



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARINDA
SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hatice SEZEN
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU**

EYLÜL 2008

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARINDA
SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hatice SEZEN
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU**

ÖZ
BEHÇET HASTALARINDA
SERUM VISFATİN DÜZEYLERİ

SEZEN, Hatice

Uzmanlık Tezi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU

Eylül-2008, 85 sayfa

Behçet hastalarında Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi yağ dokusundan da sentezlenen proinflamatuvar sitokinlerin kan düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada Behçet hastalarında yağ dokusundan sentezlenen bir adipokin olan visfatinin serum düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelendi.

Çalışmaya Behçet hastalığı tanısı konan 58 hasta dahil edildi. Hastaların 19'u inaktif, 39'u aktif Behçet hastası olup, kontrol grubunu 30 sağlıklı birey oluşturdu. Çalışma gruplarının beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum C-Reaktif Protein (CRP), Visfatin ve TNF- α düzeyleri saptandı

Kontrol grubuna oranla beyaz küre sayısı aktif ve inaktif Behçet hastaları karşılaştırıldıklarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$), C-Reaktif Protein düzeylerinde, aktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$), ESR düzeylerinde ise aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına göre ve inaktif Behçet hastalarında da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,01$ ve $p<0,001$). TNF- α düzeyleri aktif Behçet hastalarında diğer gruplara göre ve inaktif grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,01$, $p<0,001$). Visfatin düzeyleri açısından gruplar kıyaslandığında kontrol grubuna oranla inaktif ve aktif hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). Aktif hasta grubu ile inaktif hasta grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$).

Serum visfatin düzeylerinin aktif ve inaktif hasta grubunda kontrol grubuna oranla düşük çıkmasının nedenleri, Behçet hastalığında serum düzeyleri yükselen TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin visfatinin gen ekspresyonunu baskılamış olabileceğine veya farklı sebeplerden kaynaklanabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, Visfatin

ABSTRACT
SERUM LEVELS OF VISFATIN
OF THE BEHCET'S PATIENTS

SEZEN, Hatice

Residency Thesis, Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet TARAKCIOGLU

September- 2008, 85 pages

It's a known fact that serum levels of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleucin-6 (IL-6) and other proinflammatory cytokines which are released from the adipose tissue are increased in Behcet's disease. We aimed to search the relation among levels' of visfatin with activity of Behcet's disease, which is an adipokin released from adipose tissue.

58 patients with Behcet's disease were enrolled to the study. The disease was inactive of 19 of the patients. We enrolled 30 healthy subjects as the control group. We measured their white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-Reactive Peptid (CRP), visfatin and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) levels.

Levels of white blood cell count was not significantly different among the control group and Behcet patients whether the disease was active or not ($p>0,05$). CRP levels were found to be significantly different among the control group and active Behcet patients ($p<0,05$). ESR levels were found to be significantly higher in active Behcet patients than the inactive ones and inactive patients than the control group (consecutively $p<0,01$, $p<0,001$). TNF- α levels found to be significantly higher in active Behcet Disease patients compared to the other groups and in inactive Behcet Disease patients compared to the control group (consecutively $p<0,01$, $p<0,001$). Visfatin levels were significantly lower in both group of patients compared to the control group (both $p<0,001$) but there was no significant difference among the active and inactive patient groups ($p>0,05$).

We thought that the increased levels of the proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 might suppress the visfatin gen expression as the cause of the lower serum visfatin levels in active and inactive Behcet Patients compared to the control group or another mechanism else.

Key Words: Behcet's Disease, Visfatin

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli bölüm başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Tarakçıoğlu'na ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. Necat Yılmaz'a, Doç. Dr. A. Binnur Erbağcı'ya, Doç. Dr. İclal Geyikli Çimenci'ye, Doç. Dr. Seyithan Taysi'ye, Yrd. Doç. Dr. Nur Aksoy'a ve Yrd. Doç. Dr. Hülya Çiçek'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Biyokimya uzmanı olmam için olağanüstü çaba gösteren, tez çalışmalarım boyunca benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Yusuf Sezen'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Sezen

Eylül 2008

KISALTMALAR

Adipsin	ADIPosyte-trypSIN
AQPap	Aquaporin Adipose
ARF	ADP-Ribozilasyon Faktörü
ASP	Acylation Stimulating Protein
AT	Anjiyotensinojen
BH	Behçet Hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
CD	Cluster of differentiation
DM	Diabetes Mellitus
ECF	Ekstra sellüler sıvı
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GLUT-4	Glukoz Taşıyıcı-4
GH	Büyüme Hormonu
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes Simplex Virüs
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
Ig	İmmün Globülin
MHC	Major histokompabilite kompleksi
MIF	Makfofaj İnhibitör Faktör
MT	Metallothionein genleri
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral glukoz Tolerans Testi
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PBEF	Pre-B Koloni Arttırıcı Faktör
PG	Prostoglandin
PGI2	Prostosiklin
PPAR	Peroksizom proliferatör-aktivatör reseptörü
RAS	Rekürren aftöz stomatit
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon

TABLO LİSTESİ

TABLO 1:	Yağ dokusu sınıflaması.....	25
TABLO 2:	Vücutta enerji dağılımı.....	26
TABLO 3:	Yağ dokusunun işlevleri.....	27
TABLO 4:	Yağ hücresinden salınan adipokin-sitokinler ve bunların etkileri.....	30
TABLO 5:	Grupların demografik verileri.....	53
TABLO 6:	Laboratuar bulgularının istatistiksel analizi.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

- ŞEKİL 1:** Behçet Hastalığında olası etiopatogenetik mekanizma.....7
- ŞEKİL 2:** Sarı ve kahverengi yağ dokusunun histolojik yapısı.....24
- ŞEKİL 3:** Yağ dokusunu etkileyen ve yağ dokusundan salınan çeşitli hormon ve ajanlar.....26
- ŞEKİL 4:** Visfatinin insülin reseptörleri üzerindeki etkisi.....34
- ŞEKİL 5:** Standart tüpler.....48

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1:	Standart eğri grafiği.....	50
Grafik 2:	Gruplara göre CRP değerleri.....	55
Grafik 3:	ESR değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması.....	56
Grafik 4:	Gruplara göre TNF α değerleri.....	57
Grafik 5:	Gruplara göre visfatin değerleri.....	57

