

İNME VE LEPTİN İLİŞKİSİ¹

Uzm. Dr. Binnur ÖZKAR¹, Prof. Dr. Mustafa YILMAZ²

¹Medipol Acıbadem Bölge Hastanesi, İstanbul, binnur.ozkar@medipol.com.tr

²İstanbul, myilmaz@gantep.edu.tr

Geliş Tarihi/Received
10.12.2024

Kabul Tarihi/Accepted
14.12.2024

Yayın Tarihi/Published
30/12/2024

Correspondance: Binnur ÖZKAR binnur.ozkar@medipol.com.tr

ÖZET

İnme erişkin yaş grubunda en sık görülen nörolojik hastalıklardandır. Obezite inmenin değiştirilebilen ve kesinleşmiş risk faktörleri arasındadır. Leptin, yağ dokusu hücrelerinden salgılanan ve obezite ile ilişkili bir hormondur. Bu çalışmada leptinin inme ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 44'ü iskemik, 10'u hemorajik, 54 inmeli hasta (29 erkek, 25 kadın) ve 28 sağlıklı (13 erkek, 15 kadın) kişi alınmıştır. İnme ve kontrol grupları cinsiyete göre ve obezite, fazla kilolu ve santral obez gruplarına ayrılarak leptin düzeyleri karşılaştırıldı. İnme ve kontrol gruplarında leptin, lipit parametrelerle karşılaştırıldı. İskemik ve hemorajik inmelerde leptin, lipit parametreleri ve diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, geçirilmiş SVO, kalp hastalığı araştırıldı. Kadınların erkeklere oranla yaklaşık 3.5 kat daha yüksek leptin düzeylerine sahip oldukları bulundu ($p<0,01$). Leptinin erkek ve kadınlarda vücut kitle indeksi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$). Leptinin inme ve kontrol grubu arasında ve ayrıca iskemik ve hemorajik inme arasında farklılık göstermediği bulundu ($p>0,05$). Leptinin lipit parametreleri ile ve DM, hipertansiyon, geçirilmiş SVO, kalp hastalığı olmasıyla ilişki göstermediği bulundu ($p>0,05$). Leptin düzeylerinin inmelilerde bağımlı ve bağımsız grupları arasında farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0,05$). Hemorajik ve iskemik inmeli hastalar lipit parametreleri ve hastalıklar yönünden karşılaştırıldıklarında hemorajik grubun hipertansif olduğu ($p<0,05$) ve prognozlarının daha kötü olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Erkeklerde leptin inme grubunda yaklaşık iki katı yüksek olmasına rağmen bu anlamlı değildir ($p>0,05$). Leptin obez ve obez olmayan, fazla kilolu olan ve santral obezitesi olan ve olmayan erkeklerde kontrol gruplarına göre yaklaşık iki katı yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kadınlarda obez ve obez olmayan, fazla kilolu olan ve olmayan ve santral obezite yönünden inme ve kontrol grubu arasında leptin yönünden fark bulunmadı ($p>0,05$). Sonuç olarak, serum leptin düzeylerinin başlıca cinsiyet ve vücut kitle indeksine bağlı olduğu ve serum leptin düzeyleri ile inme arasında direkt bir ilişkinin olmadığı kanısına varıldı. Ancak erkek inmelilerde ve obez ve fazla kilolularda leptinin

¹ Bu çalışma, birinci yazarın uzmanlık tezinden türetilmiştir.

anlamli olmayacak derecede fazla bulunmasi leptinin erkeklerde inme patogenezinde rol alabilecegini dusundurmektedir. Calisma daha fazla olguyla tekrarlandigi takdirde sonuca ulasilabilecegi dusuntuldu.

