

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNDA SERUM LEPTİN VE TÜMÖR
NEKROZ FAKTÖR- α 'NIN ROLÜ

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

138513

TEZ YÖNETİCİSİ

138513

Prof.Dr. İnci Gülmez

Dr. Hakan BÜYÜKOĞLAN

UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2003

ÖN SÖZ

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz uzmanlık eğitim süresince engin bilgi ve kültürü, yeniliklere açıklığı ve yol gösterici özelliği ile mesleki yaşamımın şekillenmesinde büyük rolü olan sayın Prof. Dr. İnci GÜLMEZ'e, mesleki ilerlemem için bilgi ve deneyimlerinden her konuda yararlandığım sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZESMİ'ye, sayın Prof. Dr. Ramazan DEMİR'e ve sayın Yrd. Doç. Dr. F. Sema OYMAK'a derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas süresince beraber olduğum tüm çalışma arkadaşlarıma, hemşire ve hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Levent KART'a ve sayın Ruşen beye teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Ön Söz.....	iii
İçindekiler.....	iv
Kısaltmalar.....	v
Tablolar ve Şekiller.....	vii
1-Giriş ve Amaç.....	1
2-Genel Bilgiler.....	3
2-1 Tüberküloz İmmunolojisinde Hücre ve Sitokinlerin Rolü.....	3
2-2 Tüberküloz Patogenezi.....	8
2-3 Leptin.....	10
3-Hastalar ve Yöntem.....	17
3-1 Klinik Değerlendirme.....	17
3-2 Leptin Tayini.....	20
3-3 TNF- α Ölçümü.....	20
3-4 İstatistiksel Analiz.....	21
4-Bulgular.....	22
5- Tartışma.....	29
6- Sonuçlar.....	37
7- Özet.....	39
8- Summary.....	41
9-Kaynaklar.....	43
Ek 1 Hasta grubun genel verileri	
Ek 2: Kontrol grubun genel verileri	

KISALTMALAR

Adenozin Threeposfat.....	ATP
Bacil Calmette Guerin.....	BCG
Bronko Alveolar Lavaj.....	BAL
Cluster Determinant.....	CD
Deoksiribonükleik Asit.....	DNA
Diabetes.....	db
Doğal Öldürücü.....	NK
Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu.....	AIDS
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.....	ELISA
Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....	ESH
Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık.....	GTA
Human Immunodeficiency Virus.....	HIV
Hücre Aracılıklı İmmünite.....	HAİ
Intracellular Adhesion Molecule.....	ICAM
İndükte Edilebilir Nitrik Oksit Sentetaz.....	NOS ₂
İnterferon.....	İFN
İnterlökin.....	İL
Janus Kinaz.....	JAK
Kilo Dalton.....	kDa
Lipoarabinomannan.....	LAM
Lipopolisakkarit.....	LPS
Major Histocompatibility Complex.....	MHC
Massenger Ribonükleik Asit.....	mRNA
Melanosit Stimüle Edici Hormon.....	MSH
Monosit Kematoksik Protein.....	MCP

Nöropeptid Y.....	NPY
Nitrik Oksit.....	NO
Nitrik Oksit Radikalleri.....	NOR
Obez.....	ob
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	OSAS
Peptidoglikan.....	PG
Phenolicglycolipid I.....	PGL-I
Purifiye Protein Derivesi.....	PPD
Reaktif Oksijen Radikalleri.....	ROR
Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted...RANTES	
Signal Transducer and Activators of Transcription.....	STAT
Siklik Adenozin Mono Fosfat.....	cAMP
T Helper.....	TH
Toll- Like Reseptör.....	TLR
Transforming Growth Factor.....	TGF
Tümör Nekrozing Factor.....	TNF
Vücut Kitle İndeksi.....	VKI

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo I:Leptin seviyesini artıran ve azaltan nedenler.....	15
Tablo II:Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun değeriendirilmesi.....	23
Tablo III:Hasta grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerielerin karşılaştırması.....	24
Tablo IV:Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre leptin düzeyleri.....	25
Tablo V: Kan parametreleri ile TNF- α ve Leptin düzeylerinin karşılaştırması.....	26
Tablo VI: Tedavi sonrası parametrelerin kontrol grubuyla karşılaştırması.....	26
Tablo VII: PA akciğer grafi bulgularıyla diğer parametrelerin karşılaştırması.....	27
Tablo VIII: Kavite varlığı ile leptin ve TNF- α arasındaki ilişki.....	27
Tablo IX: Kavite varlığı ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ arasındaki ilişki.....	28
Tablo X: Tedavi sonrası akciğer grafisinde sekel kalan ve kalmayanlar ile TNF- α ve Leptin düzeyinin karşılaştırtılması.....	28

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli mortalite ve morbiditeye neden olan tüberkülozla savaşta, hastalığın immünolojisi ve patolojisi hakkında daha geniş bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Tüberkülozlu olgularda immünolojik durumu etkileyen ve yakınmalara sebep olan belirtilerden birisi de kilo kaybıdır.

Leptinin kilo kontrolünde rol oynadığı ve hücrel immünitenin oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (1,2). Leptin seviyeleri ile en iyi korelasyon gösteren indeksler sırasıyla; toplam yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve vücut kitle indeksidir (3).

Tümör nekroz faktör alfa (TNF α) da tüberkülozda kilo kaybına ve ateşe yol açmakta, Mikobakterium tüberkülozis (MTB) e karşı oluşan savunma mekanizmalarında önemli rol üstlenmektedir (4). TNF- α 'nın insanlarda leptin salınımını artırarak kilo kaybına neden olduğu da gösterilmiştir (5).

Çalışmamızda açık akciğer tüberkülozlu hastalarda leptin ve TNF- α 'nın tüberkülozda yerini belirlemeyi ve tedaviyle ortaya çıkan değişiklikleri tespit etmeyi amaçladık.



2- GENEL BİLGİLER

MTB enfeksiyonu dünya da her yıl yaklaşık 1.5 milyon ölüme yol açmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri MTB ile enfektedir. Fakat bu enfeksiyon genellikle aktif hastalığa neden olmaz. İmmün sistem basili tamamen ortadan kaldıramasa da başarılı bir şekilde sınırlar. MTB yavaş çoğalan, asidorezistan, özellikle solunum yoluyla bulaşan bir basildir. Bir çok organda hastalığa yol açabilirse de, en sık akciğerleri tutar. Hastalık immün sistemde bozulmayla aktif hale geçebilir. İlaç bağımlılığı alkol, diabet, HIV enfeksiyonu, kortikosteroid tedavisi, yaşlılık, kronik böbrek yetmezliği, silikozis veya malignensiler gibi nedenler tüberküloz reaktivasyonuna yatkınlık oluşturan durumlardan bazılarıdır (6,7).

2-1 Tüberküloz İmmunolojisinde Hücre ve Sitokinlerin Rolü

2-1-1 Makrofajlar:

Makrofajlar immünolojik olarak uyarılmış lenfosit süpernatantlarıyla aktive edildiğinde değişik derecede antimikobakteriyel etki gösterirler. Oksidatif yolla makrofajlarca üretilen reaktif oksijen radikallerinden (ROR) hidrojen peroksit, mononükleer fagositler aracılı mikobakterisidal etkisi olduğu gösterilen ilk moleküldür (7).

Ayrıca interferon- γ (IFN- γ) nın makrofajlarda antimikobakteriyel etkileri tetikleyen endojen aktivatör olduğu bulunmuştur (8). TNF- α ve IFN- γ sinerjistik etki ile makrofajlardan nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit radikallerinin (NOR) üretimini artırmaktadır(9).

Fagolizozomal Füzyon: Hidrolitik enzimler lizozomlar içerisinde bulunan asidik pH'da etkilidir. Asidik ortam ATP bağımlı proton pompası ve vakuolar H-ATPaz ile sürdürülür (10). Fagolizozomların antimikrobiyal etkilerinin en azından bir kısmı lizozomal hidrolazlar veya asidifikasyonun doğrudan veya dolaylı etkilerine bağlıdır.

MTB' in bu etkilerden nasıl kurtulduğu tam olarak bilinmemekle birlikte invitro çalışmalarda mikobakterilerin amonyum üreterek vakuol içi asidik ortamı alkaliye çevirmek suretiyle fagolizozomal füzyonu önlediği gözlenmiştir (11). Vakuolar ATPaz ve proton pompasının çıkarıldığı fagozomlarda MTB' in canlı olarak kaldığı gösterilmiştir (7).

Serbest Radikal Antimikobakteriyel Mekanizma: Reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve NO üretimi immünolojik olarak aktive hale gelmiş makrofajlarda en

önemli antimikrobiyal mekanizmadır(12). Bu makrofajlar; INF- γ , TNF- α , NO ve NOS₂ ile daha aktif hale getirilir. Sitokin ile aktive edilmiş makrofajlardan salgılanan hidrojen peroksitin mikobakterisidal olduğu gösterilse de mikobakteriler sahip olduğu lipoarabinomannan (LAM), phenolicglycolipid-I(PGL-I) ve sülfatidlerle, oksijen radikallerine bağlı antimikobakterisidal etkiyi önleyebilirler (13).

Toll-Like Reseptör (TLR): Son zamanlarda keşfedilmiş olan TLR protein ailesinin makrofajlarca tüberküloz basilinin alınmasında ve öldürülmesinde önemli rol oynadığı bulunmuştur. Brightbill ve ark.(14) insan TLR₂'ye bağlı 19-kDa'luk mikobakteriyel lipoproteinini invitro olarak IL-12 ve NOS₂ etkisini artırdığını göstermişlerdir.

2-1-2 Sitokinler

MTB' e karşı gelişen enflamatuvar yanıt, enfeksiyonu kontrol etmeye yönelik olmasına karşın kronik enfeksiyon ve eşlik eden patolojiye de katkıda bulunabilir.

İnterlökin 12 (IL-12): MTB' in immünolojik kontrolü tip1 T hücre cevabına bağlıdır. IL-12 interferon γ üretimiyle sonuçlanan T helper 1 (Th) gelişimini sağlar, tüberküloz basilinin makrofaj ve dentritik hücrelerce fagositozunu artırır. MTB ile enfekte farelere IL-12 nin erken uygulamasıyla enfeksiyonun devam etmesine rağmen bakteri sayısında azalma, sağ kalımda artış gösterilmiştir (15).

İnsan IL-12p40 veya IL-12 reseptör gen mutasyonunda IFN- γ azalır. Bu mutasyonda MTB enfeksiyonu bildirilmemesine karşın BCG yayılımına ve M.avium enfeksiyonuna yatkınlık artmıştır (16).

İnterferon gama (IFN - γ): MTB enfeksiyonunda kilit rol oynar (6,7). Makrofaj aktivasyonu, IL-1, TNF- α yapımını uyarır ve CD4 T hücre farklılaşmasını sağlar. Ayrıca CD8 T hücrelerinin sitotoksik fonksiyonunu da artırır. Aktif makrofajlar tarafından granülomlar içerisinde INF- γ ile beraber vitamin D3'ün aktif

metabolite dönüşümünün sağlanmasıyla tüberküloz kontrolüne anlamlı katkıda bulunduğu gösterilmiştir (17).

