

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI YEDİKULE
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
4.KLİNİK
Doç. Dr. VEYSEL YILMAZ**

**TÜBERKÜLOZLA İLİŞKİLİ TARTI KAYBINDA
LEPTİN, İNSÜLİN, C-REAKTİF PROTEİN VE LİPİD
PROFİLİNİN YERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.AYGÜL GÜZEL (ARSLAN)

İSTANBUL - 2005

BAŞLARKEN

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir zaman sabır, özveri ve hoşgörüsünü bizden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Veysel Yılmaz'a,

Hastanemiz başhekimi Doç. Dr. Sedat Altın'a ve değerli klinik şeflerimiz Dr. Saadettin Çıkrıkçioğlu, Doç. Dr. Güngör Çamsarı, Dr. Emel Çağlar, Doç. Dr. Filiz Koşar, Doç. Dr. Esin Tuncay, Doç. Dr. Pınar Yıldız, Dr. Arman Poluman, Doç. Dr. Atilla Gürses, Doç. Dr. M. Ali Bedirhan, Dr. İbrahim Dinçer'e ,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Taksim Hastanesi Dahiliye Klinik Şefi Dr. Ömer Şenkal'a, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Murat Tuğrul'a ve Haseki Hastanesi Radyoloji Klinik Şefi Doç. Dr. Murat Ulusoy'a,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim şef muavinimiz Dr. Figen Kadakal'a, Dr. Atilla Uysal'a, Dr. Akif Özgül'e, Dr. Senem Elibol'a ve tüm uzman ağabey ve ablalarım,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Sedef Kaya, Dr. Selim Kahraman, Dr. Handan Kocadağ, Dr. Nebibe Bekar, Dr. Aysun Altoprak'a; başta kliniğimiz hemşireleri ve personeli olmak üzere hastanemiz tüm servis hemşire ve personeline,

Tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Pınar Yıldız'a, biyokimya uzmanı Dr. Emine Şentürk'e, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü İmmünoloji ana bilim dalından Prof. Dr. Günnur Deniz'e ve Dr. Gaye Yıllar'a,

Desteği ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ARB: aside rezistan basil
M: Mycobacterium
IF- γ : İnterferon gamma
Th: T helper
BCG: Bacillus Calmette Guerin
HIV: human immunodeficiency virus
TNF- α : tümör nekrozis faktör alfa
GM-CSF: granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
IL: İnterlökin
CRP: C Reaktif Protein
NK: Natural Killer
Ig: İmmünglobulin
TGF- β : transforming growth faktör beta
SSS: santral sinir sistemi
GLP1: glukagon benzeri peptid 1
NE: norepinefrin
sTNF-RI: tümör nekrozis faktör alfa reseptör I
AKŞ: açlık kan şekeri
TK: total kolesterol
HDL-K: HDL kolesterol
VLDL-K: VLDL kolesterol
LDL-K: LDL kolesterol
TG: trigliserit
Sedimantasyon: ESR
VKİ: vücut kitle indeksi
kDa: kilodalton
Ob: obez

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	3-4
GENEL BİLGİLER	
TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ	5-6
TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA	6-8
TÜBERKÜLOZDA MİKROBİYOLOJİ	8-11
TÜBERKÜLOZDA DOĞAL GELİŞİM	11-13
TÜBERKÜLOZDA PATOGENEZ	13-17
TÜBERKÜLOZ İMMÜNOLOJİSİ	17-21
TÜBERKÜLOZDA KLİNİK BULGULAR	22
TÜBERKÜLOZ VE KAŞEKSI	22-23
LEPTİN VE RESEPTÖRLERİ	23-26
LEPTİN VE İNFLAMASYON	26-28
İNSÜLİN	28-29
GEREÇ VE YÖNTEMLER	30-34
BULGULAR	35-45
TARTIŞMA	46-51
SONUÇLAR VE ÖZET	52-54
KAYNAKLAR	54-59

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz, bilinen en eski infeksiyon hastalıklarından biri olup günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Çok eski zamanlardan beri insanlık tarihinde önemli bir yeri olan, genellikle ülkelerin gelişmişlik değerleriyle birlikte değerlendirilen tüberküloz hastalığının insidansının hala artıyor olması bu hastalığın klinik ve patolojik olarak daha da incelenmesine neden olmuştur.

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi tüberküloz hastalığında da iştahsızlık sık gözlenirken, kaşeksi ve protein enerji malnütrisyonu daha nadiren gözlenmektedir.

Tüberküloz hastalığındaki kaşeksinin sebebi ise hala belirsizliğini korumakta, tümör nekrozis faktör alpha (TNF- α) başta olmak üzere birçok faktör suçlanmaktadır (1).

Son zamanlarda iştahsızlık ve kaşeksinin patogeneğinde, iştah regülasyonu ve bunun sonucu olan vücut ağırlığı regülasyonunda rol oynayan leptin üzerinde durulmaktadır (1).

Obez (Ob) gen ürünü olan başlıca beyaz yağ hücrelerinden sekrete edilen leptin, etkisini hipotalamusta bulunan Ob-Rb reseptörleri üzerinden göstermektedir. Bu reseptörlerin uyarılması iştahın azalmasına ve enerji tüketiminin artışı ile birlikte kilo kaybına yol açmaktadır. Bu yüzden leptin kronik hastalıklarda tartı kaybı ve alım dengesi dengesizliğinin

göstergesi olarak kabul edilmektedir (2). Leptin seviyeleri ile en iyi korelasyon gösteren indeksler arasında sırasıyla; total yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) yer alırken; leptin salınımı üzerinde etkinliği olan fizyolojik faktörler arasında ise insülin, C-Reaktif Protein (CRP), interlökin-1 α (IL-1 α), TNF- α , steroid yapılı hormonlar ve lipid profili yer almaktadır (3,4,5,6).

Bu çalışmada aktif akciğer tüberkülozu olan hastalarda tedavinin besin alınımı ve bunlara bağlı olarak vücut kitle indeksi üzerine etkisi; bu etkide de serum leptin, insülin, lipid profili, açlık kan şekeri (AKŞ) ve CRP'nin rolü tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Neredeyse insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloza ait en eski lezyonlar, MÖ. 3700 yıllarına ait olan Mısır mumyalarının ve neolitik döneme ait Avrupalı'ların vertebralarında saptanmıştır (7). Araştırmaların sonucu, Mycobacterium Tuberculosis'in aslında Mycobacterium Bovis'ten türediğini ve bu türün insanların hayvanları evcilleştirip süt içmeye başladığı dönemde hastalığa yol açtığını ve yerleşik yaşama geçişle birlikte hastalığın yaygınlaştığını ortaya koymuştur (8).

Tüberküloz enfeksiyon prevalansı; belli bir toplulukta test yapılan yüz kişide tüberkülin pozitiflerin sayısını gösterir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri tüberküloz basili ile infekte durumdadır. Türkiyede 1959 ve 1982'de yapılan iki çalışmada, BCG aşısı olmayanlarda tüberkülin testi pozitifliği 1959'da %56, 1982'de %25 olarak hesaplanmıştır. Daha önce infekte olmamış kişilerin bir yıl içinde tüberküloz basili ile infekte olma oranını, enfeksiyon insidansı veya yıllık enfeksiyon riski gösterir. Ortalama dünya ölçüsündeki yıllık enfeksiyon riski %1 olarak hesaplanmıştır. Bu önceden infekte olmamış kişiler içinden her yıl yaklaşık 38 milyon kişinin tüberküloz basili ile infekte olduğunu göstermektedir. Türkiye'de

1998’de yapılan bir çalışmada 20 yaş grubundaki erlerde yıllık infeksiyon riskinin %0,92 olduğu saptanmıştır (8). Tüberküloz prevalansı belli bir toplumda araştırmanın yapıldığı anda, 100.000 kişilik nüfus başına düşen hasta sayısını gösterir (9). Türkiyede 1982’de yapılan çalışmada tüberküloz prevelansı binde 3,58 olarak bulunmuştur (8). Tüberküloz insidansı ise, belli bir toplumda 100.000 kişide nüfus başına saptanan yeni tüberkülozlu hasta sayısını gösterir (9). Yeni tüberkülozlu hasta saptanması bakteriyolojik incelemenin tanım ve kalitesine, olgu bulma çalışmalarına, kayıt ve ihbar sisteminin düzenliliğine büyük ölçüde bağlı olduğundan kesin rakamlara ulaşmak zordur. Tüberkülozda mortalite hızı, belli bir toplumda bir yıl içinde 100.000 kişilik nüfus başına, tüberkülozdan ölenlerin sayısını gösterir. 1945’de tüberküloz mortalitesi yüzbinde 262 iken bu rakam 1996 yılında 1,9’dur.

Kemoterapi dönemi sonrasında, düzensiz tedaviler sonucu ilaca dirençli hale gelerek kronikleşen, gördüğü kısmi tedavilerle yaşamını yıllarca sürdürebilen bir hasta grubu ortaya çıktığından mortalite hızı eski değerini kaybetmiştir (8,10,11).

TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA

Tüberküloz oral ve deri yolu ile de bulaşabilmesine rağmen, asıl bulaşma yolu inhalasyon yoludur. Balgam mikroskopisinde aside rezistans bakteri (ARB) pozitif olan ve akciğer grafisinde kaviter lezyonu olan hastalar daha çok çevreye bulaştırır. Larinks tüberkülozlu olgular en fazla bulaştırıcılığa sahip olan olgulardır (12,13). Hasta kişilerin öksürmesi, hapşırması, konuşması ve şarkı söylemesi ile akciğer sekresyonları damlacık şeklinde dışarı atılır. Kuruyan damlacıklar 1-3 basil içeren damlacık çekirdekleri halini alır.

Damlacık çekirdekleri havada saatlerce kalabilmektedir. 10 µm’den büyük olan damlacık çekirdekleri üst solunum yollarında tutulur. 1-10 µm boyutlarında olanlar, çevresel koşullara bağlı olarak uzun süre havada uçuşurlar, inhale edildiklerinde terminal bronşiolle ve alveollere ulaşabilirler, fakat 1-3 µm olanlar daha yüksek oranda ulaşır. Küçük

partiküllerin alveollere ulaşmasıyla, basiller alveoldeki makrofajlar tarafından alınır ve çoğalmaya başlar (12,14,15).

Tedavinin ikinci haftasından sonra bulaştırıcılık büyük oranda ortadan kalkmaktadır.

Üç gün ard arda balgamda basil negatifliği saptanırsa izolasyona son verilebilir (13).

Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir (12).

Tablo 1. Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler

<p>Kaynak hasta</p> <ul style="list-style-type: none">-Balgamında basil sayısı (yayma pozitifliği)-Balgamın aerosol oluşturması (öksürük, hapşırık,sulu balgam, nebulizatör kullanımı)-Basilin canlılığı (antimikrobiyal ilaçlar)-Basilin virulansı <p>Ortam</p> <ul style="list-style-type: none">-Havalandırma (havanın hacmi artınca basiller seyreltilir)-Havalandırma sisteminin aynı havayı tekrar vermesi-Ultraviyole, güneş ışığı-Kaynağa yakın olma (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık daha fazladır) <p>Hedef kişi</p> <ul style="list-style-type: none">-Hastalığa/basile dirençlilik (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları)-Hastalanmayı artıran durumlar ve diğer hastalıklar-Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre

Tüberkülozda bulaşmanın önlenmesi

Bulaşmayı azaltan önlemleri üç grupta toplayabiliriz.

1) Kaynak olguya etki; basil saçan olguların erken tanınması, izole edilmeleri ve tedaviye bir an önce başlanması gerekmektedir. Haftanın hergünü olmak üzere, hastanın en rahat ulaşabileceği verem savaş dispanserleri ve ilgili sağlık kurumlarında balgam direk yaymasının yapılabiliyor olması sağlanmalıdır.

2) İletimin azaltılması; dilüsyon, filtrasyon ve basilin direk öldürülmesini içeren teknik yöntemlerdir. Ventilasyon ve sık hava değişimleri ile havadaki damlacık çekirdeklerinin yoğunluğu azaltılabilir. En basit ve ucuz yöntem hasta odalarının iyi havalandırılmasıdır. Oda havasının filtrasyonu ve ultraviyole ile basillerin öldürülmesi etkili yöntemlerdendir. Negatif basınçlı mekanik ventilasyon sistemleri etkili fakat pahalı yöntemlerdir.

3) Temaslıların korunması; cerrahi maskeler etkin koruyucu değildir. HEPA filtreli maskeler pahalı olmakla birlikte çok etkili koruyucu araçlardır. Diğer bir yöntemde BCG aşısının yaygın uygulanmasıdır (16).

TÜBERKÜLOZDA MİKROBİYOLOJİ

Tüberküloz basili ilk kez Robert Koch tarafından bulundu. "Mycobacterium tuberculosis" olarak adlandırılan basilin taksonomik ağacı şu şekilde belirlenmiştir; Aktinomycetales takımından, Mycobacteriaceae familyasından, Mycobacterium cinsinden, Mycobacterium tuberculosis complex türü içinde yer almaktadır. Mycobacterium tuberculosis complex içinde Mycobacterium (M) Tuberculosis, M. Bovis, M. Microti, M. Africanum yer almaktadır (17).

M. Tuberculosis başlıca insanda hastalığa neden olurken, sığır tipi tüberküloz basili M. Bovis nadiren(%1-3) insanda hastalık yapar ve bunların üçte ikisi de akciğer dışı organ tüberkülozudur (18), genelliklede pastörize edilmemiş süt ürünleri ile bulaşır (19).

Tüberküloz basilinin özellikleri

1- Morfolojisi:

M. Tuberculosis hafif eğri yada düz çubuk şeklinde olup, 1-4 µm boyunda, 0,3-0,6 µm genişliğindedir. Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, aerobik, aside ve alkole dayanıklı bir bakteridir (20).

