

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda serum grelin, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

Yasemin DEVECİ¹, Figen DEVECİ¹, Nevin İLHAN², İlgin KARACA³, Teyfik TURGUT¹, Mehmet Hamdi MUZ¹

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ,

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ,

³ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda serum grelin, IL-6 ve TNF- α düzeyleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) 'nda gelişen kaşekside endokrin faktörlerin de rol oynayabildiği belirtilmektedir. Grelinin kaşektik KOA'lı olgularda arttığı bildirilmiş fakat aradaki ilişki istatistiksel olarak güçlendirilmemiştir. Çalışmamızda KOA'da serum grelin düzeylerinin belirlenmesi, proinflatuvar sitokinlerle ilişkisinin değerlendirilmesi ve kaşeksi ile birlikteliğinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza 60 stabil KOA'lı hasta ve 15 sağlıklı gönüllü alındı. KOA'lı hastalar beden kitle indekslerine göre kaşektik ve normal kilolu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm olgularda spirometrik inceleme yapılarak serum tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ile grelin düzeyleri ölçüldü. KOA'lı hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum grelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, TNF- α ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Kaşektik KOA'lı hastalarda serum grelin düzeyi normal kilolu KOA'lı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, IL-6 düzeyi ise anlamlı yüksekti. Serum TNF- α düzeyi de kaşektik KOA'lı hastalarda daha yüksek bulunmakla birlikte bu yükseklik anlamlı düzeyde değildi. KOA'lı hastalarda serum grelin düzeyleri beden kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak; KOA'da gelişen kilo kaybında artmış proinflatuvar sitokinlerin yanında azalmış serum aktif grelin düzeylerinin katkısının olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: KOA, grelin, TNF- α , IL-6.

SUMMARY

Serum ghrelin, IL-6 and TNF- α levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Yasemin DEVECİ¹, Figen DEVECİ¹, Nevin İLHAN², İlgin KARACA³, Teyfik TURGUT¹, Mehmet Hamdi MUZ¹

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Figen DEVECİ, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 23119
ELAZIĞ - TÜRKİY

e-mail: fgndeveci@yahoo.com

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Firat University, Elazig, Turkey,

² Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Firat University, Elazig, Turkey,

³ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Firat University, Elazig, Turkey.

It is determined that endocrine factors can play role on cachexia in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). High levels of ghrelin is reported in cachectic COPD cases but its' relation couldn't shown statistically. In our study, it is aimed to detect serum ghrelin levels in COPD, its' relation with proinflammatory cytokines and whether serum ghrelin is associated with cachexia. Sixty stable COPD patients and 15 healthy volunteers were included in the study. COPD patients were divided into two groups, cachectic and normal weight, according to their body mass index. Spirometric assessments were performed and serum tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and ghrelin levels were measured in all cases. When COPD patients were compared with control group; serum ghrelin levels were statistically lower, TNF- α and IL-6 levels were statistically higher in COPD group. For cachectic COPD patients; serum ghrelin levels were statistically lower and IL-6 levels were statistically higher, compared with normal weight COPD patients. Although, serum TNF- α levels were higher for cachectic COPD patients; these levels were not significant. Positive correlation between serum ghrelin levels and body mass index was detected in patients with COPD. As a result; it is thought that increased proinflammatory cytokines and decreased serum active ghrelin levels may contribute to the development of weight loss.

Key Words: COPD, ghrelin, TNF- α , IL-6.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) önemli sistemik sonuçlar doğurmakta ve artık sistemik bir hastalık olarak ele alınmaktadır (1). Sistemik inflamasyon ve nutrisyonel anormallikler KOAH'ın önemli sistemik etkileri arasındadır. Açıklanamayan kilo kaybı ve ardından oluşan doku yıkımı KOAH'lı olgularda oldukça yaygındır (2).

Bu nutrisyonel anormalliklerin nedenleri net değildir. Nutrisyonel anormalliklere eşlik eden metabolik değişikliklerle, inflamasyonun çeşitli mediatörleri ve hormonlar arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. KOAH'da inflamatuvar durum ile kilo kaybı arasındaki nedensel ilişki tam olarak ispatlanamamış olsa da tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'nın kilo kaybında etkili bir faktör olduğu ifade edilmektedir (3). İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri de kaşektik KOAH'lı olgularda hafifçe yüksek olarak saptanmıştır (4).

Grelın, hipotalamustan bağımsız olarak güçlü büyüme hormonu (GH) salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alınımının düzenlenmesinde rol oynayan aminoasit yapısında bir hormondur (5). Grelın düzeylerinin kaşeksi ve anorekside arttığı fakat obezitede azaldığı bildirilmiştir (6). Yapılan çalışmalarda kaşektik akciğer kanserli ve konjestif kalp yetmezliği olan olgularda plazma grelin düzeylerinin arttığı ve grelinin TNF- α ile pozitif, beden kitle indeksi (BKİ)

ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (7,8). Kilo kaybına neden olan hastalıklarda proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla beraber grelinin de kompensatuar olarak arttığı düşünülmektedir (9,10). Buna karşın bu hormonun KOAH patofizyolojisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (7).