Anahtar kelimeler: Leptin, Inme, Obezite

RELATION OF STROKE AND LEPTIN

ABSTRACT

Stroke is one of the most frequently seen neurologic diseases in the adult population. Obesity is an inaccurate and changeable risk factor for stroke. Leptin is an obesity-related hormone that is secreted from fat tissue cells. In this study, the relationship between stroke and leptin and other risk factors are evaluated. A total of 54 (29 men and 25 women) consecutive strokes (44 patients were ischemic and 10 patients were hemorrhagic) and 28 healthy control subjects (13 men and 15 women) were studied. Case and control groups were categorized according to sex and obesity, overweight, and central obesity. Leptin levels were compared in these patients. In control and stroke groups leptin and parameters of lipid were evaluated. In ischemic and hemorrhagic stroke, leptin, lipid parameters, diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease were compared. It was observed that female patients had 3.5 times more leptin levels according to male patients ($p<0.001$). It was also shown that leptin levels were correlated with body mass index in a positive manner ($p<0.001$). There was no difference between leptin levels in the stroke and control group, also between the ischemic and hemorrhagic groups ($p>0.05$). It was shown that leptin had no relation with lipid parameters, DM, hypertension, previous stroke, and cardiovascular disease ($p>0.05$). Leptin levels were also similar in stroke patients in both dependent and independent groups ($p>0.05$). When hemorrhagic and ischemic stroke patients were compared for lipid parameters and diseases it was shown that the hemorrhagic group was hypertensive ($p<0.05$) and had a worse prognosis ($p<0.001$). In male patients in the stroke group for obesity, central obesity, and overweight leptin was two times higher but this was not statistically significant ($p>0.05$). In females, for obesity, central obesity, and overweight leptin was different for stroke and control group patients ($p>0.05$). As a result, it was observed that serum leptin levels were correlated with mainly sex and VKI and there was no direct relation between serum leptin levels and stroke but in male stroke patients' leptin levels were higher in obese and overweight patients this was not statistically significant. Thus leptin could be responsible in stroke pathogenesis for men. It was concluded that if more cases were included final result could be obtained.

Keywords: Leptin, Stroke, Obesity

GIRIS

Inme, beynin bir bölgesinin, iskemi ya da kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarının primer patolojisi olarak tanımlanır (1). Inme yetişkin yaş grubunda en çok görülen nörolojik hastalıkların başında gelmektedir. Yapılan çalışmalar, gelişmiş ülkeler başta olmak üzere ölüm nedenleri içinde koroner kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sırada yer alan inmenin özellikle 4.dekattan sonra en sık görülen fonksiyon bozukluğu sebebi olduğunu göstermektedir (2). Obezite inme için değiştirilebilir risk faktörleri arasında kesinleşmemiş grupta yer almaktadır. Ancak obezitenin değiştirilmesi ile inmenin önlenmesinde değeri kanıtlanmış hipertansiyon, kalp hastalıkları, hiperlipidemi ve diyabet gibi risk

faktörleri üzerine olumlu etkileri kabul edilmiştir (1). Obezite küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir ve prevalansı dünyanın büyük bölgelerinde artmaktadır.

Enerji alımının tüketilen enerjiden fazla olması obezite ile sonuçlanmaktadır. Obezite vücut yağının miktarındaki artış ile karakterizedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yağ dokusunun sadece bir depo organı olmadığı ve metabolizmanın düzenlenmesinde de aktif bir rol oynadığı tespit edilmiş; 1994 yılında obezite ve beraberindeki patolojilerin anlaşılması açısından çok önemli olan leptinin varlığı ortaya çıkarılmıştır (3). Leptin yağ dokusundan salgılanan peptid yapılı bir hormon olup temel fonksiyonu hipotalamus yoluyla gıda alımını ve enerji tüketimini düzenlemektir. Böylece obezite ile ilgili çalışmalar leptin'in sorumlu olduğu hangi mekanizmalar ve obeziteden ne kadar sorun olduğu yönüne kaymıştır. Obezite leptin ilişkisi bilmekle birlikte son zamanlarda kardiyovasküler iskemik olaylarla leptini irtibatlandıran çalışmalar yapılmıştır. İnme ile ilgili çalışmalar ise oldukça az bulunmaktadır Bunların ışığında obeziteyi dikkate alarak leptin'in inme ile ilişkisi ve inmenin diğer risk faktörleri ile leptin arasındaki bağlantı araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı ve çalışmaya dahil edilen bütün bireylere çalışma hakkında bilgi verildi.

İnmeli Hastalar ve Kontrol Grubunun Seçilmesi

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından klinik bulguları ve radyolojik inceleme (beyin tomografisi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme) ile inme tanısı konan, kliniğimizde yatarak takip edilen 25-84 yaş arası 29 erkek 25 kadın olmak üzere toplam 54 hasta dahil edildi. Önceden hazırlanmış form kullanılarak her olgu için demografik özellikler, sigara, alkol, hipertansiyon, diabetes melitus, kalp hastalığı, daha önce geçirilmiş ivme varlığı sorgulandı. Subaraknoid kanama ve arteriovenöz malformasyona bağlı kanamalı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan gönüllülerden 28-83 yaş arası 13'ü erkek, 15'i kadın toplam 28 kişi seçildi. Hastalar takip edildikten sonra hastaneden çıkarıldıkları andaki fonksiyonel durumları Modifiye Rankin Skalasına göre belirlendi (1: Belli bir sakatlık yok, 5: Ağır sakatlık).

