

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM HOMOSİSTEİN  
VE  
LEPTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. A. EMRE ELBAY**

**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS 2007**

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜVEİTLİ HASTALARDA SERUM HOMOSİSTEİN  
VE  
LEPTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. A. EMRE ELBAY**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. Dr. AYŞEN TOPALKARA**

**SİVAS 2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET</b>	<b>ii</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO VE GRAFİKLER</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2.1. ÜVEİTLER</b>	
2.1.1. Giriş	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve patogenez	2
2.1.3. Üveit sınıflaması	2
2.1.4. Klinik belirti ve bulgular	3
2.1.5. Laboratuvar testleri	4
<b>2.2. BEHÇET HASTALIĞI</b>	<b>6</b>
2.2.1. Giriş	6
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. Etiyopatogenez	6
2.2.4. Klinik özellikleri	7
2.1.5. Laboratuvar testleri	9
2.2.6. Tanı	9
2.2.7. Tedavi	10
<b>2.3. HOMOSİSTEİN</b>	<b>12</b>
2.3.1. Homosistein formları	12
<b>2.4. LEPTİN</b>	<b>14</b>
2.4.1. Tarihçe ve tanım	14
2.4.2. Leptin fizyolojisi	14
2.4.3. Leptinin metabolizma üzerine olan etkileri	14
2.4.4. Dolaşımdaki leptin düzeyini etkileyen faktörler	15
2.4.5. Leptin ve cinsiyet	15
2.4.6. Leptin ve insülin	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>17</b>

<b>4. BULGULAR</b>	<b>20</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>28</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>33</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>36</b>

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, görüş ve fikirleriyle beni yönlendiren kıymetli hocalarım başta Prof. Dr. Ayşen Topalkara, Doç. Dr. M. Kemal Arıcı, Doç. Haydar Erdoğan, Yrd. Doç. Dr. M. İlker Toker ve Yrd. Dç. Dr. Ayşe Vural' a saygı ve minnetlerimi sunarım.

Eğitimim esnasında birlikte olmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline de teşekkürü borç bilirim.

Tezimin seçiminde, hazırlanmasında ve yürütülmesindeki yardımlarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Topalkara' ya, laboratuvar çalışmalarında emek harcayan Prof. Dr. Zeynep Sümer' e ve istatistik değerlendirmelerinde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Dç. Dr. Ziyet Çınar' a teşekkür ederim.

Büğünlere gelmemde desteklerini üzerimden esirgemeyen sevgili aileme ve eşime sonsuz sevgilerimi sunarım.

## ÖZET

Bu çalışmada üveitli hastalarda serum homosistein (hcy) ve leptin düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmaya Behçet üveit (BÜ)' i olan 23 (35.52±8.54 yaş, 17 erkek, 6 kadın), Behçet dışı üveit (BDÜ)' i olan 22 hasta (36.90±11.04 yaş, 9 erkek, 13 kadın) ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 25 kişi (31.56±5.04 yaş, 17 erkek, 8 kadın) alındı. Çalışmaya katılanların vücut kitle indeksi(VKİ)'i [ağırlık (kg) / boy (m<sup>2</sup>)] hesaplandı. Serum homosistein ve leptin düzeylerini değerlendirmek için ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanıldı. Ayrıca akut-faz rektanları olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP düzeyleri ve nötrofil sayıları ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Chi-kare testi uygulandı. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde belirtilip, yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve BMI yönünden farklılık saptanmadı (p>0.05). Behçet grubundaki hastaların homosistein düzeyleri ortalama 15.04±4.59 µmol/L, Behçet dışı üveit grubundaki hastaların homosistein düzeyleri ortalama 15.4±6.87 µmol/L, kontrol grubundaki kişilerin homosistein düzeyleri ise ortalama 13.64±4.72 µmol/L olarak bulundu. BÜ ve BDÜ olan hastaların serum homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Serum leptin seviyesini etkileyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesi erkeklere göre daha yüksektir. BÜ ve BDÜ grubundaki erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkek bireylerin ortalama leptin düzeyleri sırasıyla 4.76±3.54 ng/ml, 6.33±3.74 ng/ml ve 5.47±6.33 ng/ml' dir. Her üç gruptaki erkeklerin leptin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulundu (p>0.05). BÜ ve BDÜ grubundaki kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadın bireylerin ortalama leptin düzeyleri sırasıyla 24.83±17.62 ng/ml, 28.46±13.90 ng/ml ve 9.62±6.36 ng/ml idi. Her üç gruptaki kadınların leptin değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemli bulundu (p<0.05). Ayrıca BÜ ve BDÜ grubundaki

erkek hastalarla kadın hastaların sedimentasyon düzeyleri (sırasıyla 10.47±15.33 mm/sa, 13.16±3.71 mm/sa ve 3.22±2.63 mm/sa 25.84±23.75 mm/sa) karşılaştırıldığında kadınların sedimentasyon düzeyleri erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Bu sonuçlar ışığında daha önce serum homosistein ve leptin düzeylerinin hastalıkla ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu yönünde elde edilen sonuçlarla bizim elde ettiğimiz sonuçlar bire bir örtüşmemektedir. Homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik tesbit etmekle birlikte leptin ve sedimentasyon düzeylerinde sadece kadın hastalarda anlamlı yükseklik olduğunu göz önüne alırsak üveitli hastalarda homosistein ve leptin düzeylerini değerlendirmek için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu yargısına varabiliriz. Ayrıca sedimentasyon ve leptinin kadın hastalarda prognostik faktör olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşabiliriz.

**Anahtar kelimeler:** Üveit, Behçet, homosistein, leptin.

## ABSTRACT

In this study, serum levels of homocysteine and leptin were evaluated in patients with uveitis.

Twentythree patients with Behçet uveitis(BU) ( $35.52\pm 8.54$  years, 17 male, 6 female), 22 patients with non-Behçet uveitis(NBU) ( $36.90\pm 11.04$  years, 9 male, 13 female) and 25 healthy control subjects ( $31.56\pm 5.04$  years, 17 male, 8 female) were included in this study. The body masss index (BMI) [weight(kg)/height(m<sup>2</sup>)] was calculated for each subjects. Serum homocysteine and leptin levels were measured by using ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kits. Furthermore, acute-phase reactants including erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP and neutrophil count were measured. The Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test and Chi-square test were used for statitical analysis and  $p<0.05$  was considered significant. Values were expressed as mean  $\pm$  SD.

There was no significant difference for age, sex and BMI in each groups ( $p>0.05$ ). Serum levels of homocysteine in the patients with Behçet uveitis, non-Behçet uveitis and healthy control subjects were  $15.04\pm 4.59$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $15.4\pm 6.87$   $\mu\text{mol/L}$  and  $13.64\pm 4.72$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively. The homocysteine levels were higher in patients with BU and NBU according to control subjects but this difference were not statistically significant ( $p>0.05$ ). The serum leptin levels were higher in females than in males that independent from BMI. The serum levels of leptin in male patients with Behçet uveitis, non-Behçet uveitis and healthy male control subjects were  $4.76\pm 3.54$  ng/ml,  $6.33\pm 3.74$  ng/ml ve  $5.47\pm 6.33$  ng/ml, respectively and the difference were not statistically significant ( $p>0.05$ ). When we compare serum leptin levels in female patients and controls the mean serum leptin concentrations were significantly higher in BU and NBU female patients ( $24.83\pm 17.62$  ng/ml,  $28.46\pm 13.90$  ng/ml) than in healthy control volunteers  $9.62\pm 6.36$  ng/ml ( $p<0.05$ ). In addition, the ESR rates were higher in female patients than in male patients with BU and NBU ( $10.47\pm 15.33$  mm/h,  $13.16\pm 3.71$  mm/h and  $3.22\pm 2.63$  mm/h  $25.84\pm 23.75$  mm/h, respectively) either and this difference is statistically significant ( $p<0.05$ ).



In conclusion, our results were not similar about the serum levels of hcy and leptin that informed before. We found that hcy levels were higher in uveitis patients, but this were not statistically significant. In addition, we found that serum leptin and ESR levels were higher in female patients with uveitis. In that case, we need wide case series to investigate serum hcy and leptin concentrations in uveitis patient. Furthermore, we can suggest that ESR and serum leptin levels may be useable for to evaluate the prognostic process of the disease.

**Key words:** Uveitis, Behçet, homocysteine, leptin.

## KISALTMALAR

<b>BH:</b>	Behçet hastalığı
<b>Hcy:</b>	Homosistein
<b>thcy:</b>	total homosistein
<b>NO:</b>	Nitrik oksit
<b>ob:</b>	obezite
<b>ESR:</b>	Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>ELISA:</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>ACE:</b>	Anjiyotensin converting enzyme
<b>HLA:</b>	Human leukocyte antigen
<b>FTA-ABS:</b>	Fluorescent treponemal antibody absorption
<b>PPD:</b>	Purified protein derivate
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>TNF:</b>	Tümör nekroz faktör
<b>OA:</b>	Ağız içi aftlar
<b>GÜ:</b>	Genital ülserler
<b>OF:</b>	Ostiofollikülit
<b>EN:</b>	Eritema nodozum
<b>TB:</b>	Tromboflebit
<b>AA:</b>	Arter anevrizması
<b>NB:</b>	NöroBehçet
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>HHS:</b>	Hiperhomosisteinemi
<b>LPO:</b>	Lipid peroksidasyonu
<b>IFN:</b>	İnterferon
<b>cAMP:</b>	Siklik adenozin monofosfat
<b>BÜ:</b>	Behçet üveit
<b>BDÜ:</b>	Behçet dışı üveit
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>OD:</b>	Optik dansite

## TABLO VE GRAFİKLER

**Tablo 2.3.1.** Hiperhomosisteinemi sınıflandırılması

**Tablo 2.4.1.** Leptin düzeyini etkileyen faktörler.

**Tablo 4.1.** BÜ ve BDÜ' li hastalarda Snellen eşeline göre görme keskinliği.

**Tablo 4.2.** BÜ ve BDÜ' li hastalarda hastalığın süresi.

**Tablo 4.3.** BÜ ve BDÜ' li hastalarda immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi.

**Tablo 4.4:** Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

**Tablo 4.5.** Gruplardaki bireylerin homosistein, BMI, nötrofil sayısı, sedimantasyon ve CRP dağılımları.

**Tablo 4.6.** Gruplardaki erkeklerin ve kadınların leptin düzeylerinin dağılımı.

**Tablo 4.7.** BÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı.

**Tablo 4.8.** BDÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı.

**Tablo 4.9.** Kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametrelerinin dağılımı.

**Grafik 3.1.** Homosistein için standart eğri.

**Grafik 3.2.** Leptin için standart eğri.

**Grafik 4.1.** Gruplardaki erkeklerin leptin düzeylerinin dağılımı.

**Grafik 4.2.** Gruplardaki kadınların leptin düzeylerinin dağılımı.

# 1. GİRİŞ

Göz, hemen her tip immün reaksiyonun görüldüğü bir organdır. İmmünolojik olaylara, dolayısıyla enflamasyona en hassas göz dokusu uveadır (1).