Çalışmamızda KOAH'lı olgularda serum grelin düzeylerinin belirlenmesi, grelinin proinflamatuvar sitokinlerle ilişkisinin değerlendirilmesi ve KOAH'da gözlenen kilo kaybının gelişiminde rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız göğüs hastalıkları kliniğimize başvuran en az 3 ay stabil dönemdeki KOAH'lı olgularda yapıldı. KOAH tanısı GOLD kriterleri göz önünde bulundurularak konuldu. BKİ'nin 20 kg/m²'nin altında olması kaşeksi olarak değerlendirildi (11). Kliniğimize başvuran KOAH'lı olgular (grup I, n= 60) ve sağlıklı kontrol olgular (grup II, n= 15) çalışmaya alındı. KOAH'lı olgular BKİ'lerine göre; BKİ < 20 kg/m² (grup Ia, n= 30) ve BKİ ≥ 20 kg/m² (grup Ib, n= 30) olanlar şeklinde çalışmaya dahil edilerek karşılaştırıldı.

Kontrol Grubu (Grup II)

Kontrol grubu; KOAH'lı hastalara uygun yaş grubunda, herhangi bir hastalığı olmayan, fizik mu-

ayenesi normal, sigara içmeyen ve BKİ'si ≥ 20 kg/m² olan 15 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan onay ve tüm olgulardan çalışma hakkında gerekli bilgilendirilmeden sonra onam alındı.

Başlangıçta, olguların boy ve kiloları ölçülerek BKİ'leri ağırlık (kg)/boy (m²) formülünden hesaplandı. Daha sonra anamnez ve fizik muayenelerini içeren klinik değerlendirmeleri tamamlandı; rutin kan tetkikleri, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve yağsız vücut kütlesi (YVK) ölçümleri yapıldı.

Arteriyel Kan Gazı (AKG)

Tüm olguların oda havasında radyal arterden alınan AKG örnekleri kan gazı analiz cihazı (Rapid lab 348. Biobak. Chiron, Bayer Diagnostic, UK) ile çalışıldı.

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Tüm olguların SFT'leri; Ultima medgraphics (Ultima CPX 790705-209, USA) cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. En az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Veriler Avrupa Solunum Derneğinin beklenen değerlerine göre yorumlandı (12). Olguların FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri kaydedildi.

Serum IL-6, TNF- α ve Grelın Düzeylerinin Ölçülmesi

Tüm olgulardan kan örnekleri antekübital venden, aç karnına sabah 07:00-08:00 saatleri arasında alınıp, +4°C'de santrifüj edilip, -80°C'de saklandı. TNF- α ve IL-6 düzeyleri uygun ticari kitlerle (Biosource, Biosource International, Camarillo, CA, USA ve Orgenium Laboratories, Helsinki, Finland) enzim immünoassay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü (13). Serum açıl ve deaçil grelin düzeyleri sırasıyla aktif grelin ELISA kiti ve deaçil grelin ELISA kiti kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre ölçüldü (Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc., Tokyo, Japan). Aktif grelin ELISA kiti n-oktanil grelini ölçmek için, deaçil grelin ELISA kiti ise deaçil grelini ölçmek için kullanıldı. Ölçüm sisteminde açıl ve deaçil grelin için minimal alt belirleme sınırları sırasıyla 2.5 ve 12.5 fmol/mL idi. Total grelin "açıl grelin + deaçil grelin" olarak hesaplandı.

Kas Kütlesini Yansıtan YVK'nin Ölçülmesi

Çalışmaya katılan tüm olguların YVK'si Single-frequency (50 kHz) biyoelektrik impedans analizatörü (Tanita Body Composition Analyzer, model TBF 300) ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında cinsiyet farkı χ^2 testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, anlamlılık saptanan parametrelerde grupların ikili karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

BULGULAR

KOAH'lı grupta (grup I) olguların 52 (%87)'si erkek, 8 (%13)'i kadın olup, yaş ortalaması 65.33 \pm 11.25 yıl idi. Kontrol grubunda (grup II) olguların 10 (%67)'u erkek, 5 (%33)'i kadın olup, yaş ortalaması 67.47 \pm 8.81 yıl idi. Grup I ile grup II arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Grup I ile grup II karşılaştırıldığında BKİ, YVK, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri grup I'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla, $p = 0.027$, $p = 0.010$, $p = 0.000$, $p = 0.000$). Beklenildiği üzere grup I'de PaO₂ düzeyi grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p = 0.000$). Grup I'de serum aktif grelin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken ($p = 0.000$), TNF- α ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, $p = 0.000$, $p = 0.001$). Grup I ve grup II'nin özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

KOAH'lı hastalar BKİ'lerine göre iki alt gruba ayrılarak incelendiğinde; iki grup arasında yaş, hastalık süresi, sigara öyküsü, SFT ve AKG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). BKİ ve YVK değerleri grup Ia'da grup Ib'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla, $p = 0.000$, $p =$

Tablo 1. Grup I ve grup II'nin demografik verileri ve laboratuvar parametreleri.

