

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



Hipertansiyonun öngörülebilmesi ve kontrolünde leptin düzeyinin rolü

Genel Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü: Doç. Dr. Metin Alkan
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon

Prof. Dr. Mustafa Arslan
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon

Doç. Dr. Kürşat Dikmen
Genel Cerrahi

Uzm.Dr. Çağrı Özdemir
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon

Kasım / 2022

ANKARA

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme birimine yapılan başvurunun kabul edilerek proje desteği sağlanması ardından gerçekleştirilen Poje ID'si 6916 olan “**Hipertansiyonun öngörülebilmesi ve kontrolünde leptin düzeyinin rolü**” başlıklı çalışmanın hayata geçirilmesinde en önemli paydaş olan “**Gazi Üniversitesi BAP birimine**” teşekkür ederiz. Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve sorunların çözümünde yapılması gereken hangi görev varsa kendilerini adayarak çalışan ekip arkadaşlarım sayın **Prof. Dr. Mustafa Arslan, Doç. Dr. Kürşat Dikmen ve Uzm. Dr. Çağrı Özdemir**'e teşekkür ederim.

Alkan

Doç. Dr. Metin

Proje Yürütücüsü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7-8
2. YÖNTEM	8-9
3. BULGULAR	9-10
4. TARTIŞMA	11-12
5. KAYNAKLAR	13-14

HİPERTANSİYONUN ÖNGÖRÜLEBİLMESİ VE KONTROLÜNDE LEPTİN DÜZEYİNİN ROLÜ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipertansiyon önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda Türkiye’de her üç kişiden birinin hipertansiyon hastası olduğu ve bu sayının giderek arttığı görülmektedir. İlginç olan toplumda bu hastalığa sahip bireylerin büyük bir kısmı hasta olduklarının farkında olmamalarıdır. Hipertansiyon hastalığının patofizyolojisinde çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Çoğu vakanın genetik, çevresel ve demografik faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı belirtilmektedir. Leptin, öncelikle gıda alımı ve enerji harcamalarının düzenlenmesinde rol oynayan beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan bir proteindir. Son araştırmalar, leptinin, arteriyel hipertansiyonda rolü olabileceğini göstermektedir. İnsanlarda, leptin ve yüksek tansiyon arasındaki neden-sonuç ilişkisi doğrudan gösterilememesine rağmen, birçok klinik çalışma esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda plazma leptininin yüksek olduğunu ve adipoziteden bağımsız olarak leptin ile kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

Bu hastaların bir kısmında intraoperatif dönemde hipertansiyonun kontrolünü sağlamakta yetersiz kalmakta ve bunun nedenini açıklamada güçlük çekmekteyiz. Dolayısıyla hipertansiyon ve ameliyat sırasında hipertansiyon kaynaklı oluşabilecek problemlerle leptin düzeyi arasında bir ilişki olduğunu tespit edebilirsek bu hastaların perioperatif yönetimini daha iyi sağlayabileceğimizi düşünüyoruz.

Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra, laparoskopik cerrahi uygulanacak gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar kontrollü hipertansiyon (Hipertansiyon tanısı mevcut olan ve arteriyel tansiyon 140/90 mmHg altında), kontrolsüz hipertansiyon (Hipertansiyon tanısı mevcut olan ve arteriyel tansiyon 140/90 mmHg üzerinde) ve normal hastalar (hipertansiyon tanısı olmayan hastalar) olarak üç gruba ayrıldı. Her grupta 50 hasta olmak üzere toplamda 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan intraoperatif dönemde 30. dk’da ve 24. saatte serum leptin düzeylerinin saptanması için 5 mL kan örneği alındı. Demografik veriler, ASA sınıflaması, hastanın yaşı, cinsiyeti, kilosu, kullanılan ilaçlar kayıt altına alındı. ROC analizinde preoperatif leptin ile intraoperatif perlinganit kullanan hastalar ile yapılan analizde 4,80 cut of değeri olarak belirlendi. Cut of değerinin üstünde olan hastalar Grup1, altında olanlar ise Grup2 olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastalara ait demografik veriler tablo1’de sunuldu. Preoperatif ve postoperatif leptin ile ilgili veriler tablo2’de sunuldu. Kontrolsüz hipertansiyon grubunda preoperatif ve postoperatif leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastaların ortalama kan basıncı verileri tablo 3’te sunuldu.