İnterlökin 4(IL-4): Tüberkülozda TH₂ yanıtı ve IL-4'ün etkisi tartışmalıdır. IL-4 varlığı veya yokluğunun tek başına tüberkülozun klinik gidişinde önemsiz olduğu düşünülmektedir (18).

TNF-α: TNF uzun zamandır tüberkülozda araştırılmaktadır. Tüberküloz patogenezinde önemli rolü olduğuna inanılmakta, aynı zamanda akciğer dokusunun harabiyetinden de sorumlu tutulmaktadır (4,19). MTB makrofajlardan, dentritik hücrelerden ve T hücrelerinden TNF salınımını uyarır. TNF ve ilişkili ligantlar çeşitli reseptörleri uyararak, hücrel çoğalmayı ve apoptotik ölümü başlatabilirler. TNF ve lenfotoksin-α 55-kDa ve 75-kDa reseptörlerine bağlanırlar. 55-kDa reseptör aktivasyonu ile apoptozis ve tümör nekrozisine neden olurken, 75-kDa reseptörün uyarılması T-hücrelerinin çoğalmasına yol açar. Her ikisi de ateşe yol açabilir. Hangi sistemin aktif olacağına dair ön bulgu yoktur (20).

TNF-α MTB enfeksiyonunu kontrol etmede gereklidir. TNF-α eksikliği veya 55-kDa'luk TNF reseptör eksikliği olan farelerde MTB enfeksiyonu daha hızlı seyretmekte ve ölüme yol açmaktadır. TNF-α, INF-γ'nin aktive ettiği NOS₂ salınımı ile sinerjistik etki gösterir (21). TNF-α'nın diğer granülomatoz hastalıklarda da önemli rolleri gösterilmiştir (21,22).

MTB ile enfekte farelerin TNF α, IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltan thalidomide tedavisiyle bakteri miktarında değişiklik olmaksızın granülomların küçüldüğü tespit edilmiştir (19). TNF-α'nın nötralizasyonu %100 mortalite ile sonuçlanmaktadır. Romatoid atritli bir hastanın anti-TNF-α antikolarıyla tedavisinde fatal dissemine tüberküloz vakası bildirilmiştir (23). TNF-α yokluğunda ortaya çıkan bu değişiklikler TNF-α'nın tüberkülozdaki patolojik cevabı sınırladığını gösterir. TNF-α inflamasyonda düzenleyici rol oynamaktadır.

İnterlökin-10 (IL-10): TNF- α 'nın tersine IL-10 temelde antiinflamatuvar olarak bilinmektedir. Tüberküloz enfeksiyonunda T hücrelerden ve makrofajlardan salınarak IL-12 düzeyinde azalmaya neden olup makrofaj fonksiyonlarını azaltır. Ayrıca IL-10 direk olarak CD4 T hücre cevabını da azaltır (24).

Transforming Growth Factor- β (TGF- β): Antiinflamatuvar bir sitokin olup tüberkülozda T hücre cevabını baskıladığı gösterilmiştir. TGF- β tüberkülozda granülom yapılarında bulunur MTB veya LAM ile uyarılan insan monositlerinden salınır. NOS₂ ile artan IFN- γ miktarını düşürerek makrofaj fonksiyonlarını azaltıp T hücre cevabında da azalmaya yol açar (25).

2-1-3 T Hücreler:

MTB'ye karşı gelişen koruyucu cevaptan ve hücrel immüniteden sorumludurlar. Özellikle makrofajlar gibi hücreler içerisinde yaşayabilmesinden dolayı, MTB'yi kontrol ve yok etmede antikorlardan daha çok T hücre efektör mekanizmaları gereklidir. Tüberküloz granülomları hem CD4 hem de CD8 T hücreleri ihtiva eder. Bu hücreler enfeksiyonu granülom içerisinde tutmaya ve reaktivasyonu önlemeye çalışmaktadır(26).

CD4 T hücreler: MTB makrofaj vakuelleri içerisine yerleştiği için hastalığın klinik gidişinde, CD4 T hücrelerine mikobakteri antijenlerinin MHC sınıf II sunumu belirgindir (27). CD4 T hücrelerinin tüberkülozda asıl etkisi INF- γ aracılığı ile olmaktadır. Ayrıca diğer sitokinlerin de üretimini artırır ve makrofajları aktive eder (27).

MTB ile enfekte makrofajların CD4 T hücrelerine antijen sunumundaki bozukluk, konakçının mevcut enfeksiyonunu sınırlamasında başarısızlığa neden olur. MTB hücre yüzeyindeki MHC II moleküllerini azaltarak makrofajların CD4 T hücreleri tarafından tanınmasını engeller (28).

CD8 T Hücreler : Tüberküloz basilinin sitoplazma içerisinde gösterilmesine rağmen çoğu araştırıcı vakuol içerisinde yerleştiğine inanmaktadır (29). MHC class I sunumunun sitoplazmik antijenlere çok etkili olmasından dolayı CD8 T hücrelerinin MTB' e karşı immün cevapta etkili olabileceği düşünülmektedir. CD8 T hücreleri infekte makrofajlardan hem INF- γ sekresyonuna hem de sitotoksik cevaba ihtiyaç duyarlar. Bu hücreler enfekte hücrelerin yıkımını uyarmada veya mikobakterilerin sitokin aracılı hücre içi inhibisyonuna katkıda bulunuyor olabilirler (29).

2-1-4 Hücre göçü ve Granülom oluşumu

Mikroorganizmalara karşı konakçı enflamatuvar cevabının oluşabilmesi için birçok immünolojik elamanların uyumlu olarak çalışması gereklidir. Enfeksiyon odağına intravasküler immüniteden sorumlu hücrelerin gelmesi ve ekstrasvazasyonu önemli ilk adımdır. Bu adezyon molekülleri ve kemokinler tarafından kontrol edilir. İntrasellüler adezyon molekülü-1(ICAM1)'in yapısının değiştirildiği farelerde enfeksiyonun kontrolü etkilenirse de granülom yapısının bozulduğu görülmüştür (30). Kemokinler T hücre cevabının farklılaşmasını ve işlevini etkilediği gibi hücre göçüne ve yerleşimine de katkıda bulunur (26,30).

2-2 Tüberküloz Patogenezi

Tüberkülozda, canlı bir tüberküloz basilinin alveole yerleşmesinden kaviter akciğer tüberkülozu gelişimine kadar geçen olaylar, basil ile konakçı arasındaki bir seri savaş sonucu olur. Konakçı tarafından oluşturulan hücre aracılı immünite (HAI) ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık (GTA) reaksiyonları tüberküloz patogenezinde belirleyici rolü oynar (31,32).

Tüberkülozda HAI; konakçının tüberküloz basil antijenlerine özgü T lenfosit popülasyonunun klonal büyümesi ve makrofaj aktivasyonu ile karakterizedir. Basil

antijenlerinin varlığında bu lenfositler aktive olmakta ve monositleri lezyon bölgesine çekerek aktive eden bazı sitokinler üretilmektedir. IFN- γ ve TNF en güçlü makrofaj aktive eden sitokinlerdir (4,33).

Tüberkülozdaki GTA reaksiyonu; içinde tüberküloz basilleri çoğalan inaktive makrofajları ve bu arada komşu dokuları harap eden süreç olarak tanımlanabilir. Konakçının bu yanıtı hem kazeöz nekroz hem de erime (likefaksiyon) ve kavite oluşumuna neden olur. O nedenle, tüberküloz oluşumunda gözlenen akciğer hasarı tümüyle konakçının GTA yanıtıyla ilgilidir (34). Akciğer tüberkülozunda, basilin alveollere girişinden kavite oluşumuna dek olan aşamalar beş evrede özetlenebilir (32):

Başlangıç Evresi: Basilin alveole inhalasyonu ile başlar, en sık olarak orta ve alt akciğer alanlarında plevranın hemen altında yerleşirler. Tüm mononükleer hücreler ve alveoler makrofajlar lezyon bölgesinde toplanarak basilleri fagosite ederler. Makrofaj içinde basil çoğalmaya devam ederse enfeksiyon başlar.

İkinci Evre: Ortak yaşam ve logaritmik çoğalma evresidir. Basiller alveolar makrofaj içerisinde çoğalmaya devam ederek hücreyi parçalarlar ve alveoler boşluğa dağılırlar. Basiller, hücresel artıklar ve komplemanlar, sitokinler, monosit kemotaksik protein-1(MCP1) gibi birçok kemotaksik faktörler ve dolaşımdaki makrofajların da basillerin etrafında toplanmasıyla nonspesifik enflamasyonu başlatırlar. Bu ilk odak Ghon odağı adını alır. Hemen her zaman orta-alt zonlarda ve subplevral yerleşimlidir.

Basil yüklü makrofajlar lenfatiklerle bölgesel lenf nodlarına taşınırlar. Basiller burada da kontrol altına alınamazlarsa hematojen yolla tüm vücuda yayılırlar (lenfohematojen yayılım). Ghon odağı ile komşu lenf bezlerinde gelişen lezyon birlikte primer kompleks yada halter manzarası olarak tanımlanır.

Üçüncü Evre: İmmün yanıt gelişimi ve enfeksiyonun kontrol evresidir. Basilin inhalasyonundan sonraki ikinci-sekizinci haftalarda hem GTA, hem de HAİ yanıtı gelişmektedir. GTA yanıtı inaktif makrofajları ve bu arada çevre dokuları harap ederek hücre içinde logaritmik olarak çoğalan basilleri durdurur. Konakçının yanıtı granülomların (tüberküllerin) merkezinde kazeöz nekroz oluşumuna yol açar. Enflamasyon Tüberküloza özel spesifik hal alır. Bu dönemde konakçının tüberkülin deri testi de pozitifleşir (primer enfeksiyon).

Dördüncü Evre: GTA ve HAİ yanıtlar arasındaki etkileşim evresidir. Bağışıklık sisteminin yeterli olduğu kişilerde kazeöz odaklardan kaçan basiller makrofajlarla tutularak yok edilirler. Eğer basiller bu makrofajlarda da çoğalmayı başarırlarsa GTA yanıtı tekrarlanır ve nekroz genişler. Akciğer dokusu harap edilir. Klinik tüberküloz tablosu ortaya çıkar. Yada granülomun gelişmesi engellenerek çevresi fibröz doku ile sınırlı, primer enfeksiyon adı verilen bu süreç durdurulur. Tüberkülin deri testinin pozitifleşmesi dışında hiçbir kanıt kalmaz.

Beşinci Evre: Erime ve kavite oluşumu ile karakterizedir. Genellikle sekonder tüberkülozda görülür. Büyük miktarda tüberkülin benzeri basil antijenleri GTA reaksiyonunu uyarak doku hasarının gelişmesine ve erimeye yol açar. Komşu bronş duvarının nekrozu ve rüptürü sonucunda erimiş materyal bronşa akar ve kavite ortaya çıkar. Basiller böylece diğer akciğer alanlarına yayılır (bronkojen yayılım) ve öksürükle dışarı atılır (açık tüberküloz).

2-3 Leptin

Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. İlk kez 1994 yılının sonunda adiposit kökenli, ob-geninin bir ürünü olan sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır (35). Bu faktörün, reseptörleriyle etkileştikten sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin kontrolü gibi karmaşık bir yanıtı uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli fonksiyon gördüğü bildirilmiştir (36,37,38).