Üveit dünyanın her tarafından insanları etkileyen ve ciddi görme kaybına sebep olabilen enflamatuvar bir hastalıktır (1). Enflamasyonda, dokuya spesifik endojen, mikroorganizmalar gibi eksojen antijenler ile antikor ve duyarlanmış lenfositler şeklindeki immün efektörler arasında ilişki söz konusudur. Bu ilişkinin sonucunda enflamasyon bir dizi immün mekanizma ile gelişmektedir (2). Behçet hastalığı (BH) da üveit tablosunun görüldüğü hastalıklar arasında yer almaktadır (3). Hastalıkta morbiditenin başlıca nedeni göz tutulumudur. Etiyolojisi bilinmeyen oral ve genital aftlar, artrit, göz lezyonları, kutanöz lezyonlar ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile karakterize bir multisistem hastalığıdır. Etiyolojide pek çok faktör suçlanmıştır. Ancak son yıllarda otoimmün hastalıklar içinde gösterilme eğilimi vardır. Hastalık Ortadoğu'da ve Asya'da özellikle de Türkiye, Japonya, Kore' de ve Akdeniz ülkelerinde sık görülür. Kuzey Avrupa ve ABD'de oldukça nadirdir. Hastalığın sıklığı gittikçe artmaktadır.

Her geçen gün hastalığın patogenezi ve aktivasyonu ile ilgili yeni mekanizmalar öne sürülmekte ve yeni enflamatuvar moleküller keşfedilmektedir. İlk olarak BH' da seviyesi yükseldiği öne sürülen homosistein (hcy) endotelial hücrelerden nitrik oksit (NO) sentezini artırarak uveal enflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır (4). Bir obezite (ob) geni ürünü olan leptin proteini otokrin ve parakrin düzenleyici rol üstlenerek, endotelial hücrelerden direkt olarak NO salınımını artırır (5).

Bu çalışmada hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülen hcy ve leptinin serum düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ÜVEİTLER**

#### **2.1.1. GİRİŞ**

Üveit, sadece uveal dokuyu (iris, silyer cisim, koroid) değil eşlik eden yapılar olan retina ve vitreusu da kapsayan göziçi enflamasyondur. Dünyanın her yerinden insanları etkiler ve ciddi görme kaybının önemli bir nedenidir (1).

#### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Üveitin değişik tipleri için sayısız sınıflandırma planları kullanılmaktadır. Bunlar

aşağıdaki faktörlerin üzerine kurulmuştur.

- Anatomik yer (anterior, posterior)
- Seyir (akut, kronik, rekürren)
- Patoloji (Granülamatöz, nongranülamatöz) ve
- Sebep olan faktörler (infeksiyöz, otoimmün, sistemik, neoplastik hastalıklar gibi)

Uluslararası Üveit Çalışma Grubu'nun tavsiye ettiği sınıflandırma şeması anatomik lokalizasyon temel alınarak belirlenir (6).

#### **2.1.3. ÜVEİT SINIFLAMASI**

##### **Anterior Üveit**

İrit, anterior siklit, iridosiklit.

##### **İntermedyer Üveit (Sıklıkla bilinen şekliyle pars planit)**

Posterior siklit, hyalite, bazal retinokoroidit.

## **Posterior Üveit**

Fokal, multifokal veya diffüz koroidit, koryoretinit, retinokoroidit veya nöroüveit.

## **Panüveit**

Uveal traktusun tümüyle tutulumu.

Geniş serilerdeki üveit hastalarında üveitin değişik tiplerinin dönemlere göre relatif prevalansı değişkenlik göstermektedir. Üçüncül merkezlere yollanan hastalarda yapılan incelemelerde, anterior üveit vakaların %28-66' sında; intermedyer üveit vakaların %5-15' inde; posterior üveit vakaların %19-51'inde ve panüveit %7-18'inde gösterilmiştir (3,7). Halbuki toplumu temel alan geniş çalışmalarda %71 anterior, takip eden %5 posterior ve %1 panüveit ve intermedyer üveit saptanmıştır (8). Değişik tiplerle ilgili olarak özel antiteler dikkate alındığında sayılar farklılık göstermektedir. Anterior üveitin en sık görülen nedenleri, idyopatik (%38-56), seronegatif spondiloatropati (%21-23), juvenil romatoid artrit (%9-11) ve herpetik keratoüveit (%6-10)' tir. İntermedyer üveit vakalarının geniş çoğunluğu idyopatiktir. Posterior üveitin en sık sebebi toksoplazmozistir ve panüveitin en sık sebebi idyopatik (%22-45) ve sarkoidozdur (% 14-28) (3,7).

Üveit sıklıkla diğer sistemik durumlarla beraber olduğundan göziçi enflamasyonla gelen her hastada ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve sistemler gözden geçirilmelidir.

### **2.1.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR**

Akut anterior üveitli hastalarda oküler ağrı, kızarıklık, fotofobi ve gözyaşarması belirgindir. Buna karşın kronik üveitli olgularda bu bulgular çok nadirdir.

Anterior üveitte genellikle konjonktiva ve skleranın vasküler konjesyonu (silier kızarıklık) görülür. Anterior uveanın enflamasyonu sonucu vasküler geçirgenlikte artış meydana gelir ve slit-lamp biomikroskopiyle ön kamarada (aköz

hümörde) hücreler ve proteinler görülür. Enflamatuar hücreler korneanın arka yüzeyinde (keratik presipitatlar), ön kamara açısında veya irisin pupiller kenarı veya ön yüzünde birikebilir. Bu birikintiler irisin pupiller kenarı ile lens arasında adezyonlar oluşturur. Bu adezyonlar posterior sineşi olarak ifade edilir. Periferik anterior sineşi anterior iris ile kornea arasında meydana gelir ve 360 derece sineşi oluşursa ön kamara açısı kapanır ve göziçi basıncı artar (glokomla sonuçlanır). Alternatif olarak, üveitin bir sonucu olmak kaydıyla enflame silier cisimden aköz hümör yapımı azalır ve göziçi basıncı düşebilir. Kronik veya reküran üveitler genellikle lensin opasifikasyonuna neden olurlar ve görsel olarak ciddi katarakt oluşumuna sebebiyet verebilirler.

Posterior segment enflamasyonunda görme, vitreus opasiteleri, maküler bölgenin ve optik sinirin enflamasyonu veya vasküler oklüzyonları nedeniyle düşer. Vitreus kavitesindeki enflamatuar hücreler veya onların kümelenmeleri hasta tarafından sinek uçuşmaları şeklinde algılanır. Bunlar slit-lamp inlemede veya oftalmoskopik muayenede tespit edilebilirler. Normalde şeffaf olan retina, enflame olunca bulanıklaşır veya beyazlaşır. Enflamasyon sadece koroidi tuttuğunda sınırları iyi seçilen sarı beyaz veya gri yamalar şeklinde görülür. Retinal vaskülit damarlarda kılıflanma, arteryel veya venöz oklüzyonlar ve hemorajilerle kendini gösterir. Histolojik olarak kılıflanmış enflame retinal damarlarda lenfositler yoğun olarak görülmektedir. Retinal damarların geçirgenliğinin artmasıyla maküla veya optik diskte ödem oluşur ve görme düşer. Sebat eden maküler ödem sonucu maküler kistler oluşur ve bu da kalıcı görme azlığına sebebiyet verir. Optik sinirin kronik enflamasyonu sonucunda optik atrofi meydana gelir (9).

### **2.1.5. LABORATUVAR TESTLERİ**

Üveitli olgularda laboratuvar testleri relatif olarak sınırlıdır. Çeşitli hematolojik (Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), antinükleer antikorlar, Toksokora kanis Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Toksoplazma serolojisi, Anjiotensin konverting enzim (ACE), Lizozim, Human leukocyte antigen (HLA) tipleme, VDRL ve Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS)); radyolojik (Göğüs

grafisi, sakroiliak eklem grafisi, sınırlı galyum tarama); nükleer tıp (Teknesyum Tc 99m sintigrafi); cilt (Purified protein derivate (PPD), kandida ve kabakulak için anerji testleri); vitreus aspirasyonu (sitolojik inceleme, ELISA, kültür ve smear) testleri tanıda yardımcı testlerdir (9).



## **2.2. BEHÇET HASTALIĞI**

### **2.2.1. GİRİŞ**

Behçet hastalığı (BH) etiyolojisi henüz bilinmeyen, primer vaskülit sınıfında anılan, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hipokrat tarafından BH'na benzer yakınmaları olan hastalar yazılmıştır (10). Başlı başına bir hastalık olarak BH Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır.

### **2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Türkiye, Japonya, İran, Tunus başta olmak üzere Akdeniz Ülkeleri, daha az olarak İngiltere, Kuzey Avrupa ve Amerika'da görülmektedir.

Erkek - kadın oranı eşittir, ancak erkeklerde daha ağır seyirlidir. Puberte öncesi ve 50 yaş sonrasında başlaması enderdir. En sık 2 ve 3. dekadlarda ortaya çıkar. Genç yaşta başlaması ve erkek cinsiyet kötü prognozun habercisidir (11).

### **2.2.3. ETİYOPATOGENEZ**

Etiyoloji henüz bilinmemektedir. Çeşitli mikrobik ajanların BH' na neden olabileceği öne sürülmüştür. İlk kez Hulusi Behçet muhtemel viral etiyolojiyi düşünmüştür. İngiltere'den Denman ve arkadaşları (12) Herpes virus Tip 1 ile ilişkisini savunmuşlar, ancak başka merkezlerden yapılan çalışmalarca desteklenmemiştir (13,14). Ağızın normal florasında da bulunan Streptococcus sanguis' in hem kolonizasyon hem de serum antikor düzeyinde artış saptanmıştır (15). Oral mukozaya karşı oto-antikörlerin gösterilmesi (16), olguların az kısmında da olsa anti-endothelial antikörlerin varlığı (2), aktif olguların %50 kadarında dolaşan immün komplekslerin varlığı (17), T Lenfositlerin interleukin-2 (IL-2)' ye duyarlılığında defekt olması (18), hastalığın immün bir hastalık olduğu düşüncesini güçlendirmiştir. Öte yandan oto-immün hastalıkların ortak özelliği olan düşük IL-2 seviyesinin BH'da gösterilememesi, Sjögren ve diğer oto-immün hastalıklarla

beraberliğinin olmayışı, erkeklerde daha sık görülmesi, steroid tedavisine iyi yanıt vermemesi BH'nın oto-immün hastalık olmasının aleyhinde bulgulardır (12). Lezyonlardaki ana patolojik özellik vaskülitir. BH' ında nötrofiller sağlıklı insanlarınkine göre hiperaktifirler. Şöyle ki; BH' ında nötrofiller superoksit ve lizozomal enzimleri daha fazla üretirler ayrıca kemotaktik aktiviteleri daha yüksektir (19). Endotelden plazminojen aktivatörlerinin salınımında azalma (20), düşük plazma prostasiklin düzeyi (21), ciddi damar tutulumlu olgularda artmış Von Willebrand faktör düzeyi (22), endotelin etkilendiğinin göstergeleridir. Tümör nekroz faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-8 düzeyleri de artmış bulunmuştur. Bu sitokinler aracılığı ile nötrofiller aktive olmakta ve adhezyon moleküllerinin de artışı ile nötrofil–endotel etkileşmesi sağlanmakta ve doku hasarı oluşmaktadır (19).