Özellikler	Grup I (n= 60)	Grup II (n= 15)	p
Yaş (yıl)	65.33 ± 11.25	67.47 ± 8.81	AD
BKİ (kg/m ²)	23.12 ± 6.39	26.64 ± 4.27	0.027
YVK (%)	13.99 ± 9.94	21 ± 9.49	0.010
PaO ₂ (mmHg)	56.68 ± 10.63	84.33 ± 2.25	0.000
PaCO ₂ (mmHg)	40.78 ± 8.31	38.66 ± 2.46	AD
pH	7.40 ± 0.03	7.40 ± 0.01	AD
FEV ₁ (%)	45.21 ± 20.63	90.20 ± 14.04	0.000
FEV ₁ /FVC (%)	55.91 ± 10.38	80.26 ± 7.62	0.000
TNF-α (pg/mL)	17.30 ± 7.56	10.62 ± 1.31	0.000
IL-6 (pg/mL)	13.16 ± 9.04	5.97 ± 4.16	0.001
Aktif grelin (fmol/mL)	6.96 ± 2.99	12.13 ± 4.51	0.000
Total grelin (fmol/mL)	123.68 ± 38.29	129.67 ± 35.77	AD
Sigara öyküsü (paket/yıl)	34.43 ± 23.22	-	-
Hastalık süresi (yıl)	5.11 ± 5.57	-	-

AD: Anlamli değil, IL: İnterlökin, YVK: Yağsız vücut kütlesi, BKİ: Beden kitle indeksi, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa.

0.000). Benzer şekilde serum aktif grelin düzeyi grup la'da grup lb'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p= 0.005$). Serum IL-6 düzeyi ise grup la'da grup lb'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p= 0.036$). TNF-α düzeyi de grup la'da grup lb ile karşılaştırıldığında daha yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo 2'de grup la ve grup lb'nin özellikleri verilmiştir.

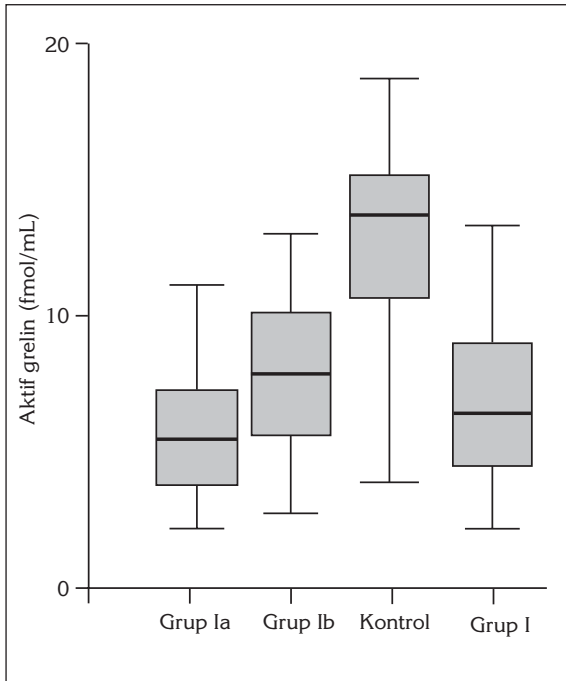
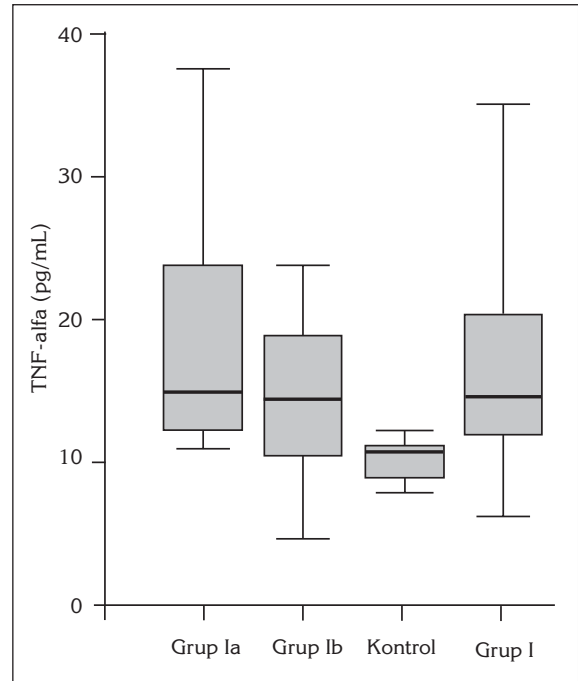
Grup la ve grup lb kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; her iki grupta da serum aktif grelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p= 0.000$ grup la için, $p= 0.001$ grup lb için). TNF-α ve IL-6 düzeyleri de hem grup la'da hem de grup lb'de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla grup la için $p= 0.000$, $p= 0.001$; grup lb için $p= 0.003$, $p= 0.007$). Tüm gruplarda serum aktif grelin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri Şekil 1-3'te sunulmuştur.

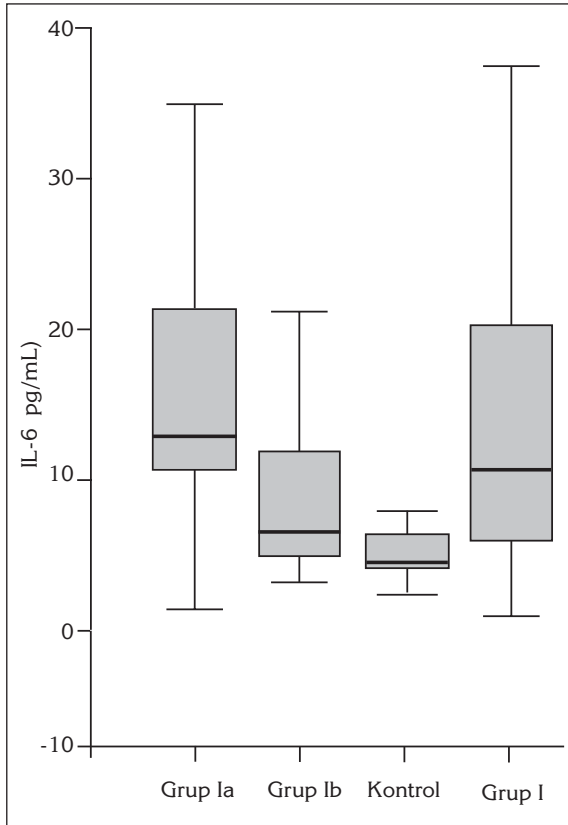
Yapılan analiz sonucunda grup lb'deki olguların ortalama BKİ değerlerinin 28.44 ± 4.61 olarak saptanması üzerine, grup lb'de BKİ değerleri > 28 kg/m² olan aşırı kilolu olgular ayrı bir alt grup al-