Kan Örneklerinin Alınması

Vaka ve kontrol grubundan sabah aç karnına alınan venöz kan alınarak antikoagülan madde içermeyen tüpleri aktarıldı. Serum elde etmek için tüplerdeki kanların pıhtılaşmasını takiben 3.000 rpm'de 5 dakika santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen serum örneklerinden total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ölçümleri aynı gün yapıldı. Serum leptin düzeylerinin ölçümü için 0.5 ml serum örneği plastik serum saklama tüplerine konuldu ve analiz zamanına kadar -60 santigrat derecede saklandı.

Lipitlerin Ölçümü

Serum total kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri, Roche (Roche-Hitachi MODULAR Analytics, Tokyo, Japonya) marka ticari kit kullanarak biyokimya otoanalizöründe enzimatik-kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

LDL kolesterol düzeylerinin tespitinde en sık kullanılan dolaylı yöntemde; total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit ölçümü yapıp ve LDL kolesterol hesaplanmaktadır. VLDL kolesterol konsantrasyonu (trigliserit/5) formülü ile hesaplanmaktadır. Bu formülün esası VLDL'deki trigliserit/kolesterol oranına dayanmaktadır. Daha sonra total kolesterolden HDL kolesterol ve VLDL kolesterolün çıkarılmasıyla LDL kolesterol düzeyleri hesaplanmaktadır. Bu formül Friedewald ve ark tarafından bulunmuş ve Friedewald denklemi olarak adlandırılmıştır (4).

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar normal değerleri;

Total Kolesterol : 110-200 mg/dL

Trigliserit : 30-200 mg/dL

HDL Kolesterol : 30-65 mg/dL

LDL Kolesterol : 57-155 mg/dL

VLDL : 6-40 mg/Dl

Leptin Ölçümü

Serum leptin düzeyleri “enzyme linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Ölçümler için Diagnostic Systems Laboratories (DSL) marka ticari leptin kiti kullanıldı (İnsan Leptin ELISA, Katalog No: DSL-10-23100: Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas, USA).

Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Çalışmaya dahil edilen bütün bireylerin boyları standart mezüre ile ağırlıkları ise baskül ile ölçüldü. VKİ aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \frac{\text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{[\text{Boy (m)}]^2}$$

VKİ ≥ 30 olanlar obez, VKİ < 30 olanlar obez olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca VKİ ≥ 25 olanlar fazla kilolu, VKİ < 25 olanlar fazla kilolu olmayan olarak kabul edildi. Bireylerin bel/kalça oranının (BKO) saptanması için, bel ve kalça ölçümleri mezüre ile alındı. Aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{BKO} = \frac{\text{Bel (cm)}}{\text{Kalça (cm)}}$$

BKO'ı erkeklerde 0.95 ve üzeri, kadınlarda 0.80 ve üzeri santral obez yani patolojik olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analizler

Verilerin kaydı ve istatistiksel analizlerde; Microsoft Excel, SPSS ve MedCalc istatistik programları kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve standart sapma veya ortanca şeklinde verildi. Şekillerde Box Whisker grafikleri kullanıldı.

Dikdörtgenler, 25 ve 75 persantilleri, dikdörtgen içindeki yatay çizgi ortancayı, uzantılar ise uç değerler atıldıktan sonraki minimum ve maksimum değerleri gösterir. İnme ve kontrol grubunun yaş, cins, obezite açısından karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemliliği “bağımsız t testi“ ile değerlendirildi. Çalışma gruplarında serum leptin düzeylerinin dağılımının homojenitesi ve karşılaştırılması Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Leptin ve diğer parametreler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyonu analizi ve parsiyel korelasyon analizi ile değerlendirildi. Leptin ile korelasyon gösteren parametrelerde leptin düzeylerini belirleyen bağımsız değişkenleri tespit etmek için lineer regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde 0.05’den küçük p değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve BKO’ya göre inme ve kontrol grupları açısından karşılaştırılmıştır. Burada elde edilen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların genel verilere göre karşılaştırılması