Genetik olarak şişman sıçanlarda ve db (diabetes) genlerindeki mutasyonlar nedeniyle diyabetik olan sıçanlarda yapılan çalışmalarda doyma sinyali veren bir faktör olduğu gösterilmiştir(36). Bunlardan ob/ob sıçanlarda (genetik olarak şişman) doyma sinyali veren faktörün düşük, db/db sıçanlarda ise doyma sinyali veren faktörün yüksek olduğu ancak reseptör direncinin olduğu anlaşılmıştır. Bu doyma sinyali veren faktör leptin olarak adlandırılmıştır (35).

2-3-1 Leptin Yapısı ve reseptörleri:

Ob gen ürünü leptin; 167 amino asitlik protein ve sinyal peptidine sahiptir. Sıçanlarda altı nolu kromozomda bulunan ob geni, insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunun 31'inci (7q31) bölgesindedir. En az beş helikal segmente sahiptir. Bu genin DNA'sı 15000 baz çifti içerir. İnsan ile sıçan leptini %84 homologtur (35). Serbest halde ya da leptin bağlayıcı proteine bağlı olarak plazmada dolaşır (36,38,39).

Leptin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, pankreas, adrenal bezler, overler, hematopoetik hücreler) bulunan spesifik reseptörlerle etkileşerek gösterir. Sitokin ailesinin bir üyesi olan leptin reseptörü, sitokin reseptörlerinin sınıf 1 grubuna dahildir. En az altı formu vardır. En yaygın olan kısa formlar (ob-Ra, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf) çoğu dokuda ve hipotalamusta bulunur. Leptinin beyin içine doğru geçişinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Leptin reseptörünün uzun formu (ob-Rb) ise esas olarak yemek alınımının düzenlenmesi, enerji metabolizmasından ve endokrin fonksiyonlardan sorumludur (40).

Reseptörler leptin sinyalini janus protein tirozin kinaz 2 (JAK proteinleri) ile 3,5,6 sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörlerine (Signal transducer and activators of transcription 3,5,6=STAT 3,5,6) iletir. Leptinin reseptörüne

bağlanması hem reseptörde ve hem de reseptörle ilişkili janus kinazlarda (JAK) farklılaşmayı indükler, yanıtlayıcı hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar (37,41).

2-3-2 Leptin Biyolojisi:

Leptin mRNA' sı esas olarak kahverengi yağ dokusunda tespit edilmiştir. Ancak beyaz yağ dokusu, meme epitel hücreleri, miyosit, plesenta, testis, over ve kıl foliküllerinden de salgılandığı bildirilmiştir (37). Leptin bağlayan protein tam olarak belirlenememiştir. Ancak leptin reseptörünün çözünebilir formuna benzemektedir. Dolaşımdaki leptinin büyük kısmı zayıflarda bağlı halde olurken şişmanlarda serbest halde bulunur. Leptinin diüurnal ritimleri insanlardaki kortizol seviyesi ile zıttır, kortizol sabahları pik yaparken leptin gece en yüksek seviyesine ulaşır (37). Leptin sekresyonunun sirkadian ritmini kontrol eden faktörler; uyku ve uykunun sebep olduğu glikoz, insülin ve büyüme hormon konsantrasyonlarının artmasıdır. Yağ depolarının artışı serum leptin konsantrasyonlarında gece-gündüz farkını azaltır (39).

Leptin beyinde vücuttaki yağ depoları hakkında bilgi sağlar. Yağ hücrelerinin sayısının ve büyüklüğünün artmasıyla leptin salınımı artar. Leptinin kan-beyin bariyeri dışındaki bölgelerden (hipotalamus gibi) beyine ulaşmasıyla iştah azalır ve metabolik hız artar. Hipotalamustaki ventromedial çekirdeğin yeme davranışının düzenlenmesinde merkezi rol oynadığına inanılmakta olup leptin için önemli bir hedef organdır (36,37).

Leptin hipotalamus arkuat nukleusunu etkileyerek Nöropeptit Y (NPY) seviyesini azaltıp, α -melanosit uyarıcı hormon (MSH) seviyesini artırarak yemek alınımını azaltır. NPY'nin yemek alınımını artırdığı, termogenezisi azalttığı plazmadaki insülin ve kortikosteroid seviyesini artırdığı bilinmektedir (41).

Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri ; iştahı düzenleyen MSH, oreksin, kortikotropin serbestleştirici hormon, agouti related protein, proopiomelanokortin, kokain ve amfetamin düzenleyici transcript gibi nöropeptitlerdir (42).

Leptin immün yanıtta da rol almaktadır. IL-2, IL-12 ve büyüme hormonu gibi uzun-zincir sarmal sitokin ailesinin bir üyesi de leptindir. Ob/ob farelerinde özellikle timus büyüklüğünü ve sellüleritesini etkileyen, lenfoid organlarda atrofi oluşturan immün bozukluk olduğu ve leptin yerine koyma tedavisiyle bu etkilerin kaybolduğu gösterilmiştir (37). Yine leptin, IL-2 sekresyonunu ve T hücre proliferasyonunu da artırır (43).

2-3-3 Leptin salınımının düzenlenmesi:

İnsanda serum leptin konsantrasyonu cinse bağlı farklılık göstermektedir. Kadınlarda daha yüksek olan serum leptin düzeyi için farklı üreme hormonları ve kadınların daha fazla subkutan yağ dokusu içermeleri sorumlu tutulabilir (37,38). Leptin adipositlerden salgılandığı için adipositlerin sayı ve büyüklüğündeki artış serum leptin konsantrasyonunun artışı ile birlikte dir. Leptin mRNA ve üretimi vücut yağ yüzdesi ile direkt olarak ilişkilidir (37,38). Androjenler, kültürdeki adipozitlerde leptin sekresyonu ve leptin mRNA üretimini inhibe ederek erkeklerde serum leptin konsantrasyonlarının pubertedeki düşüklüğüne kısmen aracılık eder. Gecikmiş pubertesi olanlarda testosteron tedavisi ile serum leptin konsantrasyonlarında ve orantılı olarak vücut yağ içeriğinde azalma oluşur (44,45).

Uzamış açlık, leptin düzeyini önemli ölçüde azaltır. Diyet kompozisyonu, özellikle makro veya mikronutrient alımı (çinko gibi) ve hormonal faktörler leptin düzeyini etkiler. İnsanda tam açlık halinde 12. saatte leptin düzeyi düşmeye başlayıp 36. saatte ise en düşük değere iner (38).

İnvitro glukokortikoidlerin, leptin üretimini arttırdıkları gösterilmiştir. Ancak, Cushing sendromlu hastalarda yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bilgiler tutarsızdır. Leptin ve adrenal bez arasındaki geri itilimli kontrol mekanizmasının varlığı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (38).

İnsülin invitro olarak yağ hücrelerinden leptin salınımını artırabilir. Ayrıca leptin insülinin sebep olduğu glukoz taşınması, glikojen sentezi ve rat adipositlerinden izole edilen lipogenezisi azaltır. Leptin insülinin hipotalamustaki etkisine sinerjistik olarak veya ondan bağımsız glukoz alınımını ve NPY inhibisyonunu artırır. İnsülinin leptin sekresyonunu artırıcı etkisi muhtemelen insülinin adipositler üzerine olan trofik etkisine bağlıdır. İnsülinin baskılayıcı etkilerinin görülmediği mutant leptin yetmezliği olan ob/ob farelerinde insülin dreci ve hiperinsülinemi gelişir. Leptin aşırı salınımı direk olarak insülin sekresyonunu değiştirir. Obez insülin rezistansı olan olgularda diabetik sendromun gelişimine katkıda bulunur (38).

Obezite ile ilişkili solunum hastalıklarında, obezite-hipoventilasyon ve obstruktif uyku apne sendromu (OSAS)'n da leptinin rölatif olarak eksik olduğu (leptin direnci) düşünülmektedir. OSAS'da serum leptin seviyesi vücut yağ oranından bağımsız olarak artmıştır. Leptinin vücut ağırlığını azaltıcı etkisine direnç olduğu gösterilmiştir (46).

Ciddi obezitenin bulunduğu ob/ob farelerinde özellikle gece uyku sırasında solunum mekaniklerinde bozulma ve solunum kontrolünün baskılanması görülebilmektedir. Ob/ob farelerinde leptin replasman tedavileriyle leptinin hem akciğerde büyüme faktörü hem de santral solunum kontrolünde nörohumoral düzenleyici olarak görev yaptığı gösterilmiştir (46).

Birçok sitokin, IL-1, IL-6 ve TNF- α leptin mRNA salınımını ve dolaşımdaki miktarını artırır (45). Leptin seviyesini etkileyen durumlar (38 nolu referanstan değiştirilerek alınmıştır) Tablo-I de gösterilmiştir.

Tablo -I: Leptin seviyesini artıran ve azaltan nedenler

Etken	Etki	Tür
Beslenme	+	Kemirgen ve insan
Açlık	-	Kemirgen ve insan
Glikokortikoid	+	Kemirgen ve insan
İnsülin	+	Kemirgen
	- veya c	insan
Pertusis toksini	-	Kemirgen
cAMP	-	Kemirgen
β reseptör agonisti	-	Kemirgen
Thiazolidinediones	-	Kemirgen
Sitokinler	+	Kemirgen
Obezite	+	Kemirgen ve insan

+ =artma - =azalma c= değişiklik yok

2-3-4 Leptin ve Obezite :

İnsan obezitesindeki ob geninin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Leptin seviyesi enerji dengesi değişikliklerine adapte olur. Açlık veya kilo kaybı sırasında leptin konsantrasyonu düşerken , kilo alma veya aşırı yemek yeme durumunda artar. Şişman insanlarda leptin yüksek olarak bulunur. Yağ hücrelerinden leptin mRNA salınımı vücut yağ kütlesiyle belirgin olarak korelasyon gösterir (45).

Leptin rezistansında en güçlü mekanizma, leptinin beyin transportunda bozulma, leptin reseptör veya postreseptör sinyallerinde bozulmadır (3). Diğer bir mekanizma da mutant diyabetik farelerinde olduğu gibi, leptin reseptöründe bozulmanın yol açtığı hipotalamik doyumluğun duyarlılığında azalmadır. Dolaşımdaki leptinin biyolojik yarılanma ömrü zayıf ve şişmanlarda birbirine yakın olmasından dolayı leptin katabolizması insan obezitesinde alta yatan neden değildir.

2-4 Leptin ve Tüberküloz İlişkisi:

Leptin enerji metabolizmasının anahtar mediatörü olup, vücuttaki enerji depolarının durumunu hipotalamustaki enerji alımıyla ilgili merkezlere bildirir. Tüberkülozda beslenme durumu ve immün cevabın oluşmasında aracı olabilir. Leptinin kan seviyesi değişikliklerinin tüberkülozlu olgularda görülen iştahsızlık ve kaşeksinin sebebi mi yoksa sonucumu olduğu tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Tüberküloz ve leptin ilişkisini belirlemeye yönelik çalışmalarda iki görüş ortaya çıkmıştır.

Birinci görüş: Leptin, kronik enflamatuvar hastalıklarda kilo kaybından sorumludur. TNF- α ve leptin tüberkülozlu olgularda artmaktadır ve bu durumda vücut yağ depoları azalarak kilo kaybı oluşmaktadır (47).

