

Behçet Hastalarında Leptin Düzeyleri

Leptin Levels in Patients with Behçet's Disease

Işıl İnanır, Kamer Gündüz, Ece Onur*, Timur Pırıldar**, Ahmet Var*, Nesrin Ölçer*

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

*Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

**Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Amaç: Leptin aynı zamanda inflamatuvar süreçlerde de yeralan bir nöroendokrin hormondur. Behçet hastalığının patogenezinde önemli bir uyarıcı olan proinflamatuvar sitokinler leptin düzeylerini düzenlerler. Bu çalışmada, Behçet hastalarında leptin düzeylerinin kontrollerle karşılaştırılması ve hastalık aktivitesi ile korelasyonu amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Elli üç Behçet hastası (28 aktif ve 25 inaktif) ve 22 kontrol çalışma grubunu oluşturmuştur. Leptin tayinleri ticari kitler kullanılarak ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein de saptanmıştır.

Bulgular: Leptin düzeyleri Behçetli hastalarda kontrollere kıyasla artmıştı, ancak hastalık aktivitesi ile korele değildi.

Sonuç: Leptinin Behçet hastalığı patogenezinde bir rolü olabilir. (*Türkderm 2010; 44: 209-12*)

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, leptin

Summary

Background and Design: Leptin is a hormone, which regulates neuroendocrine function and also is involved in inflammatory processes. Proinflammatory cytokines, important inducers in the pathogenesis of Behçet's disease, up-regulate the leptin levels. In this study, we aimed to compare leptin levels in patients with Behçet's disease to those in controls and to investigate the correlation between leptin levels and disease activity.

Material and Method: Fifty-three patients with Behçet's disease (28 active and 25 inactive) composed the study group and 22 subjects-the control group. Leptin analyses were done by ELISA method using commercial kits. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels were also measured.

Results: Leptin levels were increased in patients with Behçet's disease compared to controls. Leptin did not correlate with disease activity.

Conclusion: Leptin might have a possible role in the pathogenesis of Behçet's disease. (*Türkderm 2010; 44: 209-12*)

Key Words: Behçet's disease, leptin

Giriş

Behçet hastalığı (BH) 1932'de Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış kronik, tekrarlayıcı ve multisistemik bir hastalıktır^{1,2}. Mukokutanöz lezyonlar yanı sıra göz,

damar, eklem, gastrointestinal ve akciğer tutulumu da ortaya çıkabilir^{1,3}. Etyopatogenezi tam açık olmasa da immün sistem düzenlenmesinde bozukluklar, humoral ve hücrel defektler, endotel hücre disfonksiyonları, mikrobiyal faktörler ve genetik predispozisyon öne sürülmüştür^{1,3,4}.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Işıl İnanır,

Tıp Fakültesi, Celal Bayar Üniversite Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: isilinanir@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 18.02.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.04.2010

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



Sitokinler bu süreçte primer bir role sahiptir. Behçetli hastalarda özellikle akut alevlenmeler sırasında sitokin üretimi Th1 immün yanıtı doğru kaymaktadır^{4,5}. IL-2, TNF- α , INF- δ , IL-8 ve IL-1 gibi nötrofil aracılı proinflamatuvar sitokinler artmış bulunurken, Th2 sitokin düzeyleri düşüktür^{4,15}. T hücre yanıtında Th1 tipine doğru bu kayma Behçetli hastalarda nötrofil ve endotel hücre aktivasyonu yoluyla doku hasarına neden olabilir^{3,4}.

Vazoaktif bir polipeptit olan leptin Behçet hastalığı patogenezinde yeralan diğer sitokinlerle yakın ilişkilidir. Leptin ve reseptörünün yapısal benzerlikleri proinflamatuvar bir sitokin olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur. İnfeksiyonlar ve cerrahi gibi akut inflamatuvar süreçlerde leptin konsantrasyonları artmıştır⁶⁻⁸. Kronik olaylarda, örneğin romatolojik hastalıklardaki rolü de bilinmektedir^{9,10}.

Behçet hastalığında leptinin rolü hakkında birkaç çalışma bulunmaktadır¹¹⁻¹⁵. Bu çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir ve leptin düzeyleri bazı çalışmalarda yüksek, bazılarında ise kontrollerle aynı seviyede bulunmuştur. Bu çalışmaların tümü ülkemizde gerçekleştirilmiştir. Leptin, konak yanıtında inflamasyona giden süreçte yeralmaktadır ve bu konudaki çalışmalar Behçet hastalığının patogenezi ve tedavisine katkıda bulunabilir. Biz de bu nedenlerle Behçet hastalarında leptin düzeylerini ve hastalık aktivitesiyle korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Romatoloji polikliniklerine başvuran ve Behçet Hastalığı tanısı almış olan 53 kişi hasta grubunu oluşturmuştur. Tüm hastalar Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı almışlardı¹⁶. Hiçbir hasta son iki hafta boyunca herhangi bir sistemik tedavi kullanmamakta idiler. Mukokutanöz lezyonlar için topikal uygulamalar bir dışlanma kriteri değildi.

