



Üveitli Hastalarda Serum Homosistein ve Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Serum Homocysteine and Leptin Levels in Patients with Uveitis

Arif Emre Elbay*, Ayşen Topalkara**, Ahmet Elbay***, Haydar Erdoğan**, Ayşe Vural**, Abdi Bahadır Çetin****

*Gazi Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye

**Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

***Pendik Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Sivas Numune Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sivas, Türkiye

Özet

Amaç: Üveitli hastalarda serum homosistein (Hcy) ve leptin düzeylerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan 70 olgu; Behçet üveiti olanlar (BÜ), Behçet dışı üveiti olanlar (BDÜ) ve sağlıklı olanlar şeklinde üç gruba ayrıldı. Olguların Vücut kitle indeksi hesaplandı. Serum Hcy ve leptin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca akut-faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein düzeyleri ile nötrofil sayıları ölçüldü.

Bulgular: Ortalama serum Hcy düzeyleri BÜ grubunda $15,04 \pm 4,59$ $\mu\text{mol/L}$, BDÜ grubunda $15,4 \pm 6,87$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise ortalama $13,64 \pm 4,72$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu ($p > 0,05$). Ortalama serum leptin düzeyleri, BÜ, BDÜ ve kontrol grubundaki erkek bireylerde sırasıyla $4,76 \pm 3,54$ ng/ml, $6,33 \pm 3,74$ ng/ml ve $5,47 \pm 6,33$ ng/ml olarak saptandı ($p > 0,05$). Bu değerler kadın olgularda ise aynı sırayla $24,83 \pm 17,62$ ng/ml, $28,46 \pm 13,90$ ng/ml ve $9,62 \pm 6,36$ ng/ml idi. Her üç gruptaki kadınların serum leptin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca gruplar arası ESR farklılıkları da anlamlı olarak saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Üveitli hastalarda serum Hcy ve leptin düzeylerini değerlendirmek için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 146-151)

Anahtar Kelimeler: Üveit, Behçet, homosistein, leptin

Summary

Objectives: To evaluate the serum homocysteine (Hcy) and leptin levels in patients with uveitis.

Materials and Methods: The 70 cases included in the study comprised 3 groups: patients with Behçet's uveitis (BU), patients with non-Behçet's uveitis (NBU) and healthy controls. Body mass index was calculated for each subject. Serum Hcy and leptin levels were measured. Furthermore, acute-phase reactants including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein and neutrophil count were measured.

Results: Serum Hcy levels were 15.04 ± 4.59 $\mu\text{mol/L}$ in the BU group, 15.4 ± 6.87 $\mu\text{mol/L}$ in the NBU group and 13.64 ± 4.72 $\mu\text{mol/L}$ in the control group ($p > 0.05$). The serum leptin levels of male patients in the BU group, NBU group and control group were 4.76 ± 3.54 ng/ml, 6.33 ± 3.74 ng/ml and 5.47 ± 6.33 ng/ml, respectively ($p > 0.05$). When we compared serum leptin levels in female patients and controls, the mean serum leptin concentrations were significantly higher in female BU and NBU patients (24.83 ± 17.62 ng/ml and 28.46 ± 13.90 ng/ml, respectively) than in healthy control volunteers (9.62 ± 6.36 ng/ml, $p < 0.05$). In addition, the ESR value differences between groups were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: A larger case series is necessary to investigate serum Hcy and leptin concentrations in uveitis patients. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 146-151)

Key Words: Uveitis, Behçet's, homocysteine, leptin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Arif Emre Elbay, Gazi Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye

Tel.: +90 505 545 65 32 E-posta: aelbay@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.09.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.12.2014

©Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale Creative Commons Attribution Lisansı koşulları altında korunmaktadır.