Ailesel olgular da bildirilmiştir. Japonya'da olguların %5 kadarı ailesel Behçet olgularıdır (23). Birçok romatolojik hastalıkta olduğu gibi HLA antijenleri BH 'da da hastalığa yatkınlığı belirler. HLA B5+ bireylerde BH gelişme relatif riski Japonya'da %6 (24) Türkiye'de %13.3 (25), İsrail'de %18.2 (26) olarak bildirilmiştir. Yeni çalışmalar HLA B51' in subtipi olan HLA-B5101' in esas risk grubu olduğunu düşündürmektedir (27). Sonuç olarak BH, nedeni henüz bilinmeyen bir "primer vaskülit" olarak kabul edilmektedir.

#### **2.2.4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Klinik bulgular başlıca tekrarlayan ağız içi aftlar (OA), genital ülserler (GÜ), ostiofollikülit (OF), eritema nodozum (EN), göz tutulumu, eklem tutulumu, tromboflebit (TB), arter anevrizması (AA), ve merkezi sinir sisteminin tutulumu (NB)' dur.

Genellikle hastalığın en erken ve en sık (yaklaşık %100) bulgusu ağız içi aftlardır. (28). GÜ, ikinci sıklıktaki bulgudur (%70-100) (29). Hastaların yaklaşık % 90'ında deri bulguları vardır. OF, % 65-80 olguda görülen ve en çok yüz, ense, sırt, göğüs, kalça ve ekstremitelerde görülen papülo-püstüler lezyonlardır. EN, % 30

kadar olguda bildirilir ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen tek lezyonudur (11,29).

Paterji testi derinin duyarlılığının arttığını gösterir. Reaksiyon alanında erken dönemde nötrofil infiltrasyonu daha geç dönemde mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır (19).

Göz tutulumu, %50 olguda ve genelde genç erkeklerde, hastalığın ilk dönemlerinde ortaya çıkar. Morbiditeyi belirleyen ana lezyondur. Türkiye’de olguların %17 kadarı körlükle sonuçlanmaktadır (11). BH’ na yakalanan hastaların yaklaşık %70’ inde bilateral, tekrarlayıcı, nongranümatöz göziçi enflamasyon gelişmektedir. Her bir hastada ya ön ya da arka segment tutulumu ön plana çıkar. Akut rekürren iridosiklit, retinit, tıkaçıcı retinal periflebit, akut massif retina eksudasyonu, vitritis, terminal hastalık (retina ve optik diskte atrofi, vasküler atenuasyon, ve kılıflanma yanı sıra değişik derecelerde koryoretinal nedbelenme) ile karakterize oküler belirtiler görülebilir.

Mono veya simetrik oligo-artiküler tipte artrit/artalji şeklinde eklem tutulması, %50-66, artrit ise %39 olguda bildirilir. Eklem tutulumu simetrik ya da asimetric olabilir. Çoğunlukla deformite bırakmaz, ataklar halinde seyreder ve sakroileit oldukça nadirdir (30).

Behçet hastalığının birçok belirtisinden sorumlu küçük damar vaskülitine ilaveten olguların %25 kadarında venöz ve/veya arterial lezyonlar görülür. Yüzeysel tromboflebit, majör ven tutulumu ve arterlerde anevrizma ya da tromboz biçiminde olmak üzere üç tip damar tutulumu olabilir. (31).

Merkezi sinir sisteminin tutulumu (NöroBehçet:NB), % 5 oranında bildirilmiştir (32).

### 2.2.5. LABORATUVAR BULGULARI

Hastalığa özgü bir laboratuvar testi olmadığı gibi aktif hastalığı bildirecek özgün bir test de yoktur. Klasik akut faz göstergeleri olan ESR yükselmesi ve lökositöz; oküler, vasküler ve nörolojik atak sırasında genelde olmamaktadır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda EN ve TB'li hastalarda C-reaktif protein (CRP); EN, TB ve eklem tutulumlu olgularda ESR anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (33). Yine başka bir çalışmada BH'ğında mukokutanöz, göz ve eklem tutulumu ile serum CRP düzeyi arasında yakın ilişki saptanmıştır (34).

### 2.2.6. TANI

Hastalığın tanısı klinik bulgulara göre konur. Uluslararası Behçet Çalışma grubunun 1990 yılında belirlediği kriterler aşağıda gösterilmiştir (35).

Uluslararası çalışma grubu Behçet tanı kriterleri.

#### • **Rekürren oral ülserasyon**

Hekim tarafından saptanan ya da hasta tarafından güvenilir olarak tarif edilen minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyonlar.

Rekürrens bir yılda en az üç defa olmalıdır.

Ve aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı tanı gereklidir;

#### • **Rekürren genital ülserasyon**

Özellikle erkeklerde, hekim tarafından saptanan veya hasta tarafından güvenilir olarak tanımlanan rekürren genital aftöz ülserasyon veya skar.

- **Göz lezyonları**

Anterior üveit,

Posterior üveit,

Slit lamba ile vitreusta hücreler veya

Oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit.

- **Deri lezyonları**

Hekim tarafından saptanan veya hasta tarafından güvenilir olarak tanımlanan eritema nodozum,

Psödofolikülit,

Papülo-püstüler lezyonlar veya

Steroid almamış, adölesan sonrası dönemdeki hastada hekimin saptadığı akne benzeri nodüler lezyonlar,

- **Pozitif Paterji testi**

Test, tekniğine uygun olarak yapılmalı ve hekim tarafından 24–48 saat sonra okunmalıdır.

## **2.2.7. TEDAVİ**

Oral aftların kontrolü için topikal tetrasiklin solüsyonları ve topikal steroidler, ağrıyı azaltmak için lokal anesteziikli topikal jel ve solüsyonlar yararlı olabilir. Kolşisinin oral aftlar, genital ülserler ve eritema nodozum da yararı gösterilmiştir (36). Genital ülserler topikal steroid ve kolşisin ile kontrol altına alınabilir (37).

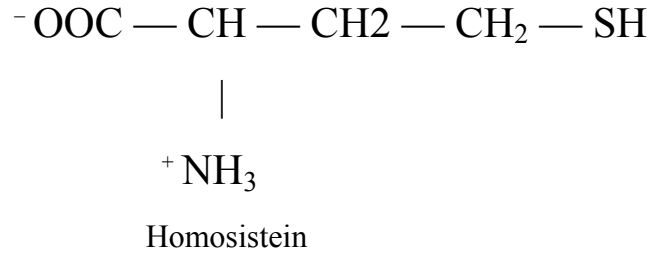
Göz tutulumu için, midriatik ve sikloplejik ajanlar (atropin, siklopentolat, tropikamid) anterior üveitte sıklıkla meydana gelen silyer spazmın tedavisinde ve oluşmuş olan posterior sineşileri ayırmak ve yeni sineşi oluşumunu önlemek için kullanılırlar. Kortikosteroidler topikal olarak, perioküler ve intravitreal

enjeksiyon şeklinde veya sistemik olarak verilebilir. İmmünsüpresif ilaçlar genellikle kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen veya kortikosteroid tedavisi sonucu ciddi yan etki gösteren hastalara, ciddi şekilde görmeyi tehdit eden üveitlerde düşünülür (38). Antimetabolitler metotreksat, azotiopürin ve mikopenolatı içerir. Alkilleyici ajanlar siklofosfamid ve klorambusil kullanılabilir. Siklosporin (kortikosteroidlerle birlikte başlanır) ve takrolimus T hücre inhibitörlerine örnektirler. Üveitin çeşitli tiplerinin tedavisi için etanercept ve infliksimab gibi sitokin inhibitörleri üzerinde çalışılmaktadır. Üveiti olan bazı hastalarda yapılan serilerde intravenöz immunglobulin ve interferon alfa2b'nin yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (39,40).

Tromboflebit için akut dönemde istirahat önerilir, emboli atma riskinin düşük olması nedeni ile heparinizasyon ve uzun dönem antikoagülasyona gerek yoktur, düşük doz aspirin yeterlidir (41). Merkezi sinir sistemi tutulumu için akut dönemde pulse steroid veya siklofosfamid ile başlanır ve ağızdan idame tedavisi verilir (32). Sonuç olarak, BH ülkemizde sık görülen ancak henüz birçok yönü bilinmeyen, tedavi edilmediğinde morbiditesi yüksek hatta ölümcül olabilen bir hastalıktır.

## 2.3. HOMOSİSTEİN

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında, metiyoninin sisteine dönüşümünde ortaya çıkan sülfürlü bir aminoasittir. İnsan plazmasında hem sülfürlü indirgenmiş (homosistein) hem de disülfidli oksitlenmiş (homosistin) formlarında bulunur.



### 2.3.1. HOMOSİSTEİN FORMLARI (42)

1. İndirgenmiş homosistein: % 1-2
2. Okside homosistein: % 98-99
  - a: Homosistin: % 5-10
  - b: Proteine bağlı homosistein: % 80-90
  - c: Homosistein-sistein karışık: % 5-10

<u>Normal:</u>	<u>Değer aralığı ( µmol/L )</u>
• 30-59 yaş arası kadın	4,5 – 7,9
• 30-59 yaş arası erkek	6,3 – 11,2
• > 60 yaş erkek/kadın	5,8 – 11,9
Orta derecede HHS	16 – 30
Orta-yüksek HHS	31 – 100
Şiddetli HHS	> 100

**Tablo 2.3.1.** Hiperhomosisteinemi sınıflandırılması (42).

Kanda veya serumda homosisteinin orta-ileri derecede yükselmesi sitokin kaskadı aktivasyonu, lipid peroksidasyonu (LPO), vasküler endotelial hasar, protrombotik yüzey, atherotrombogenesis, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler oklüzif hastalığa neden olur (43,44). BH' nda seviyesi yükselen hcy, endotelial hücrelerden nitrik oksit sentezini artırır, serbest oksijen radikallerinden kaynaklanan kemoatraktanların seviyesini yükseltir (5). Endotelial çıkışlı relaksasyon faktörü olan nitrik oksit sitokinler, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immunolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar uyarı ile endotel hücreleri tarafından üretilen serbest oksijen radikalidir (45,46). Uveal inflamasyonun önemli bir mediatörüdür (47). Hcy ve immunokompetan hücreler tarafından NO'in sitokin-uyarılmış aşırı üretimi patofizyolojik olarak BH ve üveitle ilişkili olabilir (48).