Yirmi-iki sağlıklı sağlık personeli ya da sadece verruka, benin epidermal tümör ya da melanositik lezyonu bulunan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubu yaş, cins ve vücut kitle indeksi açısından hasta grubuyla uyumluydu. Hem hasta, hem kontrol grubunda sigara kullanımı, kronik sistemik hastalıklar ve obezite dışlanma kriteri idi. Hasta ve kontroller çalışmanın amacı konusunda bilgilendirildiler ve kan alımı öncesinde onayları alındı.

Her iki grupta yaş, cins, boy ve kilo kaydedildi ve vücut kitle indeksi (VKİ) kilo (kg)/ boy (m)² oranı ile hesaplandı. Hastalar yakınma ve klinik bulguların varlığı açısından değerlendirildiler ve paterji testi uygulandı. En azından bir major bulgu (aftöz stomatit, genital ülser, üveit) yanısıra bir minor bulgusu olan veya paterji testi pozitif hastalar aktif olarak değerlendirildi. Hastalık süresi ve kan alım esnasında aktif bulgu olup olmadığı kaydedildi. Laboratuvar incelemeleri leptin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) içermekteydi.

Gece boyu açlığı takiben sabah 08-09'da, önkoldan 5 mL venöz kan örneği EDTA (etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüplere alındı. Santrifüj işlemi sonrasında ayrılan serumlar analizler gerçekleştirilene dek -80°C'de saklandı.

Analizler

CRP, ticari kit ve otoanalizör (Roche, Almanya) kullanılarak immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. ESH için Westergreen metodu uygulandı. Serum leptin düzeyleri ticari kitler (Biosource Europa SA, Belçika) kullanılarak ELISA yöntemi ile saptandı. Çalışma arası ve çalışma içi %CV oranları (variance coefficients of variance) sırasıyla %5,6 ve %4,8 idi.

İstatistiksel analizler

Veriler tablolarda ortalama \pm SD olarak açıklandı ve analizler SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Aktif ve inaktif Behçetli hastalarda ve kontrol grubunda leptin, CRP ve ESH düzeyleri Mann-Whitney U-test kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık değeri sınırı 0,05 idi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubuna ait genel veriler Tablo 1'de yer almaktadır. İki grup arasında yaş, cins ve VKİ açısından farklılık yoktu ($p>0,05$).

Yirmi sekiz hasta aktif hastalık dönemindeydi. Mukokutanöz lezyonlar (oral aftöz ülser, genital ülser, papülopüstüller ve/veya eritema nodozum) yirmi, üveit altı, tromboflebit sekiz ve artrit on iki hastada bulunmaktaydı. Aktif hastaların on altısında sadece mukokutanöz bulgular izlenirken, on iki hastada sistemik bulgu olarak tek başına ya da birlikte artrit, tromboflebit ve üveit saptandı. Sistemik tutulum bulunan ve bulunmayan aktif hastalarda leptin değerleri farklılık göstermemekteydi (sırasıyla 7,31 \pm 7,03 ve 7,92 \pm 6,18, $p>0,05$, Mann-Whitney U test).

Aktif ve inaktif hastalar ve kontrol grubunda CRP, ESH ve leptin değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her üç parametre de hasta grubunda kontrollerden daha yüksekti ($p<0,05$). Aktif ve inaktif hastalar karşılaştırıldığında, ESH ve leptin

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun epidemiyolojik ve klinik verileri

	Behçetli hastalar (n=53)	Kontroller (n=22)
Yaş (ortalama \pm SD)	34,3 \pm 8,9 (18-58)	35,9 \pm 7,6 (21-52)
Cins (%)	21 kadın (39,6%) 32 erkek (60,4%)	9 kadın (40,9%) 13 erkek (59,1%)
VKİ (ortalama \pm SD, aralık)	22,3 \pm 4,2 (17-31)	23,6 \pm 3,6 (19-30)
Hastalık süresi	5-134 ay	

Tablo 2. Aktif ve inaktif hasta grubunda, ve kontrollerde CRP, ESH ve leptin düzeyleri