2- Yapısı:

Mikobakteriler, bir plazma membranı ile sınırlanan stoplazmadan ve bunları çevreleyen lipitten zengin hücre duvarından oluşmuşlardır. Mikobakteriler prokaryotturlar. Hücre membranı iç tabaka hidrofobik, dış tabaka hidrofilik olmak üzere iki tabaka polar fosfolipit içerir. Hücre membranı enerji üretimine katılan enzimler ve kofaktörlerle yakından ilişkilidir. Hücre duvar yapısı temel olarak üç farklı makromolekülden oluşmuştur.

- Peptidoglikanlar
- Arabinogalaktanlar
- Mikolik asitler

Peptidoglikanlar (murein) diğer bakterilerin yapısında da vardır, plazma membranının üstünde bulunan en iç tabakadır. Bu tabaka kısa peptid zincirleriyle çapraz bağlı, uzun polisakkarit zincirlerini içerir. Bu şekilde oluşan ağ şeklindeki makromoleküler yapı hücrenin şeklini ve rijiditesini sağlar. Diğer cinslerden farklı olarak mikobakteriyel murein N-glycolyl muramik asit içerir. Bu tabakada yer alan "lipoarabinomannan" ve "lipomannan"nın potansiyel patojenik rolü vardır (21). Lipoarabinomannan'ın makrofaj fonksiyonlarına yönetici etkide bulunması, antijen sunan hücreler ile mikobakteriyel peptidleri, proteinleri inhibe etmesi ve tümör nekrozis faktör üretimini uyarması göz önüne alınarak mikobakteriyel bir virulans faktörü olarak değerlendirilmektedir (22).

Peptidoglikanlara bitişik tabaka arabinogalactan tabakasıdır. Hücre duvar kitlesinin %35'ini oluşturur. Arabinogalactan arabinose ve galaktozdan oluşan dallı bir polisakkarit olup, peptidoglikana fosfodiester köprüleri ile bağlıdır. Mikolik asitler, sadece mikobakterilerde bulunurlar (17,23).

Arabinogalaktanlara kovalan bağlarla bağlanan mikolik asitlerin, uzun zincirli yağ asitleri olarak mikobakterilerin aside dirençli boyanma özelliklerinde zorunlu olduklarına inanılmaktadır. Mikolik asitler trehalose gibi şekerlerle bağlanarak "cord factor" oluşturabilirler. Cord faktör mycobacterium tuberculosis hücrelerinin cord şeklinde üremelerini ve bir arada durmalarını sağlar. Phthiocerol dimycocerosatların uzun zincirli wax esterlerinin trehalose ile yaptıkları benzer bileşikler de sulfolipidler olarak tanımlanır. En dış tabaka peptidoglikolipidler veya fenolik glikolipitlerden oluşmuştur ve "Mycosidler" olarak adlandırılır. Sıklıkla ağ şeklinde lifsel yapı gösterirler (23).

Mikobakteriyel lipitler yoğun şekilde araştırılmış ve hücre duvarında bulunan lipitlerin çoğunluğunun uzun zincirli yağ asitleri olduğu saptanmıştır. Lipitler tüberkülostearik asit, mycoseric, phthienol ve mikolik asitleri içerirler. Tüberkülostearik asit bir çok mikobakteride bulunmasına rağmen diğer cinslerde bulunmaz, bundan dolayı kitle spektroskopisinde saptanmasının, klinik örneklerde mikobakterinin varlığının göstermede duyarlı bir yöntem olacağı ileri sürülmüştür (23).

3- Mikobakteriyel antijenler

Mikobakteriler antijenik yapıya sahip pek çok lipit, protein ve polisakkarit yapısı içerirler. Antijenik yapılar stoplazmada (solubl) ve hücre duvarında (insoluble) olarak bulunurlar. Mikobakteriyel antijenlerin granülom oluşumu, makrofaj aktivasyonu, konakçı toksisitesinin oluşumu, adjuvan etki gösterme, immün sistemin baskılanması gibi fonksiyonları mevcuttur. Peptidler hapten gibi davranabilirler ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu ortaya çıkarabilirler. Arabinose, galaktoz ve mannoz içeren polisakkarit I

gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilir. Mikobakteriyel lipitlerin en çok hücre duvarında yer alıp, immunolojik aktive oluşması ya da konakçı toksisitesi oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir. Kord faktör granülom oluşumuna, alterne kompleman yolunu aktive ederek akut inflamasyona neden olur. Wax D, muramil dipeptid bileşikleri içinde adjuvan aktivite göstermektedir (23).

M. tüberkülozde bulunan proteinleri altı grupta değerlendirmek mümkündür. Sitoplazmik proteinler, membran ile ilişkili proteinler, peptidoglikan ile ilişkili proteinler, dış hücre duvarı proteinleri, ısı şok proteinleri(hsp) ve salınan (export) proteinlerdir (20).

TÜBERKÜLOZDA DOĞAL GELİŞİM

Bugün kabul gören görüş tüberkülozun iki aşamalı bir hastalık olduğudur.

I. aşama: Daha önce tüberküloz basili almamış yada BCG ile aşılanmamış kişinin ilk kez basili alması "Primer tüberküloz enfeksiyonu" olarak tanımlanır. Bu süreçte hastalık kliniği oluşursa "Primer tüberküloz hastalığı (çocukluk tipi tüberküloz)" ortaya çıkar.

II. aşama: Primer tüberküloz enfeksiyonunun genelde sessiz seyretmesi ve latent döneme girmesi veya primer tüberküloz hastalığının iyileşmesinden sonra bireyin yeniden enfekte olmasıyla "Postprimer enfeksiyon" tablosu oluşur. Bu aşamada hastalık geliştiğinde "Post primer tüberküloz (Reenfeksiyon tüberkülozu)" ortaya çıkar.

Bulaştırıcı nitelikte bir akciğer tüberkülozu vakasıyla karşılaşan, tüberkülin deri testi negatif temasluların %30'unda tüberküloz enfeksiyonu oluşur. Primer enfeksiyon klinik olarak semptom vermezken, tüberkülin testi pozitifliğiyle saptanabilir. Tüberkülin testi pozitifliğinin olması, tüberküloz basiline karşı kazanılmış gecikmiş tipte immün cevabı gösterir. Hastalık gelişmeyen bireylerde basilin çoğalması immün sistem tarafından durdurulmuştur. Aynı zamanda bu kişiler, tüberküloz basilini latent odaklarında, çoğalması engellenmiş bir şekilde taşırlar. Yaşamın herhangi bir döneminde immün sistemin zayıflamasıyla dormant durumdaki

basillerin yeniden çoğalmasıyla ("Endojen reaktivasyon") yada dışarıdan basilin yeniden alınmasıyla ("Eksojen reaktivasyon") hastalık ortaya çıkar. Primer enfeksiyon gelişenlerin yaklaşık %5'inde kazeöz nekroz alanları artar, primer tüberküloz hastalığı gelişir. Enfekte kişilerin %95'inde olay sessiz kalır.

Primer tüberküloz hastalığı bulaştırıcılık açısından büyük önem taşımaktadır. Hastalığın çocukluk çağında ortaya çıkmasının nedeni, toplumda tüberküloz yaygınsa, yaşamın ilk yıllarında tüberküloz basili ile karşılaşma olasılığının fazla olmasından dolayıdır. Eğer toplumda tüberküloz yaygın değil yada çeşitli nedenlerle tüberküloz basili ile karşılaşma ileri yaşlarda olmuşsa, çocukluk tipi tüberküloz ileri yaşlarda görülmektedir. Aktif hastalık gelişme riski enfeksiyondan sonraki ilk iki yıl içinde en yüksektir ve yaklaşık olarak olguların yarısı bu dönemde hasta olurlar (8). Primer tüberküloz hastalığının sıklıkla görülen şekilleri; lenfadenit tüberküloz (hiler, mediastinal, paratrakeal lenf nodlarından biri yada kombinasyonu) ve buna bağlı orta lob sendromu gibi komplikasyonlar, plevral effüzyon, parankimal konsolidasyon, nadiren kavitasyon, miliyer tüberküloz, ekstrapulmoner tüberkülozdur (24,25).

Enfekte kişilerde hastalık gelişimini artıran faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir. Diabetes Mellitus'da 3 kat, silikozisde 2,8-3 kat hastalık gelişme riski vardır. AIDS'li hastalarda, T hücre aracılıklı immünitinin bozulması tüberküloz hastalığı gelişme riskini artırır. Tüberküloz basili ile enfekte kişilerde aynı zamanda HIV enfeksiyonu da mevcutsa, 100-170 kat daha fazla hastalık gelişme riski olduğu bildirilmektedir. Yine HIV enfeksiyonu olup CD4(+) hücre sayısı düşük olan kişilerde M. Tüberkülozis ile enfekte olduktan sonra hızlı olarak hastalık gelişir. M.Tüberkülozis ile enfekte olmuş ancak koruyucu tedavi almamış bir kişi daha sonra HIV enfeksiyonu geliştiğinde tüberküloz hastası olma olasılığı her yıl %5-10'dur (8).

Tablo 2. Enfekte kişilerde hastalık gelişimini artıran nedenler (12)

-Enfeksiyonun yeni gelişmiş olması -Diyabet -Silikozis -Uzun süre kortikosteroid kullanımı -Bağımsızlığı baskılayan tedaviler -Akciğer filminde apeksde infiltrasyon -Yetersiz tedavi almış kişide tüberküloz sekel lezyonu -Enfekte olan kişinin 0-5 yaşında yada çok ileri yaşda olması -Sigara tiryakiliği -Kronik malabsorbsiyon sendromları -Transplantasyon	-Vücut ağırlığının ideal vücut ağırlığına göre %5 'den düşük olması -HIV enfeksiyonu -Uyuşturucu kullanımı -Başboyun kanserleri -Lösemi -Lenfoma -Diğer retiküloendotelyal sistem kanserleri -Kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz -İntestinal rezeksiyon("jejunoileal bypass") -Gastrektomi
---	--

TÜBERKÜLOZDA PATOGENEZ

Normal bireylerde tüberküloz enfeksiyonu gelişmesi dört evrede meydana gelir.

Evre 1 : Başlangıç

Hasta tarafından çıkarılan basil içeren damlacıkların, sağlam kişi tarafından inhale edilip alveollere ulaşmasıyla patogenetik süreç başlar. Alveollere ulaşan basiller alveoler makrofajlar yada kan kaynaklı monositler tarafından nonspesifik olarak fagosite edilirler.

Alveoler makrofajlar belirli durumlarda enfeksiyon olarak adlandırılan mikrop çoğalmasına ve inflamasyona izin vermeksizin preimmün yada doğuştan özellikleri ile basili

içine alıp parçalayabilir (25). Basillerin eliminasyonu makrofajların bakterisidal gücüne ve basilin genetik ve fenotipik virulansına göre sağlanır. Hastalık gelişimine karşı direncin genetik kontrol altında olduğu savunulmaktadır. Aynı oranda tüberküloz basiline maruz kalan zencilerde beyazlara nazaran daha fazla tüberkülin konversiyonu saptanmıştır. Bundan dolayı zencilerde makrofajların basili yok etme yeteneğinin daha az olduğu sonucuna varılmıştır (26).

Evre 2 : Simbiyoz, Logaritmik çoğalma evresi

Makrofajlar tarafından yok edilemeyen basiller, makrofaj içinde çoğalırlar ve makrofajın parçalanmasına yol açarlar. Ortama saçılan basiller, hücre debrileri ve konakçı kaynaklı kemotaktik faktörler aracılığıyla kan kaynaklı monositler ve aktive olmamış makrofajlar bu bölgeye göç ederler. Bu yeni, olgunlaşmamış makrofajlar serbestleşen basilleri içine alırlar. Bu aşamada ne konakçının basile nede basilin konakçıya zarar vermediği simbiyotik bir ilişki başlar. Aktive olmamış makrofajların sitoplazmalarında bulunan fagositik vakuoller, basillerin logaritmik çoğalması için ideal bir hücre içi ortamdır. Simbiyotik yaşam boyunca basillerin makrofaj içinde logaritmik çoğalması ve olayın başladığı bölgeye makrofaj göçü devam eder. Basilin inhale edildiği yerde oluşan bu ilk odak hemen daima subplevral yerleşim gösterir, tektir ve orta-alt akciğer alanlarında bulunur. Basilin ilk yerleştiği odağa **primer odak** adı verilir. Çeşitli sitokinler ve kemokinler aracılığı ile dentritik hücreler, monositler, lenfositler ve nötrofiller olay bölgesinde toplanır. Bu evre 7-21. günler arasında gerçekleşir.

Evre 3 : Kazeöz odak oluşumu, İmmünolojik kontrol evresi

Basillerin logaritmik çoğalmaları durduğu zaman, yaklaşık 3 haftalık bir dönemin sonunda başlar. Basillerin çoğalmaları iki immünojik mekanizmayla durdurulur:

a) Makrofajlar interlökin 1 (IL-1) sentez edip salgırlar. IL-1 T lenfositlerin aktivasyonunda rol oynar. T lenfositler de tüberküloz basilinin antijeni ile karşılaştığından

itibaren interlökin 2 (IL-2) salgırlar. IL-2 ile spesifik CD4 Thelper1 (Th1) hücreleri daha fazla aktive olur ve çoğalırlar. CD4 Th1 alt grubu interferon gama (IF γ) salgılayarak makrofajları aktif hale getirir. Aktive olan makrofajların basilleri yok edebilme gücü artar. Böylece konakçıda basile karşı bir **hücreselel immünite** gelişmiş olur. Sonuç olarak spesifik antijen ile karşılaşan T lenfositler duyarlanır ve makrofaj fonksiyonlarını düzenlemek için çeşitli mediatörler salgırlar.