Giriş

Otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, toksin maruziyeti ve henüz bilinmeyen bir çok diğer etkene bağlı olarak gelişen üveit, tam körliğe yol açabilen inflamatuvar bir göz hastalığıdır.^{1,2} Üveit görülen hastalıklardan biri de Behçet hastalığıdır (BH). BH sistemik bir vaskülit tablosu temelinde tüm damarları ve perivasküler dokuları etkileyebilen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır.^{3,4} Göz tutulumunun dışında, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve akciğer tutulumu olabilmekte, mukokütanöz lezyonlar ortaya çıkabilmekte, eklemler etkilenebilmektedir.^{5,6}

Etyolojisinde, T ve B hücrelerin ısı şok proteinlerine verdiği cevapta artış, nötrofil aktivitesinde ve sitokin seviyelerinde değişiklik gibi immün sistemdeki bozukluklar, endotel hücre disfonksiyonları, mikrobik etkenler ve genetik eğilim gibi pek çok faktör suçlanmıştır.^{5,7,8}

Her geçen gün hastalığın patogenezi ve aktivasyonu ile ilgili yeni mekanizmalar öne sürülmekte ve yeni inflamatuvar moleküller keşfedilmektedir. Akut alevlenmeler sırasında nötrofil aracılı proinflamatuvar sitokinler olan TNF, interleükin-1 β ve IL-8'in serum seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.⁹ Ayrıca endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) sentezini artırarak üveal inflamasyonda önemli bir rol oynadığı ileri sürülen homosisteinin (Hcy)¹⁰ ve bir obezite geni ürünü olan, vücut ağırlığını düzenleyen, yapışal ve fonksiyonel olarak sitokinlere benzeyen bir peptid hormon olan leptinin serum seviyelerinin, göz tutulumu olan veya olmayan BH olan hastalarda arttığını gösteren çalışmalar vardır.^{11,12,13}

Behçet dışı üveiti (BDÜ) olan hastaların çeşitli vücut sıvılarında leptin seviyelerinin arttığını gösteren raporlar olmakla birlikte, literatür taramamızda bu hastalarda Hcy seviyelerini araştıran bir yayına rastlanmamıştır.^{14,15,16}

Bu çalışmanın amacı, Behçet üveitinin (BÜ) ve BDÜ'nün, serum Hcy ve leptin düzeyleriyle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2007 ile Eylül 2007 tarihleri arasında kliniğimize ilk olarak başvuran ya da üveit biriminde kontrol muayeneleri yapılan 45 üveitli hasta, BÜ olanlar ve BDÜ olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan 25 sağlıklı birey alındı. BÜ grubuna alınan hastaların tanıları Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine göre¹⁷ BDÜ grubundaki hastaların üveit tanıları ise Uluslararası Üveit Çalışma Grubu kriterlerine göre konuldu.¹⁸

Üveiti olan hastalar; hastalığın süresi, kullanılan ilaçlar ve var olan diğer sistemik hastalıklar yönünden sorgulandı. Olguların Snellen eşeline göre görme keskinliği ölçüldü ve göz bulguları kaydedildi. Sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği hikayesi olanlar ve yeme bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca enfeksiyöz etyolojiye sahip üveitler ile sistemik herhangi bir enfeksiyon odağı bulunan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya kabul edilen olguların boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçüldü. VKİ ağırlığın (kg) boyun metrekaresine bölünmesi ile saptandı. Serum Hcy ve leptin düzeyleri, hemogram,

eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü. Elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırması yapıldı. Leptin seviyeleri kadın ve erkek hastalarda çok büyük farklılıklar gösterebildiği için leptinle ilgili veriler kadın ve erkeklerde ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastalara, test sonuçlarını etkilememesi için, kan verecekleri günün bir gün öncesinde ağır egzersiz yapmamaları, sigara ve alkol içmemeleri, akşamdan sonra aç kalmaları söylendi. Sistemik ve topikal ilaç kullanan hastaların kan alımından iki hafta önce ilaçları kesildi. Hastaların her birinden 10 cc venöz kan örneği alındı. Bu işlem sabah aç karna ve en az 30 dakikalık istirahat sonra yapıldı. Alınan 10 cc kanın 2,5 cc'lik bölümü ile hemogram, ESR ve CRP tetkikleri aynı gün yapıldı. 7,5 cc'lik bölümü ise jelli tüp içinde yaklaşık 1 saat bekletildikten sonra 10 dakika 3500 rpm santrifüjle hücresel elemanlarından ayrıldı ve çalışılana kadar -20 derecede Ependorf tüplerinde saklandı.

Hcy ve leptin düzeyleri enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Hcy için (Axis Homocysteine EIA, Axis-Shield Diagnostics Ltd., United Kingdom) kiti, leptin için DRG Leptin (Sandwich) ELISA, (DRG Instruments GmbH, Germany) kiti kullanıldı. Ölçümler üretici firmaların kitle beraber verilen kullanma kılavuzunda önerdikleri şekilde, yöntemde değişiklikler yapılmadan gerçekleştirildi. Optik absorbans dereceleri micro-Elisa otomatik okuyucu tarafından 450 nm'de ölçüldü.