## **2.4. LEPTİN**

### **2.4.1. TARİHÇE VE TANIM:**

İlk kez 1953 yılında Kennedy Lipostatik teori ile adipoz dokunun sadece lipit depo yeri olarak görev yapmadığı aynı zamanda bir faktör salgılayarak vücut ağırlığını kontrol edebileceği fikrini ileri sürmüştür (49). 1994 yılında Zhong ve arkadaşları tarafından obezitenin tipik fenotipinden sorumlu gen klonlanmış (ob/ob) ve bunun bir hormonu kodladığı bildirilmiştir (50). Bu genin kodladığı hormona yunanca leptos (=zayıf) kelimesinden türeyen leptin adı verilmiştir,

### **2.4.2. LEPTİN FİZYOLOJİSİ :**

İnsan ob gen kromozomu 7q31' dedir. 15.000' den fazla baz çifti ve 3 eksonu vardır. Bu gen, yapısı sitokine benzeyen 167 amino asit içeren, 16 kilo dalton ağırlığında yüksek hidrofobik bir protein olan leptin hormonunu sentezler. Leptin dolaşımında hem serbest hem de bağlayıcı proteinlere bağlı bir şekilde bulunur (51,52). Vücutta esas olarak beyaz adipoz dokuda olmak üzere tüm adipositlerce, plasenta ve mide endoteli tarafından salınır (53,54). Dolaşımında bulunan leptin, besin alınımını ve vücut ağırlığı homeostazisini kontrol eden merkezi ob reseptörlerine, yağ depolarının büyüklüğü hakkında geri bildirim sağlar (55).

### **2.4.3. LEPTİNİN METABOLİZMA ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ:**

Artan leptin düzeyi yağ oksidasyonuna yol açar ve adipoz doku kütlelerinde azalmaya neden olur. Leptin yetersizliği ise (ob/ob farelerde veya leptin antagonisti verilen farelerde) yağ depolarında artış ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi sitokinler ve endotoksin, leptin üretimini stimüle eder. Bu sepsis gibi durumlardaki iştah azalmasını izah edebilir (56). Siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve analogları leptin üretimini baskılar. Soğuğa maruz kalmak leptin üretimini baskılar (57).

#### 2.4.4. DOLAŞIMDAKİ LEPTİN DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Leptin sekresyonu pulsatildir ve diüurnal ritim gösterir. Dolaşımdaki pik düzeylerine gece saat 00:00 ve 04:00 dolaylarında ulaşır (58). Açlık leptin düzeylerinde hızlı bir düşüş yapar (59).

<b><u>Arttıranlar</u></b>	<b><u>Azaltanlar</u></b>
Aşırı yemek	Açlık
İnsülin	Katekolaminler
Glukokortikoidler	Androjenler
Kısa süreli somatotropin	cAMP
Endotoksinler	Uzun süreli somatotropin
TNF, IL-1, IL-6	Soğuk
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Sigara
Hipertiroidi	

**Tablo 2.4.1.** Leptin düzeyini etkileyen faktörler.

#### 2.4.5. LEPTİN VE CİNSİYET:

Serum leptin seviyesini etkileyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesi erkeklere göre daha yüksektir. Östrojenlerin ve androjenlerin bu duruma sebep olabileceği ileri sürülmüş ancak yapılan çalışmalarda leptin seviyesine androjen ve östrojenlerin etkisinin olmadığı görülmüştür (60,61,62).

#### 2.4.6. LEPTİN VE İNSÜLİN :

Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülin dir. Leptinin insülin ile ilişkisi akut ve kronik hiperinsülinemi durumlarında ayrı ayrı incelenmiştir. İn vivo olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin ekspresyonuna pozitif etkisi gözlenmiş olsa da insanlarda durum aynı değildir. Yapılan birçok çalışmada ne post prandial ne de fizyolojik hiperinsülineminin plazma leptin seviyesini arttırdığı gösterilememiştir (63,64). Leptinin de insülin sekresyonuna etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Birçok çalışmada elde edilen veriler leptinin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığını göstermiştir. (65).

Leptin bir vazoaktif proteindir ve proinflamatuvar sitokinlerden etkilenir (66,67). TNF insanlarda serum leptin düzeylerini artırır ve leptinin kendi otokrin ve parakrin düzenleyici rol üstlenerek, endotelial hücrelerden direkt olarak NO salınımını artırır (68).Leptin aynı zamanda IL-6 sitokin ailesinin bir üyesidir (6). Behçet hastalarında akut faz cevabı sırasında serum leptin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (69,70).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs-Eylül 2007 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde yapıldı. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alındı. Çalışmaya alınacak hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastaların yazılı onamları alındı.

Çalışma polikliniğimize başvuran 45 (26 erkek(E) 19 kadın(K)) hastayı kapsamaktadır. Kırkbeş hastanın 23' ü Behçet üveit(BÜ), 22' si Behçet dışı üveitti(BDÜ). BÜ' li hastaların yaş aralığı 19 ila 50 yaş arası olup BDÜ' li hastaların yaş aralığı ise 23 ila 65 arasındı. BÜ' li hastaların 17' si E, 6' sı K cinsiyette olup BDÜ' li hastaların 9' u E, 13' ü K cinsiyette idi. Kontrol grubu olarak hiçbir sistemik ve oküler hastalığı olmayan 30 sağlıklı birey (19E ve 11K) alındı. Kontrol grubunun yaş aralığı ise 20 yaş ile 44 yaş arasındı. BÜ grubu daha önce Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine uygun olarak tanı konulmuş 23 hastayı içermekteydi (33). BDÜ grubunda ise 22 hastanın 6' sı yeni tanı konulmuş hastalardı. Üveit tanısı Uluslararası Üveit Çalışma Grubu kriterlerine göre konulmuştur (71). Sistemik hipertansiyon, yeme bozukluğu, iskemik kalp hastalığı, diabet, hepatik veya renal yetmezlik hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Ayrıca enfeksiyöz etyolojiye sahip üveitler ile sistemik herhangi bir enfeksiyon odağı bulunan hastalar da çalışma kapsamına alınmadı. BÜ grubunda olan hastaların 8' inde (4E,4K) BDÜ grubunda olan hastaların ise 9' unda (5E,4K) aktif üveit tablosu vardı.

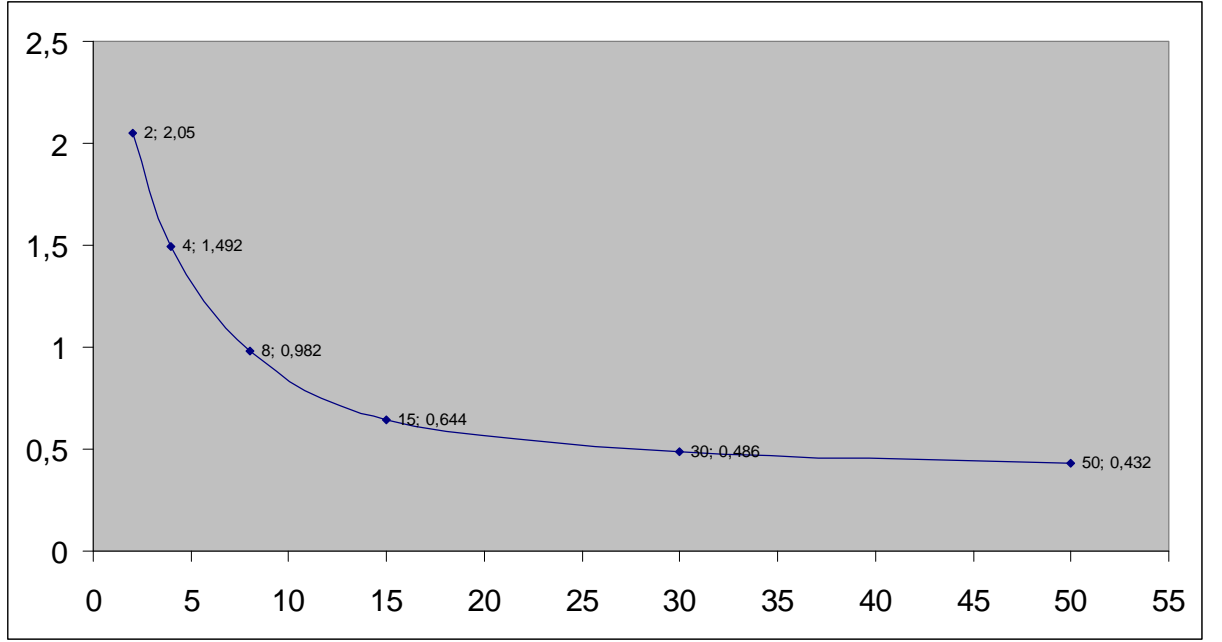
Çalışmaya alınan hastaların boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçüldü. VKİ ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile saptandı. Hastalara, test sonuçlarını etkilememesi için kan verecekleri günün bir gün öncesinde ağır egzersiz yapmamaları, sigara ve alkol içmemeleri, akşamdan sonra aç kalmaları söylendi. Hastaların çalışma zamanından en az iki hafta öncesinden-eğer kullanıyorlarsa-sistemik ve topikal ilaçları kesildi. Kan örnekleri tüm hastalardan sabah aç karna, en az 30 dakikalık istirahatten sonra alındı. Hastalardan 10cc venöz kan örneği alındı. Alınan venöz kanın 2,5cc' lik bölümü ile hastaların hemogram, sedimentasyon ve

CRP tetkikleri aynı gün yapıldı. 7,5cc' lik bölümü ise jelli tüp içinde yaklaşık 1 saat bekletildikten sonra 10 dakika 3500 rpm santrifüjle hücresel elemanlarından ayrıldı. Alınan örnekler çalışılana kadar -20 derecede Ependorf tüplerinde saklandı.

Hcy ve leptin düzeyleri enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilimdalı' nda 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.