Tartışma ve sonuç: Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastaların leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Leptinin preoperatif değerlendirmede kaydedilmesi ve yüksek olan

hastalarda multimodal tedavi uygulanması gerektiği düşünülmektedir. Leptin düzeyi yüksek olan hastaların ayrıntılı olarak değerlendirilerek operasyona alınması morbiditeyi azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopi, Hipertansiyon, Leptin

The Role Of Leptin Level In The Diagnosis And Control Of Hypertension

ABSTRACT

Introduction and Aim: Hypertension is an important public health problem. Studies show that one out of every three people in Turkey has hypertension and this number is increasing. Interestingly, most of the individuals with this disease in the society are not aware that they are sick. Different factors are implicated in the pathophysiology of hypertension. It is stated that most cases are caused by the interaction of genetic, environmental and demographic factors. Leptin is a protein secreted primarily by white adipose tissue, which plays a role in the regulation of food intake and energy expenditure. Recent research shows that leptin may play a role in arterial hypertension. Although a direct cause-and-effect relationship between leptin and high blood pressure cannot be demonstrated in humans, several clinical studies have shown that plasma leptin is elevated in patients with essential hypertension and there is a significant correlation between leptin and blood pressure, regardless of adiposity.

In some of these patients, it is insufficient to control hypertension in the intraoperative period and we have difficulty in explaining the reason for this. Therefore, we think that if we can detect a relationship between hypertension and problems that may occur during surgery due to hypertension and leptin level, we can provide better perioperative management of these patients.

Method: Volunteer patients who will undergo laparoscopic surgery were included in the study after the approval of the ethics committee. Patients were divided into three groups as controlled hypertension (with hypertension diagnosis and arterial blood pressure below 140/90 mmHg), uncontrolled hypertension (with hypertension diagnosis above 140/90 mmHg), and normal patients (patients without hypertension diagnosis). A total of 150 patients, 50 patients in each group, were included in the study. 5 mL blood samples were taken from all patients to determine serum leptin levels at 30 minutes and 24 hours intraoperatively. Demographic data, ASA classification, patient's age, gender, weight, drugs used were recorded. In the analysis performed with patients using preoperative leptin and intraoperative perlinganit in the ROC analysis, the cut-off value was determined as 4.80. The patients above the cut-off value were accepted as Group1 and those below the cut-off value were accepted as Group2.

Results: Demographic data of the patients are presented in table1. Data on preoperative and postoperative leptin are presented in table 2. Preoperative and postoperative leptin levels were found to be significantly higher in the uncontrolled hypertension group. The mean blood pressure data of the patients are presented in Table 3.

Discussion and conclusion: The leptin levels of patients with uncontrolled hypertension were found to be significantly higher. It is thought that leptin should be recorded in the

preoperative evaluation and multimodal treatment should be applied in patients with high leptin levels. Detailed evaluation and operation of patients with high leptin levels will reduce morbidity.

Keywords: Laparoscopy, Hypertension, Leptin

GİRİŞ

Tekrarlanan ölçümlerde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg den daha yüksek olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır (1). Hipertansiyon, sürekli kan basıncı yüksekliği ile kendini gösteren, sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda yaygın olarak görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Tedavi edilmeyen hipertansiyonun, kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve ölüm oranını artırdığı ortaya konmuştur. Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. Ülkemizde de hipertansiyon oldukça yaygın bir sorundur. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'nda (2) ülkemizde erişkin her 3 kişiden 1'inde hipertansiyon olduğu, 2000 yılı nüfus verilerine göre ülkemizde yaklaşık 15 milyon hipertansif birey olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada ilginç olan bir yönde hastaların hipertansiyon hastası olduklarının farkında olma (%40.7) ve tedavi alma (%31.1) oranlarının oldukça düşük olduğudur. Dolayısıyla insanların büyük çoğunluğu hem hipertansiyon hastası olduklarının farkında değiller hemde farkında olsalar bile yeterince tedavi alamamakta veya verilen tedavi etkili olamamaktadır (3).