Primer enfeksiyonun iyileşmesini takiben aktive makrofajlar ortadan kaybolurlar. Ancak spesifik bakteriyel türler ile duyarlanmış T lenfositler aracılığıyla aktive makrofajları tekrar hızlıca oluşturabilirler. Bu hızlı anımsama yanıtı spesifik antijen için reseptör taşıyan dolaşımdaki uzun ömürlü Th1 lenfositlerin bulunmasına bağılıdır (8).

b) Bu süreçte gelişen ikinci immünolojik cevap olan **gecikmiş tip aşırı duyarlılık** ise inaktif makrofajların elimine edilmesini ve kazeöz nekroz odaklarının ortaya çıkışını sağlar. Tümör nekrosis factor α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 12 (IL-12)'nin etkisiyle granülom formasyonu ve tüberkül denilen spesifik bir lezyon gelişir. Aktive makrofajlar, epiteloid histiositler ve lenfositlerin oluşturduğu tüberkülün amacı basilleri sınırlamak, çoğalma ve yayılmalarını önlemektir. Tüberkülün ortasında gelişen kazeifikasyon nekrozunun oluşması organizmanın basili tanıdığını ve yapılan immünolojik mücadelenin başarılı olduğunu gösterir. Basiller kazeöz odaklar içinde yıllarca yaşayabilirler. Bu aşamada en önemli özellik gelişen bağışıklıkla kişinin tüberkülün deri testinin pozitif olmasıdır. Enfeksiyon bu dönem ile sınırlı kalırsa primer enfeksiyon evresi tamamlanmış olur.

Eyre 4 : Doku hasarlayıcı ve makrofaj aktive edici immün yanıt

Bu süreç daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış veya immünsüprese hastalar ile daha önce basille karşılaşmış immün sistemi sağlam olan hastalarda farklı seyretmektedir. Hücreselel immünite hasta için yararlı olurken, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık (doku hasarlayıcı

immün yanıt) basillerle birlikte etraf dokularında nekroza, kaviteleşmeye yol açan bir reaksiyon olarak ortaya çıkar.

4a : Duyarlı konak

Lezyonun çevresine dizilmiş olan aktive olmamış makrofajlar veya kısmen aktive olmuş makrofajlar kazeöz merkezden serbestlenen tüberküloz basilleri fagosite ederler. Bu makrofajlar da **doku hasarlayıcı immün yanıt** tarafından öldürülürler ve kazeöz merkez daha da genişler ve lokal akciğer dokusu yıkılır. Konakçı kendi dokularını yok ederek basil çoğalmasını durdurmaya çalışır. Makrofajların bir kısmının aktive olmasıyla zayıf bir hücrel immünite bulunur. Doku yıkımı devam ederken basiller dolaşıma geçerler. Bu yayılımın gerçekleşmesiyle gelişen metastatik lezyonlar vücudun her tarafında gelişimini sürdürebilirler. İnfantlarda, immünsüprese ve AİDS'li hastalarda bu süreç gelişmektedir.

4b : Dirençli konak

Bu süreç immün sistemi sağlam olan kişilerde gözlenir. IF- γ ve uyarılmış T-lenfositlerinden serbestlenen lenfokinler aracılığıyla oluşturulan aktif makrofajlar kazeöz merkez civarında toplanır. **Hücrel immünite** yüksek derecede aktive olmuştur. Kazeumun köşelerinden kaçan basiller hızla fagosite edilmektedirler. Böylece kazeöz odak küçük olarak kalır. Eğer kazeöz nekroz solid olarak kalır ve likefiye olmazsa hücrel immünite patolojik süreci bu aşamada durdurmuş olur.

Evre 5 : Likefaksiyon ve kavite oluşumu

Hücrel immünite sağlam olsa bile bazen hastalık progresyon gösterebilir ve kazeöz odak likefiye olur. Likefiye olan materyal tüberküloz basili için oldukça iyi bir ortamdır ve çok yüksek hızlarda çoğalmaya başlarlar. Lezyondaki erimenin nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte ortamdaki makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin protein, lipid ve nükleik asitleri hidrolize etmesi ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu suçlanmaktadır. Bu aşamada konakçı tüberkülin benzeri maddelere çok duyarlıdır ve ortamda çok sayıda basil

olması nedeniyle geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile yaygın doku hasarı meydana gelir. Yakında bulunan bronşta nekroz gelişir ve likefiye materyal bronş yolu ile dış ortama ve akciğerin diğer kısımlarına atılır. Böylece kavite meydana gelmiştir. Kavite oluşmuş olması hastalığın akciğere yayılmasında ve hastanın bulaşıcı olmasında önemlidir. Yine kavitede çok sayıda basil olması ilaçlara dirençli basillerin ortaya çıkmasında ve düzensiz tedaviler ile dirençli tüberküloz vakaları gelişmesinde önemlidir (16, 24, 27, 28).

TÜBERKÜLOZ İMMÜNOLOJİSİ

İnfeksiyonun immünopatogenezindeki temel sorunlar basilin hücre içi öldürme mekanizmalarına nasıl direndiği ve infeksiyonu yok edici ve sınırlayıcı bağışık yanıtla, doku harabiyeti yapan bağışık yanıt arasındaki dengenin nasıl belirlendiğidir.

Mikobakterilerin hücre içinde yaşayabilme mekanizmaları:

Makrofajların antimikrobiyal mekanizmaları tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte lizozomal enzimler, hidrojen peroksit, çeşitli peptid ve proteinler, laktik asit ve yağ asitleri mikobakterilerin öldürülmesinde rol alırlar. Aktive olmuş makrofajlarda toksik doymamış yağ asitlerinin, doymuş yağ asitlerine oranının arttığı gösterilmiştir. Mikobakteriler fagolizozom füzyonunu önlerler. Bu etki açıkça süfolipitler ve amonyak tarafından oluşturulmaktadır (29, 30). Mikobakteriler aynı zamanda oksijen ara ürünlerinin yapımını da önlemektedirler. Süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleriyle peroksidazı parçalarlar. Virulansı yüksek olan mikobakteriler peroksit yapımını daha az uyarırlar. Mikobakteriler intraselüler basilin temel aktivitesi için gerekli olan demiri kullanırlar. Mikobakterilerdeki "eksoşelin" adı verilen molekül demiri alarak çözünür hale getirirken "mikobaktin" ise demiri hücre içinde depolar.

Hücresel bağışıklık yanıt

Enfeksiyona verilen bağışık yanıt, antijenlerin antijen sunan hücre yüzeyinde HLA molekülleri ile birlikte T hücrelerine sunulması sonucu tanınmasını içerir. Aktive olan T hücreler diğer hücreleri aktive yada suprese ederek bağışık yanıtı düzenlerler. En önemli korunma mekanizması, uyarılan yardımcı T hücrelerin makrofajları aktive ederek hücre içi mikobakterileri öldürme etkinliğini artırmasıdır. Sitotoksik T hücreleri içlerinde basil taşıyan zayıf bakterisidal kapasiteli makrofajları öldürür, bu da intraselüler basillerin doğrudan doğruya harab olmasına neden olur. Açığa çıkan basiller, aktive olmuş ve öldürme kapasiteleri fazla makrofajlar tarafından yutulur ve öldürülür. Hedef hücrelerin aşırı öldürülmesi doku harabiyetine, hücre içi bakterilerin açığa çıkması bakterilerin hematojen ve lenfojen yolla yayılımına yol açar. Yardımcı T hücrelerden salınan lenfokinler immünoregülatör ve immünopatolojik etkilerle klinik belirtilere yol açarlar. Antijen dozunun yüksekliği Thelper2 (Th2) sitokin yapımını artırırken, düşük doz antijen Th1 sitokinlerini uyarır. IL-2 diğer T hücrelerini uyarırken IF- γ makrofajları uyarır. Uyarılmış makrofajların salgılamış olduğu birçok aktif molekül (reaktif oksijen metabolitleri, proteazlar, monokinler gibi) çevre dokularda harabiyete yol açabilir.

Son çalışmalarda T4 ve T8 hücrelerinden başka bir lenfosit alt grubunda enfeksiyonda rol aldığı gösterildi. Bu lenfositler gamma-delta reseptörleri taşırlar. Primer immün yanıtta rol aldıkları öne sürülür, bunu destekleyen bulgu IF- γ , TNF- α , granüosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interlökin 3 (IL-3) yapmalarıdır. Temel görevleri anormal hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır (3,31). Gamma/delta T hücrelerinin basil içeren aktive olmamış makrofajlar üzerindeki sitotoksik etkisi hastalığın simbiyoz evresinin sınırlandırılmasında ve daha sonraki evrelerde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Antijen eğilimli hedef hücreleri lizise uğratabilir ve mikobakteriyal kökenli antijenlerin yanı sıra konak kökenli antijenlerle de reaksiyona girerler (32).

Isı şok proteinleri: Hücre içi akut faz proteinleri olup antioksidan aktiviteye sahiptirler. Protein denatürasyonunu engellerler ve protein örülme ve çözülmesinde rol alırlar. Tüberküloz basiliyle aktive olmuş makrofajlar tarafından ve konak hücreleri tüberküloz basili tarafından strese sokulduğunda üretilir (33, 34).

TNF- α : Primer olarak monositler ve makrofajlar tarafından yapılır. Serbestleştirilmesi tipik olarak, infeksiyon etkenleri yada IL-1, GM-CSF, trombosit aktive edici faktör yada interferonlar gibi eriyebilen maddeler tarafından uyarılır. Birçok hücre sistemine etki eder ancak hücre sel immün sistemde primer hedefleri T lenfositlerdir. Tüberküloz basilinin hücre duvar yapısında bulunan lipoarabinomannan TNF- α yapımına neden olmaktadır (31). Uyarılmış makrofajlarda hidrosilaz enzimi de aktive olur. Böylece dolaşımdaki inaktif vitamin D aktif hale çevrilir. Aktif vitamin D ve interferon canlı mikobakteriler varlığında TNF salgılanmasını sağlar. Çeşitli reseptörleri aktive eden TNF ve ilişkili ligandları, hücre sel çoğalmayı yada apoptotik ölümü başlatabilir. TNF ve lenfotoksin alpha iki reseptöre bağlanırlar. 55 kilodalton olan reseptörün aktivasyonu apoptozis ve tümör nekrozisine neden olurken, 75 kilodalton olan reseptörün aktivasyonu T hücre çoğalmasını uyarır. Her ikisi de ateşe yol açabilir (31). TNF ateş dışında kilo kaybı ve lezyonlardaki nekroz ve yumuşamadan sorumlu tutulmaktadır. TNF'ün dokuları harab edici etkisi direk toksisitesinden çok yol açtığı dolaşım bozukluğu ve koagülasyon nekrozuna bağlıdır. TNF salgısı genellikle IL-1 salgısı ile birlikte, etkileri hemen hemen aynıdır ve birbirlerinin yapımını uyarırlar. IL-1'in infeksiyon sırasında görülen immüsupresyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın başlangıcında TNF- α yüksek, IF- γ düşük düzeyde iken tedavi ile bu tablo tersine döner.

IF- γ (TİP 2 İNTERFERON): Primer olarak CD4 (+) T lenfositler tarafından yapılırken, natural killer (NK) hücreler, CD8(+) hücreler ve daha az olarak B lenfositler tarafından yapılabilmektedir (31). 166 aminoasitten oluşan polipeptit yapısındadır. Yirmibin

ve yirmibeşbin kilodalton ağırlığında iki formu vardır. Tip 1 interferonlardan, $pH < 2$ veya $pH > 10$ olduğunda veya $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ de bir saat bekletildiğinde labil olmasıyla ayrılır (35, 36). IL-2 ve IL-12, IF- γ 'nın serbestleşmesinde etkili sitokinlerdir. IL-2'nin olduğu ortamda tüm NK klonlarının IF- γ ürettiği ancak IL-2'nin olmadığı ortamda IF- γ yapımının gözlenmediği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışma sonucuna göre, IL-2'nin NK hücrelerinin proliferasyonunu ve IF- γ üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (37).

1) Makrofajlar üzerine etkisi: IF- γ temel bir makrofaj aktive edici faktördür. Tüberkülostatik makrofaj kapasitesini aktive etme yeteneği $1,25\text{ (OH)}_2$ kolekalsiferol yapımını sağlayarak gerçekleşmektedir. Aynı zamanda makrofaj üzerindeki sınıf II MHC antijen kompleksinin oluşumunu ve devamlılığını da sağlamaktadır. Böylece makrofajların antijen sunumuyla T lenfosit fonksiyonları aktive olmaktadır (35).

2) Lenfositler üzerine etkisi: Miktarına, verilme zamanına ve alıcının genetik yapısına bağlı olarak hücrel ve humoral immüneyi baskılar yada güçlendirirler. Antijenik duyarlılaştırmadan önce veya beraber verilirse baskılayıcı etki yaparken, sonra verilirse hem hücrel hem de humoral immün yanıtları güçlendirir. Sodhi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sınırlı tüberkülozu olan hastaların periferik kan monositlerinde çok yüksek IF- γ varken yaygın hastalığı olanlarda düşük düzeyde saptandı. Bu sonucun nedensel bir bağlantısı olup olmadığı tümüyle açıklanamadı. IF- γ reseptör eksikliği olan ve tüberküloz dışı mikobakteri ile enfekte olan yaygın hastalığa sahip vaka sunumları da bildirilmiştir (31).

3) NK hücresi üzerine etkisi: NK hücrelerinin aktivasyonu ve artmış sitotoksik fonksiyonunda rol oynamaktadır.

