



Sistemik Skleroz'lu Hastalarda Leptinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Investigation of the Effects of Leptin on the Cardiovascular System in Patients With Systemic Sclerosis

Zuhal ARITÜRK ATILGAN, Yahya İSLAMOĞLU, Ebru TEKBAŞ, Mahmut BUDULGAN*, İbrahim BATMAZ*, Mehmet TAHTASIZ*, Hatice YÜKSEL**, Kemal NAS*

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

**Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Sistemik sklerozda kardiyak tutulum görülebilmekte ve çoğunlukla da sessiz seyretmektedir. Leptin sıklıkla hipertansiyon ve sempatik tonusun düzenlenmesi ile ilişkilidir ve leptin'in direkt etki ile ateroskleroz, endotel fonksiyon bozukluğu ve tromboz gelişiminde katkısı olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın amacı sistemik sklerozlu hastalarda leptinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 27 sistemik skleroz'lu hasta ile kontrol grubu olarak 28 sağlıklı birey alındı. Tüm bireylerin klinik ve laboratuvar parametreleri, 24 saatlik Holter EKG ve ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu kaydedildi ve serum leptin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Sistemik skleroz'lu hastalarda ortalama leptin seviyeleri daha düşük bulundu. Yirmi dört saatlik ambulatuvar tansiyon holter kayıtlarında ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna kıyasla sistemik skleroz'lu hastalarda daha düşük bulundu. Leptin ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Leptin ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı parametreleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Sistemik skleroz'lu hastalarda azalmış serum leptin seviyeleri ve artmış ortalama kalp hızı artmış sempatik aktivitenin sonuçları olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, leptin, 24 saatlik holter monitorizasyonu

Summary

Objective: Cardiac involvement in systemic sclerosis can be seen, and often remains silent. Leptin, which is often associated with hypertension and regulation of sympathetic tone, has been reported to contribute to the development of atherosclerosis, endothelial dysfunction and thrombosis by acting directly. The aim of this study was to investigate the effects of leptin on the cardiovascular system in patients with systemic sclerosis.

Materials and Methods: Twenty-seven patients with systemic sclerosis and 28 healthy subjects as a control group were included in the study. Clinical and laboratory parameters, 24-hour Holter ECG and ambulatory blood pressure monitorings were recorded and serum leptin levels were measured in all subjects.

Results: Mean leptin levels were lower in patients with systemic sclerosis than in controls. In 24-hour ambulatory blood pressure Holter recordings, the mean systolic and diastolic blood pressure, daytime systolic and diastolic blood pressure, systolic and diastolic blood pressure values at night were lower in patients when compared with controls. There was no relationship between leptin and heart rate variability parameters. A positive correlation was found between leptin levels and 24-hour ambulatory blood pressure parameters.

Conclusion: Decreased serum leptin levels and increased mean heart rate in patients with systemic sclerosis may be the result of increased sympathetic tone.

Key Words: Systemic sclerosis, leptin, 24-hour holter monitoring

Giriş

Leptin, obezite geni ile kodlanan, 167 aminoasitten oluşan sitokinlere benzeyen bir proteindir. Başlıca yağ dokusu tarafından üretilir ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol alır (1). Vücutta yağ dokusu dışında bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (2-4). Leptin, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alır ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (5). Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe ederken, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptin'in üreme, hematopoez, angiogenez, kan basıncı ve büyüme gibi birçok sistemde olan etkileri gösterilmiştir. Hücre aracılı immün yanıtta makrofaj fonksiyonlarını arttırdığı (6), yara iyileşmesini hızlandırdığı, neovaskülarizasyonu arttırdığı (7) ve endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin aracılığı ile anjiyogenezisi hem in vitro hem de in vivo indüklediği belirtilmiştir (8).

Sistemik skleroz (SSk), deri ve iç organların yaygın fibrozu ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekte, ancak vaskülopati ve immün aktivasyon patogenezi önemli rol almaktadır (9,10).