Özelikle obez hastalarda olmak üzere son yıllarda leptin düzeyi ile hipertansiyon arasında ilişki olduğu vurgulanmaktadır (4). Leptin, öncelikle gıda alımı ve enerji harcamalarının düzenlenmesinde rol oynayan beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan bir proteindir. Plazma leptin konsantrasyonu, yağ dokusu miktarıyla orantılıdır ve obez kişilerde belirgin şekilde artmaktadır (5). Son araştırmalar, leptinin, hipertansiyon dahil, obezitenin kardiyovasküler komplikasyonlarında yer aldığını göstermektedir (6). İnsanlarda leptin ve hipertansiyon arasındaki neden-sonuç ilişkisi doğrudan gösterilmemesine rağmen, bazı klinik çalışmalar esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda adipoziteden bağımsız olarak plazma leptinin yüksek olduğunu ve leptin ile kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

Ameliyathanelerde hipertansif hastalarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Hastaların bir kısmı yeterli tedavi ile karşımıza çıkarken bir bölümü ise tedaviye rağmen yetersiz tansiyon kontrolü ile ameliyata alınmaktadırlar. Her iki hasta grubunda da intraoperatif dönemde tansiyon kontrolünün sağlanmasında büyük sıkıntılar yaşamaktayız. Bunun nedenini açıklamakta da çoğu zaman yetersiz kalmaktayız. Elimizde şu anda bunun hangi hastalarda oluşabileceğini belirleyebilecek bir laboratuvar belirteçimiz maalesef mevcut değil. Eğer bu hasta grubunda

leptin düzeyi ile hipertansiyon ve hipertansiyonun kontrolü arasında bir ilişki tespit edebilirsek bunun bize hipertansiyon tedavisi ve intraoperatif dönemde gelişebilecek problemlerin öngörülmesinde çok değerli katkılar sağlayabileceğini düşünüyoruz.

YÖNTEM

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 18.03.2020 tarihli ve 2020-03/588 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde laparoskopik cerrahi geçirecek hastalar dahil edildi. Prospektif gözlemsel olarak tasarlanan çalışmada Genel cerrahi bölümünde genel anestezi altında abdominal cerrahi uygulanacak 18-65 yaş arası gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı, 65 yaş üstü, acil vakalar ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ameliyat öncesi hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması, yaşı, cinsiyeti, boy ve kilosu, hipertansiyon için kullanılan ilaçlar kayıt altına alındı.

Hastalar kontrollü hipertansiyon (Hipertansiyon tanısı mevcut olan ve arteriyal tansiyon 140/90 mmHg altında), kontrolsüz hipertansiyon (Hipertansiyon tanısı mevcut olan ve arteriyal tansiyon 140/90 mmHg üzerinde) ve normal hastalar (hipertansiyon tanısı olmayan hastalar) olarak üç gruba ayrıldı. Her grupta 50 hasta olmak üzere toplamda 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan intraoperatif dönemde 30.dk 'da serum leptin düzeylerinin saptanması için 5 mL kan örneği alındı. Yine intraoperatif dönemde tüm hastalara standart monitörizasyon ve genel anestezi uygulandı. İntraoperatif ve postoperatif dönemde uygulanan antihipertansif ajanların uygulama zamanları ve dozları kayıt altına alındı. Postoperatif 24. saatte hastalardan tekrar leptin düzeyinin tespiti amacıyla 5 mL kontrol kanı alındı. Hastalarda izlem boyunca oluşmuş olan yan etkiler, hipertansiyon kontrolü için uygulanan ajanlar ve hemodinamik parametreler 24 saat boyunca belirli aralıklarla kaydedildi. Elde edilen tüm bu değerler her üç hasta grubunda leptin düzeyleri ile karşılaştırmaları yapıldı. Hastalardan alınan kanlar standart katkısız biyokimya tüplerinde toplandı. Bu tüpler + 4C derecede buzdolabında biriktirildikten sonra çalışma sonunda leptin düzeylerinin tespiti için ilgili biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Tüm veriler SPSS istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Veriler ANOVA testi ile değerlendirildi, farklılık olması durumunda Bonferroni testi uygulandı. SAB, DAB gibi tekrarlayan ölçümlerde tekrarlayan ölçümler varyans analizi uygulandı. ASA, cinsiyet gibi