İTERLÖKİN-12: Esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından yapılırken, salınması bu hücrelerin mikroorganizmayla karşılaşmasıyla artar. Farklılaşmamış T hücrelerinden CD4 Th1 hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını artırır. Th1 CD4 hücrelerden IF- γ ve TNF- α , NK hücrelerden IF- γ yapımını uyarır. T helper hücrelerinin

prolifere olmasını uyararak IL-2 yapımını artırır (31). Fare modeliyle yapılan bir çalışmada M. Avium kompleksiyle yaygın enfeksiyona genetik duyarlılığın IL-12 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İTERLÖKİN-1: Makrofaj, dentritik hücreler, endotelial hücreler ve B lenfositler tarafından salınır . T ve B lenfosit çoğalmasını, IL-2 reseptör ekspresyonunu artırır, NK hücrelerini aktiveleştirir, endojen bir pirojen olarak rol alır (38,39).

İTERLÖKİN-2: Daha çok CD4 T lenfositlerden salınmaktadır. T lenfositlerin çoğalma ve farklılaşmasını uyarır. NK hücrelerin sitolitik aktivitesini artırır, B lenfositlerin çoğalmasını ve immünglobülin(Ig) yapmasını uyarır. Bazı oligodentrositler, langerhans hücreleri, hematopoetik hücreler, makrofajlar ve monositler IL-2 reseptörü taşırlar ve IL-2 ile proliferasyon ve değişiklik gösterebilirler. IL-2 sitolitik T hücrelerinin oluşmasında da rol oynar (31,38).

İTERLÖKİN-4: Th2 hücreleri tarafından yapılır. CD4 T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasına neden olur ve Th1 farklılaşmasını baskılar. B lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. B lenfositlerden IgE yapımını artırır (31).

İTERLÖKİN-6: Makrofajlarca yapılır. CD4 hücreleri aktive eder.

İTERLÖKİN-8: Nötrofiller, T lenfosit alt grupları ve bazofiller için kemotaktik faktördür. Monositlerin endotel hücrelere tutunmasını artırır, nötrofilleri aktiveleştirerek lizozomal enzimlerin salınmalarına neden olurlar (31).

İTERLÖKİN-10: Makrofajlarca yapılır. Makrofajların fonksiyonel aktivitelerini baskılar, makrofaj ve monositlerin proinflamatuvar sitokin yapmalarını inhibe eder. IL-4 ve CD4 fonksiyonlarını azaltır ve B hücre fonksiyonlarını uyarmak için TGF- β ile çalışır (31).

TÜBERKÜLOZDA KLİNİK BULGULAR

Akciğer tüberkülozunda ki semptomları sistemik ve lokal olarak ikiye ayırabiliriz.

Lokal semptomlar: Öksürük, balgam çıkarma, dispne, hemoptizi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı ve yan ağrısı saptanabilir. Larinks tutulumunda ses kısıklığı gözlenir.

Sistemik semptomlar: Ateş, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, hematolojik, metabolik bozukluklar nadirde olsa menstrasyon düzensizlikleri gözlenir. Genellikle lökositoz (bazı olgularda lökopeni bildirilmiş) ve anemi gözlenir. Hastalık yaygınsa pansitopeni görülebilir. Hiponatremi %11 oranında saptanırken uygunsuz ADH salınımına bağlıdır ve kötü prognozu gösterir (40).

TÜBERKÜLOZ VE KAŞEKSI

Son yıllarda özellikle kronik hastalıklarda iştah azalmasının ve tartı kaybının nedenleri araştırma konusu olmuştur. Bu kronik hastalıklardan biri de tüberkülozdur.

Kronik hastalıkların seyri esnasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır. Aynı zamanda bu hastalarda anoreksinin diğer nedenleri arasında viral ya da bakteriyel ürünlerin tetiklediği proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yer almaktadır. Artan sitokin salınımı yağ dokusundan leptin salınımını artırmaktadır. Hem mikrobik ürünler hem de bu mikrobik ürünler nedeniyle salınımı artan sitokinler ve leptin iştah azalmasına, bunun sonucu olarakta tartı kaybına neden olmaktadır. Burada leptinin esas faktör değilde diğer faktörlere yardımcı bir faktör olduğu düşünülmektedir (41).

Tüberkülozda kaşeksinin nedenine yönelik çalışmalarda ise son yıllarda özellikle TNF- α 1, IL-6 ve leptin gibi maddelerin salınımı sorumlu tutulmaktadır. Tüberkülozda da malnütrisyon ve kilo kaybının muhtemelen bu maddelerin salınımı ile oluştuğuna inanılmaktadır (42,43). Bu nedenler arasında yer alan ve iştah azaltıcı olan leptinin ise tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki seyri bilinmediğinden tüberküloz kaşeksisindeki rolü ise hala net olarak bilinmemektedir.

Kronik hastalıklarda iştah azalması ve tartı kaybının nedenleri hala belirsizliğini korumaktadır. Etyoloji açısından ise net bir sonuca varılamamıştır. Bu yüzden bu konu ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu dşnlmektedir.

LEPTİN VE RESEPTÖRLERİ

Leptin ilk kez 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obez farelerden klonlanarak elde edilmiştir (44). Leptin 16 kDa ağırlığında olup, başlıca beyaz yağ hücrelerinde, adipoz spesifik ob geni tarafından sentezlenerek sekrete edilen bir polipeptid hormondur. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur. Bu durum bayanlardaki vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ve testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesiyle açıklanabilir. Ayrıca gebelikte artış gösterir (45,46).

Leptin hipotalamusta bulunan spesifik reseptörler üzerinden vücut enerji dengesini etkilemektedir. Leptinin ekspresyonu ve dolaşımdaki miktarı yağ dokusu miktarına paralel olarak artmaktadır(2). Bu hormon başlıca yağ dokusunda, daha az bir oranda ise plesantada, gastrik mukoza epitelinde, meme epitelyum hücrelerinde, miyositlerde, farelerde karaciğerin yıldız hücrelerinde de sentezlenmektedir (47).

Leptin dolaşımda total ve serbest olarak bulunur. Yarı mr yirmibeş dakika olup obezlerde yarı ömrü değişmez. Dirinal bir ritimde salgılanır. Sabah en düşüktür, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01-04 arasında pik yapar. Bu durum muhtemelen gün içerisindeki kümülatif hiperinsülinemi ile açıklanmaktadır (48).

Dolaşımdaki leptin düzeyini belirleyen en önemli faktör adipoz doku miktarıdır. Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma seviyesi ile yakın ilişkilidir. Leptin aktif transport sistemi ile kan beyin bariyerini geçerek leptomeninks, koroid pleksus ve hipotalamustaki spesifik reseptörleri ile etkisini göstermektedir. Koroid pleksus leptinin santral sinir sistemine (SSS) taşınmasında anahtar rol oynar. Koroid pleksus yüksek

konsantrasyonlarda tamamen satüre olur böylece hız sınırlayıcı basamak olarak SSS'de leptin konsantrasyonunun yükselmesini engeller. Böylece leptine dirençli obesitede SSS'de leptin artışını durdurur. Leptin reseptörleri (Ob-R) 'Class I' sitokin reseptör ailesindedir. Ob-R geni 1p32 loküsünde haritalanmıştır. Ob-R'lerinden Ob-Rb başlıca hipotalamusda bulunur ve leptin asıl etkisini bu reseptör aracılığıyla gösterir. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd ve Ob-Re daha küçük moleküler yapıya sahip olup leptinin transportunda görev almaktadırlar (46,49,50).

Adipoz dokuda sentezlenen leptin hipotalamusu negatif feedback ile etkileyerek iştah azaltıcı ve enerji kullanımını artırıcı etki gösterir (46). İntraserebroventriküler leptin injeksiyonunun periferik leptin verilmesinden daha güçlü bir etki ile iştahı ve yağlanmayı azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2). Reseptörlerinin yaygın dağılımı nedeniyle diğer dokuları da etkileyebilir (51).

Leptinin hipotalamusda gıda alınımını azaltan ve termogenezi artıran etkisini, nöropeptid Y nöronlarının inhibisyonu ile sağlamaktadır. Nöropeptid iştah açıcı etki gösterir. Aynı zamanda iştah azaltıcı etkisi olan glukagon benzeri peptid 1(GLP1) sentezini artırır. Ancak nöropeptid Y geninden yoksun farelerin leptinin anoreksijenik etkisine duyarlı olmaları ise leptinin nöropeptid Y'den bağımsız mekanizmalarla da etkili olduğu sonucunu doğurmuştur (2). Hipotalamusdaki leptin reseptörlerinin aktivasyonu ile yağ dokusunu innerve eden sinir uçlarında norepinefrin (NE) salınımı artar. NE'de yağ hücrelerinde β -adrenerjik reseptörlere bağlanarak yağ asidi metabolizmasını artırır ve ısı şeklinde enerji açığa çıkmasını sağlar (52). Leptin tirotropin salıverici hormon nöronlarını direkt yada indirekt yolla etkilerken, gonodotropin salıverici hormon nöronlarını muhtemelen indirekt yolla uyarmaktadır. Bunun sebebi de aşırı yağlanmayı önlemek ve bazal metabolizmayı artırarak yağ yıkımını hızlandırmaktır (46). İnsülin ve glukokortikoidler leptin sentez ve sekresyonunu artırırken, leptin pankreastan insülin salınımını inhibe etmektedir (2, 53).

Leptin sekresyonu üzerine etkili fizyolojik faktörler:

Artıranlar

Obezite

Bayan cinsiyet

İnsülin

Sitokinler(IL-1 α , TNF- α)

Kortikosteroidler

Püberte

Gıda alımı

Endotoksinler

Azaltanlar

Açlık

Egzersiz

Menopoz

Androjenler

Tip-1 Diabetes Mellitus

Soğuğu maruz kalma

Leptin sekresyonunun etkilendiği fizyolojik durumlar arasında yer alan obesitede, son yıllarda leptin rezistansından söz edilmektedir. Bu yüzden obez kişilerin %90-95'inde hiperleptinemi olduğu bilinmektedir. Obesite ile leptin arasındaki bu ilişki leptin rezistansının önemini daha da artırmış ve bu konunun araştırılmasına neden olmuştur.

Leptin rezistansı nedenleri ise;

1- Bağlayıcı protein anormalliği, inhibitörler, SSS'de transport defekti

2-Hedef hücre sinyal inhibisyonu, postreseptör defektler olabilir (46).

Leptin rezistansının hipotalamus ve pankreasın β hücrelerindeki reseptör duyarsızlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (53). Leptin, reseptör duyarsızlığında yağlanmayı engelleyememektedir ve trigliserit artışı sonrasında insülin rezistansına yol açmaktadır (kas ve yağ dokusunun insüline cevabı azalır).

Leptinin biyolojik aktiviteleri iştah ve besin alımı üzerine sınırlı değildir. Sempatik sistem aktivasyonu (54), cinsel gelişim üzerine etkisi, böbreklerde natriürez ve diüzezi artırması, karaciğerde insülinin fonksiyonunu engellemesi, pankreasdan insülin sekresyonunu

inhibe etmesi, kemik gelişimi ve damarlarda anjiogenezi uyarması, kemik iliğinde hematopoez üzerine olumlu etkisi ve eritropoetin ile sinerjistik etki göstermesi ve immün sistemin düzenlenmesinde rol aldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (55,56).

LEPTİN VE İNFLAMASYON

Leptin hormonu ve leptin reseptörlerinin yapısı sitokinlere benzemektedir. Leptinin yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörleride IL-6 reseptörleri ile benzerlik göstermektedir (57).

Leptin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynamaktadır. İnfeksiyon durumunda leptin düzeyinin artması konağın enfeksiyona verdiği yanıtta leptinin de önemli bir faktör olduğunu düşündürmüştür(41).

Sepsiste proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, TNF- α , IL-1 β 'in aşırı üretimi söz konusudur. Bu sitokinlerin miktarı ve salgılanma hızları da septik şokun gelişimi ve mortalite ile korelasyon gösterir. Bununla birlikte sitokinlerin endojen inhibitörleri olan TNF- α reseptör-I(sTNF-RI) ve IL-1 reseptör antogonisti (IL-1ra) ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un üretimi artmıştır. Deneysel çalışmalarda endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlerin verilmesi ile leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bornstein ve arkadaşlarının bir çalışmasında sepsisli hastalarda leptin ve IL-6 plazma konsantrasyonunun arttığı, yaşayan hastaların başlangıçtaki leptin düzeylerinin ölenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (58).

Leptin aynı zamanda lökosit sentezi üzerinde stimüle edici etki gösterir (56). Eritropoetinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini kuvvetlendirir. Makrofajları aktive eder, fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Leptin eksikliğinde sitokin yapımındaki bozukluğa bağlı olarak enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlık artar (41).

Açlık ve malnütrisyon immünyetede zayıflığa ve enfeksiyonlara bağı mortalitede artmaya neden olmaktadır. Anoreksinin enfeksiyonun seyri sırasında konağın akut faz yanıtı olduğı düşünölmektedir. Bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkaritler, peptidoglikanlar, mikrobiyal nükleik asitler akut faz reaksiyonunu ve anoreksiyayı tetiklemektedirler. Bakteri ve virüs ürünleri TNF- α , interlökin ve interferon grubundaki çeşitli proinflatuar sitokinlerin yapımını uyarır. Proinflatuar sitokinler de yağ dokusundan leptin salınımını artırır. Dolayısıyla TNF- α , IL-6 ve IL-1'in enfeksiyonlar esnasında gözlenen anorekside rol aldığı bilinirken leptin seviyesinde anorekside etkili olduğı düşünölmektedir (41).