tında toplanarak KOAH'lı olgularda parametreler tekrar karşılaştırıldı (14). Böylece KOAH'lı olgularda gruplar; grup la (BKİ < 20 kg/m², $n= 30$), grup lb-1 ($20 \leq$ BKİ ≤ 28 kg/m², $n= 17$) ve grup lb-2 (BKİ > 28 kg/m², $n=13$) şeklinde tanımlandı. Bu gruplar arasında yaş, hastalık süresi, sigara öyküsü ve AKG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p> 0.05$). SFT parametreleri açısından değerlendirildiğinde; grup la ile grup lb-2 arasında FEV₁/FVC değeri (grup la FEV₁/FVC; 53.96 ± 9.83 , grup lb-2 FEV₁/FVC; 62.15 ± 9.05 , $p= 0.012$) hariç diğer parametreler açısından üç grup arasında fark saptanmadı ($p> 0.05$). BKİ ve YVK değerleri grup la'da grup lb-1'e göre (sırasıyla, $p= 0.000$, $p= 0.000$) ve grup lb-1'de grup lb-2'ye göre (sırasıyla, $p= 0.000$, $p= 0.000$) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Serum aktif grelin düzeyi grup la grup lb-1 ile karşılaştırıldığında ($p= 0.048$) ve grup la grup lb-2 ile karşılaştırıldığında ($p= 0.008$) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu fakat grup lb-1 ile grup lb-2 arasında fark saptanmadı. Serum IL-6 düzeyleri açısından bu üç grup arasında fark saptanmadı ($p> 0.05$). TNF-α dü-

Tablo 2. Grup Ia ve grup Ib'nin demografik verileri ve laboratuvar parametreleri.

Özellikler	Grup Ia (n= 30)	Grup Ib (n= 30)	p
Yaş (yıl)	65.47 \pm 12.48	65.20 \pm 10.08	AD
BKİ (kg/m ²)	17.81 \pm 1.89	28.44 \pm 4.61	0.000
YVK (%)	6.41 \pm 3.29	21.57 \pm 8.46	0.000
PaO ₂ (mmHg)	55.60 \pm 11.33	57.77 \pm 9.97	AD
PaCO ₂ (mmHg)	39.46 \pm 5.75	42.11 \pm 10.19	AD
pH	7.41 \pm 0.03	7.39 \pm 0.03	AD
FEV ₁ (%)	41.90 \pm 20.90	48.53 \pm 20.17	AD
FEV ₁ /FVC (%)	53.96 \pm 9.83	57.86 \pm 10.71	AD
TNF- α (pg/mL)	18.62 \pm 7.71	15.99 \pm 7.30	AD
IL-6 (pg/mL)	15.46 \pm 9.29	10.87 \pm 8.31	0.036
Aktif grelin (fmol/mL)	5.93 \pm 2.83	7.99 \pm 2.83	0.005
Total grelin (fmol/mL)	128.35 \pm 30.11	119 \pm 45.06	AD
Sigara öyküsü (paket/yıl)	32.56 \pm 15.63	36.42 \pm 29.46	AD
Hastalık süresi (yıl)	6 \pm 6.69	4.23 \pm 4.09	AD

AD: Anlamlı değil, IL: İnterlökin, YVK: Yağsız vücut kütlesi, BKİ: Beden kitle indeksi, TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa.**Şekil 1. Grup I, grup Ia, grup Ib ve sağlıklı kontrol grubunda serum aktif grelin düzeyleri.****Şekil 2. Grup I, grup Ia, grup Ib ve sağlıklı kontrol grubunda serum TNF- α düzeyleri.**



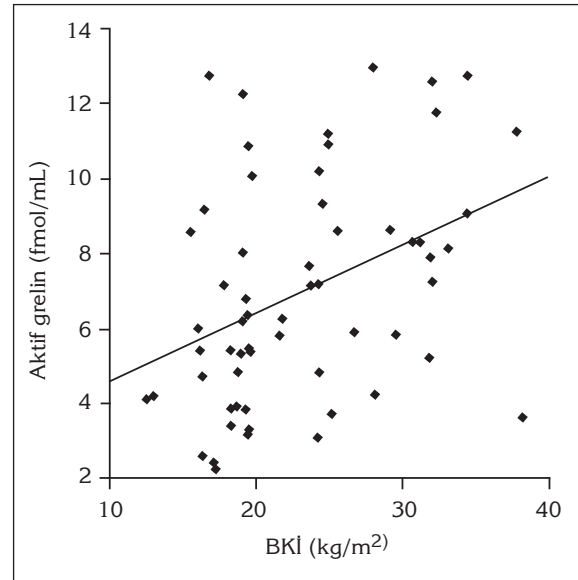
Şekil 3. Grup I, grup Ia, grup Ib ve sağlıklı kontrol grubunda serum IL-6 düzeyleri.

zeyi ise sadece grup Ia'da grup Ib-1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksekti ($p=0.044$); diğer gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Grup Ia, Ib-1 ve grup Ib-2 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; her üç grupta da serum aktif grelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0.000$

grup Ia için, $p=0.002$ grup Ib-1 için, $p=0.016$ grup Ib-2 için). TNF- α ve IL-6 düzeyleri de her üç grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla grup Ia için $p=0.000$, $p=0.001$; grup Ib-1 için $p=0.047$, $p=0.045$; grup Ib-2 için $p=0.001$, $p=0.006$).