veriler ise ki-kare ve Fisherin kesin ki-kare testleri ile değerlendirildi. Leptin düzeyi ile SAB, DAB arasında korelasyon olup olmadığı Pearson veya Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. HT ile leptin düzeyi arasındaki ilişki regresyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda $p < 0.05$ olan veriler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri [Yaş (yıl), Ağırlık (Kilo), Boy (cm), VKİ (kg/m²), Cinsiyet (E/K) gruplar arasında karşılaştırıldığında yaş dışında gruplar arasında farklılık yoktu. Kontrollü ve kontrolsüz HT gruplarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Preoperatif değerlendirmede gruplar ASA skoru, koroner arter hastalığı (KAH), Diabetes Mellitus (DM), Astım, Tiroid hastalığı, Romatolojik hastalık, Onkolojik hastalık, KOAH, serebrovasküler olaylar açısından karşılaştırıldı. ASA skoru Kontrollü ve kontrolsüz HT gruplarında kontrol grubunda göre daha yüksekti ($p < 0,05$). KAH Kontrolsüz HT grubunda sadece kontrol grubunda göre yüksek iken, DM ve tiroid hastalığı Kontrolsüz HT grubunda diğer iki gruba göre yüksekti ($p < 0,05$). Bu veriler Tablo 1’de detaylı olarak görülmektedir.

Tablo 1: Abdominal girişim yapılan hastaların demografik verileri (ortalama $\pm$ SS, n)

	Sağlıklı (n=53)	Kontrollü HT (n=47)	Kontrolsüz HT (n=50)	p
Yaş (yıl)	42.94 $\pm$ 12.56	54.85 $\pm$ 13.93*	56.56 $\pm$ 10.28*	<0.0001
Ağırlık (Kilo)	77.72 $\pm$ 12.50	80.74 $\pm$ 13.96	83.06 $\pm$ 19.45	0.220
Boy (cm)	175.15 $\pm$ 6.16	173.83 $\pm$ 7.60	174.60 $\pm$ 7.43	0.647
VKİ (kg/m ²)	25.17 $\pm$ 3.81	26.46 $\pm$ 3.54	26.95 $\pm$ 4.98	0.085
Cinsiyet (E/K)	25/28	27/20	32/18	0.221
ASA (1-3)	26/27/0	1/44/2*	1/40/9*	<0.0001
KAH (yok/var)	53/0	44/3	45/5*	0.022
DM (yok/var)	50/3	42/5	34/16*,&	0.001
Astım (yok/var)	50/3	47/0	50/0	0.162
Tiroid hastalığı (yok/var)	52/1	46/1	44/6*,&	0.046
Romatolojik hastalık (yok/var)	53/0	46/1	50/0	0.981
Onkolojik hastalık (yok/var)	53/0	47/0	48/2	0.132
KOAH (yok/var)	53/0	47/0	49/1	0.365
SVO (yok/var)	53/0	47/0	49/1	0.365

Preoperatif ve postoperatif leptin düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında preoperatif leptin düzeyi Kontrolsüz HT grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti

($p<0,05$). 24 saat sonra bakılan leptin düzeyinde ise bu farklılık sadece kontrol grubu ve KontROLSÜZ HT grupları arasında vardı ($p<0,05$). Kontrollü HT ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı. Tablo2’de leptin düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi gösterilmektedir.

Tablo 2: Preoperatif ve postoperatif leptin düzeyi ile ilgili veriler (ortalama $\pm$ SS)

	Sağlıklı (n=53)	Kontrollü hipertansiyon (n=47)	Kontolsüz hipertansiyon (n=50)	p
Preoperatif leptin	7.32 $\pm$ 7.41 (0.70-29.48)	7.74 $\pm$ 6.64 (0.70-29.48)	11.05 $\pm$ 9.81*,& (1.19-40.55)	0.033
Postoperatif leptin	9.76 $\pm$ 8.58 (0.70-29.43)	11.20 $\pm$ 9.66 (0.70-36.81)	14.80 $\pm$ 13.31* (1.19-79.19)	0.043

Gruplar ortalama kan basınçları (OKB) açısından karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi ve intraoperatif dönemde OKB kontROLSÜZ HT grubunda diğer gruplara kıyasla her ölçümde anlamlı olarak yüksekti. Bu anlamlılık kontrolü HT grubu için kontrol grubu ile kıyaslandığında görülmedi. Kontrollü ve KontROLSÜZ HT grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası, 20.dk, 40.dk ve 60.dk ‘da anlamlı olarak KontROLSÜZ HT grubu lehineydi (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların ortalama kan basıncı ilgili veriler (ortalama $\pm$ SS)