İnfeksiyon hastalıklarındaki kilo kaybının şiddeti arttıkça enfeksiyonun şiddeti artar hatta ölümcül olmasına neden olabilir. Çünkü malnütrisyon immün yetmezliğe neden olur. Açlıkta özellikle T lenfosit yanıtları baskılanır. Leptin T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olup T helper lenfositleri Th1 fenotipine yönlendirir (41,52). Leptin hormonu veya leptin reseptör yokluğunda, açlık durumlarında olduğı gibi T lenfosit yanıtları baskılanır ve enfeksiyona direnç azalır(56). Açlık gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu üzerine inhibe edici etki gösterir. Bu inhibe edici etkinin dışarıdan leptin hormonu verilmesiyle geri çevirildiğı öne sürölmüştür.

Leptin düzeyi inflamatuvar stimuluslar sonucu diğere sitokinler gibi akut olarak yükselmektedir. Bu da leptinin inflamasyona akut faz yanıtının bir parçası olduğunu gösterir. Yine inflamasyon esnasında IL-1 β eksikliği olan farelerde leptin düzeyinde artmadığı saptanmış, bu da inflamasyonda leptin salınımının diğere sitokinlere benzer bir yolla regüle olduğunu düşöndürmüştür. Faggioni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açlık sırasındaki leptin düzeyi ve enfeksiyonlara bağı mortaliteye etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda leptin verilmesiyle TNF düzeyinin ve mortalitenin azaldığı görölmüştür. Ancak leptinin TNF üretimine direk etkisi kesin değildir. Açlık sırasında leptin verilmesinin TNF üretimini direk olarak etkilemesinden ziyade monosit, makrofaj ve lenfositler gibi sitokin üreten lökosit

substratlarının dolaşımdaki değişikliklerini önleyerek koruduğu sanılmaktadır. Çalışma sonunda açlığın lipopolisakkarite duyarlılığı artırdığı ve leptin verilmesi ile bu artışın inhibe edilebileceği gösterilmiştir. Bu bulgular sonucunda leptinin nütrisyonel durum ile immün yanıt arasında bir bağlantı sağladığı ortaya konulmuştur (59).

Sonuç olarak leptin bazı patolojik durumlarda ve deneysel modellerde proinflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise antiinflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonun farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanıyor olabilir(41).

Proinflamatuvar olarak leptinin kronik hastalıklara bağlı inflamasyonda artması beklenmektedir. Bunun yanında kronik hastalığa sekonder gelişen kaşekside yağ dokusunun azalmasıyla birlikte yağ dokusundan salınan leptinin azalması ise kaçınılmazdır. Kronik hastalıklarda bu yüzden serum leptin düzeylerinin her bir çalışmada farklı bulunmasının nedeni farklı inflamasyon modellerinde ve inflamasyonun farklı dönemlerinde bu hormonun tetkik edimesidir (41).

İNSÜLİN

Enerji metabolizmasının kontrolünde rol alan primer regülatör hormonlardan birisi de insülinidir. Esas etkisini kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerinde gösterir. Anabolizan bir hormon olan insülin, özellikle kaslarda ve yağ dokusunda hücre membranından glukozun hücre içine girişini sağlar ve kullanımını artırır. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile trigliseritlere dönüşür. Hücrelerde aminoasit uptake'ni ve protein sentezini de artırır. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipit seviyesini azaltarak fazla olan enerji substratlarının depolanmasını sağlar. Kan glukozu düştüğünde insülin sekresyonu bazal düzeye iner. Böylelikle glikojenoliz, glukoneogenesis gerçekleşir ve trigliseritler serbest yağ asitlerine, onlarda asetil CoA yolu ile glukozu ve ketoasitlere dönüşür (2).

Obezite yağ dokusunda trigliserit depolarının artmasıyla kas ve yağ dokusunun insüline cevabı azalır, insülin rezistansı gelişir (46). İnsülin rezistansında insülin reseptörlerinde azalma ve postreseptör düzeyinde saptanan bozuklukların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kilo alımı ile birlikte normal glukoz dengesini sağlamak ve direnci yenmek için insülin salınımı artmaktadır.

İnsülin leptin sentezini direk olarak uyarır, bunu mRNA düzeyindeki direk etkisi ile gösterir. Uzun süreli hiperinsülinemi leptin düzeyini yaklaşık olarak %40 olarak artırır. Bununda insülinin adipositler üzerine olan trofik etkisine bağlı olduğu düşünülür (55). Leptin ise doza bağlı olarak pankreas β hücrelerini etkileyerek insülin sekresyonunu inhibe eder. Obezlerde leptin, hepatositlerdeki insülin uyarımını azaltıcı etki göstererek insülin aktivitesini etkiler. Leptinin kültür hücrelerinde ve rat adacıklarında insülinin mRNA ekspresyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir.

Tüberküloz hastalığında ortaya çıkan malnütrisyon ve enfeksiyon nedeniyle kontrinsüliner hormon sistemi devreye girer. Stres faktörü olarak kanda epinefrin, glukagon, kortizol, ACTH gibi hormonlar artar. Bunun sonucu olarak glukoneogenezde artış gözlenirken insülin duyarlılığında da azalma meydana gelir. Bu şekilde organizmada insüline karşı direnç oluştururlar ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluk meydana gelir (60,61).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Haziran 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi.

Çalışma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. klinikte yeni vaka akciğer tüberkülozu tanısı konularak yatırılan 22 erkek olgu ve kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan 23 erkek olgu çalışmaya alındı.

Çalışma ve kontrol grubunda endokrin hastalığı veya obezitesi olan, ailesinde diyabet ve obesite öyküsü olan, sürekli ilaç tedavisi alan, hepatik, renal, pankreatik, gastrointestinal, akut kardiovasküler ve serebrovasküler hastalık hikayesi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm çalışma grubundaki olgulara standart olarak isoniazid, rifampisin, ethambutol ve morfozinamid tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında balgamdan direkt yayma ile asidorezistan basil negatif olarak bulundu ve balgam kültürlerinde üreme olmadı.

Çalışma grubundaki olgular tedavi öncesi GRUP I, tedavi sonrası GRUP II ve kontrol grubu ise GRUP III olarak tanımlandı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olguların çalışma

başlangıcındaki vücut kitle indeksleri ölçüldü. Tüm olgulardan AKŞ, serum lipid profili, CRP, insülin ve leptin için uygun tüplere kan örnekleri alındı.

Tüm olguların en az 6 aylık olmak üzere klinik ve laboratuvar izlemleri değerlendirildi. Çalışma grubundaki olguların bu süre içerisinde ilaçları kullanıp kullanmamaları ve tartı alıp almamaları takip edilerek ilaç dozları yeniden ayarlandı. İzlem süresi sonunda olgular tekrar değerlendirildi.

En az 6 aylık takip sonrası tüm olgulardan çalışma bitiminde sabah 12 saat açlık sonrası açlık kan şekeri, serum lipid profili, CRP, insülin ve leptin için uygun tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri uygun koşullarda hemen santrifüje edilip serum örnekleri ayrılarak -20 C° de saklandı.

Tedavi sonrası hastaların akciğer radyografileri tedavi öncesindeki filmleriyle karşılaştırıldı. Radyolojik olarak tam düzleme gözlenenler tam regrese olanlar, sekel lezyonla iyileşenler ise kısmi regresyon gösteren grup olarak sınıflandırıldı.

VKI ölçümü: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların VKI'leri ağırlık (kg) / boy² (m²) formülü kullanılarak elde edildi.

Kan şekeri ölçümü: Bu tetkik Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Serum örneklerinde kan şekeri Beckman Coulter marka SYNCHRON LX20 model, 1745 No'lu otoanalizörde Glucose Reagent (Beckman Coulter marka) kitlerle Glukoz-oksidad metodu kullanılarak çalışıldı. Kan şekeri normal değerleri 60-120 mg/dl arasında kabul edildi.

Serum trigliserid çalışma yöntemi: Bu tetkik Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Beckman Coulter marka SYNCHRON LX20 model, 1745 No'lu otoanalizörde Beckman Coulter marka Triglycerides GPO Reagent adlı kitlerle spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Serum TG normal değerleri 30–200 mg/dl olarak kabul edildi.

Total kolesterol çalışma yöntemi: Bu tetkik Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Beckman Coulter marka SYNCHRON LX20 model, 1745 No'lu otoanalizörde Beckman Coulter marka Cholesterol Reagent adlı kitlerle spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Serum total kolesterol (TK) normal değerleri 50-220 mg/dl olarak kabul edildi.

HDL-Kolesterol (HDL-K) çalışma yöntemi: Bu tetkik Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Beckman Coulter marka SYNCHRON LX20 model, 1745 No'lu otoanalizörde Sentinel marka Cholesterol HDL-K Liquid adlı kitlerle spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Serum HDL-K normal değerleri 35-100 mg/dl olarak kabul edildi.

VLDL-Kolesterol (VLDL-K) ve LDL-Kolesterol (LDL-K) miktar tayini: VLDL-K ve LDL-K miktar tayinleri için aşağıda belirtilen formüller (Friedewald formülleri) kullanılarak hesaplama yapılmıştır (66).

$$\text{VLDL-K miktarı} = \text{Serum trigliseri (TG) düzeyi} / 5$$

$$\text{LDL-K miktarı} = \text{TK miktarı} - (\text{VLDL-K miktarı} + \text{HDL-K miktarı})$$

VLDL-K için normal değerler 6-40 mg/dl olarak kabul edildi .

LDL-K için normal değerler 80-180 mg/dl olarak kabul edildi.

CRP çalışma yöntemi: Bu tetkik Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. C-Reactive Protein Reagent kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntemle Beckman Coulter marka SYNCHRON LX20 model, 1745 No'lu otoanalizörde çalışıldı. CRP normal değerleri 0-8.0 mg/L olarak kabul edildi.

Serum İnsülin Çalışma Yöntemi: İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü İmmünoloji ana bilim dalı laboratuvarında yapıldı. INS-EASIA (Biosource Europe S.A) kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Serum/ plazma örnekleri -20 C°'de

saklandı, test öncesi tüm malzemeler oda sıcaklığına getirildi. Kalibratör, kontrol ve örneklerden 50 µl kuyucuklara eklendi. Tüm kuyucuklara 50 µl anti-INS-HRP konjugatı eklendi. 30 dakika oda sıcaklığında 700 rpm±100 rpm sallayıcıda inkübe edildi. Tüm kuyucuklar 3 kez 0.4 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tampon sıvısına 0.2 ml TMB kromojeni eklenerek taze hazırlanan solüsyondan 200 µl kuyucuklara eklenerek 15 dakika inkübe edildi. Plak 15 dakika oda sıcaklığında 700 rpm±100 rpm sallayıcıda inkübe edildi. 50 µl stop solüsyon eklendi. ELISA okuyucuda 450 nm ve 630 referans filtresinde 1 saat içinde okundu. İnsülin normal değerleri 6-27 µIU/ml olarak kabul edildi.

Serum Leptin çalışma yöntemi: İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü İmmünoloji ABD Laboratuvarında yapıldı. Leptin serum-EASIA (Biosource Europe S.A) kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Serum/ plazma örnekleri -20 C°de saklandı, test öncesi tüm malzemeler oda sıcaklığına getirildi. Kalibratör, kontrol ve örneklerden 50 µl kuyucuklara eklendi. Tüm kuyucuklara 100 µl anti-leptin konjugatı eklendi. Tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon tamponu eklendi. 2 saat oda sıcaklığında 700 rpm±100 rpm sallayıcıda inkübe edildi. Tüm kuyucuklar 4 kez 0.4 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkamayı takiben 15 dakika içinde 100 µl kromojenik solüsyondan kuyucuklara eklenerek inkübe edildi. Plak 30 dakika oda sıcaklığında 700 rpm±100 rpm sallayıcıda inkübe edildi. 200 µl stop solüsyon eklendi. ELISA okuyucuda 450 nm ve 630 referans filtresinde 3 saat içinde okundu. Serum leptin normal değerleri < 56.3 ng/dl olarak kabul edildi.

Serum leptin ve insülin çalışmasında elisa okuyucu olarak ELX 800 Bio-tek cihazı kullanılırken plak yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX 50 kullanıldı.

İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde iki grup karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T Testi, bağımlı gruplarda T Testi ve normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare Testi kullanıldı. Ki-kare testi ile korelasyon analizi yapıldı. İstatiksel değerlendirmede $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı.

Çalışma ve kontrol grupları VKİ, AKŞ, serum lipid profili, CRP, insülin ve leptin düzeylerinden oluşan biyokimyasal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR

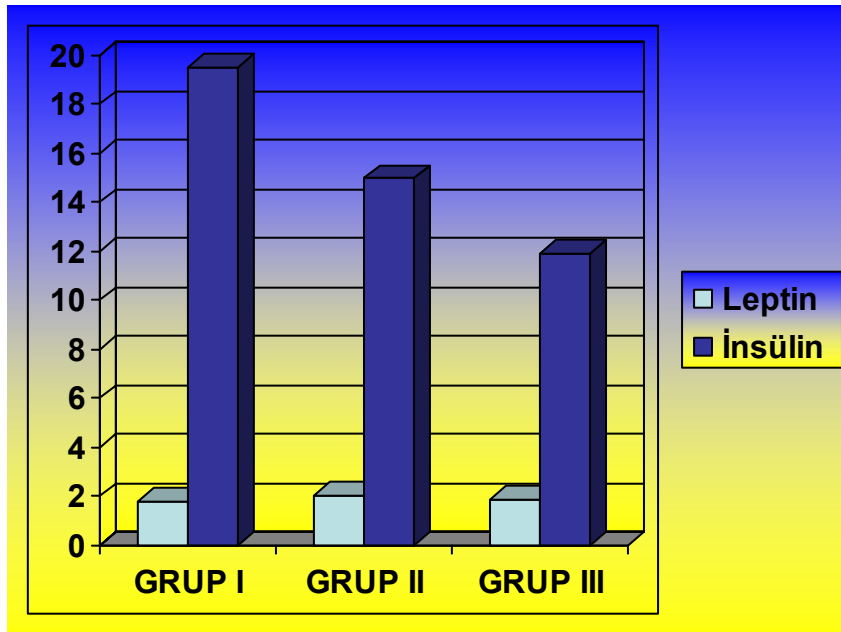
Bu çalışma Haziran 2004-Haziran 2005 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya 22 aktif tüberküloz olgusu ve 23 kontrol olgusu olmak üzere toplam 45 olgu alındı.