SSk, küçük damarlarda hasarlanma ve fibrozise bağlı olarak deri, böbrek, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumu ile seyreder (11). Bu hastalarda kalp tutulumunun varlığı önemli bir ölüm belirteci olup, tutulumun erken tespiti yaşamsal öneme sahiptir (12). Kardiyovasküler sistem tutulumu; miyokardit, pulmoner hipertansiyon, perikardit, koroner arter hastalığı ve kapak hastalığı olarak görülmektedir (13).

SSk hastalarında; NT-proBNP, Endoglin ve ADMA seviyelerinin arttığı, leptin seviyelerinin ise azaldığı gösterilmiştir (14-17).

Bu çalışmanın amacı, SSk olan hastalarda leptinin kardiyovasküler sistem üzerine olan olası etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Ocak 2010-Mart 2011 tarihleri arasında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, bilinen bir kalp hastalığı olmayan ve Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerine göre SSk tanısı konan 27 hasta (25 kadın, 2 erkek, ort. yaş: 41,8±8,2 yıl) ile 28 sağlıklı birey (25 kadın, 3 erkek, ort. yaş 42,5±6,7 yıl) alındı. Tüm bireylerin ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı, demografik özellikler, kullanılan ilaçlar kaydedildi ve elektrokardiyografileri çekildi. Tüm SSk'lı hastalar dijital vaskülopati nedeniyle 60 mg/ gün nifedipin kullanıyorlardı. SSk'lı hastalarda gastrointestinal sistem tutulumu tüm hastalarda da mevcuttu, hastaların tamamı proton pompa inhibitörü kullanmakta idi. Beş hastada akciğer tutulumu saptanmış olup 2 hasta siklofosamid oral 1-2 mg/kg/gün, 3 hasta azatioprin 2,5 mg/kg/gün dozunda kullanmakta idi. Böbrek fonksiyonları değerlendirilen hastaların böbrek tutulumu olanlarda renal kriz riski ve kan basıncı yüksekliği görülebileceğinden böbrek tutulumu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kardiyomiyopati, doğumsal kalp hastalıkları, periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı,

kalp yetersizliği, önemli kalp kapak hastalığı, ritim bozuklukları, SSk dışında kollajen doku hastalığı varlığı, ACE inhibitörleri, metformin, östrojenler, vitamin D, folik Asit, fenofibrat gibi ilaç kullanım öyküsü olanlar, sigara içenler ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan bireyler çalışma konusunda bilgilendirildi ve bu bireylerden yazılı onam alındı. Çalışmamız üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

Ambulatuvar kan basıncı izlenmesi noninvaziv kayıt sistemi (BPM-AM 2000, NihonKoden Co. Ltd, Tokyo, Japan) kullanılarak yapıldı. Holter cihazı 24 saat boyunca gündüz her 15 dk aralıklarla (gündüz 08:00 ile 20:00 saatleri arası) gece ise her 30 dakikada bir (20:00 ile 08:00 saatleri arası) ölçüm yapacak şekilde programlandı. Gündüz ve gece ortalama kan basıncı değerleri, gündüz sistolik kan basıncı (SKB) (<135 ve >135 mm Hg), gündüz diyastolik kan basıncı (DKB) (< 85 ve >85 mm Hg), gece SKB (<120 ve >120 mm Hg) gece DKB (<70 ve > 70 mm Hg) kaydedildi (18). Olgular, günlük aktivitelerinde hiçbir değişiklik yapmamaları konusunda bilgilendirildi. 24 saat sonrasında çıkartılan Holter cihazları, bilgisayar destekli ambulatuvar kan basıncı programında okunarak değerlendirildi.