	İnme	Kontrol Grubu	p
Yaş (yıl)	60.1 ± 13.7	56.6 ± 11.7	> 0.05
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	29 /25	13 / 15	>0.05
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.4 ± 4.7	28.1 ± 4.7	> 0.05
BKO	0.91 ± 0.1	0.90 ± 0.1	> 0.05

İnme ve kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi (p>0.05). Öte yandan serum leptin düzeylerinin cinsiyet ile olan ilişkisinde hasta grupta kadınlarda erkeklere göre 2.5 kat fazla olduğu gözlemlendi, bu istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bulundu. Kontrol grubunda ise kadınlarda erkeklere oranla 5.4 kat daha yüksek bulundu (p<0.001). Bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve serum leptin düzeyi ilişkisi

Kategori	Leptin (ng/mL)		p*
	Erkek	Kadın	
İnme n=54	15.2± 15.1 n=29	38.7 ± 24.2 n=25	< 0.001
kontrol n=28	7.6 ± 6.1 n=13	41.6 ±22.5 n=15	< 0.001

Cinsiyet ve vücut kitle indeksinin serum leptin düzeylerine olan anlamlı etkisinden dolayı, inme ve kontrol grubundaki erkekler ve kadınlar kendi aralarında obez-obez olmayan alt gruplara ayrıldı. Vücut kitle indeksi ≥ 30 olan bireyler obez, < 30 olanlar ise obez olmayan kabul edildi. Hasta ve kontrol grubu erkekleri ve kadınları arasında obezite yönünden fark bulunmadı (p> 0.05).

Obez olmayan erkeklerde inme ve kontrol grubunda serum leptin düzeyleri; sırasıyla 12.6±12.7 ng/mL ve 6.0±3.7 ng/mL olarak bulundu. Bu değer inme grubunda yaklaşık iki katı yüksek olmasına rağmen istatistiksel

olarak anlamlı değildi. Dahası, obez erkeklerde ise inme ve kontrol grubunda serum leptin düzeyleri; sırasıyla 21.9±19.8 ng/mL ve 11.2±9.5 ng/mL olarak bulundu. İnme grubunda yaklaşık iki katı yüksek olmasına rağmen yine istatistiksel olarak fark göstermedi ($p>0,05$).

Obez olmayan kadınlarda inme ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri; sırasıyla 38.4±26.0 ng/mL ve 36.1±20.8 ng/mL olarak bulundu. Obez kadınlarda ise iki grubun serum leptin düzeyleri; sırasıyla 39.2±20.7 ng/mL ve 56.8±22.3 ng/mL olarak tespit edildi. İnme ve kontrol grubundaki obez ve obez olmayan kadınların serum leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m² olan bireyler fazla kilolu, VKİ < 25 olanlar fazla kilolu olmayan olarak kabul edildi. İnme ve kontrol grubundaki fazla kilolu olmayan erkeklerin serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Fazla kilolu erkeklerde ise inme ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri; sırasıyla 20.8±16.9 ng/mL ve 8.7±6.6 ng/mL olarak bulundu. Bu değer yaklaşık 2.3 kat daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Leptin ve santral obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirildi. Serum leptin düzeyleri, erkeklerde inmeli grupta kontrol grubuna göre 2.3 kat daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi. Kadınlarda santral obezite yönünden inme ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Serum total kolesterol düzeyleri; inmeli grupta 179.7±48.7 mg/dL, kontrol grubunda ise 188.8±48.3 mg/dL olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Serum LDL kolesterol düzeyleri; inmeli grupta 113.7±41.5 mg/dL, kontrol grubunda ise 125.5±44.3 mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama serum LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Serum trigliserit düzeyleri; inmeli grupta 185.1±91.6 mg/dL, kontrol grubunda ise 159.8±77.8 mg/dL olarak bulundu. Serum trigliserit düzeyleri inmeli grupta daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0,05$).