Olguların tamamı erkek cinsiyette olup çalışma grubunun yaş ortalaması 30.27 ± 9.36 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması ise 28.52 ± 6.45 yıl idi.

Tüm gruplarda leptin ile insülin ortalamaları karşılaştırıldığında, GRUP II ve GRUP III'ün leptin değerleri GRUP I'e göre hafif yüksekti, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Şekil 1).

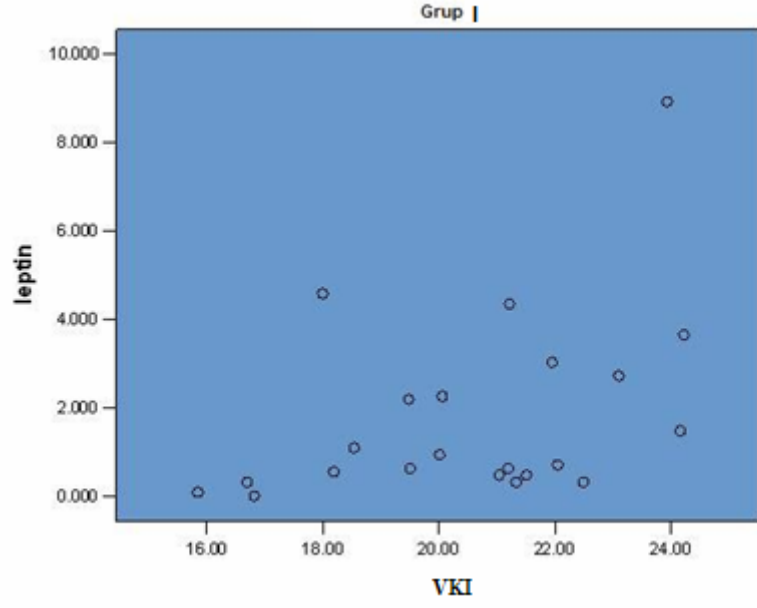
İnsülin değerlerinde ise GRUP I'e göre GRUP II ve GRUP III'de belirgin azalma mevcuttu (Şekil 1). Fakat her üç grubun insülin değerleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Şekil 1. GRUP I, GRUP II VE GRUP III'ün Leptin ve İnsülin değerleri açısından karşılaştırılması

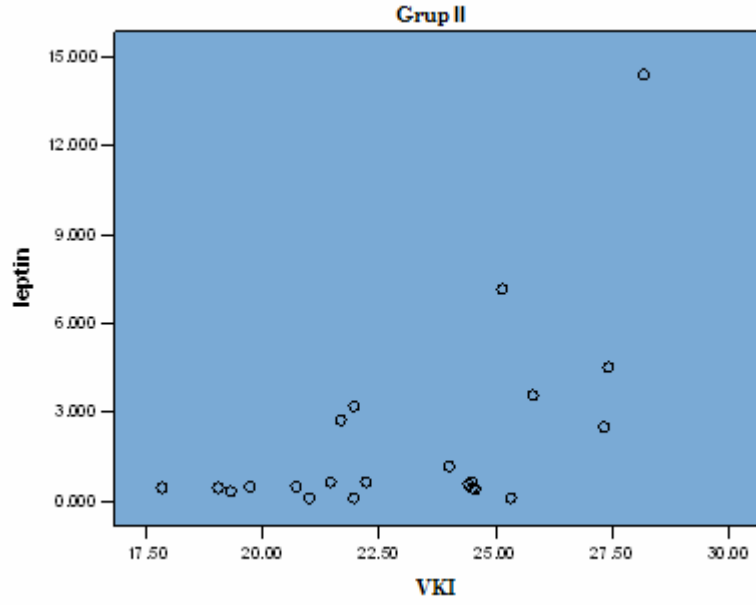


GRUP I, GRUP II ve GRUP III'de VKİ ve leptin arasında pozitif korelasyon mevcuttu. GRUP I'de Pearson korelasyon katsayısı: 0.415, GRUP II'de Pearson korelasyon katsayısı: 0.571, GRUP III'de Pearson korelasyon katsayısı: 0.501 idi. Her 3 grupta da bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Şekil 2-4).

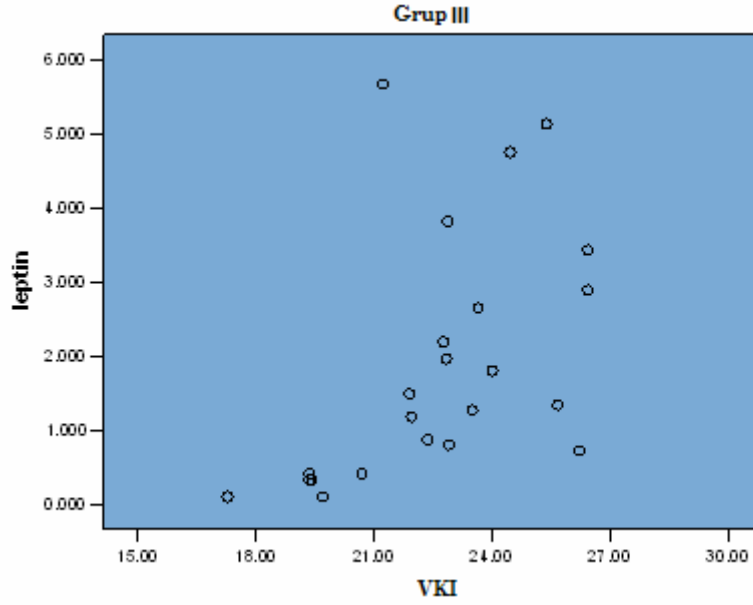
Şekil 2. GRUP I'de VKİ ile leptin arasındaki ilişki



Şekil 3. GRUP II'de VKİ ile leptin arasındaki ilişki



Şekil 4. GRUP III'de VKİ ile leptin arasındaki ilişki



Olguların VKİ dağılımı ise GRUP I'de 20.51 ± 2.43 , GRUP II'de 23.09 ± 2.89 , GRUP III'de 22.64 ± 2.53 idi. GRUP I ile GRUP II'nin ve GRUP I ile GRUP III'ün VKİ'leri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik mevcuttu. GRUP II ile GRUP III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu (Tablo 3,4,5).

Tablo 3. GRUP I ve GRUP II'nin VKİ'lerinin karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	P
VKİ	20.51 ± 2.43	23.09 ± 2.89	<0.001

Tablo 4. GRUP I ve GRUP III'ün VKİ'lerinin karşılaştırılması

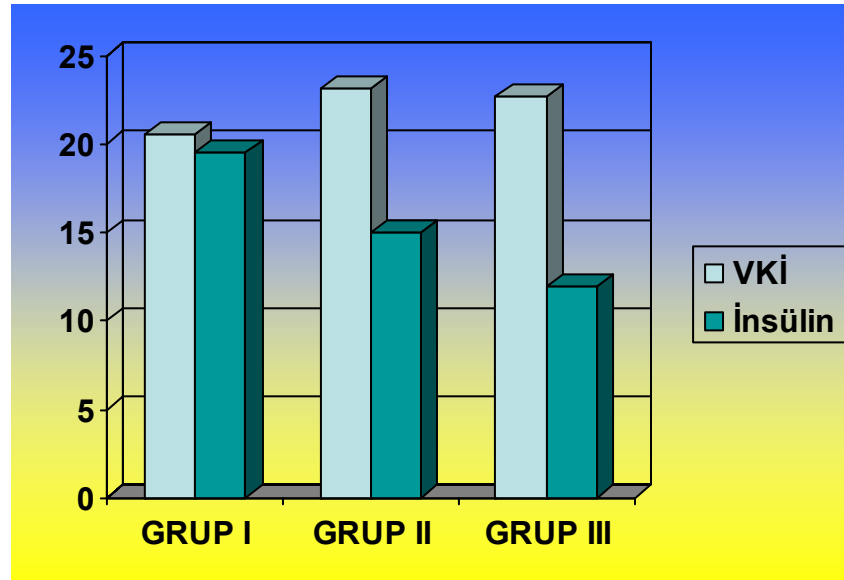
	GRUP I	GRUP III	P
VKİ	20.51±2.43	22.64±2.53	0.006

Tablo 5. GRUP II ve GRUP III'ün VKİ'lerinin karşılaştırılması

	GRUP II	GRUP III	P
VKİ	23.09±2.89	22.64±2.53	>0.05

Tüm gruplarda VKİ ile insülin ortalamaları değerlendirildiğinde, GRUP II ve GRUP III'de VKİ değerleri Grup I'e göre anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$). İnsülin değerleri ise GRUP I'e göre düşüktü fakat istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 5).

Şekil 5. Tüm gruplarda VKİ ile insülin ortalamalarının karşılaştırılması



GRUP I ve GRUP II'nin laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmasında CRP, TK, HDL-K, sedimantasyon (ESR) açısından istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Diğer laboratuvar değerleri açısından anlamlılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. GRUP I ve GRUP II'nin laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	GRUP I	GRUP II	P
AKŞ	91.18±11.35	91.22±12.86	>0.05
CRP	23.17±29.75	3.55±2.14	0.006
TG	75.68±30.08	78.86±25.37	>0.05
TK	152.23±28.09	172.72±34.71	0.010
LDL-K	97.09±22.44	103.68±35.19	>0.05
VLDL-K	15.13±6.01	15.77±5.07	>0.05
HDL-K	40.00±13.03	53.27±15.42	0.005
İNSÜLİN	19.51±20.66	14.97±7.50	>0.05
LEPTİN	1.81±2.11	2.05±3.29	>0.05
ESR	70.54±31.64	12.00±8.71	<0.001

GRUP I ve GRUP III'ün laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmasında CRP, TK, HDL-K, insülin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Diğer laboratuvar değerleri açısından anlamlılık saptanmadı (Tablo 7).

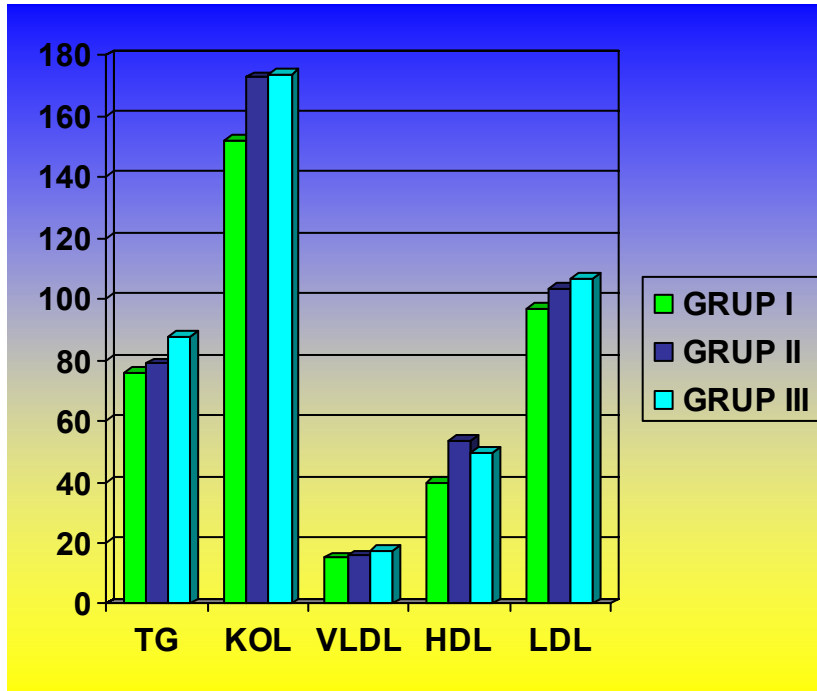
Tablo 7. GRUP I ve GRUP III'ün laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	GRUP I	GRUP III	P
AKŞ	91.18±11.35	88.95±11.10	>0.05
CRP	23.17±29.75	1.37±1.60	0.001
TG	75.68±30.08	87.47±46.70	>0.05
TK	152.23±28.09	173.73±29.68	0.017
LDL-K	97.09±22.44	106.67±25.20	>0.05
VLDL-K	15.13±6.01	17.49±9.34	>0.05
HDL-K	40.00±13.03	49.56±9.35	0.007
İNSÜLİN	19.51±20.66	11.93±5.03	<0.05
LEPTİN	1.81±2.11	1.89±1.66	>0.05

Tüm gruplar arasında TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamaları karşılaştırıldı. GRUP I ile GRUP II'nin TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamalarının karşılaştırılmasında GRUP II'de GRUP I'e göre artış vardı. Ancak bu iki grubun TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamalarından sadece TK ve HDL-K'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). GRUP I ile GRUP III arasındaki TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamalarının karşılaştırılmasında ise GRUP III'de GRUP I'e göre artış vardı. Ancak bu iki grubun TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamalarından sadece TK ve HDL-K'deki artışlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). GRUP II ile GRUP III arasındaki TG, TK, VLDL-K ve LDL-K ortalamalarının karşılaştırılmasında ise GRUP III'de GRUP II'ye göre artış vardı. Sadece HDL-K ortalamalarının karşılaştırılmasında ise GRUP

II'de GRUP III'e göre artış vardı. Ancak GRUP II ile GRUP III arasındaki TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). (Şekil 6).