Çalışmamız için etik kurul izni alındı. Çalışmaya alınacak hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastaların yazılı onamları alındı.

Elde edilen veriler SPSS (ver: 15.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi uygulandı. Verilerimiz tablolarda ortalama $\pm$ standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular

Yetmiş olguyu kapsayan bu çalışmada hastaların 23'ünde (17 Erkek (E), 6 Kadın (K)), BÜ, 22'sinde (9 E, 13 K) BDÜ vardı. Kontrol grubunda hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan 25 sağlıklı birey (17 E, 8 K) yer aldı.

Olguların yaş ortalaması BÜ grubunda $35,52 \pm 8,54$ yıl (19-50), BDÜ grubunda $36,90 \pm 11,04$ yıl (23-65) ve kontrol grubunda $31,56 \pm 5,00$ yıl (20-44) idi. Yaş ve cinsiyet yönünden gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Ortalama serum Hcy düzeyleri BÜ grubunda $15,04 \pm 4,59$ μ mol/L, BDÜ grubunda $15,4 \pm 6,87$ μ mol/L, kontrol grubunda ise $13,64 \pm 4,72$ μ mol/L olarak saptandı. Grupların Hcy düzey farklılıkları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p = 0,598$). Ayrıca gruplar arasındaki VKİ, nötrofil sayıları ve CRP değerleri farklılıkları da anlamsız bulundu ($p > 0,05$). BÜ, BDÜ ve kontrol grubuna ait ESR değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (BÜ: $11,17 \pm 13,25$ mm/sa, BDÜ: $16,59 \pm 21,32$ mm/sa, kontrol grubu: $6,28 \pm 6,56$ mm/sa; $p = 0,031$). Bu değerler ikiye ayrı ayrı karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre BÜ

grubunda ve BDÜ grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken ($p<0,05$) BÜ grubu ile BDÜ grubu arasındaki farklılık anlamsızdı ($p>0,05$) (Tablo 2).

BÜ ve BDÜ grubundaki erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkek bireylerin ortalama leptin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamsız bulundu (BÜ: $4,76\pm3,54$ ng/ml, BDÜ: $6,33\pm3,74$ ng/ml, kontrol: $5,47\pm6,33$ ng/ml; $p>0,05$). Kadınlara ait leptin değerlerinin gruplar arası farklılığı ise anlamlı bulundu (BÜ: $24,83\pm17,62$ ng/ml, BDÜ: $28,46\pm13,90$ ng/ml, kontrol: $9,62\pm6,36$ ng/ml; $p<0,05$). Gruplar arası farklılık ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında BÜ grubu ile kontrol grubu ve BDÜ grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı ($p<0,05$), BÜ grubu ile BDÜ grubu arasındaki farklılık ise anlamsız olarak saptandı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Erkek ve kadın hastaların ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında hem BÜ grubunda hem de BDÜ grubunda leptin ve ESR yönünden cinsiyetler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık anlamsız bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4, 5).

Tablo 1. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı				
Gruplar	Yaş	Cinsiyet		Toplam
	Ort $\pm$ SS yıl	n	%	
BÜ	35,52 $\pm$ 8,54	17	73,9	6 26,1
BDÜ	36,90 $\pm$ 11,04	9	40,9	13 59,1
Kontrol	31,56 $\pm$ 5,04	17	68,0	8 32,0
Sonuç	KW=4,61 p=0,099	$\chi^2=5,87$ p=0,053		

BÜ: Behçet üveiti, BDÜ: Behçet dışı üveit, KW: Kruskal-Wallis testi, χ^2 : Ki-kare testi

Kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında ise leptin ve VKİ yönünden cinsiyetler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), diğer parametrelerle ilgili farklılıklar anlamsız olarak saptandı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tartışma

Bu çalışmada BH'nin patogeneğinde temel rol oynayan endotel disfonksiyonunun ve üveal inflamasyonun oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülen Hcy ve leptinin hem BÜ olanlar hastalarda hem de BDÜ olanlarda serum düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Yaptığımız literatür taramasında, inflamasyon oluşumunda rolleri çıkan Hcy ve leptinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmadığı görüldü. Ayrıca literatürde, BDÜ'lerde serum Hcy düzeyinin değerlendirildiği bir raporun da olmadığı saptandı. Çalışmamız bu konulardaki ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır.