24 Saat Ritim Holter Monitorizasyonu

Ambulatuvar 24 saatlik Holter EKG kayıtları, DL 700 Digital Holter kayıt cihazı (Braemer Inc. Burnsville, MN, ABD) kullanılarak flashcard üzerine kaydedildi. Holter kayıtları ile 24 saatlik en yüksek ve en düşük kalp hızları ve ortalamaları, düzeltilmiş QT, kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri analiz edildi. KHD parametrelerini analiz etmek için zaman bağımlı ölçümler kullanıldı. Holter kayıtlarının 24 saat boyunca kalp hızında ne kadar değişkenlik olduğunu belirten zaman bağımlı analizi 24 saat boyunca kaydedilen tüm RR intervallerindeki değişimlerin istatistiksel analizleri ile elde edildi. Bu çalışmada zaman bağımlı KHD parametrelerinden ortalama kalp hızı, 24 saat içindeki tüm normal sinus RR intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinus RR intervallerinin ortalamasının standart deviasyonu (SDANN) ve normal sinus RR intervallerinde ardışık değişimlerin ortalama karekökü (RMSSD) ve aralarında 50 msn'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi (PNN50) parametreleri kullanıldı (19,20). 12-derivasyonlu EKG çekilerek QT aralığı ölçüldü. QT süresi QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ki en uzun aralık olarak ölçüldü. Hesaplanan her QT aralığı Bazett formülü (21) ($QTc=QT/\sqrt{RR}$) kullanılarak kalp hızına göre düzeltilti. Düzeltilmiş QT (QTc) mesafesinin üst sınırı 0.46 sn (460 msn) olarak alındı.

Serum Leptin Düzeyinin Ölçümleri

Leptin düzeylerinin saptanması için kan örnekleri sabah 12 saatlik açlık sonrası antekübital venden alındı. Kanlardan elde edilen serumlar ELISA kiti (DRG Int. Inc.,USA) kullanılarak çalışıldı. Çalışmada çift-antikör "sandwich" ELISA tekniği kullanıldı. Serum leptin düzeyleri ng/mL olarak ifade edildi.

İstatistiksel Yöntemler

Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler medyan ve interkuartil range, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemle (One-

Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile) incelendi. İkisi de numerik olan leptin seviyeleri ile 24 saatlik tansiyon Holter ve ritim Holter parametrelerinin karşılaştırmasında korelasyon testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Grup (1,2) Leptin seviyesi (Düşük, Yüksek) ve kardiyovasküler parametreler ile ilişkisi iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

Bulgular

Grupların temel demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1’de gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyet, hemogram değerleri, biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark yoktu. Toplam 27 hastadan 22’si diffüz tip SSk idi. Hasta grubunda ortalama leptin düzeyleri 4,55±6,20 ng/mL iken kontrol grubunda 7,38±9,50 ng/mL idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,179) (Tablo 1). SSk’lı hastalarda 24 saatlik ortalama SKB ve DKB (p=0,005, p=0,003), gündüz SKB ve DKB (p=0,004, p=0,002), gece SKB ve DKB (p=0,021, p=0,033) kontrol grubuna oranla daha düşük saptandı (Tablo 3). Leptin ile Holter kayıtları arasında yapılan korelasyon analizinde; Leptin ile 24 saatlik ortalama SKB (p=0,000), ortalama DKB (p=0,000), gündüz SKB (p=0,001), gündüz DKB (p=0,004), gece SKB (p=0,002) ve gece DKB (p=0,005) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4). 24 saatlik ritim Holter analizinde ise en yüksek kalp

hızı (p=0,003) ve ortalama kalp hızı (0,005) SSk grubunda daha yüksek saptanırken, düzeltilmiş QT süresi daha uzun olarak ölçüldü (p=0,046), zaman bağımlı KHD parametreleri arasında; SDNNindex, rMSSD ve pNN50 hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla; p=0,000, p= 0,029, p=0,046) (Tablo 2). Leptin ile ritim Holter parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar (1,2), leptin seviyeleri (düşük, yüksek) ve kardiyovasküler parametrelerinin iki yönlü varyans analizi Tablo 5’te gösterilmiştir. Hastalarda vücut kitle indeksi arttıkça leptin düzeyi de artmaktadır (p=0,016, r=0,436) (Resim 1).