İkinci görüş: Tüberküloz immünopatogenezinde en önemli mekanizma hücrel immünitedir. Yetersiz beslenme ve kronik enfeksiyonlar leptin düzeyinin düşmesine ve böylece hücrel cevapta baskılanmaya neden olmaktadır. Leptin seviyesinin düşük olması T hücre cevabını etkileyerek tüberküloz aktivasyonuna ve hastalığın gidişine olumsuz yönde katkıda bulunur (48).

3- HASTALAR ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu onayı alındıktan sonra çalışma başlatıldı. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına ve Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları hastanesine baş vuran, balgamın Ziehl-Neelsen boyamasında basil görülen,daha önce tedavi almamış 29 tüberküloz hastası (19 erkek, 10 kadın) ve her hangi bir alt hastalığı olmayan 19 kontrol grubu (11 erkek, 8 kadın) olgu çalışmaya alındı.

3-1 Klinik Değerlendirme:

Tüm hastalarda sistematik semptom sorgulaması ile birlikte iştahsızlık, kilo kaybı sorgulandı. Ayrıntılı hikaye alındı, sistemik fizik muayene yapıldı. Hastanede yattığı sürece kilo takibi ve ateş seyri kaydedildi.

Hastalarda tüberküloz tanısı, balgam veya BAL sıvısında Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) metoduyla mikroskopik muayene ve/veya Löwenstein-Jensen besiyerinde MTB' in gösterilmesi ile kondu. Olguların her kontrolünde balgam çıkarabildikleri takdirde balgam örnekleri alınarak tekrar EZN metodu ile mikroskopik muayene ve Löwenstein-Jensen besiyerine ekim yapıldı.

Erlich-Ziehl-Neelsen boyama yöntemi: Balgamın cerahatlı kısmından alınan örnekler lam üzerine yayılarak tespit edildi. Lamaların üzeri bazik fuksin ile kaplandı. Alkole batırılmış pamukla lamalar alttan ısıtıldı. Isıtma işlemi sırasında boyadan buhar çıkması ancak kaynamaması sağlandı. En az bir dakika lamalar ısıtıldıktan sonra preparatın yaklaşık beş dakika soğuması beklendi. Soğuyunca boya dökülüp %3 asit-alkolde dekolere edildi. Yaklaşık 1-2 dakika bekletildi veya yavaş akan su altında yıkandı. Daha sonra lamaların üzeri metilen mavisi ile kaplanıp bir dakika bekletildi. Boya dökülüp distile su ile yıkandı. Dik olarak dizilip kurumaması beklendi. Lam üzerine immersiyon yağı damlatılarak 1000x objektifte incelendi (49).

Löwenstein-Jensen (LJ) besiyeri kültürü: Klinik örnek santrifüj edilerek içerisinde tam yumurta, glikoz, potasyum, fosfor, magnezyum, sülfür ihtiva eden diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için malaşit yeşili içeren katı besi yerine ekim yapıldı. pH 6.5-7 arasında tamponlanıp, ısı 35-37 arasında tutuldu. Koloninin üremesi yavaş ve koloninin gözlenmesi geç olduğu için kesin üreme için en az iki ay bekletildi. Üreme olan örnekler tiplendirme ve direnç testleri için Ankara Hıfzısıha Enstitüsüne gönderildi.

Vücut Kitle İndeksi: Hastaların ağırlık ve boy ölçümleri standart ölçüm aletleri ile yapıp ağırlık/boy kare formülü kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ; kg/m^2) hesaplandı. VKİ 18.5-25 arası olan olgular normal olarak kabul edildi (50).

Radyolojik Değerlendirme: Hasta grubunda tedaviden önce ve tedavinin 24. haftasında postero-anteriyor (PA) akciğer grafisi çekildi. Olgular tedavi öncesi

akciğer grafisindeki lezyonların yaygınlığına göre hafif, orta, çok ilerlenmiş akciğer tüberkülozu olarak sınıflandırıldı.

Hafif ilerlemiş akciğer tüberkülozu; tek veya her iki akciğerde kavitasyon içermeyen hafif – orta yoğunlukta minimal lezyon olması, bu lezyonların toplamı ikinci kondrosternal bileşke ile dördüncü torakal vertabranın spinöz çıkıntısı veya beşinci torakal vertabranın gövdesinden geçen çizginin oluşturduğu alandan fazla olmaması.

Orta derecede ilerlemiş akciğer tüberkülozu; her iki akciğerdeki hafif – orta yoğunluktaki lezyonların toplamı tek hemitoraks ile veya yoğun dansitedeki lezyonlar tek akciğerin üçte biriyle sınırlanması ve kavite varlığında kavitenin yada kavitelerin toplam çapının dört santimetreyi geçmemesi.

Çok ilerlemiş akciğer tüberkülozu; lezyonların orta derecede ilerlemiş olgulardan daha fazla olması ve kavite veya kavitelerin çapının dört santimetreden daha fazla olmasıdır (51). Ayrıca olguların tedavi öncesi kavite varlığı ve tedavi sonrası sekel lezyon varlığı da kaydedildi.

Antitüberküloz Tedavi: Hastalar enaz iki ay dörtlü (İzoniazid, rifampisin, ethambutol/streptomisin, morfozinamid) ve enaz dört ay ikili (izoniazid, rifampisin) standart antitüberküloz tedavi aldı. Sekizinci haftadaki balgam kontrolünde, üç hastada balgamda ARB pozitifliği devam ettiği için, bu hastalar iki ay dörtlü tedaviden sonra iki ay üçlü (izoniazid, rifampisin, morfozinamid) tedavi alıp daha sonra ikili tedaviye geçildi. Bu olgularda tedavi dokuz aya tamamlandı.

Serolojik Değerlendirme: Antitüberküloz tedavinin başlangıcında ve yirmi dördüncü haftasında serum leptin, serum TNF- α , eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçüldü. Tedavi başlangıcında tüm hastalarda, hemogloblin (Hb), lökosit, total protein (Tprot) ve albümin (Alb) düzeyleri değerlendirildi.

Tüberküloz tedavisinden önce ve tedavinin 24. haftasında sabah saat 09-10 arasında periferik damarlardan 10 cc kan örneği alındı. Kan örneklerinin santrifüj

aletiyle 3000 devirde 5 dakika çevrilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar testin çalışılacağı zamana kadar – 70 °C saklandı.

3-2 Leptin Tayini:

Leptin düzeyleri Active Human Leptin (DSLabs) kiti kullanılarak radyoimmunoassay yöntemi ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp laboratuvarında çalışıldı. Eksi 70 °C de saklanan serumlar çalışılmadan bir gün öncesi +4 °C de buzdolabında erimeye bırakıldı. Üretici firmanın tavsiyelerine uygun olarak kontrol ve çalışmaya alınan olgulardan elde edilen serumlardan 0.1 cc alındı. Bu serumların üzerine 0.2 cc antileptin serumu ilave edildi. Karışım 18-24 saatlik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kromotograf yardımıyla değerler bir kez ölçüldü. Elde edilen değerler kaydedildi.

3-3 TNF- α Ölçümü:

Çalışma sırasında TNF- α enzim bağlı ELISA kitleri kullanıldı (Biosource International Inc. Californiya, USA). Üretici firmanın tavsiyelerine uygun olarak testler uygulandı. Tüberkülozlu olgulardan ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen eksi 70 °C saklanan serum örnekleri karbondioksitli buz ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi immünoloji laboratuvarına aynı gün gönderildi. Tüm ölçümler 24 saat içinde çalışıldı.

Kontrol grubu serum leptin ve TNF- α ölçümü;

Kontrol grubundaki tüm vakalardan da hasta grubunda olduğu gibi kanlar sabah saat 09-10 arası alındı. Serumları ayrılarak testlerin çalışıldığı güne kadar – 70 °C de saklandı. Serum leptin ve TNF- α değerleri aynı yöntemler kullanılarak ölçüldü.

3-4 İstatistiksel Analiz:

Çalışma gruplarından elde edilen veriler SPSS for Windows 10.0 paket bilgisayar programı yardımıyla değerlendirildi. Parametrelere Kolmogorov Smirnov doğrulama testi yapıldı normal dağılıma uymayan leptin ve tedavi sonrası leptin değerlerine nonparametrik testler uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerde paired T test, hasta ve kontrol grubunun karşılaştırmasında T test ve sitokin salınımı ile diğer parametrelerin ilişkisini değerlendirmede spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm parametrelerde P değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Çalışmaya balgam ARB pozitif akciğer tüberkülozlu 29 olgu (yaş ortalaması 35.27 ± 13.98), kontrol grubu olarak herhangi bir alt hastalığı olmayan 20 olgu alındı (yaş ortalaması 34.94 ± 12.77). Hasta grubunda 19 erkek (yaş ortalaması 35.47 ± 13.91), 10 kadın (yaş ortalaması 34.90 ± 14.87); kontrol grubunda 11 erkek (yaş ortalaması 38.91 ± 14.22), 8 kadın (yaş ortalaması 28.75 ± 5.5) olgu mevcuttu. Hasta grubunda Erkek / Kadın oranı 1.9/1 idi. Her iki grup arasında hem cinsiyet hem de cinse göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

Hasta grubunda tedavi öncesi 19 olgunun (%65.5) kilo kaybı, 15 olgunun (%51.7) iştahsızlık ve 11 olgunun (%37.9) halsizlik şikayeti vardı. Tedavi öncesi hastalarda ortalama vücut ısısı 37.24 ± 0.94 ve yedi olguda ateş 38°C ve üzerindediydi.

Tedavi öncesinde VKİ açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0.001$). Hasta grupta VKİ normalden düşük bulunan sekiz olguda (%27.6) ortalama VKİ $16.74\pm 1.45 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edildi. Altı aylık tüberküloz tedavisinden sonra hastalarda VKİ artmış olarak bulundu ($19.85\pm 2.91 \text{ kg/m}^2$ den $23.23\pm 3.62 \text{ kg/m}^2$ ye yükseldi $P<0.05$).

Tüberküloz tedavisine başlanmadan önce tüm hastalarda Hb (normal değerler olarak erkeklerde 15 ± 2.5 , kadınlarda $13\pm 2 \text{ mg/dl}$ alındı), ESH (kadınlarda 30mm, erkeklerde 25mm/saat'in altındaki değerler normal olarak değerlendirildi), beyaz küre (BK), total protein (normal değerler 5.5-8gr/dl) ve albümin (normal değer 3.5-5.5gr/dl) değerlerine bakıldı. Tedavi öncesi 18 olguda (%62.1) hafif derecede anemi, dokuz olguda (%31) hipoalbüminemi ve dört hastada da hipoproteinemi tespit edildi. Tedavi öncesi iki hasta dışındaki olguların ESH yüksek tespit edildi. Tedavi sonrası tüm hastalarda ESH normal düzeye indi. Yaşı 60 ve üzeri olan üç hastada kan albümin değeri 60 yaş altı olgulara göre daha düşük olarak (3.06 ± 0.25 , 4.15 ± 0.89 , $P<0.05$) bulundu. Altmış yaş üzeri üç olgunun birinde akciğer grafisinde kavite vardı. Altmış yaş altındaki hastaların %46'sında (n:12) BK artış tespit edilmesine rağmen 60 yaş üzeri hastalarda BK artışı yoktu.