KOAH'lı grupta serum aktif grelin düzeyi ile BKİ ($r=+0.389$, $p=0.002$) ve YVK ($r=+0.396$, $p=0.002$) değerleri arasında pozitif, serum aktif grelin düzeyi ile IL-6 düzeyleri arasında ise negatif ($r=-0.271$, $p=0.036$) korelasyon saptandı (Şekil 4-6).

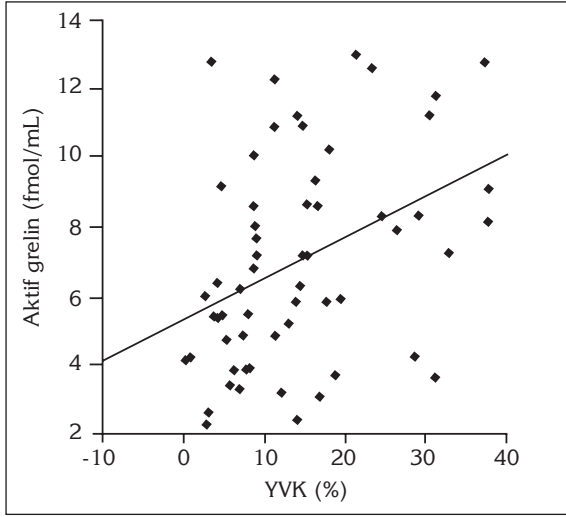


Şekil 4. KOAH'lı hastalarda serum aktif grelin düzeyleri ile BKİ arasındaki korelasyon.

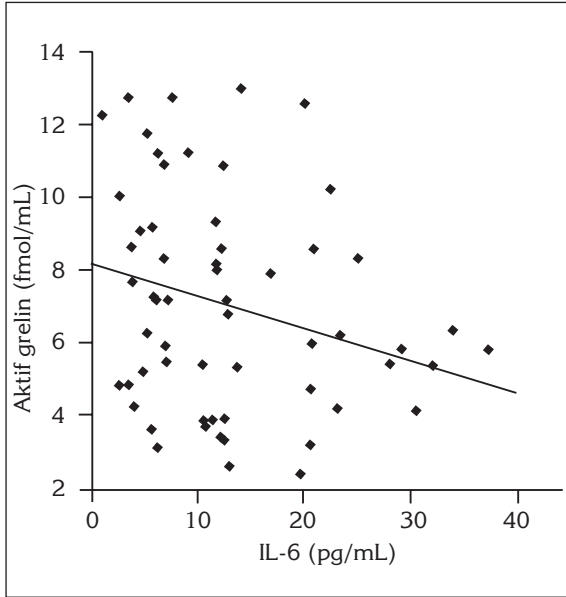
Tablo 3. Grup Ia, grup Ib-1 ve grup Ib-2'nin demografik verileri ve laboratuvar parametreleri.

Özellikler	Grup Ia (n= 30)	Grup Ib-1 (n= 17)	Grup Ib-2 (n= 13)	Grup II (n= 15)
Yaş (yıl)	65.47 ± 12.48	65.20 ± 10.08	62.85 ± 11.76	67.47 ± 8.81
BKİ (kg/m ²)	17.81 ± 1.89	24.96 ± 2.03	32.98 ± 2.56	26.64 ± 4.27
YVK (%)	6.41 ± 3.29	16.28 ± 4.28	28.50 ± 7.54	21.00 ± 9.49
TNF- α (pg/mL)	18.62 ± 7.71	14.66 ± 6.34	17.7 ± 7.78	10.62 ± 1.31
IL-6 (pg/mL)	15.46 ± 9.29	10.25 ± 8.51	11.68 ± 8.32	5.97 ± 4.16
Aktif grelin (fmol/mL)	5.93 ± 2.83	7.51 ± 2.82	8.61 ± 2.83	12.13 ± 4.51

BKİ: Beden kitle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi, TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa.



Şekil 5. KOAH'lı hastalarda serum aktif grelin düzeyleri ile YVK arasındaki korelasyon.



Şekil 6. KOAH'lı hastalarda serum aktif grelin düzeyleri ile IL-6 arasındaki korelasyon.

TARTIŞMA

KOAH'da gelişen kaşeksinin mekanizması hakkında az şey bilinmekte ve bu konuda inflamatuvar sitokinler üzerine yapılan çalışmalar sürmektedir. Son yıllarda kilo kaybının grelin gibi hormonal mekanizmalarla kompanse edilmeye çalışıldığı düşünülmekle birlikte KOAH'da grelinin artıp-artmadığı ve grelin seviyelerinin artan sito-

kinlerle ilişkili olup olmadığına dair sorulara cevap vermek için çalışmalar bu yönde devam etmektedir. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda özellikle kilo kaybı olanlarda grelin hormonu daha düşük düzeyde saptanmış olup grelin ile IL-6 arasında korelasyon saptanmıştır.