Tartışma

Bu çalışmada, SSk tanısı almış hastalarda kardiyovasküler sistem tutulum bulguları noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmiş, kan leptin seviyeleri ölçülmüş ve leptin’in kan basıncı ve ritim üzerine olan olası etkileri araştırılmıştır. Leptin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da SSk grubunda daha düşük olarak bulundu (Tablo 1). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalardaki serum leptin düzeylerinin düşük olmasının iki nedene bağlı olabileceği düşünüldü. SSk olan hastalarda gastrointestinal tutulum sonucu vücut kitle indeksi (VKI)’nin daha düşük olması, vücutta başlıca yağ dokusundan salgılanan leptinin kan düzeylerinin düşük olmasına neden olabilir. Diğer nedeni ise SSk da artmış sempatik aktivite nedeni ile leptin seviyeleri düşük

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri.

	Sistemik skleroz (n=27)	Kontrol (n=28)	P
Yaş (yıl)	41,8±8,2	42,5±6,7	0,185
Cinsiyet dağılımı (Kadın, %)	92,5	89,2	0,321
Tanı süresi (yıl)	7,2±3,5	-	-
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	23,74±4,60	27,88±4,84	0,001
Leptin (ng/mL)	4,55±6,20	7,38± 9,50	0,179
Eritrosit Sedimentasyon hızı (mm/h)	21,46±13,51	11,33±7,07	0,001
Beyaz Küre (10 ³ /micL)	11,8±5,85	8,5±3,45	0,247
Hemoglobin (mg/dl)	11,4±2,5	13,1±1,8	0,087
Hematokrit (%)	35,7±3,5	37,5±2,4	0,075
Total Kolesterol (mg/dl)	178,5±56,7	180,4±45,5	0,145
HDL-Kolesterol (mg/dl)	45,7±7,8	47,4±5,4	0,074
LDL-Kolesterol (mg/dl)	114,7±28,2	138,1±11,5	0,069
CRP	0,53±0,44	0,39±0,18	0,122

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun Holter Elektrokardiyografik ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması.

	Sistemik skleroz (n=27)	Kontrol (n=28)	P
Ortalama kalp hızı (vuru/dk)	85,5±10,2	78,5±7,7	0,005
Minimal kalp hızı (vuru/dk)	53,3±7,1	50,7±7,1	0,128
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	148,9 ±18,3	135,1 ±15,9	0,003
Ventriküler ekstrasistol sıklığı	17,8±48,6	16,9±59,3	0,945
Supraventriküler ekstrasistol sıklığı	6,7±18,3	4,9 ±10,8	0,640
SDNN 24s (msn)	116,4±33,2	126,8±35,1	0,245
SDNNindex (msn)	42,0±12,7	54,9 ±13,4	0,000
SDANNindex (vuru/msn)	107,4±31,9	114,7 ±35,9	0,411
rMSSD (msn)	23,9±11,2	30,6±12,0	0,029
pNN50 (%)	6,0±7,9	10,1±7,5	0,046
QTc	517,8±21,9	407,3±24,3	0,047

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda gece ve gündüz ölçülen kan basıncı değerleri.