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖNSÖZ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
GRAFİK LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.BEHÇET HASTALIĞI.....	4
2.1.1.Tanım.....	4
2.1.2.Epidemiyoloji.....	4
2.1.3.Histoloji.....	6
2.1.4.Etiyoloji.....	6
2.1.4.1.Genetik faktörler.....	7
2.1.4.2.Enfeksiyöz ajanlar ve ısı şok proteinleri.....	8
2.1.4.3.İmmünolojik bozukluklar.....	10
2.1.4.4.Endotel disfonksiyonu.....	11
2.1.4.5.Koagulasyon sistem anormallikleri.....	11
2.1.5.Klinik Bulgular.....	12
2.1.5.1.Oral Aftlar.....	12
2.1.5.2.Genital Ülserler.....	13
2.1.5.3.Göz Tutulumu.....	13
2.1.5.4.Deri Bulguları.....	13
2.1.5.5.Eklem Bulguları.....	15
2.1.5.6.Vasküler Bulgular.....	15
2.1.5.7.Nörolojik Bulgular.....	15
2.1.5.8.Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	16
2.1.5.9.Ekstragenital Ülserler.....	16
2.1.5.10.Diğer Lezyonlar.....	17
2.1.6.Behçet Hastalığında Tanı.....	17
2.1.7.Laboratuar Bulguları.....	18
2.1.8.Tedavi.....	19
2.1.8.A.Topikal Tedavi.....	19
2.1.8.B.Sistemik tedavi.....	20
2.1.9.Behçet Hastalığında Ayırıcı Tanı.....	22
2.1.10.Prognoz.....	22
2.2.ADİPOZ DOKU.....	23
2.3.ADİPOKİNLER-SİTOKİNLER.....	28
2.3.1.Adipokinler.....	28
2.3.1.1.Adiponektin.....	28
2.3.1.2.Leptin.....	29

2.3.1.3.Resistin.....	30
2.3.1.4.Adipsin.....	31
2.3.1.5.Visfatin.....	31
2.3.2.Adipoz Dokudan Sekrete Edilen Sitokinler.....	34
2.3.2.1.İnterlökin-6.....	35
2.3.2.2.Tümör Nekrozis Faktör- α	36
2.3.2.3.Diğer Sitokin ve Kemokinler.....	39
2.3.3.Adipoz Dokudan Sekrete Edilen Proteinler.....	39
2.3.3.1.Asilasyon Stimulating Protein.....	39
2.3.3.2.Aquaporin Adipose.....	39
2.3.3.3.Transforming Growth Factor- β	39
2.3.3.4.Prostoglandinler.....	40
2.3.3.5.Anjiyotensinojen.....	40
2.3.3.6.Plazminojen Aktivator İnhibitor-1.....	40
2.3.3.7.Metallothioein.....	41
2.3.3.8.Fasting-Induced Adipose Factor (FIAF).....	41
2.3.4.Adipoz Doku - Visfatinin İnflamasyon ve İmmünitadaki Yeri.....	41
2.3.5.Behçet Hastalığında Sitokin ve Adipokinlerin Yeri....	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1.Çalışma gereçleri ve yöntemi.....	46
3.2.Visfatin Çalışma Yöntemi	47
3.2.1.Kit materyalleri.....	47
3.2.2.Kullanılan malzemeler.....	47
3.2.3.Ölçüm Yöntemi	48
3.2.4.Sonuçların hesaplanması.....	49
3.3.TNF- α Çalışma Yöntemi.....	50
3.3.1.Ölçüm Yöntemi.....	51
3.3.2.Sonuçların hesaplanması.....	51
3.4.Verilerin istatistiksel analizi.....	51
4.BULGULAR.....	53
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	66
7.KAYNAKLAR.....	67

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH), mukokutanöz, göz, eklem, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumları ile seyreden bunun yanında diğer tüm sistemleri tutabilen kronik, tekrarlayıcı bir hastalıktır. Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri, genetik gibi birçok neden suçlanmıştır (1,2). Patogeneizde nötrofil hiperfonksiyonu, vaskülit ve otoimmün cevap olmak üzere üç majör patofizyolojik değişiklik rol oynar (3). Etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak viral, bakteriyel, genetik, çevresel, psikolojik, toksik ve immün faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Etiyolojik açıdan üzerinde en çok durulan hipotez; genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olup, enfektif (viral, bakteriyel vs.) ajanlar gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen bir vaskülit olduğu yönündedir (4). BH'nda immünglobülinler, immün kompleksler, kompleman ve akut faz proteinlerinin arttığını gösteren çalışmalardan sonra bu hastalık otoimmün hastalıklar arasında sayılmaktadır. Sitokinler çeşitli immün mekanizmalarda predominant olarak bilinirler. Bu proteinler immün-inflamatuvar reaksiyonlarda önemli medyatörler olan çeşitli hücre tiplerinden sentezlenirler. Proinflamatuvar sitokin ve medyatörler BH'nın seyrinde etkili olabilirler (5). BH'nın etiopatogenezini aydınlatmak için serum sitokin seviyeleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar; IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- γ , TNF- α ve leptindir (1,5,6,7,8). Bunlardan leptin, TNF- α , IL-6 yağ dokusundan da sentezlenmektedir.

Son zamanlarda yağ dokusundan sentezlenen visfatin adında yeni bir protein tanımlanmıştır. Visfatin özellikle visseral yağ dokusundan sentezlenir. Yağ dokusundan başka karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de bulunur. Visfatin, ilk defa Pre-B Koloni Arttıcı Faktör (PBEF) olarak identifiye edilmiştir. İnsülin benzeri etkisi vardır. Ayrıca visfatinin insülin direnci, obesite, ateroskleroz inflamasyon, immünite gibi birçok durumla ilişkisi bulunmuştur (9,10). Visfatin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sellüler ekspresyonunu indükler (11). Genellikle nötrofil apoptozisini inhibe ederek inflamasyonun devamlılığında anahtar rol oynadığı, visfatinin proinflamatuvar özellikler taşıdığı belirtilmiştir (11). Bir çalışmada visfatinin doz bağımlı olarak insan monositlerinde IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-10 ve TNF- α gibi pro ve antiinflamatuvar sitokinleri arttırdığı gösterilmiştir (12). Visfatin özellikle CD14 monositleri indükler. Bunun yanında CD40, CD54 ve CD80 gibi kostimulatör molekülleri de arttırır. Makrofajların mannoz aracılı fagositoz yeteneklerini arttırarak inflamasyona katkıda bulunur (12). Samara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada visfatinin obezitede düşük dereceli bir inflamasyonun göstergesi olabileceği ifade edilmiştir (13). Visfatinin endotel hücrelerinde ICAM1 ve ICAM2 seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (14). Sepsis, akut akciğer zedelenmesi, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, miyokard enfarktüsü gibi inflamatuvar hastalıklar sırasında visfatinin serum düzeylerinde artma gözlenmiştir (11).