Hcy, metiyonin metabolizmasında, metiyoninin sisteine dönüşümünde ortaya çıkan sülfürlü bir aminoasittir. Kanda veya serumda Hcy'nin orta-ileri derecede yükselmesi sitokin kaskadı aktivasyonu, lipid peroksidasyonu, vasküler endotelial hasar, protrombotik yüzey oluşumu, aterotrombogeneze, tromboembolizm ve sonuçta tıkalı damar hastalığına neden olabilmektedir.^{19,20} Endotel çıkışlı relaksasyon faktörü olan NO; sitokinler, interferon- γ (IFN- γ), lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, enfeksiyöz ve inflamatuvar uyarı ile endotel hücreleri tarafından üretilen serbest oksijen radikali'dir.^{21,22} Hcy'nin aktive ettiği sitokinler aracılığıyla üretimi artmış olan NO, patofizyolojik olarak BH ve üveitle ilişkili olabilir.^{10,23,24}

Tablo 2. Gruplardaki bireylerin serum homosistein düzeyi, Vücut kitle indeksi, nötrofil sayısı, sedimentasyon ve C reaktif protein ölçüm ve dağılımları				
	BÜ	BDÜ	Kontrol	Sonuç
Değişkenler	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Hcy (μ mol/L)	15,04 $\pm$ 4,59	15,40 $\pm$ 6,87	13,64 $\pm$ 4,72	KW=1,02 p=0,598
VKI (kg/m^2)	24,69 $\pm$ 3,64	25,04 $\pm$ 3,01	24,56 $\pm$ 4,64	KW=0,90 p=0,636
Nötrofil sayısı (1000 hücre/ mm^3)	7,50 $\pm$ 2,46	6,98 $\pm$ 1,99	7,02 $\pm$ 1,56	KW=0,43 p=0,807
ESR (mm/saat)	11,17 $\pm$ 13,25	16,59 $\pm$ 21,32	6,28 $\pm$ 6,56	KW=6,92 p=0,031
CRP (mg/L)	4,91 $\pm$ 6,96	4,86 $\pm$ 4,80	2,80 $\pm$ 2,87	KW=3,99 p=0,135

BÜ: Behçet üveiti, BDÜ: Behçet dışı üveit, Hcy: Homosistein, VKİ: Vücut kitle indeksi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, KW: Kruskal-Wallis testi

Bu bilgiler bağlamında BH olanlarda serum Hcy seviyelerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunların çoğunda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında BH olanların serumlarında belirgin olarak Hcy artışı saptanmışken^{10,25,26,27,28,29,30} bazı çalışmalarda^{31,32,33,34} ise serum Hcy seviyeleri ile BH arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Göz tutulumu olan BH ilgili çalışma sayısı ise daha az olup bunların beşinde^{10,27,28,35,36} göz tutulumu olanların serum Hcy seviyelerinde anlamlı artış saptanmış, birinde³⁷ folat tedavisi sonrası hcy seviyelerinde ve üveit ataklarında azalma görülmüş, birinde³⁸ ise göz tutulumu ile BH arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Er ve ark.¹⁰ göz tutulumu olan 27 Behçet hastası, göz tutulumu olmayan 16 Behçet hastası ve sağlıklı olan 25 kontrol bireyle yaptığı çalışmada ortalama plazma Hcy seviyeleri sırasıyla 18,25±4,20 ng/ml, 13,53±3,34 ng/ml ve 7,96±2,96 ng/ml olarak ölçülmüş ve farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0,01 ve p<0,001). Okka ve ark.²⁷ yaptığı çalışmada BÜ olanların serum Hcy düzeyleri aktif hastalığı olmayan Behçet hastalarından ve sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuştur. Daha fazla sayıda olgu içeren Durmazlar ve ark.²⁸ yaptığı çalışmada da göz tutulumu olan 18 hastanın göz tutulumu olmayan 52 hastaya göre Hcy seviyeleri yüksek saptanmıştır (Medyan değerleri sırasıyla 21,59 ng/ml (14-39,3) ve 14,15 ng/ml (6,4-38); p<0,001).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olmayan sonuçlar elde edildi. BÜ olan hastaların serum Hcy seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel

Tablo 3. Gruplardaki bireylerin serum leptin düzeyi ölçüm ve dağılımı

Gruplar	Erkek		Kadın	
	n	Ort ± SS	n	Ort ± SS
BÜ	17	4,76±3,54	6	24,83±17,62
BDÜ	9	6,33±3,74	13	28,46±13,90
Kontrol	17	5,47±6,33	8	9,62±6,36
Sonuç		KW=1,14 p=0,56		KW=11,58 p=0,003

BÜ: Behçet üveiti, BDÜ: Behçet dışı üveit, KW: Kruskal-Wallis testi

Tablo 4. Behçet üveiti grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı

Değişkenler	E (n=17) Ort ± SS	K (n=6) Ort ± SS	Sonuç
Leptin (ng/ml)	4,76±3,54	24,83±17,62	p=0,000
Hcy (µmol/L)	15,35±4,97	14,16±3,54	p=0,416
VKİ (kg/m ²)	24,47±3,44	25,33±4,45	p=0,972
Nötrofil sayısı (1000 hücre/mm ³)	7,60±2,34	7,23±2,98	p=0,779
ESR (mm/saat)	10,47±15,33	13,16±3,71	p=0,034
CRP (mg/L)	5,56±7,93	3,05±2,60	p=0,439

Hcy: Homosistein, VKİ: Vücut kitle indeksi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

olarak anlamlı değildi.

BH ve üveitin patogenezinde yer aldığı iddia edilen bir diğer ajan leptin ise ob geni ürünü olan bir proteindir. Leptinin enerji metabolizmasını düzenlediği, damar geçirgenliğini arttırdığı, anjiojenezi uyardığı ve yara iyileşmesini düzenlediği bildirilmiş, inflamasyonda önemli rolü olabileceği düşünülmüştür.³⁹ Hayvan deneylerinde de, gönüllü bireylerle yapılan çalışmalarda da, olgulara sitokin verilmesinin ardından serum leptin seviyelerinde yükselme olduğu görülmüştür.^{40,41,42}

Leptin reseptörlerinin endotel hücreleri üzerinde olduğu ve leptinin bu hücrelerden nitrik oksit salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden inflamasyon sırasında sitokinlerin leptin üretimini uyardığı, leptin üzerinden endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımının sağlandığı, bu moleküllerin bazı biyolojik aktivitelerinin özellikle leptin tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir.¹³

Diğer taraftan, bazı çalışmalarda leptinin koruyucu anti-inflamatuvar etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, deneysel kolitte leptinin anti-inflamatuvar etkisi saptanmış, başka bir çalışmada da bozulmuş endotel hücre fonksiyonunun leptin replasmanı ile düzeldiği gösterilmiştir.^{43,44}

Tablo 5. Behçet dışı üveit grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı

Değişkenler	Erkek (n=9) Ort ± SS	Kadın (n=13) Ort ± SS	Sonuç
Leptin (ng/ml)	6,33±3,74	28,46±13,90	p=0,000
Hcy (µmol/L)	18,22±8,16	13,46±5,30	p=0,081
VKİ (kg/m ²)	25,11±3,17	25,00±3,02	p=0,761
Nötrofil sayısı (1000 hücre/mm ³)	7,66±1,82	6,51±2,02	p=0,204
ESR (mm/saat)	3,22±2,63	25,84±23,75	p=0,000
CRP (mg/L)	3,90±6,48	5,52±3,34	p=0,052

Hcy: Homosistein, VKİ: Vücut kitle indeksi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Tablo 6. Kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametrelerinin dağılımı

Değişkenler	Erkek (n=17) Ort ± SS	Kadın (n=8) Ort ± SS	Sonuç
Leptin (ng/ml)	5,47±6,33	9,62±6,36	p=0,031
Hcy (µmol/L)	13,82±4,68	13,25±5,11	p=0,726
VKİ (kg/m ²)	25,70±4,72	22,12±3,60	p=0,038
Nötrofil sayısı (1000 hücre/mm ³)	7,39±1,48	6,22±1,53	p=0,122
ESR (mm/saat)	5,82±6,43	7,25±7,16	p=0,332
CRP (mg/L)	3,14±3,33	2,06±1,40	p=0,404