Şekil 6. GRUP I, GRUP II ve GRUP III'ün TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamalarının karşılaştırılması



GRUP II ve GRUP III'ün laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmasında sadece CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Diğer laboratuvar değerleri açısından anlamlılık ise saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. GRUP II ve GRUP III'ün laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	GRUP II	GRUP III	P
AKŞ	91.22±12.86	88.95±11.10	>0.05
CRP	3.55±2.14	1.37±1.60	<0.001
TG	78.86±25.37	87.47±46.70	>0.05
TK	172.72±34.71	173.73±29.68	>0.05
LDL-K	103.68±35.19	106.67±25.20	>0.05
VLDL-K	15.77±5.07	17.49±9.34	>0.05
HDL-K	53.27±15.42	49.56±9.35	>0.05
İNSÜLİN	14.97±7.50	11.93±5.03	>0.05
LEPTİN	2.05±3.29	1.89±1.66	>0.05

Hasta grubunun %63.6'sında radyolojik olarak tam regresyon varken %36.4'ünde ise sekel lezyonla iyileŐme yani kısmi radyolojik regresyon mevcuttu. Radyolojik olarak tam regresyon olan grupta kısmi regresyon olan gruba göre tedavi öncesinde laboratuvar değerleri açısından sadece TG, VLDL-K ve ESR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. Diğer laboratuvar değerleri açısından anlamlılık ise saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Tam radyolojik regresyon olan ile kısmi radyolojik regresyon olan grupların tedavi öncesi laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

Tedavi öncesi değerleri	Tam regresyon olan grup (n:14)	Kısmi regresyon olan grup (n:8)	P
VKİ	20.60±2.77	20.35±1.86	>0.05
AKŞ	89.28±8.24	94.50±15.51	>0.05
CRP	23.24±30.13	23.05±31.13	>0.05
TG	84.57±34.22	60.12±10.24	0.024
TK	154.85±29.79	147.62±26.09	>0.05
LDL-K	98.94±26.17	93.85±14.85	>0.05
VLDL-K	16.91±6.84	12.02±2.04	0.024
HDL-K	39.00±12.59	41.75±14.47	>0.05
İNSÜLİN	17.56±18.28	22.92±25.27	>0.05
LEPTİN	2.21±2.49	1.11±1.00	>0.05
ESR	58.50±30.51	91.62±21.83	0.014

Radyolojik olarak tam regresyon olan grupta kısmi regresyon olan gruba göre tedavi sonrasındaki laboratuvar değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Tam radyolojik regresyon olan ile kısmi radyolojik regresyon olan grupların tedavi sonrası laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması

Tedavi sonrası değerleri	Tam regresyon olan grup (n:14)	Kısmi regresyon olan grup (n:8)	P
VKİ	23.33±3.10	22.66±2.61	>0.05
AKŞ	91.28±15.35	91.12±7.67	>0.05
CRP	3.43±1.96	3.75±2.55	>0.05
TG	84.71±25.38	68.62±23.36	>0.05
TK	181.00±37.07	158.25±26.19	>0.05
LDL-K	112.41±37.22	88.40±26.88	>0.05
VLDL-K	16.94±5.07	13.72±4.67	>0.05
HDL-K	51.64±16.20	56.12±14.53	>0.05
İNSÜLİN	14.73±7.81	15.41±7.42	>0.05
LEPTİN	2.69±3.94	0.92±1.11	>0.05

TARTIŞMA

Tüberküloz, bilinen en eski infeksiyon hastalıklarından biri olup günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. İnsanlık tarihinde önemli bir yeri olan tüberküloz hastalığının insidansının hala artıyor olması bu hastalığın klinik ve patolojik olarak daha da incelenmesine ve yeni araştırmaların yapılmasına neden olmaktadır.

Vücutta özellikle beyaz yağ hücrelerinden sekrete edilen leptin, etkisini hipotalamusta bulunan Ob-Rb reseptörleri üzerinden gösteren bir hormondur. Bu reseptörlerin uyarılması iştahın azalmasına ve enerji tüketiminin artışı ile birlikte kilo kaybına yol açmaktadır (2).

Özellikle uzun süreli ağırlık kontrolünde eğer vücuda enerji girişi ile çıkışı eşitse vücuttaki leptin düzeyleri total vücut yağ kitlesinin iyi bir göstergesidir. Vücut ağırlığında meydana gelen değişiklikler bu değişikliklerle uyumlu olmayan leptin değişikliklerine neden olmaktadır. Bu yüzden leptin seviyelerindeki değişiklikler kısacası asıl olarak enerji dengesizliğini yansıtan bir durumdur (62).

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi tüberküloz hastalığında da iştahsızlık ve kilo kaybı sık rastlanılan bir problemdir. Hatta hastalığın yaygın olduğu durumlarda protein enerji malnütrisyonu gözlenebilir. Özellikle son yıllarda kronik hastalıklarda morbidite ve mortalite de önemli rol oynayan iştahsızlık ve kaşeksi patogenezi birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu

konuda özellikle vücut ağırlığının regülasyonu ve inflamasyonda da rol oynayan leptin üzerinde durulmaktadır (1,2).

Leptin seviyeleri ile en iyi korelasyon gösteren indeksler arasında ise sırasıyla; total yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve VKİ yer alırken; leptin salınımı üzerinde etkinliği olan fizyolojik faktörler arasında ise insülin, CRP, IL-1 α , TNF- α , steroid yapılı hormonlar ve lipid profili yer almaktadır (3-6). Leptin düzeyleri ile korelasyonu olduğu düşünülen bu indeksler son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuş özellikle kronik hastalıklarda tartı kaybının bu indekslerle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Crevel ve arkadaşlarının (1), 60 pulmoner tüberkülozlu vakada yapmış olduğu çalışmada özellikle tüberkülozlu vakalarda kontrol grubuna göre leptin düzeyi daha düşük olduğu gözlenirken burada özellikle leptinin hücrel immünitede rol oynadığı bu yüzden, aktif tüberkülozlu olgularda görülen düşük leptin üretiminin hastalık ciddiyetinin artışına katkısı olabileceği ileri sürülmüştür.

Yine Çakır ve ark.'larının (63), 30 pulmoner tüberkülozlu hastada yaptığı diğer bir çalışmada ise vakalar tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası VKİ, serum leptin ve TNF- α düzeyleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Burada tedavi öncesinde kontrol grubuna göre VKİ belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bunun yanında tedavi öncesinde kontrol grubuna göre serum leptin ve TNF- α düzeyleri ise yüksek saptanmıştır. Hatta tedavi sonrası dönemde sadece leptin değerlerinde artış gözlenirken TNF- α değerlerinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Ancak tedavi sonrasındaki serum leptinindeki bu değişiklikler istatistiksel olarak ise anlamlı bulunmamıştır. Tedavi öncesi dönemde ise tüm hasta grubunda serum leptin ve TNF- α düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Yine tüberkülozlu vakalarda serum leptin ve VKİ arasında ise güçlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak ise leptin ve TNF- α 'nın pulmoner tüberkülozda tartı kaybından sorumlu olabileceği ancak antitüberküloz

tedavisi sonrasında VKİ'nin artışı ile bu indekslerin serum değerlerinde değişiklik olmadığı söylenmiştir.

Yüksel ve ark.'larının 25 aktif tüberkülozlu vakada yapmış olduğu diğer bir çalışmada tedavi öncesi leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ve 6 aylık antitüberküloz tedavisi sonrasında bu farkın daha da arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda tedavi sonrasında VKİ'nde de belirgin artış gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak bu çalışmada aktif tüberkülozlu hastalarda iştahsızlık ve tartı kaybının serum leptin düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (64).

Bizim çalışmamızda ise; 6 aylık antitüberküloz tedavisinden sonra VKİ'nde belirgin bir artış saptandı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Bunun yanında tüberkülozlu hastalarda kontrol grubuna göre VKİ'nde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük mevcuttu. Tedavi sonrası grup ile kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu. Her üç grupta da serum leptin seviyeleri ile VKİ arasında pozitif yönde korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Leptin doğal ve edinsel immünite de önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyon/inflamasyon durumlarında konağın leptin düzeyleri artmaktadır. Enfeksiyonlar esnasında gözlenen anorekside TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın yanı sıra artan leptin seviyesinin de etkili olduğuna inanılmaktadır (41). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki leptin inflamatuvar hadiselerde vücutta infalamasyona cevap olarak artış göstermektedir (65). Çünkü enfeksiyonların seyri esnasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olarak kabul edilmektedir. Ancak hastalığın ilk seyri esnasında yararlı olmasına rağmen uzun süreli anoreksinin iyileşmeyi geciktirip zararlı olduğu da bilinmektedir. Bakterilerin ve virüslerin enfeksiyona neden olan ürünlerinin proinflamatuvar (interlökin, TNF- α ve interferonlar vb.) sitokinleri uyararak yağ dokusundan leptin salınımına neden olduğu bununda anoreksiye sebep olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle TNF- α , IL-1, IL-6 ve CRP gibi sitokinlerin inflamasyon ve enfeksiyon esnasında

gelişen anoreksiden primer sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında bu sitokinlerin bu etkilerinde leptinin de yardımcı olduğu ifade edilmektedir (41). Ancak tüberkülozla ilişkili tartı kaybında yağ dokusunun azalması ile birlikte leptin düzeylerinde de azalma gözlemlendiği bilinmektedir (66). Diğer bir hipoteze göre de inflamasyona sekonder olarak tüberkülozlu hastalarda leptinin artması bunun sonucunda iştahsızlık ve kilo kaybıda olmalıdır (1).

Sonuç olarak, akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda proinflamatuvar olarak da rol oynayabilmektedir. Bazen de anoreksinin sonucu olarak azalan yağ dokusuna bağlı olarakta azalma gösterebilmektedir. Tüm bu durumlar değerlendirildiğinde leptin kronik hastalık ve infalamasyonda çok değişken bir seyir gösterebilmektedir. Araştırmacılar leptindeki bu değişikliğin sebebi olarak yapılan çalışmaların farklı inflamasyon modelleri olması olarak görmüşlerdir. Bazende bu durumun infeksiyon ve inflamasyonun farklı dönemlerinde bakılan değerlerden kaynaklandığı düşünülmektedir(41).

Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesinde CRP ile tedavi sonrasında CRP değerleri açısından anlamlı fark mevcuttu. Tedavi öncesinde belirgin bir CRP yüksekliğinin eşlik eden sedimentasyon yüksekliği ile beraber olması akut inflamasyona bağlı olarak gözüküyordu. Bunun yanında tedavi öncesi grupta CRP ve leptin ile negatif korelasyon varken bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. VKİ ile CRP arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu. Tedavi sonrasında da CRP-leptin arasında ve VKİ-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Kontrol grubunda ise VKİ ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon mevcuttu. Konrol grubunda CRP leptin arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. CRP ile leptin arasında tüm gruplarda anlamlı bir pozitif korelasyonun olmaması sitokinlerin anoreksiye leptin serum düzeylerini artırarak yol açma hipotezini desteklemiyordu.

Tüberküloz gibi kronik hastalıklarda ortaya çıkan malnütrisyon, inflamasyon, aktif enfeksiyon nedeniyle kontrinsüliner hormon sistemi devreye girmektedir. Stres faktörü olarak kanda epinefrin, glukagon, kortizol, ACTH gibi hormonlar artış göstermektedir. Bunun sonucu olarak insüline olan duyarlılığın azaldığı ve insüline karşı direnç geliştiği bilinmektedir (60,61). Bunun yanında hepatositlerden salınan ve CRP'nin salınımını düzenleyen proinflamatuvar IL-6'nın %25'i düşük dereceli inflamatuvar yanıt göstergesi olarak yağ dokusundan salınmaktadır. Visser ve ark.'ları 17-39 yaşları arasında değişen 16616 kişide yaptıkları bir diğer çalışmada, düşük dereceli inflamatuvar yanıt göstergesi olarak sağlıklı kişilerde yağ dokusundan salınan CRP ve IL-6'nın VKİ ile anlamlı artışını göstermiştir. Bunun yanında artmış inflamatuvar yanıtın insülin rezistansına da neden olduğu bilinmektedir (67,3,6). Bir diğer çalışmada ise Escobar-Morrales ve ark.'ları bunlardan farklı olarak yaptıkları çalışmada ise tartı artışı ile insülin artışı arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (5). Bu yüzden literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tedavi öncesi insülin değerleri tedavi sonrası grup ile kontrol grubu insülin değerlerine göre yüksekti. Ancak bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bunun yanında tedavi öncesi ve sonrası gruplarda CRP ile insülin arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Literatürden farklı olarakta kontrol grubunda insülin ile CRP arasında negatif bir korelasyon vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu değerler inflamasyonun hiperinsülinizmi tetiklediği yönündeki hipotezi desteklemiyordu ve Escobar-Morrales ve ark.'larının yapmış olduğu çalışma ile de uyumlu idi.

Ayrıca leptin rezistansının hipotalamus ve pankreasın β hücrelerindeki reseptör duyarsızlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Leptin reseptör duyarsızlığında yağlanmayı engelleyememektedir ve trigliserit artışı sonrasında insülin rezistansına yol açmaktadır (kas ve yağ dokusunun insüline cevabı azalır) (53). İnsülin rezistansının oluşmasında trigliserid artışının etkili olması durumu çalışmamızda literatürden farklı idi. Tedavi öncesi grupta

tedavi sonrasına göre insülin değerleri yüksek iken trigliserid değerleri düşük idi. Buda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da insülin yüksekliğine serum trigliserid artışının neden olduğuna yönelik hipotezide desteklemiyordu. Ayrıca bakılan diğer lipid profili değerleri arasında TG, TK, LDL-K, VLDL-K ve HDL-K değerleri arasında ise TK ve HDL-K istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı.