Yeni çalışmalar BH'nda inflamasyonda ve immünpatogeneizde, sitokin-adipokin üreten hücrelerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Ancak literatürde BH'nda son zamanlarda adipoz dokudan sentezlenen ve proinflamatuvar bir molekül olarak da tanımlanan visfatin ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz bu çalışmamızda, Behçet hastalarında serum visfatin seviyelerini araştırdık. Serum visfatin seviyelerini, daha önce BH'nda çalışılmış olan ve proinflamatuvar özelliği iyi bilinen bir

sitokin olan Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α) seviyeleriyle ve inflamasyonda arttığı bilinen parametrelerden olan beyaz küre (BK), Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESR), C-Reaktif Protein (CRP) seviyeleri ile karşılaştırdık. Visfatinin BH patogenezindeki yerini ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığını saptamayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1.Tanım

BH ilk kez 1937 yılında Türk dermatoloji profesörü Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral, genital ülserler ve iridosiklit gibi göz lezyonlarını içeren yeni bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki araştırmalar BH'nın yalnızca bu üçlü kompleksten oluşmadığı; vasküler, nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital, kardiyopulmoner sistem gibi vücudun hemen tüm sistemlerini etkilediği ve tutulan sistemlerle ilgili semptomlarla seyreden daha yaygın bir hastalık olduğunu göstermiştir. BH alevlenme ve iyilik dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar bir vaskülitir. Hastalık arteryel ve venöz sistemde değişik çapta damarları etkileyerek bazen kalıcı değişiklikler yapabilen ve özellikle de venöz trombozlarla seyreden ancak lezyonlarında tipik bir histopatolojik özellik saptanamayan bir vaskülitir (1,2,3).

BH, Behçet Sendromu, Behçet Hastalığı Triadı, Morbus Behçet Hastalığı, Behçet'in üçlü semptom kompleksi, Adamantiadis-Behçet Sendromu, Behçet'in rekürren hastalığı gibi değişik isimlerle adlandırılmaktadır (1).

2.1.2.Epidemiyoloji

Behçet Hastalığı her yaşta görülebilmektedir. Ancak en sık 20-40 yaş grubunda görülür (1,15,16). Çocuklarda BH literatürde nadir de olsa bildirilmiştir ve bu olgularda göz tutulumunun sıklığından bahsedilmektedir (17). 50 yaş üzerinde de başlangıç nadirdir.

Başlangıçta, hastalık erkeklerde daha sık rapor edilmişse de, son 20 yıl içindeki araştırmalar hastalığın her iki cinsiyette eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir (4). Ortadoğu ülkelerinde

erkeklerde daha fazla olma eğilimindedir ve başlangıç yaşı da daha erkendir. Japonya ve Kore'de ise kadınlarda daha sık olarak gözlenmekte ve hastalık daha geç yaşlarda başlamaktadır (18).

Hastalık, genellikle genç erkeklerde daha ağır seyreder. Yaş ilerledikçe klinik bulgular gerileme eğilimindedir (19).

BH tüm dünyada görülebilmekle birlikte prevalansı dünya üzerinde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Prevalanstaki bu fark aynı ülke içinde dahi bölgeden bölgeye değişebilir. Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkeleri, Irak ve İran gibi Ortadoğu ülkeleri ve Japonya, Kore, Çin gibi Uzakdoğu ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Bu ülkelerin çoğu tarihi İpek Yolu'nun geçtiği güzergahtadır (4,16,20). Batı Avrupa, Amerika ve Afrika kıtalarında ise oldukça nadirdir. Hastalığın sıklığının yanı sıra, klinik bulguları ve prognozu da bölgesel farklılıklar gösterir. Behçet hastalığı prevalansının en sık olduğu ülke Türkiye'dir. Türkiye içerisinde de hastalığın sıklığı bölgesel farklılıklar gösterir. Son veriler, Trakya'da, Balkan kökenli Türkler arasında BH prevalansının, diğer bölgelere göre belirgin olarak az olduğunu göstermektedir. Human Leukocyte Antigen (HLA), paterji testi pozitifliği, klinik tutulum ve bulgularda da bölgesel farklılıklar gösterir. Örneğin, hastalığın HLA-B51 ile ilişkisi, özellikle Türk, Japon ve Akdeniz kökenlilerde belirgindir. Ancak, Batı Avrupa'da ilişki zayıftır. Paterji testi için de, aynı bölgesel farklılıklar söz konusudur. Türklerde gastrointestinal tutulum nadir bir bulgu iken, Japonya'da oldukça sıktır. Türkiye'den bildirilen gastrointestinal sistem bulguları da Koreli hastalardan oldukça farklıdır (19).

Hastalığın görülme sıklığı ile ilgili yeni veri yoktur. 1980 ve 90'lı yıllarda yapılan bazı araştırmalarda Japonya'da prevalans 1/10.000 iken İngiltere'de 1/100.000' den daha az olarak saptanmıştır. Türkiye' de ise hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalarda; 4-37/10.000 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (21).

2.1.3.Histopatoloji

BH'ında farklı lezyonlarda farklı hücrelerin rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca lezyon yaşı da hücre profili üzerinde etkilidir. Mukokutanöz lezyonlarda erken dönemde lenfosit ve monositler, geç dönemde ise nötrofiller egemendir. Paterji reaksiyonunda ise klasik inflamasyona benzer şekilde ilk 6-8 saat içinde nötrofiller hakim olup 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortaya çıkar. Paterji reaksiyonu gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Bu reaksiyon deriyi delen iğneye karşıdır. Reaksiyonda ilk olarak nötrofiller görev alır. 24 saattan itibaren nötrofiller %5'in altına düşer ve CD45RO+ bellek alt grubu lezyonda baskın hale gelir (1,23,24).

BH'da arteriyel anevrizmalar sık görülür. Sebep olarak ise vazavazorumların obliteratif endarteriti kabul edilir (24).

Santral sinir sisteminde ise en erken lezyonlar; perivasküler fibrozis ve sinir liflerinde dejenerasyonun izlediği perivasküler lenfosit/histiyosit infiltrasyonudur. Otopsi örneklerinde çok sayıda CD45RO+ T hücreler ve CD68+ monosit/makrofajlar saptanmıştır. CD20+ B hücreler çok az sayıdadır. Nöron apoptozisi artmıştır. Bu tromboz veya vaskülitten ziyade İnterlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyde olmasına bağlıdır (1,25). Serebrospinal sıvıda ise pleositozis ve yüksek düzeyde protein ve IL-6 düzeyleri tespit edilmiştir (26).

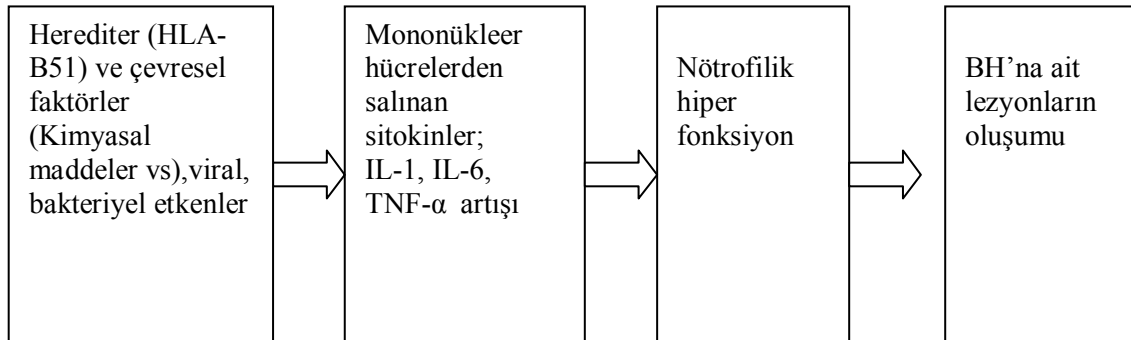
2.1.4.Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak viral, bakteriyel, genetik, çevresel, psikolojik, toksik ve immün faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Etiyolojik açıdan üzerinde en çok durulan hipotez; genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olup, enfektif (viral, bakteriyel vs.) ajanlar gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok

proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen bir vaskülit olduğu yönündedir (4)(Şekil 1).