İNme ve kontrol gruplarında Total kolesterol > 200 mg/dL, HDL kolesterol < 30 mg/dL, LDL kolesterol > 130 mg/dL, Trigliserit > 200 mg/dL olanlar patolojik olarak kabul edildi. Patolojik olan ve olmayan gruplar arasında serum leptin düzeyleri karşılaştırıldı. Leptin düzeyi ile lipit profili arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

İnmeli olgular diabetes mellitus, hipertansiyon, geçirilmiş SVO, kalp hastalığı olan ve olmayan olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Bu risk faktörleri ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalar inme subtiplerine göre iskemik ve hemorajik inme olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar Pearson ki kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar risk faktörlerine göre değerlendirildiklerinde hemorajik olguların iskemik hastalara göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde hipertansif oldukları tespit edildi ($p<0,05$). Diğer risk faktörleri yönünden iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). İskemik ve hemorajik olgular prognoz yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan hemorajik gruptaki hastaların prognozunun anlamlı şekilde daha kötü olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. İskemik/hemorajik inmeli hastaların risk faktörleri ve prognoza göre karşılaştırılması

Kategori		İskemik n=44	Hemorajik n=10	p
Alkol	Kullanan	4	1	>0.05
	Kullanmayan	40	9	
Sigara	Kullanan	15	3	>0.05
	Kullanmayan	29	7	
Diabetes mellitus	Olan	19	2	>0.05
	Olmayan	25	8	
HT	Olan	24	9	<0.05
	Olmayan	20	1	
Kalp hast	Olan	15	2	>0.05
	Olmayan	29	8	
Rekürren SVO	Olan	12	3	>0.05
	Olmayan	32	7	
Prognoz	Bağımlı grup	16	9	<0.01
	Bağımsız grup	28	1	

İskemik grupta serum leptin düzeyleri 26.5±24 ng/mL, hemorajik grupta 24.3±18.4 ng/mL olarak tespit edildi. Gruplar arasında serum leptin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05).

İskemik ve hemorajik olguların lipit profili değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

İnmeli hastalar prognoz yönünden değerlendirildiğinde serum leptin düzeyi bağımlı grupta 28.9±24.9 ng/mL, bağımsız grupta ise 22.9±20.6 ng/mL olarak bulundu. Serum leptin düzeyleri, bağımlı grupta daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi (p>0.05).

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnme sağlık ve işgücü kaybına neden olan önemli problemlerden biridir. İnme vakalarının önlenmesindeki en önemli nokta artmış risk faktörlerini taşıyan kişilerin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin modifiye edilmesidir. Bu nedenle inme risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın morbidite ve mortalite riskine etkisinin azaltılması ülkelerin sağlık programlarında önemli yer tutmaktadır (2). Yaş, cins, heredite, ırk, coğrafi bölge gibi risk faktörleri inme ile ilişkisi kesin olup değiştirilemeyen grupta yer alır (1). Öte yandan obezite ise bu anlamda inme için değiştirilebilen bir risk faktörüdür ve kesinleşmemiş grupta yer almaktadır.

Son yıllarda yağ dokusundan salgılanan bir hormon olan leptinin keşfiyle obezite hakkında yeni gelişmeler olmuştur. Leptin, gıda alımını sınırlayan ve enerji tüketimini arttıran obezite karşıtı bir hormon olmasına rağmen, obezlerde leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (5). Leptinin sentezi, salgılanması, dolaşımında taşınması, kan beyin engelini geçişi, reseptörlerine bağlanması veya sinyal iletim yolundaki bozukluklar nedeniyle, leptinin beklenen etkileri görülmemekte ve sonuçta obezite ortaya çıkmaktadır.

Yapılan bir çok araştırmada, serum leptin düzeylerinin erkeklerde ve kadınlarda vücut kitle indeksi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği, leptin düzeylerinin obez bireylerde obez olmayanlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (5-9). Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkilemektedir. Considine ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada %10 oranında kilo kaybının leptin seviyesinde %53 azalmaya neden

olduğu, kilo vermenin durduğu dönemde leptinin yavaşa yükselerek ilk baştaki değerin yaklaşık %70'ine ulaştığı bulunmuştur (5). Çalışmamızda obez erkekler, obez olmayan erkeklere oranla yaklaşık 2 kat ($p<0.05$), obez kadınlarda obez olmayan kadınlara oranla yaklaşık 2 kat daha yüksek leptin düzeylerine sahipti ($p<0.05$).