	Tüm Behçetli hastalar (n=53)	Aktif hastalar (n=28)	İnaktif hastalar (n=25)	Kontroller (n=22)
CRP (mg/L)	8,4 \pm 2,8 *	11,3 \pm 3,1**	4,5 \pm 1,6	3,6 \pm 1,8
ESR (mm/h)	27,9 \pm 7,1*	29,2 \pm 6,0	26,8 \pm 7,8	9,4 \pm 5,6
Leptin (ng/ml)	7,43 \pm 6,86*	7,76 \pm 7,12	7,05 \pm 6,67	3,74 \pm 2,92
*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ($p<0,05$), Mann-Whitney U-test				
** İnaktif gruba göre anlamlı farklılık ($p<0,05$), Mann-Whitney U-test				

düzeyleri benzer iken aktif hasta grubunda CRP'nin istatistiksel anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.

Tartışma

Leptin yağ hücre kaynaklı bir vazoaktif peptittir, 1994'de obezitede genetik bir defektin araştırılması sırasında keşfedilmiştir¹⁷. Her ne kadar yağ hücre kökenli olarak tanımlansa da, insan damarları ve endotel hücre kültürlerinde de gösterilmiştir¹⁸. Vücut ağırlığı yanısıra endokrin ve immün fonksiyonları da düzenlemektedir^{9,19,20}. Ayrıca nörohumoral inflamatuvar yanıtın değişik evrelerinde önemli bir rol oynamaktadır²¹.

Leptin uzun zincirli proinflamatuvar sitokin ailesi ile yapısal ve işlevsel benzerlikler göstermektedir²⁰. Reseptörü, IL-6 reseptörlerinin bir alt ünitesi ile analogtur^{22,23} ve proinflamatuvar sitokinler ile aynı sinyal ileti yollarını paylaşır²⁴. Bu nedenlerle proinflamatuvar bir sitokin olarak sınıflanmaktadır²¹.

Akut faz yanıtı olan hastalarda, artmış leptin düzeyleri saptanmıştır^{6,7}. Leptin doğal ve bellek hücrelerinin çoğalmasını ve sitokin üretimini etkiler, bu nedenle proinflamatuvar Th1 yanıt başlatılması için önemlidir^{19,22}. Bunun yanısıra, IL-4 düzeylerini azaltarak Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunur^{19,22}. Bu sitokinleri etkilediği gibi, onların tarafından da etkilenmektedir. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 ve TNF- α 'nın uygulanması hem insan, hem de hayvan çalışmalarında leptin düzeylerini yükseltmiştir^{8,19,21}.

Kronik inflamatuvar hastalıklarda leptinin rolünü araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir^{9,10}. Behçet hastalarında leptin düzeylerini ele alan az sayıda çalışma bulunmaktadır¹²⁻¹⁵. Kavuncu ve ark'nın sadece göz tutulumlu hastaları içeren grubunda kontrol grubu ile benzer düzeyler bildirilirken¹², diğer üç çalışmada Behçet hastalarındaki leptin düzeylerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi. Behçet hastalarında daha önce obezite ile ilişkisi gösterilen iki leptin gen polimorfizmi de çalışılmış, ancak bir ilişki saptanmamıştır^{11,15}.

Biz, daha önceki çalışmalara benzer şekilde hastalarımızda yüksek leptin düzeyleri saptadık. Aktif hastalarımızdaki leptin konsantrasyonları ise inaktif grupla benzerdi. Evereklioğlu¹³ ve Yalçındağ¹⁴ ise aktif hastalarındaki leptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Evereklioğlu ve Okudan'ın çalışmalarında ayrıca hastalık süresi ile korele düzeyler bildirilmiştir^{13,15}. Çalışmamızdaki aktif hastaların çoğu sadece mukokutanöz tutulumla sınırlı ve sistemik tutulumun bulunduğu hastalarla benzer leptin düzeylerine sahiptirler. Şiddetli ve değişik sistemleri etkileyen tutulumların sözkonusu olduğu başka çalışma gruplarında leptin düzeyleri hastalık aktivitesi ile korele olabilir. Diğer yandan hastalarımızın CRP düzeyleri hastalık aktivitesini yansıtabilecek şekilde belirgin farklılık gösteriyordu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Hastalarımızın kan alımı sırasında leptin düzeylerini etkileyebilecek sistemik kortikosteroid ve sitostatik kullanmaması, çalışmada yeralma kriteri idi. Ancak belirlediğimiz iki haftalık ilaçsız dönem bazı ilaçların etkileri için kısa ve sonuçları etkilemiş olabilir. İkinci