2.1.4.1.Genetik faktörler:

BH'nın coğrafik dağılım göstermesi, birinci derece akrabalar arasında birden fazla Behçet hastasının görülebilmesi, monozigot ikiz çalışmaları ve HLA birlikteliği, genetik faktörlerin BH'nın patogeneğinde önemli rol oynadığını gösterir. Pozitif aile öyküsü, pediatrik olgularda (%12,3), erişkin BH olgularına göre (%2,2) çok daha sıktır (27-31). Türkiye'de 1900'lü yıllarda yapılan bir çalışmada kardeşler arasında hastalığın görülme sıklığı %3,6 olarak bulunmuştur. BH'nda, sonraki kuşaklarda daha erken yaşlarda ortaya çıkma ve/veya daha şiddetli seyretme özelliği de vardır.



Şekil 1. Behçet Hastalığında olası etiyolojik mekanizma

İlk kez 1973'de BH'nın HLA antijeni ile birlikteliği gündeme gelmiş ve 1982 yılında BH ile HLA-B5 arasında genetik ilişki bildirilmiştir. HLA-B5 lokusu -B51 ve -B52 allellerinden oluşur. BH ile ilgili olan allel -B51dir (1,32-36). Yine bazı çalışmalarda HLA-B 27 pozitifliği de saptanmıştır (36).

BH'nın sık görüldüğü toplumlarda, BH olgularında -B51 pozitifliği %50-80 civarındadır. Bu toplumlarda sağlıklı bireylerdeki -B51 pozitifliği prevalansı %10-20 civarındadır. BH prevalansı ise

–B51 prevalansına göre beklenenden daha azdır. Üstelik BH –B51 olumsuz olgularda da görülebilir. Sonuç olarak bu genin patogenezdaki yeri kesin belli değildir. Hastalıkla direkt olarak ilişkili mi yoksa hastalıkla güçlü bir birliktelik mi var belli değildir. Bu genin nötrofil hiperaktivitesinden ve immün yanıtın şiddetlenmesinden sorumlu olabileceği fare deneylerinde gösterilmiştir. –B51 geni pozitif BH olgularında kliniğin daha ağır seyrettiğine dair görüşler vardır (32-36).

Behçet hastalığı geni muhtemelen TNF ve HLA B genleri arasındaki bölgededir. Mukozal immünitede önemli olan MIC gen (MHC class 1 Chain-related gene) ailesinden MIC-A genlerinin de, –B51 ile güçlü birliktelik gösterdiği anlaşılmıştır (37).

Nitrik oksit seviyesinin düşmesine sebep olan endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) genindeki bazı polimorfizmlerin de BH'ndaki trombozu tetiklediği ileri sürülmektedir (38,39).

Ailesel Akdeniz Ateşi ile BH arasında coğrafik dağılım ve klinik bulgular yönünden benzerlik bulunduğu dolaylı Behçet olgularında Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığına sebep olan familial Mediterranean fever locus (MEFV) gen mutasyonları çalışılmıştır. Behçet hastalarında kontrollere göre MEFV mutasyonunun yüksek oranda olduğu ve damar tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38,39).

2.1.4.2. Enfeksiyöz ajanlar ve ısı şok proteinleri:

Pek çok kronik inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi Behçet hastalığı etiyoloji ve aktivasyonunda da farklı enfektif ajanlar suçlanmaktadır.

BH'nda enfeksiyöz (viral, bakteriyel vs.) etkenlerin hastalığın oluşumunda ve alevlenmelerinde rolünün olduğu düşünülmektedir. Etiyolojide virüslerin yerinden ilk bahseden Hulusi Behçet olmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda da birçok bilim adamı tarafından virüslerin etiyolojik ajanlardan biri olabileceği yönünde kanıtlar

elde edilmiştir. Hem mikroskopik hem de makroskopik olarak oral Behçet aftları ile herpetik aftların birbirine benzemesi, bazı genital ülserli hastalardan PCR yöntemi ile Herpes Simplex Virüs-1 (HSV1) deosiribonükleik asidinin izole edilmiş olması hastalığın etiyojeninde Tip-1 HSV'ü patojen olarak düşündürmektedir (40). Parvovirüs B19'un da etiyojenide rol oynayacağına dair deliller mevcuttur (41).

Bazı çalışmalarda stafilokoksik etyoloji bulunduğuna dair kanıtlar vardır. Behçet hastalarında diğer insanlara göre çok daha düşük dozda stafilokok süperantijenlerine karşı inflamatuvar yanıt gözlenmektedir.

Behçet hastalarında streptokokların bazı antijenlerine karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu ve ardından Behçet hastalığının semptomlarının ortaya çıkması etiyojenide streptokokların da olabileceğini düşündürmektedir. Behçet hastalarında *Streptococcus sanguis* ile reaktif antikorlar sık görülür. *Streptococcus sanguis*'in trombositlere selektif bağlandığı ve vaskülitte sebep olduğunu ileri süren hipotezler mevcuttur (42).

Borrelia burgdorferi, mikoplazma, *Clamidyia pnömonia*, *Helicobacter pylori* gibi enfeksiyon ajanlarının da BH patojenezinde rolü olabileceğine dair çalışmalar vardır (1,40,43, 44).

Ancak günümüzde yaygın olan görüş, enfeksiyöz ajanlarının antijenlerinin direkt olarak BH'na neden olmadığı yönündedir (3,21,22). Mikroorganizmaların ısı şok proteinleri aracılığı ile hastalığa katkıda buldukları düşünülmektedir. Isı şok proteinleri, ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. Çeşitli mikroorganizmaların ısı şok proteinleri amino asit dizilimleri ile insan ısı şok proteinleri amino asit dizilimleri arasında oldukça belirgin bir benzerlik vardır (26). Bu nedenle aralarında çapraz reaksiyon olmaktadır. Enfeksiyon ile otoimmünite

arasındaki bağlantıyı da ısı şok proteinlerinin sağladığı düşünülmektedir.

2.1.4.3. İmmünolojik bozukluklar:

BH patogeneğinde T lenfositler önemli rol oynamaktadır. BH'nda CD4+/CD8+T hücre oranı azalmıştır. T hücre aktivasyonu ve Th1 yönünde immün yanıt gelişir. IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi Th1 tipi sitokinler artar. Ek olarak, IL-6 ve IL-8 salınımı da artar. Antijen sunan hücreler ve monositler de, IL-12 ve IL-18 üreterek bu immün yanıtta aktif katkıda bulunurlar (45,46).