OKB, mmHg	Sağlıklı (n=53)	Kontrollü HT (n=47)	Kontolsüz HT (n=50)	p
İndüksiyon öncesi	94.24 $\pm$ 12.02 (64-137)	106.65 $\pm$ 10.87 (75-124)	114.12 $\pm$ 9.24*,& (89-129)	0.033
İndüksiyon sonrası	73.52 $\pm$ 8.52 (50-108)	82.59 $\pm$ 10.89 (62-102)	89.78 $\pm$ 10.94* (65-109)	0.043
Entübasyon sonrası	91.39 $\pm$ 16.70 (54-136)	100.15 $\pm$ 16.50 (69-131)	116.94 $\pm$ 24.40*,& (46-166)	
10. dakika	78.85 $\pm$ 13.68 (53-108)	84.04 $\pm$ 16.13 (55-123)	84.90 $\pm$ 21.70* (50-145)	
20.dakika	7.32 $\pm$ 7.41 (0.70-29.48)	7.74 $\pm$ 6.64 (0.70-29.48)	11.05 $\pm$ 9.81*,& (1.19-40.55)	
30.dakika	79.98 $\pm$ 12.15 (60-114)	80.7 $\pm$ 14.04 (56-113)	86.26 $\pm$ 16.96* (54-140)	
40.dakika	76.71 $\pm$ 11.24 (43-106)	80.60 $\pm$ 11.00 (59-105)	82.48 $\pm$ 15.22*,& (56-119)	
50.dakika	77.70 $\pm$ 11.64 (57-128)	82.03 $\pm$ 11.49 (65-109)	84.83 $\pm$ 17.80* (52-145)	
60.dakika	78.81 $\pm$ 10.92 (64-107)	85.31 $\pm$ 12.64 (65-123)	87.52 $\pm$ 18.88*,& (51-139)	
70.dakika	77.78 $\pm$ 9.33 (62-103)	81.46 $\pm$ 12.80 (59-114)	85.00 $\pm$ 19.50* (60-122)	

Ekstübasyon sonrası	98.22±13.45 (76-132)	106.30±15.25 (57-138)	117.36±18.19* (74-156)	
----------------------------	-------------------------	--------------------------	------------------------	--

TARTIŞMA

Yetersiz hipertansiyon kontrolü, hem peroperatif dönemde hem postoperatif dönemde morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır. Basit ve ucuz tedavi ile iyileştirebileceğimiz hastalar peroperatif dönemde komplike hale gelmekte ve ülke kaynaklarının gereksiz yere harcanmasına neden olmaktadır. Elektif cerrahi sonrası 30 gün içinde kaybedilen 76 hastada, preoperatif hipertansiyon öyküsünün 76 kontrol olgusuna göre 4 kat fazla olduğu belirtilmiş (7). Bu konuda hipertansiyon hastalarını önceden kan tahlili ile belirleme şansımız olsaydı ve de en azından intraoperatif dönemde hangi hastalarda ciddi hipertansiyon yaşayabileceğimizi belirleyebilseydik belki hem hasta morbiditesini ve mortalitesini azaltma şansımız hem de bunların sonucunda oluşacak sağlık maliyetlerini azaltma şansımız olabilirdi.

Leptin, öncelikle gıda alımının ve enerji harcamasının düzenlenmesinde yer alan beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan 16 kDa'lık bir proteindir. Plazma leptin konsantrasyonu, yağ dokusu miktarı ile orantılıdır ve obez bireylerde belirgin şekilde artar. Son araştırmalar, leptinin, hipertansiyon da dahil olmak üzere obezitenin kardiyovasküler komplikasyonlarında yer aldığını göstermektedir. Leptin sempatik sinir sistemini uyararak, hipotalamus üzerinden etki ederek ve merkezi etkinin yanı sıra periferik damarlar üzerindeki baskılayıcı etkiye karşı direnç göstererek, hipertansiyon patogeneğinde sorumlu bir molekül olarak kabul edilir (8-9).