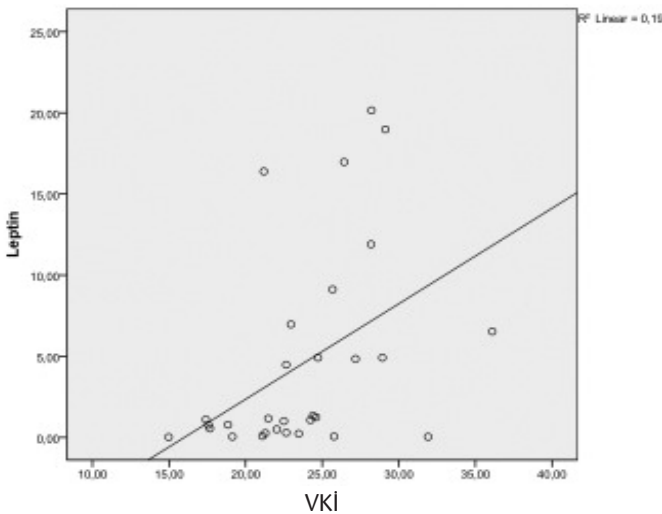
	Sistemik skleroz(n=27)	Kontrol (n=28)	P
Gündüz			
Ortalama SKB (mmHg)	113.0±10.9	120.3±8.8	0.005
En yüksek SKB ortalaması	148.8±13.5	139.6±11.4	0.004
En düşük SKB ortalaması	95.7±5.7	102.5±4.6	0.023
Ortalama DKB(mmHg)	75.3±7.2	80.8±7.1	0.003
En yüksek DKB ortalaması	80.4±4.4	98.2±8.5	0.002
En düşük DKB ortalaması	64.6±4.7	65.4±5.3	0.045
Gece			
Ortalama SKB (mmHg)	109.5±3.3	116.7±4.5	0.043
En yüksek SKB ortalaması	143.2±3.5	143.8±4.4	0.021
En düşük SKB ortalaması	80.6±7.1	89.7±6.9	0.004
Ortalama DKB(mmHg)	66.7±6.8	71.4±2.2	0.028
En yüksek DKB ortalaması	82.9±2.4	109.4±4.7	0.033
En düşük DKB ortalaması	50.5±7.4	53.4±5.8	0.028
Ortalama basınçlarda gece gündüz değişimi (%)			
Sistolik KB değişimi	1.67±0.8	1.33±0.6	0.941
Diyastolik KB değişimi	1.77±0.7	1.57±0.6	0.293

SKB; Sistolik kan basıncı, DKB; Diyastolik kan basıncı, değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4. Ambulatuvar kan basıncı değerleri, VKİ ve leptinin karşılaştırılması.

	LEPTİN	
	r	p
Ortalama SKB	0,473	0,000
Ortalama DKB	0,450	0,000
Gündüz SKB	0,421	0,001
Gündüz DKB	0,371	0,004
Gece SKB	0,384	0,002
Gece DKB	0,355	0,005
VKİ	0,436	0,016

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi



Resim 1. Vücut kitle indeksi ile leptinin karşılaştırılması.

ölçülmüş olabilir. Daha önceki çalışmalarda plazma leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi ve yağ hücre volümü arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (22) ve hipotalamus üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite gelişmesini engellemek Leptinin en iyi bilinen etkisidir (23). Leptinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinden biri hipertansiyondur ve hipertansif hastalarda plazma leptin konsantrasyonu oldukça yüksek bulunmuştur (24,25). Leptin direncinde yüksek leptinin, kan basıncını sempatik aktivite yoluyla artırma yönünde, lokal NO üretimi yoluyla düşürme yönünde etkili olduğu ve kalp üzerine antihipertrofik olabileceği ileri sürülmektedir (26). SSK'lı hastalarda 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), gündüz SKB ve DKB, gece SKB ve DKB kontrol grubuna oranla daha düşük saptandı. Hastalarda gözlenen hipotansif durum kullanılan kalsiyum kanal blokleri (nifedipin) ile bağlantılı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda hasta grubunda QTc süresi daha uzun olarak ölçüldü. Uzun QTc ventriküler repolarizasyondaki heterojeniteyi yansıttığı ve reentry mekanizması ile ventriküler aritmilere neden olduğu bildirilmiş olup iskemik kalp hastalığı olanlarda artmış QT intervalinin ani ölümlerle olan ilişkisi de bilinmektedir (27). SSK'lı hastalarda kalbin ileti sisteminin tutulumunun sonucunda QT süresinin uzadığı ve ventriküler repolarizasyon anormalliklerine yol açarak ani ölüme neden olabilecek aritmilere neden olabileceği gösterilmiştir (28). KHD parasempatik ve sempatik sistemin kalp üzerine etkilerini ve bu sayede kardiyovasküler olay veya ölüm riskini ortaya koymak amacıyla kullanılan nonivaziv bir parametredir. SSK'lı hastalarda 24 saatlik Holter kayıtlarında en yüksek kalp hızı ve ortalama kalp hızları kontrol grubuna kıyasla oldukça anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, KHD parametrelerinden SDNNindex, rMSSD ve pNN50 kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Azalmış KHD genellikle sempatik sistem aktivitesinde göreceli artış ve sinüs düşüğünün vagal aktivitesinde azalmaya işaret etmekte bu da otonomik disfonksiyon ve inflamasyon arasındaki ilişki ile açıklanabilmektedir (29). Azalmış SDNNindex, rMSSD ve pNN50 ani kardiyak ölümlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (30). Leptin ile ortalama SKB ve DKB,