KOAH'lı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Stankiewicz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serumda ve bronkoalveoler lavajda TNF- α ve IL-6 seviyelerinin KOAH'lı hastalarda sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu saptanmıştır (15). Wang ve arkadaşlarının 20 stabil KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada da IL-6 düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamış ancak balgam TNF- α düzeyleri ile nötrofil sayıları anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur ve TNF- α ile nötrofillerin KOAH'ın patogenetik sürecinde önemli rol oynadığı ifade edilmiştir (16). Deveci ve arkadaşlarının çalışmasında da KOAH'lı hastalarda serum TNF- α düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak rapor edilmiştir (17). Bu çalışmaların sonuçlarıyla zıt olarak Vernooy ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lı hastaların balgam TNF- α düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir (18). IL-6 düzeylerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda ise bronkoalveoler lavajda ve ekshale edilen havada IL-6 düzeylerinin KOAH'lı hastalarda arttığı bildirilmiştir. IL-6 salınımının pulmoner fonksiyonlarla ilişkili olduğu ve amfizem gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (19,20).

KOAH'da gelişen kaşeksinin mekanizmalarının araştırıldığı çalışmaların çoğunda sistemik inflamasyon en öncelikli konu olarak ele alınmıştır. İnflamatuvar anoreksiyada özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-1 β rol oynamaktadır (21-24). TNF- α bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kapp B (NF κ B)'nin salınımını artırarak hücrelerde protein yıkımına yol açabilir, bu özellikle kas kaybının mekanizmasında önemlidir (24). Plazma TNF- α düzeyleri birçok kaşektik KOAH'lı hastada ölçülmüş ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak KOAH'lı olgularda gelişen kaşekside inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve özellikle de TNF- α 'nın artan düzeylerine dikkat çekilmekte ve sitokinlerin geniş fizyolojik etkilerinin yanında

immünolojik ve nütrisyonel fonksiyonlarının da olduğu vurgulanmaktadır (24). Karadağ ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lı hastalar BKİ'lerine göre düşük kilolu ve normal-yüksek kilolu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (25). KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında TNF- α ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, düşük kilolu KOAH'lı hastalarda normal kilolu KOAH'lı hastalara göre TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma sonunda düşük kilolu KOAH'lı hastalarda yükselen TNF- α 'nın KOAH'da gelişen kaşeksinin önemli bir göstergesi olabileceği kanısına varılmıştır. Benzer şekilde Dı Francia ve arkadaşlarının 1994 yılındaki çalışmasında, kaşektik KOAH'lı hastalarda TNF- α normal kilolu KOAH'lı hastalara göre 10 kat daha yüksek bulunmuştur (26). Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda gelişen kaşekside TNF- α 'nın moleküler düzeyde etkisine ve geçici yüksekliğine dikkat çekilmiş ve kilo kaybının serum TNF- α gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan beş yıl sonra Itoh ve arkadaşları ile Eid ve arkadaşlarının çalışmalarında kaşektik KOAH'lı hastalarda TNF- α düzeyi, nonkaşektik KOAH'lı olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır (9,27). Aynı dönemde Takabate ve arkadaşları da kaşektik KOAH'lı hastalarda TNF- α düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlardır (28). Bununla birlikte son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kaşektik ve kaşektik olmayan KOAH'lı hastalar arasında TNF- α düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (24,29,30). Ayrıca, yapılan çalışmalarda kısa süreli anti-TNF- α ajan tedavileri genel olarak KOAH'lı hastalarda etkisiz olarak bulunmuş ve KOAH'lı olgularda TNF- α polimorfizmi de saptanmamıştır (31). Ek olarak Başyigit ve arkadaşlarının 26 stabil KOAH'lı üzerinde yaptıkları çalışmada serum ve balgam TNF- α ile BKİ arasında korelasyon izlenmezken KOAH'lı hastalarda serum TNF- α ile sigara öyküsü ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (32). IL-6 düzeyleri de kaşektik KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre ha-

fifçe artmış bulunmuş ve bu durum kaşeksinin bir sebebi olmaktan daha çok kaşeksiyle bir birliklilik olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda serum TNF- α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır. İnflamasyonun göstergesi olarak arttığını düşündüğümüz bu sitokinlerin kaşeksi ile olan ilişkisini değerlendirmek için, düşük kilolu KOAH'lı olgular ile normal kilolu KOAH'lı olguları karşılaştırdığımızda; istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen TNF- α seviyelerinin düşük kilolu KOAH'lı olgularda daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir. Kaşektik KOAH'lı hastalarda IL-6 düzeyi ise normal kilolu KOAH'lı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da bize KOAH'da inflamasyona sekonder artan bu sitokinlerin, KOAH'lı olgularda gelişen kilo kaybında rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten de KOAH'da inflamasyona bağlı olarak artan sitokinlerin tek başına olmasa da çeşitli yollar üzerinden KOAH'da gelişen kaşekside çok yönlü etkisi olduğu ifade edilmektedir (4,33). Ancak aşırı kilolu olgular normal kilolu KOAH'lı olgulardan ayrılarak yapılan ikinci analizde gruplar arasında IL-6 açısından farkın olmadığı ve TNF- α düzeylerinin de sadece kaşektik KOAH'lılarda normal kilolu KOAH'lı olgulara göre yüksek olduğu görüldü. Bu durumda KOAH'da gelişen kaşeksinin net bir şekilde inflamasyona bağlanıp bağlanamayacağı hakkında yorum yapılabilmesi için çok sayıda olguyu içeren prospektif çalışmaların yapılması ve olguların kaşeksi gelişme süreci içerisinde incelenmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Bu sitokinlerin yanında çeşitli hormonların da KOAH'da gelişen kaşeksi üzerinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ying ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, KOAH'lı hastalarda plazma TNF- α , IL-6 ve grelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (34). Ayrıca, BKİ'lerine göre değerlendirildiğinde düşük kilolu KOAH'lı olgularda TNF- α , IL-6 ve grelin düzeyleri normal kilolu KOAH'lı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada grelin düzeyi ile BKİ ve FEV₁ arasında negatif korelasyon, TNF- α ile pozitif korelasyon saptan-