kısıtlılık ise hasta grubunun ciddi sistemik tutulumlar içermemesidir. Dermatoloji ve romatoloji polikliniğine başvuran hastalardan oluşan bu grupta nörolojik, pulmoner ya da tromboflebit dışı bir vasküler bir tutulum bulunmamaktaydı. Daha şiddetli sistemik tutulumlara sahip hastalardan oluşan bir çalışma grubunda leptin değerleri hastalık aktivitesi ile korele olabilir. Gerçekleştirilmiş çalışmalar, Behçet hastalığının inflamatuvar ve immünojenik sürecinde leptinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Değişik hastalıklar için gösterilen leptin gen polimorfizmleri ise Behçetli hastalarda gözlenmemiştir. Leptinin rolü sitokin ağı ile ilişkili gibi gözükmektedir. Başka bir etkisi de nitrik oksit salınımına bağlı olabilir. Leptinin direkt olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit açığa çıkışını uyardığı gösterilmiştir¹⁸. Evereklioğlu ve ark. yedi behçet hastalarında nitrik oksit düzeylerindeki yüksekliğin, hastalık aktivitesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir²⁵. İnflamasyon sırasındaki endotel hücre disfonksiyonu sonucu leptin yapımı bir onarım mekanizması olarak rol alabilir. Behçet hastalarında leptinin rolü üzerindeki gerçekleştirilecek çalışmalar patogeneze yeni açıklamalar getirebilir ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Ek Bilgiler: Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Gül A: Behçet's disease: an update on its pathogenesis. Clin Exp Rheumatol 2001;19:6-12.
2. Behçet H: Über rezidivierende Aphthose durch ein virus verursachte geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr 1937;105:1152-7.
3. Rizzi R, Bruno S, Dammacco R: Behçet's disease: an immunomediated vasculitis involving vessels of all sizes. Int J Clin Lab Res 1997;27:225-32.
4. Arayssi T, Hamdan A: New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. Current Opinion Pharmacol 2004;4:183-8.
5. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira A, Bessiod M, Hamza M, Ayed K: Cytokine profile in Behçet's disease relation with disease activity. Scand J Rheumatol 2002;31:205-10.
6. Moses AG, Dowder N, Hollway B, Waddell I, Fearon KC, Ross JA: Leptin and its relation to weight loss, ob gene expression acute-phase response in surgical patients. Br J Surg 2001;88:588-93.
7. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM et al: Multiple cytokine and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. J Exp Medicine 1997;185:171-5.
8. Janik JE, Curti BD, Considine RV et al: Interleukin 1 increases serum leptin concentrations in humans. J Clin Endocrinol Metabolism 1997;82:3084-6.
9. Palmer G, Gabay C: A role for leptin in rheumatic diseases? Annals of the Rheumatic diseases 2003;62:913-5.
10. Anders HJ, Rihi M, Heufelder A, Loch A, Schattenkirchner M: Leptin levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Metabolism 1999;48:7:745-8.
11. Aydın F, Kara N, Senturk N et al: Lack of association between leptin G2548A gene polymorphism and Behçet's disease. JEADV 2007;21:68-71.
12. Kavuncu S, Koç F, Kurt M et al: Evaluation of serum leptin concentration in Behçet's disease with ocular involvement. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:158-60.
13. Evereklioğlu C, İnalöz HS, Kırtak N et al: Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. Br J Dermatol 2002;14:331-6.

14. Yalçındağ N, Kısa Ü, Batioğlu F, Yalçındağ A, Özdemir Ö, Çağlayan O: Serum leptin levels in patients with ocular and nonocular Behçet's disease. *Med Inflammation* 2007;319-86.
15. Okudan N, Acar H, Gökbel H, Mevlitoğlu İ, Sarı F: Evaluation of leptin level and Ob gene polymorphism in patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2006;298:127-30.
16. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
17. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
18. Winters B, Mo Z, Brooks-Asplund E et al: Reduction of obesity as induced by leptin reverses endothelial dysfunction in obese mice. *J Appl Physiol* 2000;89:382-90.
19. Fantuzzi G, Faggioni R: Leptin in regulation of immunity, inflammation and hematopoiesis. *J Leukocyte Biol* 2000;68:437-46.
20. Ahima RS, Flier JS, Leptin *Ann Review of Physiology* 2000;62: 413-37.
21. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ et al: Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
22. Matarese G: Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:7-14.
23. Tartaglia LA, Damski M, Weng X et al: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
24. Baumann H, Morela KK, White DW. The full length leptin receptor has signalling capacities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 1996;93:8374-8.
25. Everekliöğlu C, Türköz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M: Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: Is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-4.