Tablo 5. Kardiyovasküler parametreler, gruplar ve Leptinin iki yönlü varyans analizi.

		Ortalama SKB (mmHg)	Ortalama DKB (mmHg)	Minimal kalp hızı (vuru/dk)	Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	QTc	SDNN24
Leptin düzeyi (ng/mL)	Yüksek	0,002	0,000	0,56	0,021	0,05	0,033
	Düşük	0,001	0,000	0,005	0,001	0,06	0,003
Gruplar	1	0,014	0,001	0,013	0,001	0,05	0,000
	2	0,012	0,001	0,010	0,011	0,040	0,001

gündüz SKB ve DKB, gece SKB ve DKB arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgular SSK'lı hastalarda artmış sempatik aktivite nedeni ile kan basıncı ve kalp ritminin arttığını göstermekle beraber nifedipin kullanımı ile kan basıncının hipotansif sınırlara girecek kadar düştüğünü ve refleks taşikardiye neden olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda yaygın kullanılan nifedipinin hemodinamik parametrelere olan etkilerinin bilinmesi ve bu hastaların daha kapsamlı değerlendirilmesi gerektiğini göstermeye çalıştık. Agata ve ark. (31) ortalama kan basıncı ile serum leptin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ve artmış leptin seviyelerinin obeziteden bağımsız hipertansiyon gelişiminde rol aldığını göstermişlerdir. Literatürde (26) primer leptin yetmezliği bulunan farelerde, ventriküler hipertrofi olduğu ve bunun leptin verilmesiyle azaldığı bildirilmiştir.