Tedavi öncesi hastalar ve kontrol grubunun yaş, VKİ, TNF- α ve leptin düzeyleri Tablo II' de karşılaştırıldı.

Tablo II:Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun değerlendirilmesi

Parametre	Hasta $X\pm Ss$ n:29	Kontrol $X\pm Ss$ n:19	P
Yaş	35.27 ± 13.98	34.94 ± 12.77	>0.05
VKİ kg/m^2	19.85 ± 2.91	23.99 ± 3.50	<0.05
Tnf α pg/ml	22.69 ± 11.97	15.40 ± 8.38	0.08
Leptin* ng/L	1.65(0.16-63.7)	12.23(1.12-33.20)	<0.05

*Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

Tedavi öncesi hastalardaki ortalama leptin değerleri 1.65(0.16-63.7) ng/L, kontrol grubunda 12.23(1.12-33.20) ng/L idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.001$). Tedavi grubunda tedavi sonrası leptin seviyesinde anlamlı olarak artış tespit edildi [1.65(0.16-63.7) den 2.46(0.19-52.63) 'e yükseldi , $P<0.05$]. Ancak kontrol grubuna göre leptin düzeyi yine düşük idi ($P<0.05$). Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması Tablo III' de verilmiştir.

Tablo III: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin karşılaştırması

Parametre	Tedavi öncesi X± Ss (n=29)	Tedavi Sonrası X±Ss (n=29)	P
VKI kg/m ²	19.85±2.91	23.23± 3.62	<0.001
ESH mm/h	65.03±26.65	12.89±7.88	<0.05
TNF α pg/ml	22.69±11.97	17.50±8.36	0.08
Leptin * ng/L	1.65(0.16-63.7)	2.46(0.19-52.63)	<0.05

*Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

Leptin düzeyi kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Cinsiyete göre leptin düzeyleri Tablo IV' de verilmiştir.

Tablo IV: Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre leptin düzeyleri

	Cins	Leptin*	Tedavi sonrası leptin*
Hasta Grup	Erkek n:19	0.73(0.16-8.12)	1.2(0.19-16.47)
	Kadın n:10	2.75(1.08-63.79)	8.18(2.13-52.61)
P		<0.05	<0.05
Kontrol Grup	Erkek n:11	9.54(1.12-31.19)	
	Kadın n:8	19.04(8.66-33.20)	
P		<0.05	

*Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

Leptin düzeyi ateş ve VKİ ile doğru orantılı olarak korelasyon göstermekteydi($r:0.41$ $P:0.02$, $r:0.47$ $P:0.01$). TNF- α , ateş ve VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı($r:0.21$ $P:0.26$, $r:-0.08$, $P:0.66$)

Tedavi öncesi kilo kaybından yakınanlarla, kilo kaybı şikayeti olmayanlar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, Hb, Tprot, BK, ESH ile leptin ve TNF- α arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ESH, Hb ve Alb değerleri ile TNF- α ve leptin arasındaki karşılaştırma Tablo V’de verilmiştir.

Tablo V: Kan parametreleri ile TNF- α ve Leptin düzeyinin karşılaştırılması

		Leptin*	P	TNF α X \pm Ss	P
ESH	Normal n:3	1.22(1.88-8.12)	>0.05	21.74 \pm 4.89	>0.05
	Yüksek n:26	1.69(0.16-63.79)		22.80 \pm 12.58	
Hemoglobin	Düşük n:18	1.44(0.16-63.79)	>0.05	23.04 \pm 13.75	>0.05
	Normal n:11	1.74(0.29-8.12)		22,12 \pm 8.89	
Albümin	Düşük n:9	1.23(0.17-2.86)	>0.05	25.68 \pm 17.34	>0.05
	Normal n:20	2.33(0.16-63.79)		21.35 \pm 8.86	

*Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

TNF α ve leptin arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Tedavi sonrası değerlerin kontrol grubuyla karşılaştırılması Tablo VI de verilmiştir.

TabloVI:Tedavi sonrası parametrelerin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Parametre	Hasta X \pm Ss n:29	Kontrol X \pm Ss n:19	P
Tedavi sonrası VKİ	23.23 \pm 3.62	23.99 \pm 3.50	>0.05
Tedavi sonrası TNF α	17.50 \pm 8.36	15.40 \pm 8.38	>0.05
Tedavi sonrası Leptin*	2.46(0.19-52.63)	12.23(1.12-33.20)	<0.05

**Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

Tedavi öncesi akciğer grafisinde dokuz olguda (%31) hafif, 12 olguda (% 41.4) orta, sekiz olguda (%27.6) çok ilerlemiş tüberküloz vardı. Yedi hastanın (%27.6) akciğer grafisinde kavite tespit edildi. Akciğer grafi bulgularıyla leptin ve TNF α düzeyleri arasındaki karşılaştırma Tablo VII' de, kavite varlığı ile TNF α ve leptin arasındaki ilişki Tablo VIII' de, kavite varlığı ve VKİ' nin karşılaştırılması Tablo IX' da verilmiştir.

Tablo VII: PA akciğer grafi bulgularıyla diğer parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Minimal n:9	Orta derece n:12	İleri n:8	P
Tnf α Pg/ml	21.31 \pm 7.85	22.50 \pm 11.03	24.53 \pm 17.47	>0.05
Tedavi sonrası TNF α pg/ml	18.82 \pm 10.67	18.35 \pm 7.61	14.73 \pm 6.79	>0.05
Leptin* Ng/L	1.74(0.16-18.1)	1.41(0.27-63.79)	1.44(0.17-19.9)	>0.05
Tedavi sonrası Leptin* ng/L	3.71(0.37-16.47)	2.72(0.67-52.61)	1.13(0.19-40.12)	>0.05

*Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

Tablo VIII: Kavite varlığı ile leptin ve TNF α arasındaki ilişki.

Parametre	Kavite Var n:7	Kavite Yok n:22	P
TNF α Pg/ml	21.36 \pm 11.15	23.11 \pm 12.44	P>0.05
Leptin* Ng/L	1.65 (0.17-2.77)	1.48 (0.16-63.79)	P>0.05
Tedavi sonrası TNF α Pg/ml	14.44 \pm 6.56	18.47 \pm 8.76	P>0.05
Tedavi sonrası Leptin* Ng/L	1.18 (0.19-8,27)	2.66 (0.37-52.61)	P>0.05

*Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

Tablo IX: Kavite varlığı ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ arasındaki ilişki

Parametre	Kavite Var n:7	Kavite Yok n:22	P
VKİ Kg/m ²	18.20 ±3.71	20.37 ±2.49	P>0.05
Tedavi sonrası VKİ Kg/m ²	22.00± 4.89	23.62± 3.16	P>0.05

Tedavi sonrası akciğer grafisinde sekel lezyon kalan 20 olguda tedavi sonrası leptin düzeyi (1.87(0.19-40.12) ng/L), sekel lezyon görülmeyen dokuz olguya (8.82(0.37-52.61)ng/L) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Akciğer grafisinde sekel lezyon bulunan ve bulunmayanlarda leptin, TNF α karşılaştırılması Tablo X' da verilmiştir.

Tablo X: Tedavi sonrası akciğer grafisinde sekel kalan ve kalmayanlar ile TNF- α ve leptin düzeyinin karşılaştırılması

Parametre	Sekel kalanlar X± Ss n:20	Sekel kalmayanlar X± Ss n:9	P
Tedavi sonrası TNF α	16.56±6.58	19.58±11.60	>0.05
Tedavi sonrası Leptin*	5.71(0.19-40.12)	10.33(0.37-52.61)	<0.05

*Leptin için ortanca(en düşük –en yüksek) değerleri kullanıldı

5-TARTIŞMA

Günümüze kadar tüberküloz ile ilgili yapılan çalışmalar, insanlık tarihi kadar eski olan bu hastalığı tanımaya, tüberküloza bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaya, erken teşhis ve etkili tedavi yöntemlerini belirlemeye yönelik olarak yapılmıştır. Gelecekte de yapılmaya devam edecektir.

Tüberküloz erkeklerde daha sık görülen bir hastalıktır. Erkeklerde daha fazla görülmesinin nedeni kadınlara göre erkeklerin mesleki ve diğer nedenlerle sosyal olarak daha aktif olmaları ve bu nedenle basile maruz kalma ihtimallerinin daha yüksek olmalarına bağlanmıştır (52). Bizde literatürle uyumlu olarak erkeklerde tüberkülozu daha sık tespit ettik.

Akciğer tüberkülozlu 29 olgunun yaş ortalaması 35.27 ± 13.98 idi. Genç ve yaşlı (özellikle 60 yaş ve üzeri) tüberkülozlu olgular karşılaştırıldığında; hastaların yakınması, lezyonların radyolojik yaygınlığı ve laboratuvar bulguları açısından birçok

farklılıklar bulunmaktadır. Yapılan bir meta analizde hastalığın teşhisine kadar geçen süre, öksürük, balgam çıkartma, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, kan hemoglobin seviyeleri ve balgamda basil tespit edilme oranları açısından fark bulunamamıştır. Ancak yaşlı olgularda ateş, terleme, kaviteli lezyon varlığı, PPD pozitifliği, serum albümin ve kan lökosit seviyesi daha düşük olarak bulunmuştur (52). Çalışmamızda her ne kadar 60 yaş üzeri olgu sayımız az olsa da bu olguların tamamında serum albümini düşük, kavite varlığını ise % 30 oranında bulduk. 60 yaş altındaki 26 hastada ise 6 olgumuzda (%23) kavite tespit ettik. Ayrıca 60 yaş altındaki hastaların %46'sında (n:12) BK artışı bulunmasına rağmen 60 yaş üzerindeki hastaların hiçbirinde BK artışı tespit edilmemiştir.

Literatürde tüberkülozlu olgularda herhangi bir alt hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük hemoglobin ve albümin değerlerinin olduğu ayrıca ESH düzeylerin de yükseldiği bildirilmektedir (53). Bizde 18 olguda (%62,1) hafif derecede anemi ve hastaların %89' unda ESH' nı normalden yüksek tespit ettik. Yine olgularımızın %31'inde hipotalbüminemi bulunmakta idi. Bu bulgular tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlarda beklenen literatür bilgileriyle uyumlu idi (53).

Enfeksiyonlar sırasında başlangıçta faydalı olan, ancak uzun süreli olduğunda iyileşmeyi geciktiren ve konağın savunma mekanizmalarını bozan iştah kaybı görülür. Bakteri hücre duvarı elemanları (LPS, PG), mikrobiyal nükleik asitler (DNA, RNA), viral glikoproteinler gibi mikrobiyal ürünler kilo kaybına neden olabilir. Bu mikrobiyal ürünler proinflamatuvar sitokinleri (INF'lar, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) artırır. Mikrobiyal ürünlerin ve sitokinlerin intravenöz olarak verilmesiyle besin alımını azalır (54). Bu durumda da kilo kaybı ortaya çıkar. Çalışmamızda olgularımızın %51,7' sinde iştahsızlık, %65,5' inde ise kilo kaybı öyküsü mevcuttu.

Mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda, proenflamatuvar sitokinler ve mikrobiyal ürünler nedeniyle sıklıkla metabolik bozukluk ve kilo kaybına neden olan iştahsızlık görülür. Tüberkülozda ortaya çıkan kilo kaybından TNF- α sorumlu

tutulmaya çalışılmıştır (4,19). Ancak enfeksiyonlarda istirahat enerji harcamasının artması ve AIDS gibi immünoşüpresif hastalıklarda hipertrigliseridemi gibi metabolik bozukluklar da olmasına rağmen bu değişikliklerden hiçbirisinin enfeksiyonlarda kilo kaybından tam olarak sorumlu olamayacağı düşünülmektedir (55). Bizde çalışmamızda iştahsızlık, kilokaybı ve VKİ ile TNF- α arasında ilişki bulamadık.

TNF α tüberkülozda T hücre çoğalmasından, bakterinin öldürülmesinden, granülom yapısının oluşmasından ve tüberküloz patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Konakçının ateş yanıtına ve kilo kaybetmesine de katkıda bulunur (4,19,21). TNF α 'nın akciğer tüberkülozlu farelerde akciğerdeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, TNF α 'nın nötralize edilmesiyle bakterinin çoğalmasında hızlanma, doku yıkımında artma ve mikroorganizmaya bağlı ölüm daha sık olduğu bulunmuştur (56).

Yapılan çalışmalarda tüberkülozda TNF α hastalıklı dokuda daha aktif olarak rol oynamakta ve serum düzeyleri doku düzeylerine göre daha düşük olarak tespit edilmektedir (57). Juffermans ve ark.(58) tüberküloz hastalarında serum TNF α düzeylerini kontrol grubuyla benzer oranlarda bulmalarına rağmen serum TNF reseptörlerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Serum TNF reseptör/ serum TNF α oranını da tüberkülozda daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. 55kDa'luk TNF reseptör düzeyinin kilo kaybı ve ateş gibi yakınmalarda doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. TNF reseptörleri, TNF'ye yüksek ilgi gösterir ve TNF α 'ya kıyasla yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda TNF aktivitesini inhibe ederler. Böylece kronik enfeksiyonlarda, yüksek soluble TNF reseptör konsantrasyonlarına karşın TNF- α düzeyi düşük bulunabilir; kronik durumlarda TNF α 'nın TNF reseptörleri tarafından tutulduğu ve etkisini dolaylı olarak bu reseptörler aracılığı ile yaptığı yorumunda bulunmuşlardır. Olgularımızda serum TNF α düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olmamasını, ayrıca ateş ve kilo kaybı ile TNF α arasında anlamlı bir ilişki tespit edemememizi serum TNF α reseptör düzeyini ölçemememize bağladık. Çalışmamızda, serum TNF α düzeyinde tedavi ile

bir miktar azalma olmasına karşın bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu nedenle tedavi etkinliğini takipte serum TNF α düzeyinin, serum TNF reseptör düzeyi kadar hassas olmadığı düşünöldü. Tüberkülozda daha geniş hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalarda TNF reseptör düzeyinin ölçölmesinin daha yararlı olacağı varsayımına gidildi.

Thomas ve ark.(57) kaviteli ve kavitesiz tüberkülozlu olgularda serum ve BAL da TNF α , IL-1 β ve TNF α reseptör düzeylerine bakmışlardır. Kaviteli olgularda BAL da daha yüksek TNF α , IL-1 β ve TNF α reseptör düzeyi tespit etmelerine rağmen serum düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bizde kaviteli ve kavitesiz olgular arasında serum TNF α seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulamadık.

TNF α yağ dokusundan direk olarak leptin salınımını uyarmaktadır (59). TNF- α 'nın bu etkisini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada, yağ hücrelerinden leptin salınımı ve üretimi için 55 kDa 'luk reseptörüne ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Tek başına 75 kDa 'luk reseptör aktivasyonunun leptin salınımını sağlamadığı bulunmuştur (60).

Vücut yağ oranı ve VKİ plazma leptin konsantrasyonunu belirleyen en önemli belirteçlerdir. Ancak insülin ve kortizol gibi enerji metabolizmasında yer alan hormonlardan da etkilenebilir (61).

Sarraf ve ark.(59) birçok sitokinin leptin düzeyini artırarak kilo kaybına yol açtığını ve ayrıca leptinin enfeksiyonlar, kollejen vasküler hastalıklar, kanser gibi enflamatuar hadiselerde belirgin rol oynadığı görüşüne varmışlardır. Ayrıca leptinin TNF α gibi sitokinlerin etkisini düzenlediği ve antiinflamatuvar etki gösterdiği de bildirilmiştir (43). Olgularımızda leptin düzeyini düşük olarak tespit ettik. Leptin seviyesinin düşük olmasının nedenini, tüberküloz hastalarında değişik nedenlerle oluşan enflamasyon ve kilo kaybına cevap olarak geliştiğine bağladık.

Kadınlarda leptin seviyesi daha yüksektir. Bunun tam nedeni bilinmemektedir. Ancak kadınların daha fazla vücut yağ oranına sahip olması ve erkeklerde androjenlerin adipositlerden leptin salınımını azaltması sorumlu tutulmaktadır (37,38,44). Bizde literatürle uyumlu olarak kadınlarda, hem kontrol grubunda hem de tüberkülozlu olgularda erkeklere göre leptin düzeyini daha yüksek bulduk.

Farelere bakteriyel LPS, TNF- α ve IL-1'in verilmesiyle doza bağımlı olarak plazma leptin seviyesinde artışa yol açarak kilo kaybı ve VKİ'nde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (48,59). Leptinin akut enflamatuvar durumlarda kilo kaybına neden olduğu literatürde bildirilmiştir (59). Çakır ve ark.(47) TNF- α ve leptin seviyelerinin birbiriyle ilişkili olarak tüberkülozda arttığını, artmış leptin düzeyinin de kilo kaybına yol açarak tüberküloz hastalarının aktif enfeksiyöz durumunu etkilediğini varsaymışlardır. Biz ise leptin seviyesini tüberküloz hastalarında VKİ ile orantılı olarak başlangıçta düşük bulduk. Leptin düzeyleri ile TNF α düzeyleri arasında ise ilişki tespit edemedik. İnsanlarda ve hayvanlarda açlık ve metabolik hızda azalma gibi adaptasyon mekanizmaları leptin seviyelerinde düşüşe yol açmaktadır.

Tüberkülozda da iştahsızlık nedeniyle enerji alınımının azalması leptin seviyelerinde azalmaya neden olabilir (48). Schwenk ve ark (62) ise tüberkülozda yeterli enerji alınmasına rağmen leptin düzeyinin düşük olduğunu gösterdiler. Bu çalışmalar tüberkülozlu olgularda iştah azalmasının yalnız leptin düzeyine değil diğer proenflamatuvar sitokinlere de bağlı olabileceğini düşündürmektedir(48,62). Bizde iştah azalması ve kilo kaybı ile leptin düzeyleri arasında ilişki gösteremedik. Ancak bu semptomlardan bağımsız olarak VKİ ile leptin düşüklüğünün ilişkili olduğunu gördük. Bu bulgular leptinin normal bireylerde ki hipotalamik doyma merkezinin uyarılması ile ilgili fonksiyonu ile çalışmakta idi. Ancak adipositlerden salınan leptinin, VKİ'nin düşmesiyle azalan yağ hücreleri ile orantılı olarak azalması literatürle uyumlu bulunmuştur.

Leptin mitokondri içerisindeki substrat döngüsünü artırarak ve tiroid hormonuyla etkileşerek dolaylı olarak metabolik hızda ve termogeneziste artışa yol açmaktadır (41). Bu da VKİ de azalma ile sonuçlanabilir. Yine Tüberkülozda özellikle TNF- α 'ya bağlı olduğu düşünülen ateş yanıtı da olmaktadır (4,19,63). Biz ateş cevabı ile leptin serum seviyesi arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Ancak TNF- α ile ateş cevabı arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Bu bulgular ateş yanıtında yalnız TNF- α 'nın değil leptinin de termogeneziste artışa yol açmasıyla birlikte etkili olabileceğini düşündürdü.

Crevel ve ark. (48) tüberkülozlu hastalarda iştahsızlık varlığı ve leptin seviyesi arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu tespit etmişlerdir. Biz ise olgularımızın %65.5'inde kilo kaybı, %51.7'sinde ise iştahsızlık semptomlarının olmasına karşın leptin düzeyi arasında ilişki tespit edemedik. Bu bulguyu muhtemelen hastaların kültürel ve sosyo- ekonomik durumlarına bağlı olarak iştahsızlık ve kilo kaybı düzeylerini farklı yorumlamalarına bağlı olarak bu iki durum ile leptin arasında anlamlı bir ilişki tespit edemediğimiz şeklinde yorumladık.

Leptin ilk keşfedildiği yıllarda anti-obez hormon olarak düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda leptinin hemotopoyezis, anjiogenezis, lenfoid organ gelişiminde ve T hücre fonksiyonları üzerine de etkisinin olduğu gösterilmiştir (1,2,36,37,38). Leptin beslenme durumuna ve enerji dengesine göre proinflatuvar Th-1 immün yanıtta da görev alır. Besin alımının engellenmesiyle leptin konsantrasyonu düşer ve bu durumda immün yanıtta bozulmaya yol açar (43).

Hayvan modellerinde LPS, sitokinler gibi enflamatuvar ve enfeksiyöz ajanlardan sonra leptin akut olarak artar. Ob/ob farelerinde bozulan T hücre cevabı, makrofaj fonksiyonları leptin verilmesiyle düzeltilebilmektedir. İnsanlarda ise leptin salınımının enfeksiyonlarda ve enflamatuvar durumlardaki rolü tam olarak bilinmemektedir ve çelişkili veriler mevcuttur. Kolesistektomi ve sepsis gibi akut olaylarda leptin düzeyinin yükseldiği bulunmuştur (64,65). Ancak AIDS, romatoid artrit ve enflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik olaylarda leptin seviyesi

değişmemektedir (55,66,67). Bizim olgularımızda ise leptin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş, bu durum enfeksiyonun tedavi edilmesiyle bile kontrol grubunun düzeylerine ulaşmamıştır. Bu bulgu hasta grupta önceden var olan düşük leptin düzeyinin mi tüberküloz gibi özellikle hücrel immünite ile ilişkili hastalıklara zemin hazırladığı düşüncesini ortaya çıkarmıştır.

Konjenital leptin yetmezliği olan obez çocuklarda CD4 T hücre sayısı azalmış, T hücrelerinin proliferasyonu ve sitokin salınımı bozulmuştur. Rekombinant leptin tedavisi iştah, yağ kitlesi, hiperinsülinemi, tiroid hormonları üzerine olumlu etki yaptığı gibi T hücre sayısında ve fonksiyonlarında da düzelmeye yol açar (68). Leptin düzeyinin düşük olması konakçının enfeksiyonlara karşı koruyucu cevabında olumsuz etkiler yapabilir. Septik şokta düşük leptin seviyelerinde mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur (65).