Çalışmamızın verileri SPSS (ver:15.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Khi-kare testi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda ortalama  $\pm$  standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

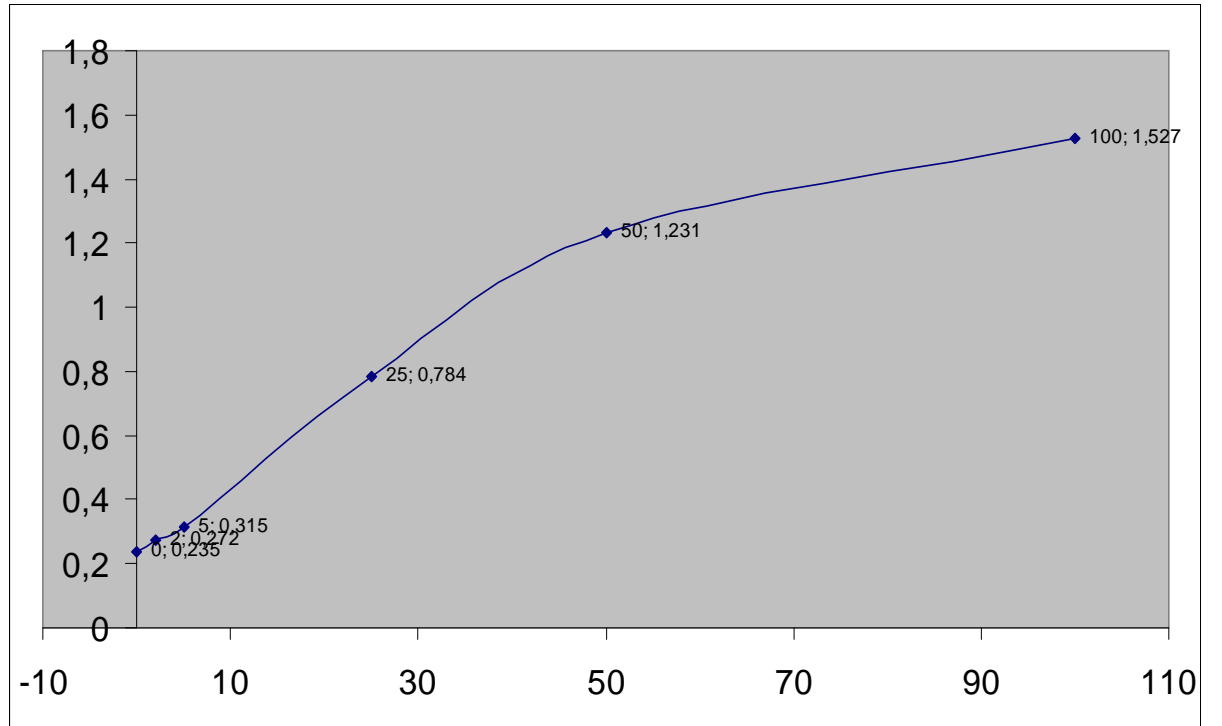
**OD**



**Grafik 3.1.** Homosistein için standart eğri.

**Homosistein (µmol / L)**

**OD**



**Grafik 3.2.** Leptin için standart eğri.

**Leptin (ng / ml)**

## 4. BULGULAR

Çalışma popülasyonunu oluşturan BÜ' li 23, NBÜ' li 22 hastanın Snellen eşeline göre görme keskinliği, göz bulguları, hastalığın süresi ve sistemik tedaviler kaydedildi. (Tablo 4.1, Tablo 4.2, ve Tablo 4.3)

Görme Keskinliği	Göz Sayısı	
	BÜ	BDÜ
0,1' in altında	8	4
0,1 - 0,5	10	4
0,5' ten daha iyi	23	19

**Tablo 3.1.** BÜ ve BDÜ' li hastalarda Snellen eşeline göre görme keskinliği.

Süre	Hasta sayısı	
	BÜ	BDÜ
1 yıldan kısa	1	6
1 - 3 yıl	6	5
3 - 5 yıl	3	1
5 yıldan uzun	11	9

**Tablo 3.2.** BÜ ve BDÜ' li hastalarda hastalığın süresi.

Medikal tedavi	Hasta sayısı	
	BÜ	BDÜ
Steroid(sistemik)	12	1
Siklosporin	5	1
Azatiopürin	10	3
Kolşisin	12	-
Tedavi almıyor	5	18

**Tablo 3.3.** BÜ ve BDÜ' li hastalarda immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi.

Çalışmaya aldığımız Behçet grubundaki 23 hastanın yaş ortalaması  $35,52 \pm 8,54$ , Behçet dışı üveit grubundaki 22 hastanın yaş ortalaması  $36,90 \pm 11,04$  ve kontrol grubundaki 25 kişinin yaş ortalaması  $31,56 \pm 5,00$  idi. Yaş ve cinsiyet yönünden gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 1' de verilmiştir.

Gruplar	Yaş			Cinsiyet				Toplam
	$\bar{X}$	$\pm$	SS	n	E %	n	K %	
BÜ	35,52	$\pm$ 8,54		17	73,9	6	26,1	23
BDÜ	36,90	$\pm$ 11,04		9	40,9	13	59,1	22
KONTROL	31,56	$\pm$ 5,04		17	68,0	8	32,0	25
SONUÇ	KW = 4,61 P = 0,099 P>0,05			X <sup>2</sup> = 5,87 P = 0,053 P>0,05				

**Tablo 4.4.** Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Behçet grubundaki 23 hastanın homosistein düzeyleri ortalama  $15,04 \pm 4,59$   $\mu\text{mol/L}$ , Behçet dışı üveit grubundaki 22 hastanın homosistein düzeyleri ortalama  $15,4 \pm 6,87$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubundaki 25 kişinin homosistein düzeyleri ise ortalama  $13,64 \pm 4,72$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Gruplara ait homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz ( $p>0.05$ ) bulunmuştur. Ayrıca gruplar arasındaki VKİ, nötrofil sayıları ve CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz ( $p>0.05$ ) bulunmuştur. BÜ, BDÜ ve kontrol grubuna ait sedimentasyon değerleri sırasıyla  $11,17 \pm 13,25$  mm/sa,  $16,59 \pm 21,32$  mm/sa,  $6,28 \pm 6,56$  mm/sa' tir. Gruplara ait sedimentasyon değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemli ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Gruplara ait sedimentasyon değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında Behçet grubu ile kontrol grubu, Behçet dışı üveit grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunurken, Behçet grubu ile Behçet dışı üveit grubu arasındaki farklılık anlamsız ( $p>0.05$ ) bulunmuştur. Gruplara ait homosistein, BMI, nötrofil sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeyleri dağılımı tablo 2' de verilmiştir.



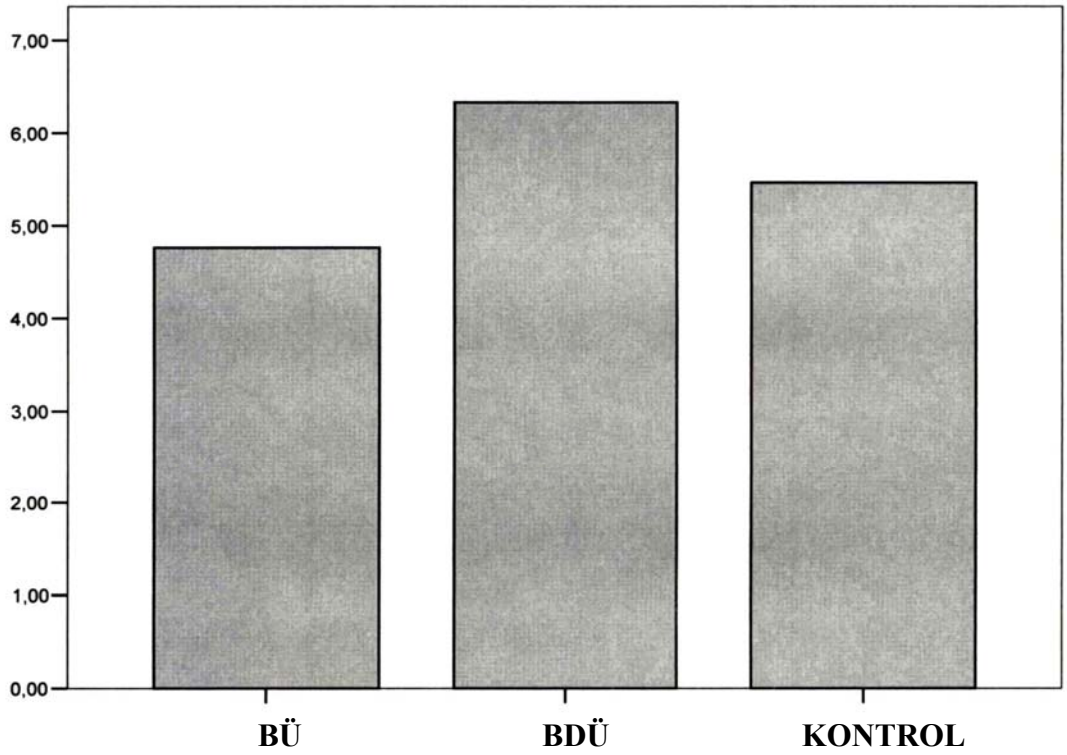
	BÜ	BDÜ	KONTROL	SONUÇ
Değişkenler	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Homosistein	15.04 ± 4.59	15.40 ± 6.87	13.64 ± 4.72	KW = 1,02 P = 0,598 P>0,05
VKİ	24.69 ± 3.64	25.04 ± 3.01	24.56 ± 4.64	KW = 0,90 P = 0,636 P>0,05
Nötrofil sayısı	7.50 ± 2.46	6.98 ± 1.99	7.02 ± 1.56	KW= 0,43 P = 0,807 P>0,05
Sedim	11.17 ± 13.25	16.59 ± 21.32	6.28 ± 6.56	KW = 6,92 P = 0,031 P<0,05
CRP	4.91 ± 6.96	4.86 ± 4.80	2.80 ± 2.87	KW = 3,99 P = 0,135 P>0,05