Kan leptin düzeyini etkileyen faktörlerden birisi de cinsiyettir (6-9). Konuyla ilgili çalışmalarda vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Benzer şekilde obez kadınlarda da obez erkeklere göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Kadınlarda leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi VKİ gibi görünürken erkeklerde bel çevresi olduğu bulunmuştur (11). Çalışmamızda da, hasta grubunda kadınlarda erkeklere göre 2.5 kat fazla olduğu gözlemlendi, bu istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bulundu ($p<0.01$). Kontrol grubunda da kadınlarda erkeklere oranla 5.4 kat daha yüksek bulunması oldukça anlamlı idi ($p<0.01$). Bulgularımız literatürle uyumlu olarak bulundu. Cinsiyetler arasında leptin düzeylerindeki farklılığın cinsiyet hormonları, insülin, büyüme hormonu, katekolaminler, vücut yağ dağılımı ve primer genetik etkilerden kaynaklandığı kabul edilmektedir (12). Gerek bizim çalışma sonuçlarımız gerekse daha önce literatürde yer alan bilgilerin ışığında; serum leptin düzeylerini belirleyen birinci faktörün cinsiyet, ikincisinin ise vücut kitle indeksi olduğu söylenebilir.

Obez ve obez olmayan erkeklerde serum leptin düzeyleri inme grubunda yaklaşık iki katı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Aynı şekilde obez ve obez olmayan kadınlarda inme ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). İnme ve leptin ile ilgili 1999 yılında yayınlanan Söderberg ve arkadaşlarının ilk çalışmasında 94 iskemik ve 19 hemorajik inmeli hasta incelenmiş, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk kez meydana gelen hemorajik inmede leptinin ilişkili olduğu ancak iskemik inme ile bu tipde bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (13). 2003 yılında daha geniş hasta grubuyla 137 iskemik ve 69 hemorajik inmeli hasta ile çalışılmış; sonuç olarak yüksek leptin düzeylerinin erkeklerde iskemik ve hemorajik inme ile bağımsız olarak ilişkili olduğu söylenmiştir. Bu ilişkinin ardındaki mekanizmaların leptinin sempatik sinir sistemi ve kan basıncı üzerindeki direk ve dolaylı etkilerine bağlı olduğu iddia edilmektedir (14).

VKİ artışı ile risk arasındaki ilişkiyi doğrulayan çalışmalar da yapılmıştır. Yaşları 40-64 arasında değişen 234 863 Koreli erkek 1991 – 2000 yılları arasında takip edilerek yürütölen çalışmada, VKİ aralığı ve iskemik inme arasında her 1 kg/m^2 lik artışı için %11'lik pozitif bir ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada hemorajik inme ile VKİ arasında ilişki mevcut olduğu tespit edilip, yüksek VKİ'i olan gruplarda referans kategoriye kıyasla daha yüksek risk olduğu belirtilmekte, sonuçta hem iskemik hem de hemorajik inme için risk faktörü olduğu ancak her birisiyle farklı ilişkiler olduğu vurgulanmıştır (15). Yine 1997'de Rexrode ve arkadaşları prospektif bir çalışmada 16 yıllık bir takip sırasında $\geq 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ VKİ için iskemik inme riskinin önemli düzeyde arttığını göstermişlerdir (16). Bizim alışmamızda fazla kilolu erkeklerde ($\text{VKİ} \geq 25$) inme ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri; sırasıyla $20.8 \pm 16.9 \text{ ng}/\text{mL}$ ve $8.7 \pm 6.6 \text{ ng}/\text{mL}$ olarak bulundu. Bu değer yaklaşık 2.3 kat daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Fazla kilolu olmayan erkeklerin serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Folsom ve arkadaşları Toplumsal alışmalarda Ateroskleroz Riski (ARIC) diyabetik hastalarda BKO'daki 0.11'lik bir artış için iskemik inmenin görece riskinin 1.74 olduğunu oysa riskin VKİ ile istatistiksel bir ilişkisinin olmadığını bulmuşlardır (17). Bu alışma inme için önemli bir risk faktörü olarak total yağ kitlesinden