Leptinin lökosit sentezi üzerinde stimüle edici etkisi vardır. Leptin hormonu veya leptin reseptör yokluğunda, aynı açlık durumlarında olduğ u gibi T lenfosit yanıtları baskılanır ve enfeksiyona direnç azalır. Ayrıca leptinin makrofajları aktive ederek, makrofajların fagositik aktivitelerini artırdığı bilinmektedir (56). Yaptığımız çalışmada tedavi öncesinde leptin değerlerinin düşük olması ve radyolojik değerlendirmede kısmi regrese olan grupta tam regrese olan gruba göre leptin değerlerinin düşük olması ise literatürle uyumlu idi.

Sonuç olarak tüberkülozda kaşeksinin nedenine yönelik çalışmalarda son yıllarda özellikle kaşekside TNF- α 1'in (kaşektin) salgılanması sorumlu tutulmaktadır. Tüberkülozda da malnütrisyon ve kilo kaybının muhtemelen bu nedenle oluştuğu sanılmaktadır (42,43). Bunun yanında iştahı azaltıcı olan leptinin tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki seyri bilinmediğ inden leptininin tüberküloz kaşeksisindeki rolü ise hala net olarak bilinmemektedir. Tüberküloz kaşeksisinde leptin, insülin, CRP ve lipid profilinin rolünü araştırmak için bu çalışma yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda bu bakılan değerler ile tüberküloza bağlı tartı kaybı ve anoreksi arasında ilişki saptanmadı. Bu yüzden bu konunun daha iyi aydınlatmak amacıyla daha geniş ve multifaktöriyel etkileşimlerinde göz önünde bulundurulduğu çalışmalara ihtiyaç olduğ u kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR VE ÖZET

1. Tüberkülozlu hastalarda 6 aylık antitüberküloz tedavisinden sonra VKİ'nde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Bunun yanında tüberkülozlu hastalarda kontrol grubuna göre VKİ'nde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük mevcuttu. Tedavi sonrası grup ile kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu.

2. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunda serum leptin seviyeleri ile VKİ arasında pozitif yönde korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

3. Tedavi öncesi gruptaki CRP değerleri ile tedavi sonrası gruptaki CRP değerleri açısından anlamlı fark mevcuttu. Tedavi öncesinde belirgin bir CRP yüksekliğinin eşlik eden sedimentasyon yüksekliği ile beraber olması akut inflamasyona bağlı olarak gözüküyordu.

4. Tedavi öncesi grupta CRP ve leptin ile negatif korelasyon varken bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun yanında VKİ ile CRP arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu.

5. Tedavi sonrası grupta CRP-leptin arasında ve VKİ-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu.

6. Kontrol grubunda ise VKİ ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon mevcuttu. Konrol grubunda CRP-leptin arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

7. CRP ile leptin arasında tüm gruplarda anlamlı bir pozitif korelasyonun olmaması sitokinlerin anoreksiye leptin serum düzeylerini artırarak yol açma hipotezini desteklemiyordu.

8. Tedavi öncesi grubun insülin değerleri, tedavi sonrası grup ve kontrol grubu insülin değerlerine göre yüksek bulundu. Ancak bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarda CRP ile insülin arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Kontrol grubunda insülin ile CRP arasında negatif bir korelasyon vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi.

10. Tedavi öncesi grupta tedavi sonrasına göre insülin değerleri yüksek iken trigliserid değerleri düşük idi. Buda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da insülin yüksekliğine serum trigliserid artışının neden olduğuna yönelik hipotezide desteklemiyordu.

11. Tedavi öncesi grubun lipid profili değerleri arasında TG, TK, LDL-K, VLDL-K ve HDL-K değerleri arasında tedavi sonrası gruba göre sadece TK ve HDL-K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı.

12. Yaptığımız çalışmada tedavi öncesi grupta leptin değerlerinin düşük olması ve radyolojik değerlendirmede kısmi regrese olan grupta da tam regrese olan gruba göre leptin değerlerinin düşük olması leptinin inflamasyonun bir göstergesi olabileceğini gösteriyordu.

Sonuç olarak iştahı azaltıcı etkisi olan leptinin tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki seyri bilinmediğinden leptininin tüberküloz kaşeksisindeki rolü ise hala net olarak bilinmemektedir. Tüberküloz kaşeksisinde leptin, insülin, CRP ve lipid profilinin rolünü araştırmak için bu çalışma yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda bu bakılan değerler ile tüberküloza bağlı tartı kaybı ve anoreksi arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Bu yüzden bu

konunun daha iyi aydınlatmak amacıyla daha geniş ve multifaktöriyel etkileşimlerinde göz önünde bulundurulduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Crevel RV, Karyadı E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan HHR, West CE, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:758-763.
- 2) Alikashiöglu A. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(4):492-9.
- 3) Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emesis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
- 4) Liu S, Manson JE, Burig JE, Stampfer MJ, Willet WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3):492-8.
- 5) Escobar-Morrales HF, Villundeaş G, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia* 2003;46(5):625-33.
- 6) Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris BT. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282(22):2131-5.
- 7) Okur E. Yayma pozitif akciğer tüberkülozlu olgularda tanı ve tedavi gecikmeleri. Uzmanlık tezi. İstanbul. 2004.
- 8) Kılıçarslan Z. Dünyada ve Türkiye’de Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2001; 4(1): 6.
- 9) Başaran M. Tüberküloz İmmünolojisi. Ulutin O (ed). *Klinik Gelişim* 11 (596-599) 1998.
- 10) Kocabaş A: Akciğer Tüberkülozu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Kocabaş A (Editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996; 396-443.

- 11) Koç A; Karagöz T: Tüberkülozda Epidemiyolojik Ölçütler ve Yaş Grupları Analizi. Solunum Hatalıkları 1997; 8(4):621-634.
- 12) TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara: Rekmay Ltd Şti. 2003; 12-14.
- 13) Tabak F. Tüberküloz. In: Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri 2003:203-216.
- 14) Kılıçarslan Z: Dünyada ve Türkiye’de Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Kontrolü. Uzun Ö, Ünal S (Editörler). İnfeksiyon Fatsalıkları II. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2001; 822-828.
- 15) David Schlossberg. Tüberküloz. İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı. 1995; 3-47.
- 16) Kılıçarslan Z; Tüberkülozda Bulaşma, Patogenez ve Tanı. Toraks Derneği I. Kış Okulu. 2002; 83-87.
- 17) Iseman M. D. Tüberkülozun Biyolojisi ve Laboratuvar Tanısı. In: Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu Çeviri: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 21-49.
- 18) Selahattin Akkaynak. Tüberküloz. Ankara: Ayyıldız Matbaası A.Ş. 1986; 13-95.
- 19) Çobanlı B. Akciğer Tüberkülozu. Numanoğlu N (Editör). Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Antip A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar. 2001; 306-309.
- 20) Saygun N. Mikobakteriler. Kocabaş A. (Ed.) Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası Adana 1991; 41-45.
- 21) Sibley LD, Adams LB, Krahenbuhl JL. İnhibition of interferon-gama-mediated activation in Mouse macrophages treated with lipoarabinomannan. Clin Exp Immunol 1990; 80: 141-148.
- 22) Chan J, Fan X, Hunter SW, Brennan PJ, Bloom BR. Lipoarabinomannan: a possible virulence factor involved in persistence of Mycobacterium tuberculosis within macrophages. Infect Immun 1991;59:1755-1761.
- 23) Kocabaş A. Mikobakterilerin Yapısal ve Antijenik Özellikleri. Kocabaş A (Ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası Adana 1991; 47-55.
- 24) Çalışır H. C. Tüberküloz. Toraks Derneği III. Kış Okulu. 2004; 96-108.

- 25) Dannenberg AM. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immune Today* 1991; 12:228-233.
- 26) Stead WW, Senner JW, Reddich WT, Lofgren JP: Racial differences in susceptibility to infection by mycobacterium tuberculosis. *N. Eng. J. Med.* 1990; 322: 422-7.
- 27) Dannenberg AM Jr, Tomaszewski JP. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. USA. McGraw-Hill Co. Third ed. 1998:2447-2471.
- 28) Dannenberg AM Jr, 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, DC, American Society for Microbiology, 1994; 459-483.
- 29) Goren MB, D'Arcy Hart P, Young MR, Amstrong JA. Prevention of phagosome-lysosome fusion by sulfatides from Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci:USA* 1976;73:2510-2514.
- 30) Goldon AH, D'Arcy Hart P, Young MR. Ammonia inhibits phagosome-lysosome fusion in macrophages. *Nature* 1980;286:79-80.
- 31) Iseman M.D. İmmünite ve Patogenez. In: *Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu Çeviri: Nobel Tıp Kitapevleri* 2002; 63-96.
- 32) Born WK, Harihan K, Meldin RL, O'Brein RL: The role of gamma/delta T lymphocytes in infection. *Current Opinion in Immune* 1991;3:455-459.
- 33) Polla BS: Heat shock proteins in host-parasite interactions. *Immunoparasitology Today: Combined issue of Immune Today* 1991:12(3) and *Parasitology Today* 1991;7(3):A38-A41.
- 34) Yoshikai Y: Gamma/delta T cell receptor. *Microbiol. Immune*. 1991;35:493-506.
- 35) Moore M, Dawson MM. Interferons. In: Dale MM, Fareman JC, editors. *Textbook Immunopharmacology*. Second Edition. Blackwell Scientific Publication. 1989:324-35.
- 36) Paul EW. *Fundamental Immunology*. Second Edition. New York: Raven Press Ltd. 1989;622-623.

- 37) Tsudo M, Uchiyama T, Uchino H. Expression of Tac Antigen on activated normal human B cells. *J Exp Med* 1984;160:612-617.
- 38) Mısırlıgil Z. Tüberküloz İmmünolojisi. Kocabaş A. (Ed.) Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası Adana 1991;73-82.
- 39) Paetkau V, Mills GB: Cytokines and mechanisms of lymphocyte activation. *Imm Allergy Clin of North Am* 1989;9:21-40.
- 40) Yılmaz V. Erişkin Tipi Akciğer Tüberkülozu (Post Primer Tüberküloz). Ulutin O (ed). *Klinik Gelişim* 11 (614-617) 1998.
- 41) Yegen B. Enfeksiyon ve inflamasyonda leptin. *Genel Tıp Dergisi*.13(2,Ek)(2003).
- 42) Davies PDO (Ed). *Clinical Tuberculosis*. Chapman & Hall Medical, USA. 1994; pp:63-70.
- 43) Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *New Eng. J. Of Medicine* 1987; 316(7): 379-385.
- 44) Zhang Y, Proenca R, Maffei M ve ark: Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- 45) Zhang Y, Proenca R, Mallei M, Barone M, Lori L, Friedman JM: Positional cloning of the Mouse gene and its human homologue: *Nature* 1994;372:425-432.
- 46) Özata M. Yeme Davranışı Bozuklukları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler) *İç Hastalıkları Güneş Kitapevi Ltd. Şti. Ankara* 2003;(2)2442-3.
- 47) Polou A, Serra F, Bonet ML, Pico C. Obesity: molecular basis of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000;39(4):127-44.
- 48) Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB ve ark: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Med* 1998;3:575-579.
- 49) Ziyilan Y.Z. Merkezi Sinir Sisteminde Leptin Transportu. *Genel Tıp Dergisi* 2003;13(2,EK).
- 50) Tartaglia L, Dembski M, Weng X ve ark: Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell* 1995;83:7:1263-1271.
- 51) Campfield LA: Central mechanisms responsible for the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. *Front Horm Res* 2000;26:12-20.

- 52) Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji. In: Çevresel Hastalıklar Çeviri: Prof. Dr. Çevikbaş U. 2000: 221-262.
- 53) Dattani MT. Tests in pediatric endocrinology and normal values. In: Brook GDC, Hindmarsh PC (Eds). Clinical pediatric endocrinology. 4th ed. London: Blackwell Science Ltd; 2001.p.467-95.
- 54) Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA and Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. Nature.1996;380:677.
- 55) Peter Stenvinkel. Leptin. In: Shaul G. Massry, Richard J. Glassock (ed), Textbook of Nephrology, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2001; 1367-1371.
- 56) Loard GM, Materese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR and Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature; 1998; 384:897.
- 57) Zlocovic BV, Jovanovic S, Miao W, Samara S, Verma S, Farrell L. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport system for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. Endocrinology 2000; 141:1434.
- 58) Bornstein SR, Licino J, Tauchnitz R, et al. Plasma leptin levels are increased in acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:280-3.
- 59) Faggioni R, Moser A, Feingold KR, Grunfeld C. Reduced leptin levels in starvation increase susceptibility to endotoxemic shock. Am J Pathology 2000;156:1781-7.
- 60) Mutluay (İlhan) N. Oral glukoz tolerans testi bozuk akciğer tüberkülozlu hastalarda adrenal bez fonksiyonu. Uzmanlık tezi, Ankara.1992.
- 61) Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: The case for glucose control. The American Journal of Medicine. 1982; 72:439-450.
- 62) Madhur K Sinha. Human Leptin: the hormone of adipose tissue. European Journal of Endocrinology 1997; 136: 461-464.

- 63) Cakir B, Yonem A, Guler S, Odabasi E, Demirbas B, Gursoy G, Aral Y. Relation of leptin and tumor necrosis factor alpha to body weight changes in patients with pulmonary tuberculosis. *Horm Res* 1999;52(6):279-83.
- 64) Yuksel I, Sencan M, Dokmetas HS, Dokmetas I, Ataseven H, Yonem O. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* 2003;29(3):257-64.
- 65) Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet 3rd DJ, Flier E, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR 1997 Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 185: 171-175.
- 66) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. 1996 Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295.
- 67) Mc Laughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaff P et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106(23):2908-12.

