılı hastalarda insülin direncinden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (23). Bu çalışma ile zıt sonuçlar bildiren Breyer ve arkadaşlarının (24) 91 stabil KOAH'lı hasta ve 35 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada serum adiponektin ve rezistin düzeylerinin stabil KOAH ve kontrol grubunda benzer düzeylerde olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise Krommidas ve arkadaşlarının (25) stabil KOAH, KOAH atak ve atak sonrası dönemde yaptıkları çalışmada hastaların serum leptin, adiponektin, TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerini karşılaştırmışlar, tüm inflamasyon markerlerinin ve leptin düzeylerinin atak esnasında, stabil döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca KOAH atak esnasında serum leptin düzeyleri ile IL-6 ve TNF- α arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da KOAH atak dö-

neminde serum leptin, rezistin, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin anlamlı derecede arttığını, tedavinin 15. gününde olan KOAH'lı hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, rezistin ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını gördük.

SONUÇ

KOAH atak döneminde serum leptin ve rezistin düzeylerinin arttığı, atak tedavisi ile bu düzeylerin diğer inflamatuvar sitokinler gibi normal düzeye indiği görülmüştür. Ancak çalışmaya alınan olgu sayısının az olması nedeni ile leptin ve rezistin'in birer inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceği kesin olarak söylenemez, daha fazla olgunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008; 1-68.
2. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-46. [CrossRef]
3. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. Chest 2000; 117: 672-8. [CrossRef]
4. Donahoe M. Nutritional support in advanced lung disease. The pulmonary cachexia syndrome. Clin Chest Med 1997; 18: 547-61. [CrossRef]
5. Kelsen SF, Cordova FC. Nutritional support in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. In: Cherniack NS, Altose MD, Homma I (eds). Rehabilitation of the Patient with Respiratory Disease. New York: McGraw-Hill Companies, 1999: 401-15.
6. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Saris WH, Wouters EF. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1248-52. [CrossRef]
7. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 633-7. [CrossRef]
8. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1239-45. [CrossRef]
9. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 18-23. [CrossRef]
10. Wang QY, Zhang H, Yan X, Kang J, Yu RJ. Serum resistin and leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional state. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2005; 28: 445-7.
11. Wouters E, Groenewegen K, Dentener M, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 626-34. [CrossRef]
12. Yuan Y, Wanq Z, Liu C. Preliminary investigation of effect of serum leptin on nutritional state of COPD patients. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2000; 23: 292-5.
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: 45-50. [CrossRef]

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. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1215-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulianis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res* 2010; 11: 152. [\[CrossRef\]](#)
18. Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S, Hadjioannou A, Anastasakou E, Rasidakis A, 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. [\[CrossRef\]](#)
19. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-7. [\[CrossRef\]](#)
20. Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4080-2. [\[CrossRef\]](#)
21. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12. [\[CrossRef\]](#)
22. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2485-96. [\[CrossRef\]](#)
23. Al Mutairi SS, Mojiminiyi OA, Shihab-Eldeen A, Al Rammah T, Abdella N. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma, COPD and cigarette smokers. *Dis Markers* 2011; 31: 1-7.
24. Breyer MK, Rutten EP, Vernooij JH, Spruit MA, Dentener MA, van der Kallen C, et al. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir Med* 2011; 105: 1046-53. [\[CrossRef\]](#)
25. Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, Koutsokera A, Gourgoulianis KI, Roussos C, et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med* 2010; 104: 40-6. [\[CrossRef\]](#)