Açlık sırasında leptin seviyesinin düşmesi enfeksiyonlara yatkınlığın artmasında ve malnütrisyonla ikincil T hücre cevabının azalmasında potansiyel mekanizma olabilir. Aynı zamanda mevcut immün bozukluğun devam edip etmediğinin gösterilmesinde de leptin düzeyinin kullanılabilirliği düşünülmektedir (48). T hücre cevabı ve IFN- γ konakçının MTB'ye karşı asıl savunma mekanizmasıdır. Aktif tüberküloz sırasında leptin seviyesinin düşmesi T hücre cevabının tam olarak oluşmamasından ve hastalığın ciddiyetinin artmasından sorumlu olabilir. Ancak yapılan bir çalışmada leptin, INF- γ ve tüberküloz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (63). Bizde çalışmamızda her ne kadar çok ilerlemiş olgularda leptin düzeyini sayısal olarak düşük buldu isek de istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi de özellikle miliyer nodül ve geniş akciğer alanlarının tutulması ile BAL sıvısında enflamatuvar mediatörlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) direk olarak ilişkili olduğu ve hastalığın aktivitesini gösterdiği bildirilmiştir (69). Biz çalışmamızda TNF- α ve leptin düzeyi ile akciğer grafisi bulguları arasında direk bir bağ bulamadık.

Tedavi sonrası çekilen kontrol akciğer grafilerinde 20 olguda kronik fibrotik değişiklikler gibi sekel lezyonlar tespit ettik. Sekel kalanlarla kalmayanlar arasında ESH, VKİ, TNF- α değerlerinde anlamlı bir fark yok iken leptin düzeyi sekelli olgularda anlamlı olarak daha düşüktü. Bu olguların düşük leptin düzeyleri nedeniyle enflamatuvar yanıtlarının azaldığını bu nedenle sekel lezyonların kaldığını düşünüyoruz. Ancak düşük leptin seviyesinin sekelli olgularda ne kadar süre devam ettiği ve relaps olguların gelişmesinde düşük leptin seviyesinin katkısının olup olmadığını bilmiyoruz. Bu konuda uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Tüberküloz aktivitesinin bir göstergesi olarak TNF- α , IL-1, IL-6, RANTES gibi birçok sitokin çalışılmış ve bunların bronko alveolar lavaj sıvısında veya serumda artığı bulunmuştur. Bu mediatörlerin akciğer veya akciğer dışı tüberkülozun ciddiyetinin belirlenmesinde immünolojik belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Yine de bunların hiçbirisi ESH ölçümlerinden daha fazla katkı sağlayamayabilir (70). ESH 'nı tedavi öncesi belirgin olarak yüksek bulduk. Tedavi sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğünü tespit ettik. Hala mikrobiyolojik takibin arkasından ESH'nın tüberküloz hastalarının takibinde etkili bir laboratuvar yöntem olarak kullanılabileceğine inanmaktayız.

Sonuç olarak tüberkülozdaki gibi kronik enfeksiyonlarda vücut yağ oranında azalmaya, enerji dengesindeki değişikliklere ve VKİ'de azalmaya bağlı olarak leptin salınımı azalmaktadır. Düşük leptin seviyesinin de enfeksiyona yatkınlıkta artışa, olguların sekel lezyonlarla iyileşmesine katkıda bulunmakta olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tedavi sonrasında dahi hasta grupta kontrol gruba göre leptin düzeyinin düşük olması ilgi çekicidir.

Çalışmamızda serum TNF- α ile leptin düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur.

6-SONUÇLAR

Tüberkülozlu hastalarda leptin düzeyi sağlıklı bireylere göre daha düşük olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında da leptin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Tüberkülozlu hastalarda TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre sayısal olarak yüksektir. bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Tedaviyle Leptin düzeyinde artma, TNF- α düzeyinde azalma olmasına rağmen birbiriyle korelasyon gösterilememiştir. TNF- α ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir.

Leptin; VKİ ve ateş yanıtı ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Tüberkülozda görülen kilo kaybında leptinden daha çok vücudun enfeksiyona verdiği yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir.

Akciğer grafisi ileri derecede lezyonlu olgularda, diğerlerine göre daha düşük leptin düzeyi tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tüberküloz tedavisi sonrası çekilen akciğer grafisinde sekel tespit edilen olgularda leptin düzeyi sekel tespit edilemeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir.

Sekelli olgularla sekelsiz olgular arasında VKİ, ESH ve TNF- α düzeyleri açısından bir fark bulunamamıştır.

Düşük leptin seviyesinin enfeksiyona yatkınlıkta artışa ve sekel lezyonlar gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

7- ÖZET

Tüberkülozlu olgularda hastaların immünolojik durumunu etkileyen ve hastaların en fazla yakınmalarına sebep olan belirtilerden biriside kilo kaybıdır. Leptin kilo kontrolünde ve hücrel immünitede belirgin rol oynamaktadır. Leptinin tüberküloz hastalarındaki etkilerini araştırmak için aktif tüberkülozlu 29 olgu ve hastaların yaş grubuna uygun herhangi bir alt hastalığı olmayan sağlıklı 19 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrası leptin ve TNF- α ölçümleri yapıldı, kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası VKİ, kilo, akciğer grafileri değerlendirildi. Tedavi öncesi leptin 1.65(0.16-63.7), tedavi sonrası leptin 2,46(0.19-52.63) idi. Leptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($P<0.05$). Leptin seviyesi VKİ ve ateş arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Vakaların tedavi öncesi VKİ $19.85\pm 2.91 \text{ kg/m}^2$, tedavi sonrası VKİ $23.23\pm 3.62 \text{ kg/m}^2$ olarak, tedavi öncesi TNF α

22.69±11.97, tedavi sonrası TNF- α 17.50±8.36 olarak tespit edildi. Tedaviyle TNF- α düzeylerinde düşme tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi(P>0.05). TNF- α düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi. Akciğer grafisinde tedavi sonrası sekel lezyon görülen olgularda leptin düzeyi daha düşük olarak bulundu.

Sonuç olarak tüberkülozun neden olduğu kilo kaybı leptin salınımındaki artışa bağlı olarak ortaya çıkmamaktadır. Muhtemelen kilo kaybına ve uzamış enflamasyona bağlı olarak leptin üretimi azalmaktadır.

SUMMARY

THE ROLE OF SERUM LEPTIN AND TNF- α LEVELS IN PULMONARY TUBERCULOSIS

One of the most complaints of tuberculous patients which also affects the immune status is weight loss. Leptin plays an important role in cellular immunity and weight control. In order to evaluate the effects of leptin in tuberculous patients 29 tuberculous patients and 19 healthy patients with no underlying disease were included in this study.

Leptin and TNF- α levels were measured before treatment and 6 months after onset of treatment. It was compared with the control group BMI, weight and chest radiographs before and after the onset of treatment were measured. The leptin levels before and after onset of treatment were 1.65 (0.16-63.7) and 2.46 (0.19-52.63) respectively. The leptin levels of tuberculous patients were significantly lower than healthy patients ($P < 0.05$). There

was correlation between leptin levels and BMI and fever. The BMI before treatment was 19.85 ± 2.91 and 23.23 ± 3.62 kg/m after treatment. The TNF- α level before treatment was 22.69 ± 11.97 and 17.50 ± 8.36 kg/m after treatment. Although there was a reduction in the leptin levels with treatment, it was found to be statistically not significant ($P > 0.05$). There was no correlation between leptin and TNF- α levels. Leptin levels were lower in patients who had sequele lesion on chest radiographs.

In conclusion increases of leptin levels does not cause the weight loss seen in tuberculous patients. Probably weight loss and persistant inflammation decreases the leptin levels.

9-KAYNAKLAR

- 1- Sinka M. Human leptin:the hormon of adipose tissue. Eur J Endocrinol 1997;136:461-464
- 2- Faggionif R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition FASEB J 2001 ;15:2565-2571
- 3- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996;334: 292-295
- 4- Mohan VP, Scanga CA , Yu K. Et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha on Host Immune Response in Chronic Persistent Tuberculosis:Possible Role for Limiting Pathology Infect Immun 2001;69:1847-1855
- 5-Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahl P et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4080-4082
- 6- Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis Respir Res 2001, 2:157-163

7-Alto P, Flynn JF, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:93-127

8-Flesch I, Kaufmann S. Mycobacterial growth inhibition by interferon-g activated bone marrow macrophages and differential susceptibility among strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1987; 138:4408-4413

9-Ding AH, Nathan C, Stuehr D. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. *J Immunol* 1988;141:2407-2412

10- Mellman I, Fuchs R, Helenius A. Acidification of the endocytic and exocytic pathways. *Annu Rev Biochem* 1986;55:663-700

11-Fang FC. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest* 1997;99:2818-2825

12-MacMicking J, Xie Q-W, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:323-350

13- Chan J, Fan X-D, Hunter SW et al. Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. *Infect Immun* 1991;59:1755-1761

14- Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 1999; 285:732-736

15-Flynn JL, Goldstein MM, Triebold KJ. Et al. IL-12 increases resistance of BALB/c mice to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol* 1995;155:2515-2524

16-Lowrie DB, Tascon RE, Bonato VLD. et al. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature* 1999;400:269-271

17- Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun* 1986;57:159-163

18- Lin Y, Zhang M, Hofman FM. et al. Absence of a prominent TH₂ cytokine response in human tuberculosis. *Infect Immun* 1996;64:1351-1356

- 19- Moreira AL, Tsenova-Berkova L, Wang J et al. Effect of cytokine modulation by thalidomide on the granulomatous response in murine tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1997; 78:47-55
- 20- Bazzoni F, Beutier B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-1725
- 21- Liew FY, Li Y, Millott S. Tumor necrosis factor- α synergizes with IFN- γ in mediating killing of *Leishmania major* through the induction of nitric oxide. *J Immunol* 1990; 145:4306-4310
- 22- Bean AGD, Roach DR, Briscoe H. et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF genotargeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999;162:3504-3511
- 23- Maini R, St. Clair EW, Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354:1932-1939
- 24- Rojas M, Olivier M, Gros P et al. TNF- α and IL-10 modulate the induction of apoptosis by virulent *Mycobacterium tuberculosis* in murine macrophages. *J Immunol* 1999;162:6122-6131
- 25- Rojas RE, Balaji KN, Subramanian A, Boom WH. Regulation of human CD4⁺ $\alpha\beta$ (TCR⁺) and $\gamma\delta$ TCR⁺ T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* by interleukin-10 and transforming growth factor β . *Infect Immun* 1999;67:6461-6472
- 26- Isaman MD. Özkara Ş (çev). 2002 Klinisyenler için tüberküloz klavuzu. Nobel Tıp Kitapevleri Ankara s.63-96
- 27- Scanga CA, Mohan VP, Yu K. et al Depletion of CD4⁺ T cells causes reactivation of murine persistent tuberculosis despite continued expression of IFN- γ and Nitric Oxide Synthase 2. *J Exp Med* 1999;192:347-358
- 28- Mazzaccaro RJ, Gedde M, Jensen ER. et al. Major histocompatibility class I presentation of soluble antigen facilitated by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11786-11791

29- Serbina NV, Flynn JL. Early emergence of CD8⁺ T cells primed for production of Type 1 cytokines in the lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected mice. *Infect Immun* 1999; 67:3980-3988

30-Johnson C, Cooper AM, Frank AA, Orme IM. Adequate expression of protective immunity in the absence of granuloma formation in Mycobacterium tuberculosis-infected mice with a disruption in the intracellular adhesion molecule 1 gene. *Infect Immun* 1998;66:1666-1670

31- Caruso AM, Serbina N, Klein E et al. Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN- γ , yet succumb to tuberculosis. *J Immunol* 1999; 162:5407-5416