Hcy: Homosistein, VKİ: Vücut kitle indeksi, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

Leptinin bu özellikleri dikkate alınarak BH olanlarda serum leptin seviyelerini araştıran çalışmalar yapılmıştır.^{11,13,45,46} Kavuncu ve ark.'nın⁴⁶ çalışmasında BH olanların serum leptin düzeyleri ile sağlıklı bireylerdeki düzey arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamışken diğer üç çalışmada, BH olanların serum leptin seviyeleri daha yüksek bulunmuş ve leptinin endotel fonksiyonu üzerinden BH'nin patogenezinde rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir.^{11,13,45}

Serum leptin seviyesi kadınlarda daha yüksek olduğu ve vücuttaki yağ oranı ile arttığı için çalışmamızda leptin ile ilgili ölçümler kadın ve erkeklerde ayrı ayrı yapıldı. Kadın olguların serum leptin seviyesi üç grupta da erkeklerinkine göre belirgin şekilde yüksek saptandı. BÜ olan erkek hastaların serum leptin seviyeleri ile kontrol grubunun leptin seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanamazken, BÜ olan kadın hastaların leptin seviyeleri belirgin şekilde yüksek bulundu. Erkek hastalarda serum leptin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri tespit edememe nedenimiz, erkek hastalardaki leptin düzeylerinin dar bir aralık içinde olması sebebiyle kullandığımız teknikle ilgili olabilir.

Araştırmamızda oluşturduğumuz gruplardan biri de BDÜ olan hastaların yer aldığı gruptu. Literatürde BDÜ olan hastalarda serum Hcy düzeyini değerlendiren çalışmaya rastlanmadı. Bu hastaların leptinle ilişkisini irdeleyen dört rapor saptandı.^{14,15,16,47} Bunlardan birinde⁴⁷ 30 ankilozan spondilitli hastadan ön üveit hikayesi bulunanlarla bulunmayanların serum leptin seviyeleri arasında fark bulunamamış, aktif Vogt Kayanagi Harada sendromu olan hastalarla inaktif hastalar ve sağlıklı bireyleri karşılaştıran bir çalışmada ise aktif hastalığı bulunanların serum leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur.¹⁵ Kalariya ve ark.¹⁴ endotoksinle tetkikleri ratların aköz hümoründe diğer sitokinlerle birlikte leptinin arttığını, Kükner ve ark.¹⁶ ise vitreus içine dana serum albümini enjekte ettikleri domuzların retina, koroid, sklera ve episkleralarında leptin ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, BDÜ olan hastaların serum Hcy ve leptin düzeyleri ile kontrol grubundakilerin karşılaştırma sonuçları, BÜ grubunun karşılaştırma sonuçlarına benzemektedir. BDÜ ve BÜ hastalarının kendi arasındaki karşılaştırmasında ise BDÜ olanların hem Hcy hem de leptin seviyeleri daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda BDÜ grubundaki hastaların homojen bir grup olmaması çalışmanın eksikliklerinden biridir.

Bazı raporlarda aktif hastalığı olanlarla, hastalığı aktif olmayanların, ayrıca hastalığın aktif dönemindeki verileri ile inaktif dönemindeki verilerinin karşılaştırıldığı görülmektedir.^{10,11,13,14,26,27,28,31} Ayrıca büyük cerrahi gibi akut inflamatuvar uyarılarda leptin seviyesinin arttığı romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik durumlarda leptin pikinin görülmeyeceği bildirilmiştir.^{48,49,50}

Bu ayrımların yapılmamış olması, çalışmamızın diğer bir eksik yanıdır. Serum Hcy değerleri ve erkek hastalardaki leptin değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptanamamasının sebeplerinden birinin bu olabileceğini düşünüyoruz.

Akut inflamasyonda ve bazı inflamatuvar hastalıklarda serum seviyeleri artan ESR, CRP, nötrofil sayısı, endotelin-1, NO, tümör nekroz faktör- α TNF- α , α -1 antitripsin, α -2 makroglobulin

gibi parametreler üveiti olan hastalarda değerlendirilmiş yüksek bulunmuştur.^{10,11,13,27,28,46} Ayrıca çalışmaların çoğunda bu parametrelerin Hcy ya da leptin seviyeleri ile korele olduğu saptanmıştır.^{10,11,13,27,28}

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerden biri olan VKİ'nin, BH ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{13,46} Diğer taraftan göz tutulumu olan ve olmayan Behçet'lilerde VKİ ile leptinin korele olduğu rapor edilmiştir.¹¹ Bizim çalışmamızda grupların ortalama VKİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış, ayrıca leptin seviyeleri VKİ'den bağımsız seyretmiştir.