BH'nda total B lenfosit sayısında ve otoimmün hastalıklarda artması beklenen, CD5, CD19 alt grubunda bir artış yoktur; ancak B lenfosit aktivasyonu artmıştır ve buna bağlı olarak poliklonal gammopati vardır. Ancak, BH'a özgül bir otoantikor yanıtı yoktur. Anti-Endotel Hücre antikor pozitifliği özellikle akut trombotik ataklarda ve retinal vaskülitte görülür (45,46).

Hastalığın aktif döneminde nötrofil hiperaktivasyonu vardır. Behçet nötrofilleri, in-vitro ortamda normal endotel hücrelere toksiktir. HLAB51 transgenik farede gösterildiği üzere, nötrofil hiperaktivitesi genetik olarak belirlenmiştir. Ayrıca İnterferon- γ (IFN- γ), IL-8, TNF- α , IL-12, IL-17, IL-18 gibi sitokin ve kemokinlerin ve özellikle T hücrelerinin katkısı vardır (6).

BH'nda immün sistemde Th1 polarizasyonu olduğu, Th1 sitokinlerin patogeneğinde önemli olduğu ve serum IL-2, Sı1-2R, IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-12, IL-18 düzeylerinin yüksek olduğu kabul edilir. Kuşkusuz, bu sitokinlerin her birisi, BH patogeneğinde belirli oranda rol oynamaktadır. Ancak hiçbirisi BH için özgün değildir. Bu nedenle bu sitokinlerin hiç birisi tanı ya da izlemde kullanılamaz (6,47-49).

BH'nda serum düzeylerinin yanı sıra, sinoviyal sıvıda sitokin ve kemokin düzeyleri de araştırılmıştır. Nötrofil migrasyonu, pannus gelişimi ve anjiogenezde katkısı olan sitokin ve

kemokinlerin sinoviyal sıvı düzeyleri, BH'nda romatoit artritli hastalardan düşük saptanmıştır. Bu bulgu, BH artritinde niçin pannus oluşumu ve eklem erozyonunun az görüldüğünü açıklayabilir (6,47).

2.1.4.4. Endotel disfonksiyonu:

BH'ndaki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel hasarı ve endotel işlev bozuklukları vardır. Endotel disfonksiyonunun kanıtı olarak BH'nda; prostosiklin üretiminde bozukluk, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodülin ve E-selektin serum düzeylerinde yükselme ve fibrinolitik sistem anormallikleri görülmektedir (37-40,45-49,51-55).

2.1.4.5. Koagulasyon sistem anormallikleri:

Ven trombozu etiolojisinde önemli faktörlerden birisi aktive protein C direncidir. Bunun en önemli nedeni ise, Factor-V Leiden mutasyonudur. Yüksek plazma homosistein düzeylerinin de, BH'nda venöz tromboza katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (55).

BH'nın etiopatogenezi şu şekilde özetlenebilir: Genetik olarak hastalığa yatkın bireyde, çevresel faktör olarak enfeksiyon ajanları, ısı şok proteinleri ile immün sistemi uyarırlar. T hücre aktivasyonu ve Th1 yönünde immün yanıt gelişir. IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi Th1 tipi sitokinlere ek olarak, IL-6 ve IL-8 salınımı da artar. Antijen sunan hücreler ve monositler de, IL-12 ve IL-18 üreterek bu immün yanıtta aktif katkıda bulunurlar. Sonuçta, IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-17, IL-18 sitokin ve kemokinlerin düzeyi daha da artar. Zaten genetik olarak hiperaktif olan nötrofiller daha da uyarılır. Ortamdaki yoğun proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin etkisiyle endotel hücreleri de uyarılır. Th1 hücrelerince üretilen TNF- β ve makrofajlarca üretilen TNF- α ve IL-1, postkapiller endotel hücrelerinde adezyon, molekül sunumunu arttırarak, lezyon alanına inflamatuvar hücrelerin girişini kolaylaştırır. Bu arada, koagulasyon

ve fibrinolitik sistemdeki çeşitli defektler de, endotel hasarı üzerine binerek tromboz gelişimini kolaylaştırır (55).

2.1.5. Klinik bulgular

İlk olarak oral-genital ülserler ve iridosiklit olmak üzere üçlü tutulum şeklinde tanımlanan BH'nın zaman içinde bu bulgularla sınırlandırılmayacağı ve BH'nın multisistemik bir vaskülit olduğu anlaşılmıştır (1-4,15-20).

2.1.5.1. Oral aftlar

BH'nın en önemli, en sık ve genellikle ilk felirtisidir. Yaklaşık %70 olguda ilk bulgudur. Hastalığın seyri boyunca görülme sıklığı %95-100'dür. BH tanısı koymak için oral aftların olması zorunludur. %1-3 olguda ise oral aft olmaksızın BH gelişir. Diğer belirtiler bulunmaksızın sadece tekrarlayan aftlarla seyretmesi de nadir değildir (38).

Genellikle 1-3 cm çaplarında, ağrılı tabanında fibrin içeren ve skar bırakmadan kendiliğinden iyileşen lezyonlardır. Ayda bir ya da birkaç kez tekrarlar ve oral kavitenin her yerinde görülebilmesine karşılık sıklıkla ön 1/3'ünde görülürler (39).

3 tip aft vardır:

1) Minör aftlar: En sık görülen, genellikle 0.5 cm'den küçük, iki haftadan az sürede skarsız aftlardır.

2) Majör aftlar: 0.5 cm'den büyük, iyileşmesi iki haftadan uzun süren ve skar gelişerek iyileşen aftlardır. Majör aftların varlığı gastrointestinal sistem tutulumuna eğilimin arttığı şeklinde yorumlanır.

3) Herpetik aftlar: Hastalarda diğerlerine göre daha az sıklıkta görülen sayıları bazen 100'e kadar çıkabilen aftlardır. Rekürren aftöz stomatitten ayırt etmek zordur, ancak çok sayıda olmaları ve sık nüks etmeleri ile ayırım yapılabilir. Deri biyopsisi, viral kültür ve

Tzank preparatı ile Herpes Simpleks Virüs ekarte edilmelidir (1,2,56-58).

2.1.5.2. Genital ülserler

BH olgularında, majör belirtilerden birisi olup ortalama %80 sıklıkta görülür. En sık skrotum ve vulvada gelişir. Papül veya papülopüstül şeklinde başlayan lezyonlar zamanla zımbayla delinmiş gibi görünen, ağrılı, düzensiz kenarlı sıklıkla skar bırakarak iyileşen ülserlere dönüşürler. Hastalığın tanısında aktif genital ülser olmasa da skar varlığı önemli kabul edilir. Kadınlarda daha sık gelişmektedir (57,58).

2.1.5.3. Göz tutulumu

BH'nın en ciddi organ tutulumlarından biri olup Japonya'da körlüğün önde gelen nedenlerinden birisidir. Sonradan gelişen körlüğün yaklaşık %10'undan BH sorumlu tutulmuştur. Genç erkeklerde daha sık ve daha şiddetlidir. En sık hastalığın ilk iki yılı içinde ortaya çıkar.