çok bölgesel yağ dağılımının rolünü daha da vurgulamaktadır. Çalışmamızda leptin ve santral obezite arasındaki ilişki değerlendirildi. Serum leptin düzeyleri, santral obez olan ve olmayan erkeklerde inmeli grupta kontrol grubuna göre 2.3 kat daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi. Kadınlarda santral obezite yönünden inme ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Yapılan birçok çalışmada vücuttaki leptin üretiminin visceral yağ dokuya oranla subkutanöz yağ dokuda daha fazla olduğu gösterilmiştir (18). Minocci ve arkadaşları (19) subkutanöz yağ dokusu miktarının, serum leptin düzeylerinin önemli bir belirleyicisi olduğunu ve visceral yağ dokusunun serum leptin düzeylerine önemli bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır. Banerji ve arkadaşları (20) ise serum leptin düzeylerinin, visceral yağ dokudan çok subkutanöz yağ doku miktarı ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda obezite ve leptin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından VKİ'nin daha belirleyici olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda obez olan ve olmayan, fazla kilolu ve santral obez olan ve olmayan erkeklerde leptin düzeyinin iki katı yüksek bulunmasına rağmen anlamlı bulunmaması hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir, daha geniş hasta serileri ile çalışıldığında anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü. Erkeklerde inmenin kadınlara göre fazla görülmesi erkek ve kadınlarda farklı mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda erkek ve kadın inmelilerin VKİ'nin farklı olmamasına rağmen, sadece inmeli erkeklerde kontrollere göre leptinin daha yüksek olması leptinin obeziteden bağımsız olarak etki yapabileceğini düşündürmektedir. Gerek bizim sonuçlarımız gerekse Söderberg'in bu konudaki çalışması erkeklerde inmenin fazla görülmesini açıklayan faktörlerden birisi olarak yorumlanabilir.

Serum kolesterolü ve inme arasındaki ilişki literatürde değişkenlik göstermekle beraber toplam 45 prospektif gözlem kohortunda 450 000 kişi 16 yıl takip edilip; 13 397 kayıtlı inme tesbit edildiği çalışmada yaş gruplarına göre incelendiğinde 45 yaşına kadar olan kişilerde oldukça güçlü bir ilişkinin olduğu ve yaş ilerledikçe bu ilişkinin bozulduğu gözlenmektedir (21). Kolesterol değerlerinin inme riskiyle ilişkisi gerek Framingham ve Kopenhag kohortları gibi büyük gruplarda, gerekse kontrollü vaka dizilerinde incelenmiştir. Statin grubu ilaçlarla yapılan Scandinavian Simvastatin Survival Study ve Koroner kalp hastaları üzerinde yapılan Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışmasında koroner kalp hastalığının yanısıra iskemik inme insidansında da önemli bir azalma sağlanabildiği ispatlanmıştır. Her ne kadar kolesterol düşürücü tedavi etkisiyle inme riskinde elde edilen azalma koroner kalp hastalığında görüldüğü kadar dramatik değilse de hiperkolesteroleminin tedavisi ılımlı bile olsa aterosklerotik inmeden primer korunmada önemli görülmüştür (22,23).

Çalışmamızda inme ve kontrol grubu arasında lipit parametreleri yönünden anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Bu serum örneklerinin akut dönemde alınmasına bağlı olabilir. Yetmiş iki hastada akut iskemik inmeyi takiben serum kolesterol fraksiyonları ve trigliseridlerinde zamansal değişimi inceleyen bir çalışmada ilk hafta içinde hem total kolesterol hem de HDL ve LDL kolesterolde anlamlı düşüş olduğu, 3 ay sonra normale döndüğü gözlenmiştir. Benzer değişiklik 13 hemorajik inmeli hasta da olmuştur. Kolesterol ölçümleri tercihen ilk 48 saat içinde veya 3 ay erteleyerek yapılmalıdır (24). Çalışmamızda iskemik ve hemorajik inmeli hastalar lipit profili yönünden karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesine rağmen iskemik inmeli hastalarda total kolesterol, trigliserit, VLDL düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Literatürde iskemik inme ile hiperlipidemiye doğrulayan çok sayıda çalışma bulunmakla beraber hemorajik inme ile ilgili

ilişki bu kadar kuvvetli değildir. Hiro Yasu ve arkadaşları tarafından 350.997 erkek hastanın altı yıllık takibi sonrasında serum kolesterol seviyesi ve iskemik inme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Öte yandan Japonya’da yapılan çalışmalarda kolesterol düşüklüğü ile hemorajik inme arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (24).

İnme ve kontrol grublarında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit seviyeleri patolojik olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında leptin düzeyi ile lipit profili arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Yapılan çalışmalarda da (25-27) benzer sonuçlar elde edilmiştir. Serum lipit düzeylerindeki artışın, serum leptin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemediği söylenebilir.