**Tablo 4.5.** Gruplardaki bireylerin homosistein, VKİ, nötrofil sayısı, sedimentasyon ve CRP dağılımları.

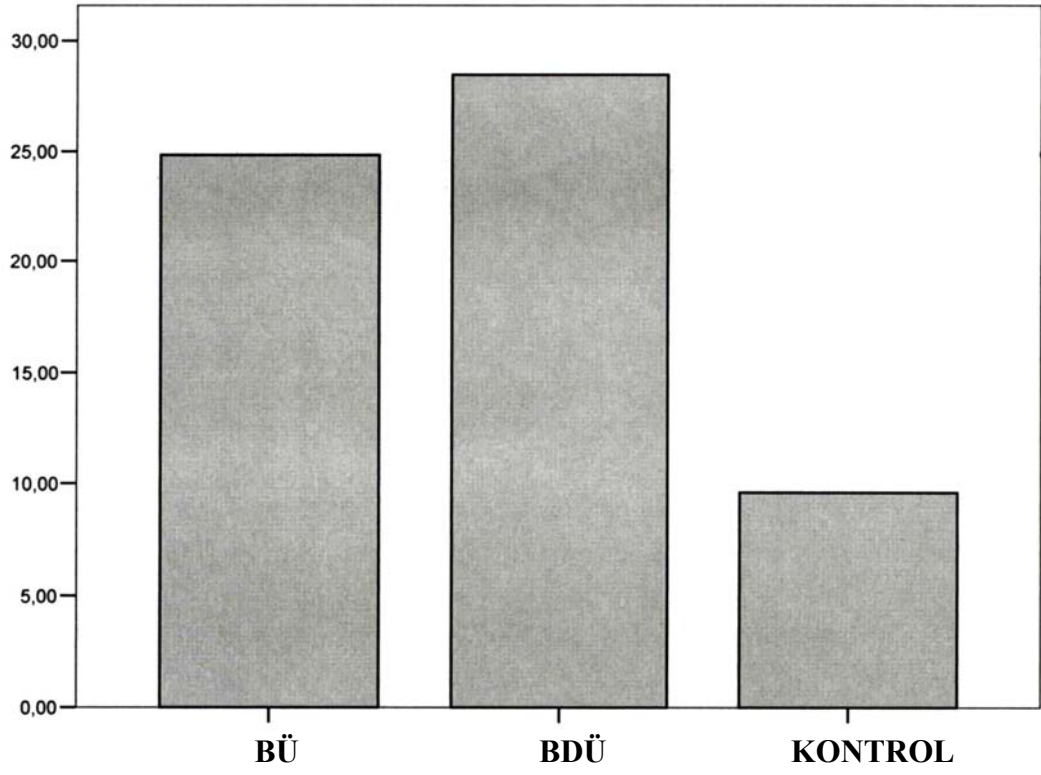
Serum leptin seviyesini etkileyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesi erkeklere göre daha yüksektir. BÜ ve BDÜ grubundaki erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkek bireylerin ortalama leptin düzeyleri sırasıyla 4,76±3,54 ng/ml, 6,33±3,74 ng/ml ve 5,47±6,33 ng/ml' dir. Her üç gruptaki erkeklerin leptin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz (p>0.05) bulunmuştur. BÜ ve BDÜ grubundaki kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadın bireylerin ortalama leptin düzeyleri sırasıyla 24,83±17,62 ng/ml, 28,46±13,90 ng/ml ve 9,62±6,36 ng/ml' dir. Her üç gruptaki kadınların leptin değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemli (p<0.05) bulunmuştur. Gruplar arası farklılık ikişerli olarak karşılaştırıldığında Behçet grubu ile kontrol grubu, Behçet dışı üveit grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı (p<0.05) bulunurken, Behçet grubu ile Behçet dışı üveit grubu arasındaki farklılık anlamsız (p>0,05) bulunmuştur. Her üç gruptaki erkeklerin ve kadınların leptin düzeyleri dağılımı tablo 3' te ve grafik 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Gruplar	E		K	
	n	$\bar{X} \pm SS$	n	$\bar{X} \pm SS$
BÜ	17	4.76 $\pm$ 3,54	6	24.83 $\pm$ 17.62
BDÜ	9	6.33 $\pm$ 3,74	13	28.46 $\pm$ 13.90
KONTROL	17	5.47 $\pm$ 6,33	8	9.62 $\pm$ 6.36
SONUÇ		KW = 1,14 P = 0,56 P > 0,05		KW = 11,58 P = 0,003 P < 0,05

**Tablo 4.6.** Gruplardaki erkeklerin ve kadınların leptin düzeylerinin dağılımı.



**Grafik 4.1.** Gruplardaki erkeklerin leptin düzeylerinin dağılımı.



**Grafik 4.2:** Gruplardaki kadınların leptin düzeylerinin dağılımı.

BÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında leptin ve sedimantasyon yönünden cinsiyetler arası farklılık anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık anlamsız ( $p>0,05$ ) bulunmuştur. BÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı Tablo 4' te gösterilmiştir.

Değişkenler	E (n=17)	K (n=6)	SONUÇ
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Leptin	4.76 $\pm$ 3,54	24.83 $\pm$ 17,62	p= 0,000 p<0,05
Homosistein	15.35 $\pm$ 4,97	14.16 $\pm$ 3,54	p= 0,416 p>0,05
BMI	24.47 $\pm$ 3,44	25.33 $\pm$ 4,45	p = 0,972 p>0,05
Nötrofil sayısı	7.60 $\pm$ 2,34	7.23 $\pm$ 2,98	p = 0,779 p>0,05
Sedim	10.47 $\pm$ 15,33	13.16 $\pm$ 3,71	p = 0,034 p<0,05
CRP	5.56 $\pm$ 7,93	3.05 $\pm$ 2,60	p = 0,439 p>0,05

**Tablo 4.7.** BÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı.

BDÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında leptin ve sedimentasyon yönünden cinsiyetler arası farklılık anlamlı ( $p < 0,05$ ) bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık anlamsız ( $p > 0,05$ ) bulunmuştur. BDÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı Tablo 5' te gösterilmiştir.

Değişkenler	E (n=9)	K (n=13)	SONUÇ
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Leptin	6.33 $\pm$ 3.74	28.46 $\pm$ 13.90	p = 0,000 p < 0,05
Homosistein	18.22 $\pm$ 8.16	13.46 $\pm$ 5.30	p = 0,081 p > 0,05
VKİ	25.11 $\pm$ 3.17	25.00 $\pm$ 3.02	p = 0,761 p > 0,05
Nötrofil sayısı	7.66 $\pm$ 1.82	6.51 $\pm$ 2.02	p = 0,204 p > 0,05
Sedim	3.22 $\pm$ 2.63	25.84 $\pm$ 23.75	p = 0,000 p < 0,05
CRP	3.90 $\pm$ 6.48	5.52 $\pm$ 3.34	p = 0,052 p > 0,05

**Tablo 4.8.** BDÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametrelerinin dağılımı.

Kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında leptin ve VKİ yönünden cinsiyetler arası farklılık anlamlı ( $p < 0,05$ ) bulunurken, diğer parametreler yönünden farklılık anlamsız ( $p > 0,05$ ) bulunmuştur. Kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametrelerinin dağılımı Tablo 6' da gösterilmiştir.

Değişkenler	E (n=17)	K (n=8)	SONUÇ
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Leptin	5.47 $\pm$ 6.33	9.62 $\pm$ 6.36	p = 0,031 p < 0,05
Homosistein	13.82 $\pm$ 4.68	13.25 $\pm$ 5.11	p = 0,726 p > 0,05
VKİ	25.70 $\pm$ 4.72	22.12 $\pm$ 3.60	p = 0,038 p < 0,05
Nötrofil sayısı	7.39 $\pm$ 1.48	6.22 $\pm$ 1.53	P = 0,122 p > 0,05
Sedim	5.82 $\pm$ 6.43	7.25 $\pm$ 7.16	P = 0,332 p > 0,05
CRP	3.14 $\pm$ 3.33	2.06 $\pm$ 1.40	p = 0,404 p > 0,05

**Tablo 4.9:** Kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametrelerinin dağılımı.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada endotelial hasar oluşumuna neden olarak üveit patogenezinde rolü olduğu düşünülen homosistein ve leptinin serum konsantrasyonlarındaki değişiklikleri inceledik.

Üveit primer olarak uveayı etkileyen akut ve kronik enflamatuar bir süreçtir. Bu süreçte ayrıca retina, göz içi boşluklar, optik sinir ve gözdeki diğer yapılar da etkilenir (72). Kronik göz içi enflamasyon körlüğün en sık sebeplerinden biridir. Görmedeki bu kayıp enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile özellikle de oksijen metabolitlerini içeren çeşitli mediatörlerin salınımı ile ortaya çıkan hasar sonucu meydana gelmektedir (73). Oksijen kaynaklı serbest radikaller üveit, ışık hasarı ve iskemi reperfüzyon hasarı gibi birçok göz hastalığından sorumludur (74). Deneysel üveitte retina incelendiğinde lipid peroksidasyon ürünleri görülmektedir (75). Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin üveitte görülen retinal hasarın başlamasındaki rolü araştırılmıştır. Günümüzdeki deneysel çalışmalar fagositlerce oluşturulmuş oksidanlar ve nitrik oksit ilişkili metabolitlerin hücreli lipid bileşenlerin peroksidasyonunun başlamasında önemli olduğunu göstermektedir. Bu lipid peroksidasyonu ürünleri çeşitli proinflatuar mekanizmalarla lokal olarak enflamatuar süreçleri hızlandırmaktadır (72,75).

Behçet hastalığı etyolojisi henüz bilinmeyen, primer vaskülit sınıfında anılan, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Hastalığın tipik karakteristik yapısı endotelial diskfonksiyonla birlikte sistemik vaskülitir. Tüm damarları ve perivasküler dokuları etkilemektedir (76,77). Vasküler hastalığın temelinde arteriyel ve venöz tromboz yatmaktadır (78,79). Behçet hastalığının birçok klinik özelliğinin özünde sistemik vaskülit yatmaktadır. Birçok hipotez temelde sistemik vaskülit ve trombozu öne sürmektedir. Ancak gerçek etyoloji halen bilinmemektedir.

Hastalık sürecinde immün sistem olaya karışır ve aktive olur. İmmünglobülinler, immün kompleksler, kompleman ve akut faz proteinlerinin hastalığın seyrinde rolü bulunmaktadır (79,80). Nötrofillerdeki ve/veya endotelial

hücrelerdeki anormallik hastalıktaki klinik belirtilerin birçoğundan sorumlu tutulmuştur (81). Hastalığın seyri sırasında dolaşımdaki T ve B lenfositlerin aktivasyonu gerçekleşir ve bu immünoaktif hücreler ikinci faz nötrofil kemotaksisini takiben etkilenen bölgeye toplanırlar (79,80). BH' da tanımlanan bu immünolojik aktivite ile hastalığın sürecinde proinflamatuvar sitokinlerin ve mediatörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Behçet hastalığında serbest radikal üretimi aktive nötrofiller tarafından artırılır (77). Aktivasyonun tetiklenmesiyle, oksijen kaynaklı serbest radikal oluşumuyla hücre zarı lipid peroksidasyonu ve birlikte enzim ve proteinlerin azalmasıyla doku ödemi meydana gelir. Daha sonra serbest yağ asitleri ve araşidonik asit oluşumu başlar (82). Bu moleküllerin metabolize olmasıyla ileri serbest radikal oluşumu başlar. Bu da hücrelerde ileri düzeyde lipid peroksidasyonu ve hasar oluşumunu tetikler (83). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehit (MDA)' in ölçümüyle belirlenen lipid peroksidasyonunun BH olan kişilerde arttığını ve hastalığın aktivitesiyle bağlantılı olduğunu gösterilmiştir (84). Bu yüzden bu durum hastalığın en karakteristik özelliğinden biri olan endotelial disfonksiyondan ve böylece BH' ndaki doku hasarından sorumlu olabilir (77,81). Bu çalışmada Behçet hastalığı' nın patogenezinde temel rol oynayan endotelial disfonksiyonun ve uveal enflamasyonun oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülen homosistein ve leptinin hem göz tutulumu olan Behçet hastaları' nda hem de Behçet dışı üveiti olan hastalarda serum düzeylerinin değerlendirilmesini amaçladık. Yaptığımız literatür taramasında çalışmamız, enflamasyon oluşumunda rolleri çakışan homosistein ve leptinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında, metiyoninin sisteine dönüşümünde ortaya çıkan sülfürlü bir aminoasittir. İnsan plazmasında hem sülfürlü indirgenmiş (homosistein) hem de disülfidli oksitlenmiş (homosistin) formlarında bulunur. Son birkaç yıl içinde ileri klinik araştırmalar, Behçet hastalığı' nın seyri sırasındaki sistemik vasküler hasar ve trombogenezin temelinde, they' nin orta düzeyde yükselmesiyle ortaya çıkan homosisteineminin ilişkili olduğunu göstermiştir (43,44). Yükselmiş they seviyelerinin miyokart infarktüsü (85), stroke (86) ve akut koroner sendrom (77) için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda



çalışmalar yüksek they seviyelerinin retinal arter ve retinal ven trombozu ve oklüzyonunu içeren retinal vasküler hastalıkların oluşumunda da risk faktörü olabileceğini göstermektedir (4,43,83,87).