Genellikle kronik, yineleyici ve çift taraflı panüveit şeklinde görülür. BH'nda ilk tanımlanan göz bulgusu hipopiyonlu iridosiklitdir. Günümüzde kısa süreli bir semptom olması ve steroid kullanımının yaygınlığı nedeni ile seyrek görülmektedir.

Behçet olgularında görülen diğer göz tutulumları arasında optik atrofi, retinal damar lezyonları, yineleyen konjuktivit, keratit sayılabilir (1,2,57-59).

2.1.5.4. Deri bulguları

3 tip lezyon tarif edilir.

1-Eritema nodozum benzeri lezyonlar: BH'nda görülme sıklığı %50'dir. Kadınlarda daha sık olan lezyonlar diğer hastalıklardaki eritema nodozumlardan klinik ve histopatolojik olarak ayırt edilemeyen, hafif kabarık, hassas, eritemli, sert,

sıklıkla alt ekstremitelerde görülen, akut gelişen 1-3 cm çapında ağrılı lezyonlardır (6,47). Seyrek olarak yüz, ense ve gluteal bölgelerde de yerleşebilirler. İki hafta içinde pigmentasyonla ve spontan olarak iyileşirler (1,15,39,45).

2-Papülopüstüler lezyonlar: Hastaların %65-80'inde görülürler (38). Psodofolikülitler veya akneiform lezyonlar olup papül halinde başlayıp iki gün içinde püstüle dönerler. Daha önce püstüllerin steril olduğu söylenirken yakın zamanda yapılan bir çalışmada püstüllerin steril olmadığı gösterilmiştir (1,15,39,45).

Akneiform lezyonlar komedonlarla birlikte olabilir ve akne vulgaristen gerek klinik gerekse histopatolojik olarak ayırt edilemezler (1,15,39,45).

3-Yüzeysel tromboflebit: Daha çok alt ekstremitelerde ve erkeklerde görülür. Kendiliğinden veya enjeksiyon yerinde gelişebilen ve zaman zaman yer değiştiren obliteratif bir tromboflebittir. Bazı araştırmacılara göre bu yüzeysel tromboflebitler derin ven trombozunun habercisi olabilir (39,45).

Paterji fenomeni (Behçet reaksiyonu): Derinin nonspesifik hiperaktivitesi olup ön kol derisine (dermise) steril bir iğne batırılarak aranır. 24 saatte belirginleşip, 48 saatte maksimum olur. Önce etrafı eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm'lik papül oluşur. Bazen olduğu gibi kalırken bazen 1-5 mm'lik püstüllere dönüşebilir. Japon ve Türklerde %25-75 (+)'tir. Ancak Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha düşük oranda Paterji Testi pozitifliği mevcuttur (47). Paterji fenomeni aslında, yalnızca deriye sınırlı değildir. Göz cerrahisi sonrasında üveit atağı gelişmesi, arteriyel ponksiyon yerinde sonradan anevrizma gelişmesi, eklem ponksiyonu sonrasında sinovit alevlenmesi Paterji fenomeni sayılabilir. Paterji testi BH haricinde Sweet Sendromu ve Piyoderma Gangrenosumda da pozitiftir (1,39,45).

2.1.5.5.Eklem bulguları

Her 100 Behçet hastasından 50-60'ında eklem bulgularına rastlanır. Histolojik olarak eklem sıvısında nötrofil ve mononükleer hücre İnfiltrasyonu küçük damarlarda tromboz ile seyreden nadiren destrüktif değişikliklere yol açan bulgudur (1,58,60).

Eklem tutulumu en sık diz, el bileği, ayak bileği ve dirsek gibi büyük eklemleri tutan noneroziv, asimetric bir artrit olsa da romatoid artrit benzeri poliartiküler tutulum da yapabilir. Sıklıkla artralji şeklinde ortaya çıkabilirken nadiren de artrit şeklinde görülür. Aknesi olan BH olgularında artrit daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1,58,60).

2.1.5.6. Vasküler bulgular

BH'nda olgunun prognozunu belirleyen önemli bulgulardır. BH venleri arterlerden daha sık tutar. Venlerde genellikle tıkanma, arterlerde ise oklüzyon ve anevrizmalar daha sık görülür. Tutulum olasılığı %25 dir ve kendini genellikle bacaklarda derin ven flebiti olarak gösterir. Erkeklerde daha sıktır. Bacaklardaki uzun süren tromboflebitler zamanla ülserleşebilir ve staz dermatitine ilerleyebilir (16). Vena kava inferior ve vena kava superior gibi büyük venler tutulduğunda göğüs ve karında kollateraller tespit edilir. Femoral, popliteal gibi periferik arterlerde ve pulmoner arterde vaskülit sonucu anevrizmalar gelişebilir. BH'nda pulmoner arter anevrizması en önemli mortalite nedenidir. Bu anevrizmalar rüptüre olursa ölümlerle sonlanabileceğinden cerrahi girişim endikasyonu vardır (18,58,61). Vaskülit daha çok küçük damar vaskülitidir.

2.1.5.7. Nörolojik bulgular

BH'nın nörolojik tutulumu minör belirtilerden olmasına rağmen yaşam kalitesini büyük oranda etkilediğinden dolayı önemlidir. Nörobeçet olarak da tanımlanan nörolojik tutulum %10-20 vakada

bulunur. Nörolojik tutulum ilerleyici ve tekrarlayıcı olmasından dolayı kötü prognozun bir göstergesi olarak kabul edilir (2,3). Nörolojik tutulum genellikle BH tanısı konduktan ortalama 5 sene sonra veya daha uzun dönemde başlar ve sıklıkla erken yaşta başlayan erkek BH olgularında görülür. Beyin omurilik sıvısında artmış İmmünglobülin-G (IgG) ve protein seviyeleri görülebilir. Menenjit, meningioensefalit, nörolojik defisitler, beyin sapı semptomları, kranial sinir felçleri, piramidal veya ekstrapiramidal semptomlar, psikiyatrik semptomlar ve demans görülebilmesine karşılık periferik sinir tutulumu oldukça nadirdir. Multiple Skleroz'dan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Magnetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi merkezi sinir sistemi tutulumu olanlarda uygun tanı aracıdır (1,58,59).

2.1.5.8. Gastrointestinal sistem bulguları

Behçet hastalarının yaklaşık yarısını etkileyen kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon, konstipasyon, disfaji gibi gastrointestinal sistem semptomları bazı hastalarda inflamatuvar barsak hastalığını andırır tarzda barsak bulguları yapabilir. Bu hastaların mutlaka ülseratif kolit ve Crohn hastalığından ayırımları yapılmalıdır. Gastrointestinal sistemde ülserler en sık terminal ileum ve çekumda ortaya çıkar ki bu durumda ağrı ve melena en sık görülen bulgulardır. Perforasyonların ve kanamaların sıklığı nedeniyle prognoz kötüdür. Belirgin bir coğrafik dağılım göze çarpar. Örneğin Japon olguların 1/3'ünde mevcuttur. Akdeniz ülkeleri ve Türk Behçet hastalarında ise oldukça azdır. Gastrointestinal sistem kanamaları BH'ndaki mortalite nedenlerinden birisidir (1,58,62).