Çalışmamızda nötrofil sayısı ve CRP için de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken ESR'nin BÜ ve BDÜ grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptandı. CRP ve nötrofil sayısında anlamlı artış saptanamamasının sebebinin de, çalışmamızdaki aktif hastalığı olanların ayrıca değerlendirilmemiş olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak üveitli hastalarda Hcy ve leptin düzeylerini değerlendirmek için daha geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı

Hasta Onayı: Çalışmaya alınacak hastalar Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastaların yazılı onamları alındı

Konsept: Arif Emre Elbay, Ayşen Topalkara

Dizayn: Arif Emre Elbay, Ayşen Topalkara

Veri Toplama veya İşleme: Arif Emre Elbay, Ayşe Vural, Abdi Bahadır Çetin

Analiz veya Yorumlama: Arif Emre Elbay, Ayşen Topalkara, Ahmet Elbay, Haydar Erdoğan

Literatür Arama: Arif Emre Elbay, Ayşen Topalkara, Ahmet Elbay, Haydar Erdoğan

Yazan: Arif Emre Elbay

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir

Finansal Destek: Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Destek Ofisi

Kaynaklar

1. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14:303-308.
2. Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, Egbert PR. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature*. 1980;286:611-613.
3. Masaki T, Yanagisawa M. Endothelins. *Esseys Biochem*. 1992;27:79-89.
4. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:517-520.
5. Gül A. Behçet's disease: an update on its pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:6-12.
6. Rizzi R, Bruno S, Dammacco R. Behçet's disease: an immunomediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res*. 1997;27:225-232.
7. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. *Journal of Dental Research*. 2005;84:209-222.
8. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Current Opinion Pharmacol*. 2004;4:183-188.

9. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, Ocal L, Inanc M, Capo C. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor α , interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *Journal of Rheumatology*. 1993;20:1544-1549.
10. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Türköz Y, Ozerol E, Sahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:653-657.
11. Yalçındağ FN, Kisa U, Batioğlu F, Yalçındağ A, Ozdemir O, Çağlayan O. Serum leptin levels in patients with ocular and nonocular Behçet's disease. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:31986.
12. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, Schoner BE, Smith DP, Zhang XY, Wery JP, Schevitz RW. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997;387:206-209.
13. Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol*. 2002;147:331-336.
14. Kalariya NM, Shoeb M, Ansari NH, Srivastava SK, Ramana KV. Antidiabetic drug metformin suppresses endotoxin-induced uveitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3431-3440.
15. Liu L, Yang P, He H, Lin X, Jiang L, Chi W, Zhao C, Zhou H. Leptin increases in Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease and promotes cell proliferation and inflammatory cytokine secretion. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:557-561.
16. Kükner A, Colakoglu N, Serin D, Alagöz G, Celebi S, Kükner AS. Effects of intraperitoneal vitamin E, melatonin and aprotinin on leptin expression in the guinea pig eye during experimental uveitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:54-61.
17. International study group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335:1078-1080.
18. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:234-235.
19. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, Mooney D, Graham I. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:154-157.
20. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999;354:407-413.
21. Farrell AJ, Blake DR. Nitric oxide. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:7-20.
22. Moshage H. Nitric oxide determinations: Much ado about NO-thing? *Clin Chem*. 1997;43:553-556.
23. Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG. The role of nitric oxide in uveitis. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:544-546.
24. Akdeniz N, Eşrefoglu M, Keleş MS, Karakuzu A, Atasoy M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor- α and nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33:596-599.
25. Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Sepici A, Engin B, Sepici V, Simşek B. Assessment of homocysteine, neopterin and nitric oxide levels in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:73-77.
26. Sarican T, Ayabakan H, Turkmen S, Kalaslioglu V, Baran F, Yenice N. Homocysteine: an activity marker in Behçet's disease? *J Dermatol Sci*. 2007;45:121-126.
27. Okka M, Oztürk M, Kockar MC, Bavbek N, Rasier Y, Gunduz K. Plasma homocysteine level and uveitis in Behçet's disease. *Isr Med Assoc J*. 2002;4:931-934.
28. Kartal Durmazlar SP, Akgul A, Eskioglu F. Homocysteine may involve in the pathogenesis of Behçet's disease by inducing inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:407972. doi: 10.1155/2008/407972.
29. Ateş A, Aydinuğ O, Olmez U, Düzgün N, Duman M. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int*. 2005;25:42-44.
30. Taysi S, Sari RA, Dursun H, Yilmaz A, Keles M, Cayir K, Akyuz M, Uyanik A, Guvenç A. Evaluation of nitric oxide synthase activity, nitric oxide, and homocysteine levels in patients with active Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1529-1534.
31. Gönül M, Gül U, Kiliç C, Cakmak SK, Soyul S, Kiliç A. Homocysteine levels in patients with Behçet's disease and patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1153-1156.
32. Ricart JM, Vayá A, Todolí J, Calvo J, Villa P, Estellés A, España F, Santaolalla M, Corella D, Aznar J. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. *Thromb Haemost*. 2006;95:618-624.
33. Canataroglu A, Tanriverdi K, Inal T, Seydaoglu G, Arslan D, Ozbek S, Baslamisli F. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T mutation and plasma homocysteine level in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2003;23:236-240.
34. Calikoğlu E, Ozaş M, Sengül N, Adam B, Güler MA. Serum homocysteine level in Behçet's disease. *Haematologia (Budap)*. 2002;32:219-224.
35. Feki M, Houman H, Ghannouchi M, Smiti-Khanfir M, Hamzaoui K, El Matri L, Mebazaa A, Kaabachi N. Hyperhomocysteinemia is associated with uveitis but not with deep venous thrombosis in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1417-1423.
36. Yesilova Z, Pay S, Oktenli C, Musabak U, Saglam K, Sanisoglu SY, Dagalp K, Erbil MK, Kocar IH. Hyperhomocysteinemia in patients with Behçet's disease: is it due to inflammation or therapy? *Rheumatol Int*. 2005;25:423-428.
37. Houman MH, Naffati H, Khanfir M, Ghannouchi M, Ben Ghorbel I, Lamoum M, El Matri L, Hamzaoui K, Jeddi A, Miled M, Fki M. Does lowering hyperhomocysteinemia by folic acid beneficial for oculo-Behçet's disease? A pilot study. *Tunis Med*. 2007;85:450-453.
38. Afkaci E, Mehryar M, Nazarinia MA, Habibaghi Z, Rajae A, Ranjbar-Omrani G. The relation between serum homocysteine level and eye involvement in Behçet's disease. *Arch Iran Med*. 2008;11:625-628.
39. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*. 1998;351:737-742.
40. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2000;68:437-446.
41. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB Journal*. 1998;12:57-65.
42. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4080-4082.
43. Bozkurt A, Cakir B, Ercan F, Yegen BC. Anti-inflammatory effects of leptin and cholecystokinin on acetic acid-induced colitis in rats: role of capsaicin-sensitive vagal afferent fibres. *Regul Pept*. 2003;15:109-118.
44. Winters B, Mo Z, Brooks-Asplund E, Kim S, Shoukas A, Li D, Nyhan D, Berkowitz DE. Reduction of obesity as induced by leptin reverses endothelial dysfunction in obese Lep (ob) mice. *J Appl Physiol*. 2000;89:2382-2390.
45. Okudan N, Acar H, Gökbel H, Mevlitoğlu I, Sari F. Evaluation of leptin level and Ob gene polymorphism in patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:127-130.
46. Kavuncu S, Koç F, Kurt M, Eryüksel B, Ortaç S, Özdal P, Firat E. Evaluation of serum leptin concentration in Behçet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1158-1160.
47. Miranda-Filloj JA, López-Mejias R, Genre F, Carnero-López B, Ochoa R, Diaz de Terán T, González-Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Leptin and visfatin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:538-545.
48. Wallace AM, Sattar N, McMillan DC. The coordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine*. 2000;12:1042-1045.
49. Anders H-J, Rühl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism*. 1999;48:745-748.
50. Hoppin AG, Kaplan LM, Zurakowski D, Leichtner AM, Bousvaros A. Serum leptin in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1998;26:500-505.