Hipertansiyon ve leptin ilişkisini normotansif, kontrollü hipertansif ve kontolsüz hipertansif hastalardan oluşan üç grupta değerlendiren bu çalışmaya laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olacak 150 hasta dahil edilmiştir. Gruplar yaş, ağırlık, boy, VKİ, cinsiyet açısından değerlendirilmiş ve gruplar arasında sadece yaş farkı olduğu görülmüştür. Daha önce literatürde yapılan çalışmalarda leptinin cinsiyet ve özellikle obezite ile ilişkisi vurgulanmıştır. Bu parametreler açısından farklılık olmaması leptin ve HT ilişkisini daha izole olarak değerlendirebilmemizi sağladı. Gruplar eşlik eden komorbideteler açısından karşılaştırıldığında KOAH, DM ve tiroid hastalığının kontrollsüz HT grubunda daha yüksek olması bu hastalıkların HT oluşumunda meydana gelen patofizyolojik süreçler ile benzer olaylardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Leptin düzeyi preoperatif ve postoperatif olarak kontrollsüz HT grubunda hem kontrollü HT hemde kontrol grubuna göre daha yükseti. Bu sonuç hipotezimizi destekler nitelikteydi. Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun geniş bir kohortunu inceleyen Allison ve ark. diğer risk faktörleri, yaş ve VKİ'den bağımsız olarak leptin ve kan basıncı ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (10). 5599 yetişkinden oluşan örneklem büyüklüğüne sahip başka bir kesitsel çalışma yaş, BMI, ırk/etnisite, sigara

içme, diabetes mellitus, C-reaktif protein ve kolesterolden bağımsız olarak hem erkeklerde hem de kadınlarda leptin ve hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koydu (8). Asferg ve diğerleri tarafından yapılan geniş bir prospektif çalışmada daha yüksek başlangıç leptin seviyesinin yeni başlayan hipertansiyon ile ilişkili olduğunu gösterir (11). Galletti ve ark. leptin seviyesi yüksek ve düşük iki erkek grubunu karşılaştırmıştır (12). Yüksek leptin grubu ile düşük leptin grubu arasında hipertansiyon prevalansında anlamlı fark bulmuşlardır. Bu sonuçlar elde ettiğimiz sonuçları desteklemekte ve leptin HT ilişkisini doğrulamaktadır. Fakat farklı sonuçlar bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Lipodistrofi (13) veya konjenital leptin eksikliği (14) olan hastalarda kronik leptin uygulamasıyla yapılan insan çalışmaları, bu hastalarda artmış leptin seviyesi ile hipertansiyon arasında anlamlı bir doğrudan ilişkiyi doğrulayamadı. Bu HT gelişim patofizyolojisinde leptinin tetikleyici bir faktörden olmadığını fakat meydana gelen patofizyolojik olaylar zincirinde arttığını düşündürebilir.