Homosisteinin indüklediği vasküler problemler multifaktöryel olabilir. Bunlar, endotele doğrudan hasar, artmış LDL peroksidasyonu ve koagülasyon sistemine etki ederek trombosit agregasyonunun artması şeklinde olmaktadır (88). Homosistein koagülasyon faktör seviyelerinin değiştirerek kümelenmiş trombositlerle birlikte pıhtı oluşumuna eğilimi artırmaktadır (86).

Behçet hastalığında koagülasyon molekülleri olan fibrinojen, von Willebrand faktör ve plazminojen aktivatör aktivitelerinde artış olduğu açıklanmıştır (89). Ayrıca Behçet hastalığında özellikle de göz tutulumunda trombogenezin önemli bir mediatörü olan faktör V Leiden'in ilişkisi çok yakın zamanda gösterilmiştir (90). Yaygın bir görüş homosisteinin çeşitli yollarla pıhtılaşma kaskadını başlattığı yönündedir. Bunlar protein C' nin inaktivasyonu, faktör V koagülasyon faktörünün aktivasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunun artışı ve trombomodülünün inhibisyonu şeklindedir (91). Bu nedenle Behçet hastalığı ile serum they seviyeleri arasında bir ilişki olabileceği kabul edilmektedir.

Okka ve ark. yaptıkları bir çalışmada yalnızca üveiti olan Behçet hastalarında göz tutulumu olmayan inaktif hastalara göre daha yüksek homosistein seviyeleri olduğunu göstermişlerdir (92).

Yaptığımız bu çalışmada BÜ ve BDÜ olan hastaların serum homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Leptin, 16-kDa (kiloDalton) ağırlığında ve yeni klonlanmış ob geni ürünü olan bir proteindir. Enflamasyon sırasında çok önemli rol oynar (93). Enerji metabolizmasını düzenler, damar geçirgenliğini artırır, anjiyogenez uyarır ve yara iyileşmesini düzenler (93). Serum leptin konsantrasyonu Behçet hastalığı gibi okuler

enflamasyonda artar (69). Vitreustaki leptin seviyesi hem proliferatif diabetik retinopatide hem de retina dekolmanında artar. Birçok etkisini MSS ve periferel dokulardaki reseptörleri üzerinden oluşturur. Yakın zamanda leptin reseptörlerinin endotelial hücreler üzerinde olduğu görülmüş bu da BH' nda vazoregülasyonun düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu düşündürmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bozulmuş endotelial fonksiyonun leptin replasmanı ile düzeldiği gösterilmiştir (5). Ek olarak leptinin doğrudan endotelial hücrelerden nitrik oksit salınımını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca gönüllü hastalara sitokin verilmesinin ardından serum leptin seviyelerinde yükselme olduğu görülmüştür (68). Bu yüzden enflamasyon sırasında sitokinlerin leptin üretimini uyardığı ve leptin üzerinden endotelial hücrelerden nitrik oksit salınımını sağladığı, bu moleküllerin bazı biyolojik aktivitelerinin özellikle leptin tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir (69).

Serbest radikallerin indüklediği lipid peroksidasyonuna karşı hücrelerin defans sistemini antioksidan moleküller oluşturmaktadır (95). Bu moleküller serbest radikal zincir reaksiyonlarının başlamasını bloke etmekte ve böylece hücrelerde lipid peroksidasyonu oluşumu önlenmektedir. Nozomi ve ark. yaptıkları bir çalışmada leptinin immüdüzenleyici, antiinflamatuvar ve nöroendokrin etki göstererek proinflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa' nın etkilerine karşı koruyucu bir rol üstlendiğini göstermişlerdir (66).

Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasar inflamatuvar etki ile üveitte önemli rol oynar ve dokudaki hasarı önlemek ve iyileştirmek için antioksidan tedavi gerekebilir (perlman). Kükner ve ark.' nın kobaylar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, antioksidan tedavi almış kobay grubunun retinalarında leptin ekspresyonunda azalma olduğunu bu durumun özellikle antioksidan özelliği olan ve enflamasyonun şiddetini azaltan vitamin E grubunda ortaya çıktığını göstermişlerdir. Ek olarak leptinin deneysel üveitte etkili olduğu ve enflamasyona cevap olarak ekspresyonunun arttığı sonucuna ulaşmışlardır. Oküler enflamasyon sırasında retina, koroid, sklera ve episklerada leptinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca leptinin gözdeki enflamasyonda düzenleyici role sahip olabileceği ve oksidatif stresi takiben dokularda düzeyinin

azalması, gözdeki enflamasyonda anti-enflamatuar rolü olduğu sonucunu dolaylı olarak düşündürmüştür (96).

Enfeksiyon ve enflamasyon sırasında leptin üretiminin artması kuvvetli bir şekilde enflamatuar-immün cevap ve konak defans mekanizmalarını yöneten sitokin ağının bir parçası olduğu düşündürmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda leptine, enflamatuar süreçlerde bir rol yüklenirken diğer bazılarında da koruyucu anti-enflamatuar etkinlik yüklenmiştir. Osteoartitte leptinin kondrositlerde nitrik oksit seviyesini artırarak eklem kıkırdağında zararlı etkiler ortaya koyduğu gösterilmiştir (97). Benzer sonuçlar romatoid artrit ve enflamatuar barsak hastalıklarıyla ilgili yapılan çalışmalarda da ortaya konulmuş leptinin kronik enflamasyonu tetiklediği sonucuna ulaşılmıştır (98). Bunun tam tersine deneysel kolitte leptinin anti-enflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir (99).

Yaptığımız bu çalışmada BÜ ve BDÜ' i olan erkek hastaların serum leptin seviyeleri erkek kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak hem BÜ hem de BDÜ' i olan kadın hastaların serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Aynı zamanda bu iki gruptaki kadın hastaların sedimentasyon düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu durumda erkek hastalarda leptin düzeyleri dar bir aralık içinde olduğu için kullandığımız tekniklerle erkek hastalarda serum leptin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri tesbit edememiş olabiliriz.

Bu sonuçlar ışığında daha önce serum homosistein ve leptin düzeylerinin hastalıkla ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu yönünde elde edilen sonuçlarla bizim elde ettiğimiz sonuçlar birebir örtüşmemektedir. Homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik tesbit etmekle birlikte leptin ve sedimentasyon düzeylerinde sadece kadın hastalarda anlamlı yükseklik olduğunu göz önüne alırsak üveitli hastalarda homosistein ve leptin düzeylerini değerlendirmek için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu yargısına varabiliriz. Ayrıca sedimentasyon ve leptinin kadın hastalarda prognostik faktör olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşabiliriz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu çalışmada üveitli hastalarda serum homosistein ve leptin düzeylerindeki değişiklikleri değerlendirdik. Sonuç olarak:

1.BÜ, BDÜ ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve BMI yönünden anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

2.BÜ, BDÜ ve kontrol grubuna ait sedimentasyon değerleri sırasıyla  $11.17\pm 13.25$  mm/sa,  $16.59\pm 21.32$  mm/sa,  $6.28\pm 6.56$  mm/sa' tir. Gruplara ait sedimentasyon değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemli ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Gruplara ait sedimentasyon değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında Behçet grubu ile kontrol grubu, Behçet dışı üveit grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunurken, Behçet grubu ile Behçet dışı üveit grubu arasındaki farklılık anlamsız ( $p>0.05$ ) bulunmuştur.

3.BÜ ve BDÜ olan hastaların ortalama serum homosistein seviyeleri (sırasıyla  $15.04\pm 4.59$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $15.4\pm 6.87$   $\mu\text{mol/L}$ ) kontrol grubu ( $13.64\pm 4.72$ )' na göre yüksek bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

4.Serum leptin seviyesini etkileyen faktörlerden birisi de cinsiyettir. Vücut kitle indeksine bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesi erkeklere göre daha yüksektir. BÜ ve BDÜ grubundaki erkek hastaların ve kontrol grubundaki erkek bireylerin ortalama leptin düzeyleri sırasıyla  $4.76\pm 3.54$  ng/ml,  $6.33\pm 3.74$  ng/ml ve  $5,47\pm 6,33$  ng/ml' dir. Her üç gruptaki erkeklerin leptin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz ( $p>0.05$ ) bulundu. BÜ ve BDÜ grubundaki kadın hastaların ve kontrol grubundaki kadın bireylerin ortalama leptin düzeyleri sırasıyla  $24.83\pm 17.62$  ng/ml,  $28.46\pm 13.90$  ng/ml ve  $9.62\pm 6.36$  ng/ml idi. Her üç gruptaki kadınların leptin değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemli ( $p<0.05$ ) bulundu. Gruplar arası farklılık ikişerli olarak karşılaştırıldığında Behçet grubu ile kontrol grubu, Behçet dışı üveit grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunurken, Behçet grubu ile Behçet dışı üveit grubu arasındaki farklılık anlamsız ( $p>0,05$ ) bulundu.

5.BÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında leptin ( $4.76\pm 3.54$  ng/ml ve  $24.83\pm 17.62$  ng/ml) ve sedimentasyon

(10.47±15.33 mm/sa ve 13.16±3.71 mm/sa) yönünden cinsiyetler arası farklılık anlamlı ( $p<0,05$ ) bulundu.

6.BDÜ grubundaki erkek ve kadın hastaların ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında leptin (6.33±3.24 ng/ml ve 28.46±13.90 ng/ml) ve sedimentasyon (3,22±2,63 mm/sa ve 25,84±23,75 mm/sa) yönünden cinsiyetler arası farklılık anlamlı ( $p<0,05$ ) bulundu.

7.Kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında leptin (5.47±6.33ng/ml ve 9.62±6.36 ng/ml) ve BMI (25.70±4.72 kg/m<sup>2</sup> 22.12±3.60 kg/m<sup>2</sup>) yönünden cinsiyetler arası farklılık anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunurken, sedimentasyon (5.82±6.43 mm/sa ve 7.25±7.16 mm/sa) yönünden farklılık anlamsız ( $p>0,05$ ) bulundu.

8.BÜ ve BDÜ grubundaki kadın hastaların sedimentasyon düzeyleri kontrol grubundaki kadınlara göre yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular sonucunda BÜ ve BDÜ olan hastaların serum homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaptığımız bu çalışmada BÜ ve BDÜ' i olan erkek hastaların serum leptin seviyeleri erkek kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak hem BÜ hem de BDÜ' i olan kadın hastaların serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Aynı zamanda bu iki gruptaki kadın hastaların sedimentasyon düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu durumda, erkek hastalarda leptin düzeyleri dar bir aralık içinde olduğu için kullandığımız tekniklerle erkek hastalarda serum leptin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri tesbit edememiş olabiliriz.