2.1.5.9. Ekstragenital ülserler

Genital bölge dışında memede, bacaklarda, aksillada, ayak parmak aralarında ve inguinal bölgede yerleşen, klinik olarak afta,

iyileşme süreci olarak ise genital ülserasyonlara benzeyen, tekrarlayıcı karakterde ekstragenital ülserler BH'nda görülebilir (57).

2.1.5.10. Diğer lezyonlar

BH nadiren renal arter stenozu ve ani tıkanması, renal arter anevrizmaları, renal ven trombozu, glomerulonefrit veya amiloidoza bağlı böbrek tutulumu görülebilir. Nadir görülen diğer bulgular arasında epididimit, steril üretrit, AA tipi amiloidoz, perikardit, myokard infarktüsü, mitral valv prolapsusu, sağ kalp yetmezliği gibi kardiyak patolojiler. akciğer parankimi, perivasküler dokular, plevra ve mediastinal yapıların tutulması ile kendini gösteren akciğer tutulumu olabilir. Yine özellikle mesane karsinomu ile birliktelik bildirilmiştir (1,57,63-65).

2.1.6. Behçet Hastalığında Tanı

BH için ilk defa 1937'de Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserasyonlar ile hipopiyonlu iridosiklit ile tanımlanmasından bu yana pek çok araştırmacı tarafından tanı kriterleri ortaya konmuştur. 1969'da Mason ve Barnes Kriterleri, 1974'te O'Duffy kriterleri, 1980'de Cheng ve Zhang Kriterleri, 1986'da Dilşen kriterleri 1987'de Japon kriterleri, BH tanısı için geliştirilmiş kriterlerdir (62-66).

En son BH Uluslar arası Çalışma Grubu, yedi ülkede 12 merkezde yaptığı çalışmalardan sonra BH tanı kriterlerini oluşturmuştur.

1990'da Uluslararası Çalışma Grubu tarafından geliştirilen tanı kriterleri halen en çok kullanılan tanı kriterleridir (58).

Buna göre tekrarlayan oral aftlar bulunması şartıyla aşağıdakilerden en az ikisinin olması BH için tanı koydurur.

1) Tekrarlayan oral ülserler: Hastanın tanımladığı veya doktorun gördüğü, yılda en az 3 kez çıkan, minör, major veya herpetiform ülserler.

2) Tekrarlayan genital ülserler: Doktor veya hasta tarafından tanımlanan tekrarlayan genital ülserasyonlar veya bu ülserlere ait skatris varlığı.

3) Göz lezyonları: Hekim tarafından görülen anterior üveit, posterior üveit veya mikroskopik muayenede vitreusta hücre veya retinal vaskülit.

4) Deri lezyonları: Hasta veya doktor tarafından tanımlanan eritema nodosum, doktorun tespit ettiği psodofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastada akneiform nodüller.

5) Pozitif paterji testi: Doktor tarafından 24 veya 48 saat sonra gözlenen pozitif paterji reaksiyonu.

2.1.7.Laboratuvar bulguları

Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak aşağıdaki nonspesifik bulgular hastalık sırasında saptanabilir:

Lökositoz, Eozinofili,

Hafif derecede kronik hastalık anemisi,

ESR(Eritrosit Sedimentasyon hızı) ve C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği,

Krioglobulinemi,

Romatoid Faktör ve Antinükleer Antikorlar (-) bulunur (1,58,67).

Literatürde 27 yaşında bir hastada c-ANCA titre artışı rapor edilmiştir (67).

BH'nda homosistein seviyesinde artış, nitrik oksit seviyesinde de azalma olduğu gösterilmiştir (68-71).

BH'nda antioksidan kapasite azalır. BH'nda serum Vitamin C seviyelerinde de değişiklikler tespit edilmiştir (7,71).

Aktif BH'da IL-4,IL-6 IL-10, IL-13, galectin-3, galectin-3 binding protein artarken IL-12, gamma interferon azalır (8,72,73).

2.1.8. Tedavi

Behçet hastalarında hastalığın tüm belirtilerini ortadan kaldıran bir ilaç mevcut değildir. Bu nedenle tedavi, var olan semptomlara göre düzenlenmektedir. Tedavinin temel amacı erken ve aktif dönemde geri dönüşümsüz organ hasarını önlemek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır.

Hastalığın tedavisini topikal ve sistemik tedavi yaklaşımları olarak ikiye ayırmak mümkündür.

A)Topikal tedavi

Deri ve mukoza lezyonları için kullanılmaktadır.

1-Kortikosteroidler

Kortikosteroidler daha çok inflamasyonu baskılayarak etkili olduklarından, özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde kullanıldıklarında etkili olabilmektedirler. Genel olarak ağrının şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırırlar. Oral ülser için triamsinolon sık tercih edilen bir seçenektir. Prednizolon da topikal tedavide kullanılır (29).

2-Antimikrobiyal ajanlar

Genel olarak mikroorganizmaların kontaminasyonunu ve ikincil infeksiyonları önlemek için kullanılırlar (19).

1-Antiseptikler: Heksetidin, klorheksidin, listerin.

2-Antibiyotikler: Tetrasiklin Sefaleksin

3-Sukralfat

4-Amleksanoks: Antiinflamatuvar ve antiallerjik etkilere sahip olan bir ilaçtır (19).

5-Anti-inflamatuvar preperatlar: Benzidamin, diklofenak.

6-Anestezipler

7-Gümüş nitrat

8-Koloni uyarıcı faktör: Ülkemizden 2 ayı yayında, Bacanlı ve ark. koloni uyarıcı faktörlerin topikal uygulandığında oral ülser ve genital ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığını ve ağrıyı giderdiğini bildirilmişlerdir (19,74).

9-Diğerleri: Islak pansumanlar (Burow solüsyonu yani %3-5'lik alüminyum asetat) uygulanabilir. Oral hijyen yeni ülser gelişimini engellemede önemli olabilir. Bu nedenle üzerinde durulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır (19).

B)Sistemik tedavi

1-Kortikosteroidler: Hemen hemen hastalığın tüm belirtilerinde uzun yıllardan beri ve yaygın olarak kullanılan bir seçenektir. Özellikle deri ve mukoza belirtileri, akut üveit ve nörolojik tutulumda etkin bir seçenek olarak kullanılır. Ancak sistemik kortikosteroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır (19,75).

2-Kolşisin: Tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan birisidir ve nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik sağladığı düşünülür.

3-Dapson: Kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Ancak ilacın kesilmesini takiben hızla yeni ataklar gözlenmektedir (19).

4-Levamisol: Bir antihelmintik olan ve immünomodülatör etkisi nedeniyle kullanılan levamisolden özellikle mukokutanöz lezyonlarda olumlu sonuç alınmıştır.

5-Talidomid: Talidomid seçici olarak monositlerden TNF- α sentezini inhibe eder.