Kontrollü HT grubu leptin düzeyinin kontrol grubuna göre benzer olması tedavi ile leptin düzeyinin düşebileceğini ve tedavi takip parametresi olarak da kullanılabileceğini düşündürmektedir. Kan basıncı takip verilerinde bunu destekler niteliktedir. Kontrolsüz HT grubunda leptin düzeyleri yüksek seyrederken, tedavi almış grupta ise HT olmayan gruba yakındır. Ghaedian ve ark. tarafından yapılan çalışmada da kontrollü ve kontrolsüz HT hastalarında leptin düzeyleri farklı bulunmuştur (15). Çeşitli çalışmalar ayrıca antihipertansif ilaçların plazma leptin seviyesi üzerindeki düşürücü etkisini de göstermiştir (16-18). Bu bulgu sadece leptin ile esansiyel hipertansiyon arasındaki pozitif ilişkinin lehine olmakla kalmaz, aynı zamanda leptinin kontrolsüz hipertansiyonda potansiyel bir faktör olduğunu ve belki de hipertansiyon yönetiminin niteliği için bir belirteç olduğunu düşündürür. Moraes ve ark. kontrolsüz dirençli hipertansiyon, kontrollü dirençli hipertansiyon ve iyi kontrollü hipertansif hastalardan oluşan 3 grubu karşılaştırdı. Kontrolsüz dirençli hipertansiyonda leptinin kontrollü hipertansiyona göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve dirençli hipertansiyonda leptinin kan basıncı kontrol güçlüğüne katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır (19). Bununla birlikte, önceki bazı çalışmalar, çeşitli antihipertansif ilaçların plazma leptin seviyeleri üzerinde farklı etkilerini göstermiştir ve leptinin, özellikle tedaviden sonra hastaların izlenmesindeki rolünü değerlendirmek için daha fazla özel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Elde ettiğimiz sonuçlar ve literatür bilgileri leptin hormonunun HT hastalığının tanısında, takibinde ve derecelendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu sayede tanı almayan hastalar tanı alacak, tanılı olanlar ise tedavi başarısını daha objektif takip edebileceklerdir. Bu sayede anestezi gibi riskli uygulamaların yapıldığı durumlarda istenmeyen olayların sıklığı azalacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) National Institute for Health and Care Excellence Hypertension in adults: diagnosis and management NG136. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136> (accessed 11 Dec 2019).
- 2) Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23(10):1817-23.
- 3) Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, Karatan O, Turgan C, Hasanoglu E, Caglar S, Erturk S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016 Jun;34(6):1208-17. doi: 10.1097/HJH.0000000000000901. PMID: 26991534; PMCID: PMC4856172.
- 4) Mohammad Mehdi Ghaedian, Ali Nazari Jaz, Mohsen Momeni, Tahereh Ghaedian & Najmeh Samiei (2020) Plasma leptin level is positively associated with blood pressure measures independent of gender and BMI, *Clinical and Experimental Hypertension*, 42:1, 31-35, DOI: 10.1080/10641963.2018.1557684
- 5) Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016 Dec;5(4):397-404. doi: 10.1007/s13679-016-0231-x. PMID: 27665107; PMCID: PMC5119542.
- 6) Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018 Jul;39(7):1176-1188. doi: 10.1038/aps.2018.40. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29877321; PMCID: PMC6289384.
- 7) Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Sear JW, Foëx P. Hypertension, admission blood pressure and perioperative cardiovascular risk. *Anaesthesia*. 1996 Nov;51(11):1000-4. doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb14990.x. PMID: 8943587.
- 8) Simonds SE, Pryor JT, Cowley MA. Does leptin cause an increase in blood pressure in animals and humans? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017; 26(1):20–25. doi:10.1097/MNH.0000000000000287.
- 9) Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*. 2010; 56(4):623–28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148213.
- 10) Allison MA, Ix JH, Morgan C, McClelland RL, Rifkin D, Shimbo D, Criqui MH. Higher leptin is associated with hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(10):617–22. doi:10.1038/jhh.2013.24.
- 11) Asferg C, Møgelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, Appleyard M, Jensen GB, Jeppesen J. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen city heart study. *Am J Hypertens*. 2010; 23(3):327–33. doi:10.1038/ajh.2009.244.
- 12) Galletti F, D’Elia L, De Palma D, Russo O, Barba G, Siani A, Miller MA, Cappuccio FP, Rossi G, Zampa G, et al. Hyperleptinemia is associated with hypertension, systemic

- inflammation and insulin resistance in overweight but not in normal weight men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22(3):300–06. doi:10.1016/j.numecd.2011.05.007
- 13) Brown RJ, Meehan CA, Gorden P. Leptin does not mediate hypertension associated with human obesity. *Cell.* 2015; 162 (3):465–66. doi:10.1016/j.cell.2015.07.007.
 - 14) Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *Jama.* 1999; 282(16):1568–75. doi:10.1001/jama.282.16.1568.
 - 15) Ghaedian MM, Nazari Jaz A, Momeni M, Ghaedian T, Samiei N. Plasma leptin level is positively associated with blood pressure measures independent of gender and BMI. *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(1):31-35. doi: 10.1080/10641963.2018.1557684. Epub 2018 Dec 22. PMID: 30582364.
 - 16) Ficek J, Kokot F, Chudek J, Adamczak M, Ficek R, Wiecek A. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipinon plasma leptin concentration in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res.* 2002; 34(11/12):703–08. doi:10.1055/s-2002-38247
 - 17) Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens.* 2001; 14(6):530–38. doi:10.1016/S0895-7061(00)01279-6.
 - 18) Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS, Barykina IN. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig.* 2013; 33 (8):553–61. doi:10.1007/s40261-013-0094-9
 - 19) de Haro Moraes C, Figueiredo VN, de Faria AP, Barbaro NR, Sabbatini AR, Quinaglia T, Ferreira-Melo SE, Martins LC, Demacq C, Júnior HM. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2013; 27(4):225–30. doi:10.1038/jhh.2012.29.