Kotulska ve ark. (17) yaptığı bir çalışmada 31 SSK ve 24 sağlıklı kontrol grubunda kan leptin düzeyleri çalışılmış ve SSK'lı hastalarda leptin düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ek olarak leptin ile VKİ arasında korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Daha önce kalp yetmezliği olan hastalarda leptin seviyesi ile KHD parametreleri ile olan ilişkileri araştırılmış ve evre III ile IV kalp yetmezliği olan hastalarda evre I'e göre leptin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (32). Ayrıca yine bu çalışmada KHD parametreleri ile leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup bunun artan sempatik aktivite ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada hipertiroidizmi hastalarda tiroid hormonlarının serum leptin düzeylerini etkileyip etkilemediği araştırılmış ve sonuçta tedavi öncesi ve sonrası leptin seviyeleri arasında fark olmadığı bildirilmiştir (33). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, ankilozan spondilitli hastalarda serum leptin düzeyleri ile leptinin pro-inflamatuvar etkileri araştırılmış olup ankilozan spondilitli hastalarda leptin seviyeleri artmış olarak bulunduğu belirtilmiştir (34). Aynı zamanda hastalığın aktif olduğu dönemlerde, patogeneze sorumlu olduğu düşünülen pro-inflamatuvar etkilerden leptinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, bu bulgulara dayanarak SSK'lı hastalarda geleneksel olarak aralıklı yapılan tetkiklere ek 24 saatlik tansiyon holteri ve ritim holteri gibi noninvaziv yöntemler kullanılarak hem kardiyovasküler sistem tutulumunun değerlendirilmesi ve ani kardiyak ölüm riskinin öngörülmesinde hem de yaygın kullanılan nifedipinin gözden kaçabilen hemodinamik etkilerinin takip edilmesinde bir rolü olabileceği söylenebilir. Ancak daha geniş sayıda hastayı içeren prospektif uzun dönemli çalışmalarında elde edilecek daha açık kanıtlara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Ryan AS, Nicklas BJ, Poehlman ET. Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients. *Metabolism* 1997;46:450-3.
- Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136:461-4.
- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-10.
- Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gla. *Endocrinology* 1999;140:5995-8.
- Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997;136:590-1.
- Lee FY, Li Y, Yang EK, Yang SQ, Lin HZ, Trush MA, et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese m. *Am J Physiol* 1999;276:386-94.
- Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998;83:1059-66.
- Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13:2-12.
- Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:271-90.
- Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:198-202.
- Rankin AC. Arrhythmias in systemic sclerosis and related disorders. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:152-4.
- Karabay CY, Karaahmet T, Tigen K. Cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis: insights from electromechanical characteristics of the heart. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11: 643-7.
- Ferda Özdemir. Enflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda Semptomlar, Bulgular ve Sistemik Sorunlar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 1999;2(Suppl 1):6-23.
- Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Sfetsios T, Koliakos G, Parcharidis G, et al. Neurohormonal activation in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007;14:135-7.
- Wipff J, Avouac J, Borderie D, Zerkak D, Lemarechal H, Kahan A. Disturbed angiogenesis in systemic sclerosis: high levels of soluble endoglin. *Rheumatology* 2008;47:972-5.
- Dimitroulas T, Giannakoulas G, Sfetsios T, Karvounis H, Dimitroula H, Koliakos G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1682-5.
- Kotulska A, Kucharz EJ, Brzezinska-Wcislo L, Wadas U. A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2001;20:300-2.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.

19. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
20. No authors listed. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
21. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1749-66.
22. Lönnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thörne A, Schalling M, Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *J Clin Invest* 1997;99:2398-404.
23. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-3.
24. Kolanowski J. Obesity and hypertension: from pathophysiology to treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(Suppl 1):42-6.
25. Henriksen JH, Holst JJ, Moller S, Andersen UB, Bendtsen F, Jensen G. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: relationship to arteriovenous overflow and extraction of leptin. *Clin Sci (Lond)* 2000;99:527-34.
26. Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003;108:644-6.
27. Puddu PE, Bourassa MG. Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 1986;19:203-11.
28. Sgreccia A, Morelli S, Ferrante L, Perrone C, De Marzio P, De Vincentiis G, et al. QT interval and QT dispersion in systemic sclerosis (scleroderma). *J Intern Med* 1998;243:127-32.
29. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:245-9.
30. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001;11:99-108.
31. Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1171-4.
32. Dülger H, Karakaya F, Eryonucu B, Şekeroğlu MR, Noyan T, Yalçinkaya A. Kalp yetmezliği ile serum leptin düzeyi arasındaki ilişki. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2003;1:5-10.
33. Sütken E, Akalın A, Özdemir F, Çolak Ö. Hipertiroid hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lipid profili ile homosistein, leptin, fibrinojen ve C-reaktif protein düzeyleri. *Dicle Tıp Derg* 2010;37:1-7.
34. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Pro-inflammatory effect of leptin on peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009;76:170-5.