Bu sonuçlar ışığında daha önce serum homosistein ve leptin düzeylerinin hastalıkla ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu yönünde elde edilen sonuçlarla bizim elde ettiğimiz sonuçlar birbir örtüşmemektedir. Homosistein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik tesbit etmekle birlikte leptin ve sedimentasyon düzeylerinde sadece kadın hastalarda anlamlı yükseklik olduğunu göz

önüne alırsak üveitli hastalarda homosistein ve leptin düzeylerini değerlendirmek için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu yargısına varabiliriz. Ayrıca sedimentasyon ve leptinin kadın hastalarda prognostik faktör olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşabiliriz.

## **KAYNAKLAR:**

- 1- Khairallah M, Yahia SB, Ladjimi A, Messaoud R, Zaouali S, Attia S, Jenzeri S, Jelliti B. Pattern of uveitis in a referral centre in Tunisia, North Africa. *Eye*. 2007;21:33-9.
- 2- Aydıntuğ OA, Tokgöz G, D'cruz DP. Antibodies to endotelial cells in patients with Behçet's Disease. *Clin Immunol Immunopathol*, 1993;67:157-162.
- 3- Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*. 1996;14:593-9.
- 4- Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:653-7.
- 5- 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.
- 6- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:234-5.
- 7- Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:131-6.
- 8- McCannel CA, Holland GN, Helm CJ. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:35-46.
- 9- Careen Y. Lowder. Uveitis. A Review. *West J Med*. 1984;140:421-32
- 10- Lehner T, Barnes CG. Criteria for diagnosis of Behcet's Syndrome. In: Lehner T, Barnes CG, eds. *Behcet's Syndrome*. London: Academic Press, 1979; 1-9.
- 11- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı M, Ülkü BY, Müftüoğlu A. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43: 783-789.
- 12- Denman AM, Fialkow PJ, Pelton BK, Salo Armi C, Appleford DJ, Gilchrist C. Lymphocyte abnormalities in Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1980; 42: 175.
- 13- Yazıcı H. Behçet's syndrome: a personal view. *Clin Exp Rheumatol*. 1987;5:1-3.
- 14- Eglın RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet*. 1982; 2:1356.
- 15- Narikawa S, Suzuki Y, Takahashi M, Furukawa A, Sakane T, Mizushima Y. Streptococcus oralis previously identified as uncommon 'Streptococcus sanguis' in Behcet's disease. *Arch Oral Biol*. 1995; 40:685-690.

- 16- Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R, Maksimoto T, Kano K, Kasami T, Nagaya T. Clinical study on Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1993; 22:36.
- 17- Levinski RJ, Lehner T. Circulating soluble immune complexes in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1978; 32:193.
- 18- Sakane T, Suzuki N, Ueda Y, Takada S, Murakawa Y, Hoshino T, Niwa Y, Tsunematsu T. Analysis of interleukin 2 activity in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:371.
- 19- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's Disease. *N Engl J Med.* 1999; 21:1284-1291.
- 20- Schimitz Huebner U, Knop J. Evidence for an endothelial cell dysfunction in association with Behçet's disease. *Thromb Res.* 1984; 34:277-285.
- 21- Hizli N, Sahin G, Sahin F, Kansu E, Duru S, Karacadağ S, Batman F, Dündar J, Zileli T, Telatar S. Plasma prostacyclin levels in Behçet's disease. *Lancet.* 1985; 1:1454
- 22- Yazici H, Hekim N, Özbakır F, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Müftüoğlu A. Von Willebrand factor in Behçet's syndrome. *J Rheum.* 1987; 14:305-306.
- 23- Aoki K, Ohno S, Ohguchi M, Sugiura S. Familial Behçet's Disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1978; 22:72-75.
- 24- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close Association of HLA Bw51 with Behçet's Disease. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100:1455-1458.
- 25- Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'Amaro J, Muftuoglu M. HLA Antigens in Behçet's Disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis.* 1980; 39:344-348.
- 26- Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA B51 and 52 in Israeli patients with Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50:351-353.
- 27- Mizuki N, Inoko H, Ando H. Behçet's Disease associated one of the HLA-B51 subantigens, HLA B 5101. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116:406-409.
- 28- Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2000;19:508-509.
- 29- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Yalçın B, Müftüoğlu A. Behçet's disease as seen in Turkey. *Haematologica.* 1980; 65:381-383.
- 30- Dilşen N, Koniçe M, Övül C. Arthritic patterns in Behçet's disease. In: Dilşen N, Koniçe M, Övül C, eds. *Behçet's disease.* Amsterdam: Excerpta Medica. 1979; 145-155.
- 31- Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's Syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol.* 1994; 33:48-51.
- 32- Serdaroğlu P, Yazici H, Ozdemir C. Neurologic involvement in Behçet's syndrome: A prospective study. *Arch Neurol.* 1989; 46:265-269.



- 33- Muftuoglu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, Tuzun Y, Pazarlı H, Güngen G, Deniz Ş. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol.* 1986; 25:235-239.
- 34- Lehner T, Adinolfi M. Acute phase proteins, CRP, factor B and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J Clin Pathol.* 1980; 33:269-273.
- 35- International study group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet.* 1990; 335:1078-1080.
- 36- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 128:443-450.
- 37- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. The management of Behçet's syndrome: how are we doing? *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17:145-147.
- 38- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130:492-513.
- 39- Rosenbaum JT, George R, Gordon C. The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127:545-9.
- 40- Demiroglu H, Ozcebe OI, Barista I. Interferon alfa-2b, colchicines, and benzathine penicillin versus colchicines and benzathine penicillin in Behçet's disease: a randomized trial. *Lancet.* 2000; 355:605-9.
- 41- Soy M, Acarturk E, Erken E, Ozbek S. Successful medical treatment of intracardiac thrombus in a young man with Behçet's disease. *J Clin Rheum.* 2000; 6:303-304.
- 42- Jakobsen DW. Homocysteine and Vitamins in Cardiovascular disease. *Clin Chem.* 1998; 44:1833-43.
- 43- Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al: Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:154-7.
- 44- Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet.* 1999 354:407-13.
- 45- Farrell AJ, Blake DR: Nitric oxide. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 7-20.
- 46- Moshage H: Nitric oxide determinations: Much ado about NO-thing? *Clin Chem.* 1997; 43:553-6.
- 47- Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG. The role of nitric oxide in uveitis. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112:544-6.
- 48- Ghatge JV, Jorizzo JL: Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:1-18.
- 49- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia.* 1973; 9:294-8.
- 50- Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372:425-32.
- 51- Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgary LM, Clawson DK, Di Marchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung RM, Schonker BE,

- Smith DP, Zhang XY, Wery IP, Schevitz RW. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997; 387:2012-9.
- 52- Tritos NA, Mantzoros CS, Leptin; its role in obesity and beyond. *Diabetologia*. 1997; 40:1371-9.
- 53- Bado A, Levasseur S. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998; 394: 763-71.
- 54- Freidman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in animals. *Nature*. 1998; 392:763-71.
- 55- Wang J. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*. 1998; 393:384-8.
- 56- Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Freidman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*. 1996; 97:2152-7.
- 57- Hordie LJ, Rayner DV, Holmes S, Trayhurn P: Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 223: 660-5
- 58- Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary - adrenal function. *Nat Med*. 1997; 3:575-9.
- 59- Kolacynski JW, Considine RV, Ohannesian S, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M, Caro JF. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes*. 1996; 45:1511-5.
- 60- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleski JM, Burget 56, Craft L. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995; 377: 530-2.
- 61- Wauters M, Mertens I, Considine R, Leeuw ID, et Van Gaal L. Are leptin levels dependent on body fat distribution in obese man and women? *Eating and weight disorders*. 1998; 3:124-30.
- 62- Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high fat diet and fasting. *Am J Physiol*. 1991; 273:113-20.
- 63- Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes*. 1996; 45 695-8.
- 64- Iraklianaou S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D. Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care*. 2001; 24:1233-300.
- 65- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:670-6.
- 66- Takashi N, Waelput W, Guisey Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1999; 189:207-212
- 67- 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 J.* 1998; 12:57–65
- 68- Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, et al: Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:4080–2.
- 69- Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol.* 2002; 147:331–6
- 70- Moses AG, Dowidar N, Holloway B. Leptin and its relation to weight loss, ob gene expression and the acute phase response in surgical patients. *Br J Surg.* 2001; 88:588–93.
- 71- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103:234–235.
- 72- Rao NA & Guey-Shuang W. Free radical mediated photoreceptor damage in uveitis. *Prog Retinal Eye Res.* 2000; 19: 41–68.
- 73- Saoudi A, Hurez V, De Kozak Y, Kuhn J, Kaveri SV, Kazatchkine MD, Druet P & Bellon B. Human immunoglobulin preparations for intravenous use prevent experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol.* 1993; 5:1559–1567.
- 74- Vrabec TR, Gregerson DS, Dua HS & Donoso LA. Inhibition of experimental autoimmune uveoretinitis by oral administration of S-antigen and synthetic peptides. *Autoimmunity.* 1992; 12:175–184.
- 75- Wu GS & Walker J, Rao NA. Effect of deferoxamine on retinal lipid peroxidation in experimental uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34: 3084–3089.
- 76- Masaki T, Yanagisawa M. Endothelins *Esseys Biochem.* 1992; 27:79-89.
- 77- Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:517-20.
- 78- Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous vessels of all sizes. *J Rheumatol.* 1992; 19:341-3.
- 79- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40:1-18.
- 80- Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, *et al.* Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10:205–214.
- 81- Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55:128–133.
- 82- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991; 91:14–22.
- 83- Christen WG Jr. Antioxidants and eye disease. *Am J Med.* 1994; 97:14–17.
- 84- Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cakmen M. Serum levels of TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-6 and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm.* 2002; 11:87–93.

- 85- Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med.* 1998; 158:862-7.
- 86- Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al. Hyperhomocysteinaemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 1997; 96:2542-4.
- 87- Wenzler EM, Rademakers AJ, Boers GH, et al. Hyperhomocysteinaemia in retinal artery and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;115:162-7.
- 88- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr.* 1998; 157:40-4.
- 89- Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, et al. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thromb Haemost* 1991;66:292-4.
- 90- Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128:352-6.
- 91- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood.* 1997;90:1-11.
- 92- 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; 4:931-4. Erratum in: *Isr Med Assoc J.* 2003 Feb;5(2):153. Korkar M Cem [corrected to Kockar M Cem].
- 93- Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998; 351:737-42.
- 94- Gariano RF, Nath AK, D'Amico DJ, Lee T & Sierra-Honigmann MR. Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. *Invest Ophthalmol. Vis Sci.* 2000; 41: 3576-3581.
- 95- Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem.* 1991; 37:1932-1937.
- 96- 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.
- 97- Otero M, Gomez-Reino JJ & Gualillo O. Leptin synergizes interleukin-1 in inducing nitric oxide synthase in chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 654.
- 98- Busso N, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot-Ayer D & Gabay C. Leptin signalling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol.* 2002; 168: 875-882.
- 99- 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.