32- Dannenberg AM Jr, and Rook GAW. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: an interplay of tissue-damaging and macrophage-activating immune responses dual mechanisms that control bacillary multiplication. In: Bloom BR (Ed) *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control*. Washington D.C: American Society for Microbiology, 1994 ;Pp. 459–483

33-Flynn JL, Chan J, Triebold KJ et al. An essential role for Interferon- γ in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Exp Med* 1993;178:2249-2254

34-Dannenberg AD Jr. Cellular hypersensitivity and cellular immunity in the pathogenesis of tuberculosis: Specificity, systemic and local nature and associated macrophage enzymes. *Bacteriol Rev* 1968;32:85-102

35-Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372: 425-432

36-Auwerx J, Staels B: Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742

37-Janeckova R: The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology. *Physiol Res* 2001;50: 443-459

38-Christos S, Mantzoros MD: The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680

39- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;98: 1277-1282,

40- Sweeney G. Leptin signaling. *Cell Signal* 2002;14:655-663

- 41-Reidy SP, Weber JM Leptin: an essential regulator of lipid metabolism
Comp Biochem Physiol Part A 2000;125:285-297
- 42- Flier Js, Maratos-Flier E: Obesity and the hypothalamus: novel peptides
for new pathways. Cell 1998;92: 437-440
- 43- Matarese G, Sanna V, Fontana S, Zappacosta S : Leptin as a novel
therapeutic target for immune intervention. Current Drug Targets
Inflammation&Allergy 2002;1:13-22
- 44 -Ahmed ML, Ong KKL, Morrell DJ et al. Longitudinal study of
leptin concentrations during puberty: Sex differences and relationship to
changes in body composition. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 899-905
- 45- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S 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: 2904-2910
- 46- Phillips BG , Kato M, Narkiewicz Ket al. Increases in leptin levels,
sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. Am J Physiol
2000;279: 234-237
- 47- Cakir B, Yonem A, Guler S et al. Relation of leptin and tumor necrosis
factor alpha to body weight changes in patients with pulmonary tuberculosis. Horm
Res 1999;52:279–283
- 48- van Crevel R, Karyadi E, Netea MG et al. Decreased plasma leptin
concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and
inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2002 ;87:758-763
- 49- Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. Ankara: T.C.
Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı.2003; ss 71-72
- 50-James WPT, Ferro-Luzzi A., Waterlow J. C. Definition of chronic energy
deficiency in adults. Eur J Clin Nutr 1988;42: 969–981.
- 51- Crofton SJ, Douglas A. Respiratory disease. 4rd ed. London: Blackwell,
1989; p.485-486
- 52- Pe’rez-Guzma’n C, Vargas MH, Torres-Cruz A et al. Does Aging
Modify Pulmonary Tuberculosis. Chest 1999; 116:961–967

53-Karyadi E, Schultink W, Nelwan HH.et al. Poor Micronutrient Status of Active Pulmonary Tuberculosis Patients in Indonesia. *J Nutr* 2000;130: 2953–2958

54- Wolfgang L. Anorexia of infection: Current prospects. *Nutrition* 2000;16:996-1005

55- Grunfeld C, Pang, M., Shigenaga.et al. Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin. Endocrinol Metab* 1996;81: 4342–4346

56- Smith S,Liggitt D, Jeromsky E, Tan X, Skerrett SH, Wilson CB. Local role for tumor necrosis factor alpha in the pulmonary inflammatory response to mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun* 2002;70:2082-2089

57- Tsao TCY, Hong H, Li L et al. Imbalances between tumor necrosis factor- α and its soluble receptor forms, and interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in BAL fluid of cavitary pulmonary tuberculosis. *Chest* 2000;117:103-109

58-Juffermans NP, Verbon A, van Deventer SJH et al. Tumor necrosis factor and Interleukin-1 inhibitors as marker of disease activity of tuberculosis. *Am J Crit Care Med* 1998;157:1328-1331

59- 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

60- Finck BN, Johnson RW, Tumor necrosis factor- α induces leptin production through the p55 TNF receptor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:537-543

61- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763–770

62-Schwenk A, Hodgson L, Rayner CF et al. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2003 ;77:392-398

63- Verbon A, Juffermans NP, van Deventer SJ, et al. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis and after treatment. *Clin Exp Immunol* 1999;115:110–113

64- Wallace AM, Sattar N, McMillan DC. The co-ordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine* 2000;12: 1042–1045

65- Arnalich F, Lopez J, Codoceo R et al. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:908–911

66- Anders HJ, Rihl M, Heufelder A et al. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999;48: 745–748

67- Hoppin AG, Kaplan LM, Zurakowski D et al. Serum leptin in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26: 500–505

68- Farooqi S, Matarese G, Lord GM et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002; 110:1093–1103

69- Casarini M, Ameglio F, Alemanno L et al. Cytokine Levels Correlate with a Radiologic Score in Active Pulmonary Tuberculosis *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:143–148

70- Saltini C, Colizzi V. Soluble immunological markers of disease activity in tuberculosis. *Eur Respir J* 1999;14:485–486

Ek1: Hasta grubun genel verileri

AS	Yaş	Cins	Ateş	Hal	VKİ	TSVKİ	Hb	BK	ESH	TSESH	Tprot	Alb	PAG	Kavite	Sekel	Lep	TSLep	TNF	TSSTNF
İK	30	k	38	var	15.79	19.65	10.4	5500	40	8	7.2	5.2	ileri	yok	var	2.32	2.54	14.32	9.24
DD	67	e	36.3	yok	19.18	22.66	13.2	7600	70	24	6.6	3.1	orta	yok	var	1.74	1.84	23.09	8.42
DÇ	24	k	39.5	yok	26.04	31.65	11.4	8700	80	28	8.1	4.2	orta	yok	yok	63.79	52.61	22.54	34.32
ND	26	e	37.8	var	20.42	23.18	11.4	10800	48	6	7.5	4.1	orta	yok	yok	0.37	2.98	47.48	10.2
ART	60	e	38	var	16.95	21.04	16.5	7500	95	24	6.2	3.3	ileri	var	var	0.73	1.09	35.42	16.01
MG	52	k	37.4	var	25.65	32.05	12.6	10500	82	24	5.5	3.8	ileri	var	var	2.34	2.13	13.22	9.93
AK	23	k	37.6	yok	19.47	19.65	9.7	10400	62	10	6.6	4.2	hafif	yok	yok	18.1	14.04	15.28	39.94
SE	16	k	36.3	var	18.55	22.35	8.8	10700	65	10	8.1	4.4	orta	var	var	2.74	8.09	20.89	18.84
PT	36	k	36.5	yok	20	21.11	8.7	8500	97	13	6.7	3.8	orta	yok	var	26.25	17.75	23.09	11.3
İK	24	e	38.4	var	15.67	20.9	11.5	13000	62	14	5.3	3.3	ileri	var	var	1.65	1.18	35.42	9.66
FG	42	e	36.8	yok	18.29	22.86	11.9	15400	110	10	4.2	2.1	orta	yok	var	2.86	5.36	7.33	14.59
SD	24	e	36	yok	19.62	21.43	11.2	13600	37	12	8	4.7	orta	yok	var	0.62	0.67	18.29	14.09
AM	40	k	37.4	var	25.92	29.62	10.6	5900	96	24	7.1	5.6	ileri	yok	var	19.9	40.12	17.47	23.09
MS	27	e	37.5	yok	18.38	21.05	11	8900	58	5	7.7	5	orta	yok	var	0.27	1.2	26.51	16.92
ME	26	e	36.4	yok	19.37	23.57	10.4	6700	45	10	6.9	3.4	ileri	yok	var	1.23	0.45	58.89	13.49
ÖÖ	24	e	36.4	yok	19.49	22.46	13.1	11500	57	12	6.1	2.8	ileri	var	var	0.29	0.51	5.41	9.66
HO	48	e	36.3	yok	22.65	24.34	15	8700	68	10	6.8	4.2	hafif	yok	yok	2.62	10.1	21.99	26.1
OK	53	e	36.7	yok	14.2	16.63	9.6	7900	56	23	5.4	3.3	ileri	var	var	0.17	0.19	16.1	26.79
HM	37	e	38.5	yok	20.76	25.95	10.8	8000	68	2	6.8	4.8	hafif	yok	yok	0.16	1.32	37.34	15.14
HT	46	e	36.5	yok	19.49	23.62	12	6300	35	24	8.2	4.2	hafif	yok	yok	3.69	8.82	9.24	6.45
AT	62	k	37.2	var	17.78	20	12.7	4400	41	7	5.3	2.8	orta	yok	var	1.81	2.46	36.24	21.99
VT	36	e	36	yok	21.97	25.01	15.6	8800	105	5	5.5	3.8	hafif	yok	yok	0.54	0.37	19.66	13.77
NB	21	k	38.6	var	16.9	18.59	14	10700	57	2	7.8	5	orta	var	yok	2.77	8.27	23.09	10.2
RA	45	k	37.4	var	24.06	27.4	12	12800	17	24	6.4	3.9	hafif	yok	var	1.08	2.79	25.83	12.36
RÇ	19	e	37.6	yok	19.02	21.43	12.9	8500	97	14	7.1	3.1	orta	yok	var	1.02	1.91	13.22	26.79
RŞ	34	e	39	yok	19.92	27.43	14.7	13700	20	5	9.5	5.5	hafif	yok	yok	8.12	16.47	23.09	20.19
SI	20	e	36.2	yok	20.75	23.08	10.2	11400	80	6	6.5	3.6	orta	yok	var	0.57	1.14	21.99	26.51
VO	36	e	36.5	yok	20.7	23.34	8.2	6100	110	12	8.4	5.8	orta	yok	var	0.7	1.12	9.38	14.55
MÇ	25	e	37.4	var	18.68	21.79	15.8	10800	28	6	7.2	4.2	hafif	yok	var	1.22	3.71	16.32	27.06

Hal: Halsizlik

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TS VKİ: Tedavi Sonrası VKİ

Hb: Hemoglobin

BK: Beyaz Küre

ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

TSESH: Tedavi Sonrası ESH

Tprot: Total Protein

Alb: Albümin

PAG: P-A Akciğer Grafi

Lep: Leptin

TSLep: Tedavi sonrası Lep

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TSSTNF: Tedavi Sonrası TNF

AS: Ad Soyad

Ek 2: Kontrol grubun genel verileri

A S	Yaş	Cins	VKİ	Leptin	TNF- α
FP	25	E	22.99	5.19	22.54
FY	26	K	19.47	22.23	16.92
MA	23	K	19.1	8.66	35.42
ND	35	K	24.35	33.2	9.24
HB	28	K	24.78	12.18	8.15
GE	65	E	27.82	5.53	12.4
ED	26	K	19.72	12.23	13.77
FÇ	35	K	30.59	20.84	6.37
Bİ	25	E	23.67	10.71	15.55
SE	45	E	24.39	1.91	34.05
ET	44	E	25.21	3.15	10.2
AB	35	E	28.73	9.54	14.31
SÇ	36	K	22.04	30.12	16.92
AA	36	E	21.22	1.12	19.93
BD	22	E	22.49	14.08	8.42
SÖ	23	K	21.78	12.96	3.49
İS	63	E	29.39	31.19	12.67
İA	46	E	27.78	23.01	19.93
SM	26	K	20.44	17.24	12.4