İnmeli olgularda özgeçmişinde diyabet, hipertansiyon, geçirilmiş inme, kalp hastalığı olan ve olmayan gruplarda serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Çalışmamızda diyabetik olgularda leptin düzeylerinin diyabetik olmayanlara göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0.05$). Clement ve arkadaşları (28) tip 2 diyabetlilerde, diyabet kontrolü iyi olmayan olguların iyi olanlara oranla daha düşük serum leptin düzeylerine sahip olduklarını ve serum leptin düzeylerinin açlık plazma glukozu ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Hastalar inme subtiplerine göre iskemik ve hemorajik inme olarak iki gruba ayrıldıklarında demografik veriler yönünden istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar risk faktörlerine göre değerlendirildiklerinde hemorajik olguların iskemik hastalara göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde hipertansif oldukları tespit edildi ($p<0.05$). Diğer risk faktörleri yönünden iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hemorajik gruptaki hastaların prognozunun anlamlı şekilde daha kötü olduğu gözlemlendi ($p<0.01$). Bu bulgularımız literatürde yer alan bilgilerle uyumlu idi. İskemik ve hemorajik inmeli gruplar arasında serum leptin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Söderberg ve arkadaşları her ne kadar iskemik ve hemorajik inmedeki risk faktörleri bir dereceye kadar farklılık gösterecek olsa da yaptıkları çalışmada her iki gruptaki leptin artışının benzer şekilde olduğu tespit etmişlerdir (14).

İnmeli hastalar prognoz yönünden değerlendirildiğinde serum leptin düzeyleri, bağımlı grupta bağımsız gruba göre daha yüksek olmakla beraber bu istatistiksel açıdan anlamlı olacak derecede değildi. ($p>0.05$). Sonuçlar yeterli olmamakla birlikte leptin olumsuz prognozün göstergelerinden birisi olabilir.

Sonuç olarak, serum leptin düzeylerinin başlıca cinsiyet ve vücut kitle indeksine bağlı olduğu ve leptin düzeyleri ile inme arasında önemli bir ilişkinin olmadığı kanısına varıldı; ancak erkek inmelilerde, obez-obez olmayan ve fazla kilolularda leptinin istatistiksel olarak anlamlı olmayacak derecede fazla bulunması leptinin erkeklerde inme patogeneğinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışma daha fazla erkek olguyla yapıldığı takdirde daha net sonuca ulaşılabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1-Special report the National Institute of Neurological Disorders and Stroke; Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
- 2-Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality 1970-1985. *Stroke* 1990; 21; 989-992.
- 3-Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- 4-Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- 5-Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 294-295.
- 6-Ostlund R, Wang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-3913
- 7-Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; 2: 949-950.
- 8-Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, McCammon MR, Tyndall GL. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med* 1996; 59: 1-6
- 9-Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum leptin concentrations in relation to body fat, gender, sex hormones and metabolic covariates in Thais. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 862-867
- 10-Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity* 1997; 21: 255-260
- 11-Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1097-1104
- 12-Horlick MB, Rosenbaum M, Nicolson M, Levine LS, Fedun B, Wang J, et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2509-2518.
- 13-Söderberg S, Ahren B, Stegmayr B, Johnson O. Leptin is a risk marker for first-ever hemoragic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999; 30: 328-337
- 14-Söderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, Ahren B, Shunga-Birgander L, Olsson T. High leptin levels are associated with Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 63-69
- 15-Song YM, Sung J, Avy Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemoragic stroke. A Prospective Study in Korean Men. *Stroke* 2004 ; 35: 831-836

-
- 16-Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC. A prospective study body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539-1545
- 17-Folsom AR, Rausmussen ML, Chambless LE. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1992; 22: 1077-1083
- 18-Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-917
- 19-Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G, et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1139-1144
- 20-Banerji MA, Faridi N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 137-144
- 21-Prospective Studies Collaboration Group. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13 000 strokes in 450 000 in prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653
- 22-Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
- 23-Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009
- 24-Eser M. İnmeli hastalarda risk faktörleri: Bir vaka-kontrol çalışması. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı İstanbul 1999; 2-33
- 25-Misra A, Arora N, Mondal S, Pandey RM, Jaiikhan B, Peshin S, et al. Relation between plasma leptin and anthropometric and metabolic covariates in lean and obese diabetic and hyperlipidaemic Asian Northern Indian subjects. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14: 18-26
- 26-Haluzik M, Fiedler J, Nedvidkova J, Ceska R. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition* 2000; 16: 429-433
- 27- Haluzik M, Fiedler J, Nedvidkova J, Ceska R. Serum leptin concentrations in patients with combined hyperlipidemia: relationship to serum lipids and lipoproteins. *Physiol Res* 1999; 48: 363-368
- 28-Clement K, Lahlou N, Ruiz J, Hager J, Bougneres P, Basdevant A, et al. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21: 556-561