mış olup, kaşektik KOAH'lı hastalardaki anabolik ve katabolik dengesizliğin kompansementine yönelik plazma grelin düzeyinin artabileceği ve yükselen grelin düzeylerinin de anormal pulmoner fonksiyonlarla bağlantılı olabileceği vurgulanmıştır. Itoh ve arkadaşlarının çalışmasında, KOAH'lı hastalar BKİ'lerine göre ikiye ayrılmış ve plazma grelin, TNF- α , IL-6 ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiyi incelemek için 16 olgunun YVK'sine bakılmıştır (9). KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre ve düşük kilolu KOAH'lı hastalarda normal kilolulara göre serum grelin, TNF- α , IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ayrıca grelin düzeyi ile BKİ arasında negatif korelasyon gözlenirken grelin ile proinflamatuvar sitokinler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine bu çalışmada plazma grelin düzeylerinin rezidüel volüm (RV) ve RV/TLC arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda; kaşektik KOAH'lı hastalarda artmış grelin düzeyinin kaşeksinin derecesi ve bozulan pulmoner fonksiyonlarla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. KOAH'lı hastalarda özellikle de kilo kaybı olanlarda plazma grelin düzeyinin arttığı ifade edilen bu çalışmaların aksine Luo ve arkadaşları KOAH'lı grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum grelin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düşük, TNF- α düzeylerini ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır (10). Bu çalışmada KOAH'lı grupta grelin düzeyleri ile BKİ ve YVK arasında pozitif korelasyon, grelin düzeyleri ile TNF- α arasında negatif korelasyon saptanmış olup düşük grelin düzeylerinin KOAH'da yükselen inflamatuvar mediatörlerin baskılayıcı etkisine bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Deneysel bir çalışmada da ratlarda oluşturulan romatoid artritte grelin düzeyleri düşük olarak saptanmış ve ratlara IL-1 β verilmesiyle serum grelin düzeyleri azalmıştır (35). Luo ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da KOAH'lı hastalarda serum grelin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, TNF- α ve IL-6 düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sadece KOAH'lı olguları değerlendirdiğimizde, kaşektik KOAH'lı olgularda serum grelin düzeyleri normal kilolu KOAH'lı

olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, IL-6 seviyesi ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. TNF- α düzeyi de bu grupta yüksek saptanmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. KOAH'lı grupta serum grelin düzeyleri ile BKİ ve YVK arasında pozitif, IL-6 düzeyleri arasında ise negatif korelasyon saptanırken, grelin ile FEV₁ ve TNF- α arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu verilere göre KOAH'lı hastalarda genel olarak değerlendirdiğimizde serum grelin düzeyinin inflamatuvar belirteçlere zıt olarak azaldığını, özellikle kilo kaybı belirgin olan KOAH'lı olgularda serum grelin düzeylerinin daha da düşük düzeylerde olduğunu gördük. Bu da bize azalmış serum grelinin KOAH'da gelişen kilo kaybının oluşumunda etkili olabileceğini düşündürmüştür. KOAH sürecinde, azalan solunum fonksiyonları üzerine, diğer nedenlerin yanında kilo kaybının da etkili bir faktör olması beklenirken çalışmamızda BKİ ve grelin ile FEV₁ arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, normal kilolu KOAH'lı olgularımızın BKİ'lerinin ortalamasının yüksek olması üzerine grup Ia ile grup Ib arasında aktif grelin açısından saptanan istatistiksel farkın hormonal bir bozukluğa bağlı olup olmadığını yorumunun yapılabilmesi için yaptığımız alt analizde yine aktif grelin düzeylerinin kaşektik KOAH'lı olgularda hem normal kilolu hem de aşırı kilolu olgulara göre istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü. Ek olarak aktif grelin düzeyleri bu üç grup KOAH'lı olguda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşüktü. KOAH'lı olgularda BKİ değerleri ne olursa olsun serum aktif grelin düzeyleri düşüktür ve aktif grelin düzeyleri azaldıkça BKİ değerlerinin de azaldığı görülmüştür. Azalmış aktif grelin düzeylerinin, KOAH'da gelişen inflamasyon ve/veya diğer nedenlere bağlı olarak gelişebileceği ve kaşektik olgularda serum aktif grelin düzeylerinin daha da düşük olması nedeniyle KOAH'da gelişen kaşeksiye katkıda bulunan bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

Serum grelin düzeyleri yalnızca proinflamatuvar sitokinlerle belirlenemez. Harsch ve arkadaşlarının çalışmasında, plazma grelin ve leptin seviyeleri obstrüktif uyku apne sendromlu has-

talarda yüksek olarak saptanmış ayrıca aynı hastaların sürekli pozitif hava basıncı tedavisinden sonra plazma grelin düzeyleri belirgin olarak azalmıştır (36). Bu da plazma grelin düzeylerinin yalnızca BKİ ile değişim göstermediğini desteklemektedir. Nagaya ve arkadaşları kaşektik KOAH'lı hastalara üç hafta parenteral human grelin tedavisi verilmesiyle BKİ, YVK, kas gücü ve egzersiz kapasitesinde anlamlı artış olduğunu, spirometrik olarak pulmoner fonksiyonlarda ve serum IL-6 ile TNF- α düzeylerinde ise değişiklik saptamadıklarını ifade etmişlerdir (37). Bu çalışmada grelinin pulmoner fonksiyonlar üzerine belirgin etkisinin olmadığı ancak grelinin pulmoner kaşeksiyi önlemede yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği kanısına varılmıştır.

Grelinin farklı izoformları bulunmaktadır. Bu izoformlar oktanoil zinciri içerip içermemelerine göre iki ana gruba ayrılır. Oktanil grubu içeren grelinin (aktif grelin) endokrin etkileri vardır. Buna karşın oktanil grubu içermeyen grelinin (inaktif grelin) endokrin etkisi yoktur. Serumda aktif grelin total grelinin %20'sini oluşturmaktadır. Çalışmamızda aktif ve total grelin düzeyleri ölçülmüş, total grelin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olup, aktif grelin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yaptığımız literatür taramalarında KOAH'da grelinin değerlendirildiği çalışmalarda aktif-inaktif ve/veya total grelin olup, olmadığı belirtilmemiş olduğundan bizim çalışmamızdaki aktif grelin düzeyleri tam olarak diğer çalışmalarla karşılaştırılamamıştır.

Sonuç olarak; KOAH'da gelişen kilo kaybında başta TNF- α ve IL-6 olmak üzere artmış proinflatuvar sitokinlerin ve azalmış serum grelin düzeylerinin katkısı olabilir. KOAH'lı hastalarda farklı düzeylerde tespit edilen grelin düzeylerinin ve grelinin KOAH'da gelişen kaşeksi ve solunum fonksiyonları üzerine olan etkisinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. KOAH'daki kilo kaybının mekanizmalarının anlaşılması, bu hastalardaki kilo kaybını önleyecek ve yaşam kalitesini artıracak çeşitli yeni tedavi yaklaşımları açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Celi BR, MacNee W, Agustí A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
2. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 859-67.
3. Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633-7.
4. Van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijs HM, et al. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1543-52.
5. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
6. Marzullo P, Verti B, Savia G, et al. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 936-9.
7. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 774-8.
8. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034-8.
9. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Res Crit Care Med* 2004; 170: 879-82.
10. Luo FM, Liu XJ, Li SQ, et al. Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2005; 21: 793-8.
11. Velde MS. Nutrition. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 1236-74.
12. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 16.
13. Joppa P, Petrasova D, Stančák B, Tkáčová R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326-33.
14. Sahebajami H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 886-90.
15. Stankiewicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, Plusa T. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with COPD and bronchial asthma. *Mediators Inflammation* 2002; 11: 307-12.

16. Wang S, Xu F, Chen Y. Detection and significance of IL-8, 6, TNF-alpha in sputa from patients with COPD. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 465-7.
17. Deveci F, İlhan N, Erdem EŞ, Muz MH. Plasma leptin concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005; 6: 139-44.
18. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with COPD: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-24.
19. Song W, Zhao J, Li Z. IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with COPD. *Chin Med J (Eng)* 2001; 114: 1140-2.
20. Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes PJ. High levels of IL-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1299-302.
21. Dantzer R. Cytokine induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 222-34.
22. Hart BL. Biological basis of the behaviour of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev* 1988; 12: 123-37.
23. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622-34.
24. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 492-501.
25. Karadağ F, Kirdar S, Karul A, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 104-8.
26. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-5.
27. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1414-8.
28. Takabatake N, Nakamura H, Minamilhaba O, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1314-9.
29. Yang Yi-Meng, Sun Tie-Ying, Liu Xin-Min. The role of serum leptin and tumor necrosis factor-alpha malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chin Med J* 2006; 119: 628-33.
30. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1-511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1059-64.
31. Van der Vaart H, Koeter GH, Postma DS, et al. First study of inxlimab treatment in patients with chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 465-9.
32. Başıyigit İ, Yıldız F, Yıldırım E, et al. Astımlı ve KOAH'lı hastalarda vücut kitle indeksi ile balgam ve serum TNF- α düzeyi arasındaki ilişki. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 256-61.
33. Solary E, Dubrez L, Eymin B. The role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases. *Eur Respir J* 1996; 9: 1293-305.
34. Ying BW, Song XB, Fan H, et al. Plasma ghrelin levels and weight loss in Chinese Uyghur patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2008; 36: 1371-7.
35. Otero M, Nogueiras R, Lago F, et al. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rat. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 89: 2136-41.
36. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-7.
37. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1187-91.