6-Azatiopürin: İlaç antiinflamatuvar etkisini hem hümmoral hem de hüccresel immüniteyi baskılayarak gösterir. Hastalığın prognozunu değiştirebildiği gösterilmiş önemli bir ilaçtır. Azatiopürinin göz belirtileri ve artrit yanında oral ülser, genital ülser ve tromboflebit tedavisinde de etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir (19).

7-Siklosporin A: İlaç özđün olarak T lenfosit inhibisyonu yapar ve günümüzde özellikle üveitte kullanılan en etkili seğeneklerden birisidir. Etkisi son derece hızlı başlar. Ancak tedavi kesildiğinde hastalık sıklıkla tekrarlar. İlaç deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşmeye yol açar. Ancak ciddi olabilen yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır (19).

8-Metotreksat: Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde de yararlıdır (19).

9-Siklofosfamid: Hızlı etkili alkilleyici ajan olan ilaç özellikle göz tutulumu ve hastalığın en şiddetli formları olan büyük damar tutulumu (pulmoner arter tutulumu vb.) ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır. Kortikosteroid kullanımına göre özellikle göz tutulumunda daha etkilidir (19).

10-İnterferon: Antiviral ve immünomodülatör etkileri (lenfoid hücrelerde HLA class 1 antijen gösterimini, hastalardaki azalmış doğal öldürücü hücre ve T hücre aktivitesini arttırması vb.) ile BH'nda etkili olduğu düşünölen bir ilaçtır. Literatürde ölkemizden de değerli çalışmaların yer aldığı çok sayıda çalışma ve olgu sunumu vardır. Hastaların büyük bir bölümünde deri ve mukoza belirtileri, eklem ve göz belirtilerinde belirgin bir iyileşme bildirilmiştir (19,76,77).

11-TNF- α antagonistleri: TNF- α hastalığın patogeneğinde suçlanan ve monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir inflamatuvar sitokindir. İmmün yanıtın gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenen TNF- α , özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır (7). TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle

infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. İnfliksimab nötralizan bir antikor olup membrana bağımlı ve solubl TNF- α 'ya yüksek bir seçicilikle bağlanarak etkisini engellemektedir. İnfliksimab şiddetli, geleneksel immünsupresif tedavilere dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen Behçet hastalarında tedaviye eklenebilir. Görmeyi tehdit eden, çift taraflı posterior göz inflamasyonunda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Böylece sabit retinal lezyonların ve kalıcı görme kaybının önüne geçilebilir.

TNF- α antagonistleri genel olarak hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır. Ayrıca aynı anda kullanılan immünsupresiflerin dozunun azaltılmasına da yardımcı olabilmektedirler. Bu nedenle bu grup ilaçlar tedaviye dirençli olgularda yeni ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmelidirler. Bununla birlikte TNF- α antagonistlerinin uzun dönemdeki etkileri henüz bilinmemektedir. Yine ideal doz, sıklık ve süre belirlenmemiştir. Bu ilaçlar kullanıldığı sürece etkilidir, tedavi kesildiğinde yeni ataklar gözlenmektedir (19,78,79).

2.1.9.Behçet Hastalığında ayırıcı tanı

1. Rekürren aftöz stomatit
2. Herpes simpleks
3. Sifiliz
4. Pemfigus vulgaris
5. Stevens-Johnson sendromu

2.1.10.Prognoz

BH özellikle genç erkeklerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Fonksiyon kısıtlılığına sebep olan eklem tutulumları, deri/mukoza lezyonları ve görme kaybına neden olabilen göz tutulumu ile hastaların yaşam kalitesini önemli derecede düşürür.

Genç erkek BH olgularında ölüm hızı giderek artmaktadır. Ölüm genellikle pulmoner arter anevrizması, gastrointestinal sistem perforasyonu ve nörolojik tutulumla bağlıdır.

Hastalığın doğal seyri henüz tam olarak bilinmemektedir. BH tekrarlayan ataklar ve iyilik dönemleri ile uzun süreli bir seyir izler. Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması ve HLA-B51 pozitifliği kötü prognoz nedenleridir.

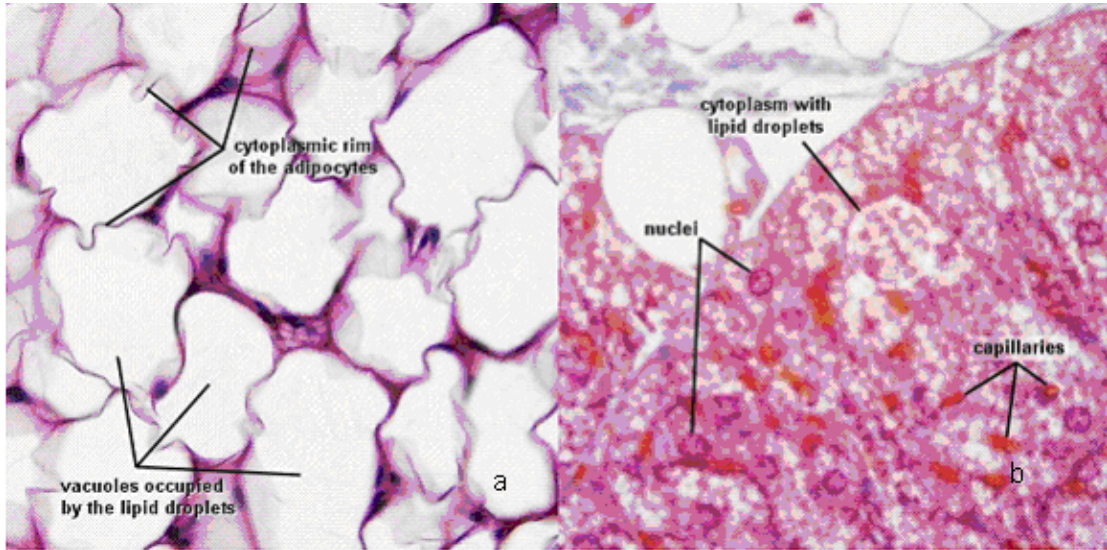
2.2. ADİPOZ DOKU

Erkeklerde vücut ağırlığının % 10-15'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 15-20'sini oluşturan yağ dokusu bağ dokusunun özel bir tipi olup adiposit adı verilen hücrelerden oluşur (80). Yağ hücreleri mezoderm kaynaklıdır ve intrauterin 15. haftadan itibaren fibroblastlardan gelişirler (81,82). En çok hayatın ilk iki yılında oluşurlar. Mezenkimal bağ doku hücreleri ve retikulum fibrilleri gerektiğinde yağ dokuya dönüşebilirler. Yağ hücreleri gruplar yaparak yağ dokusunu oluşturur. Damarların çevresinde tek olarak da bulunabilirler. Matür yağ hücresinin bölünme yeteneği yoktur. İnaktif durumda fibroblasta benzer. Sitoplazmasında trigliserid depolar. Adipositler yuvarlak veya köşeli, geniş gövdeli, çok dar sitoplazmalı ve çekirdeği bir kenara itilmiş hücrelerdir. Mitokondrileri gelişmiştir, golgi ve endoplazmik retikulumları iyi gelişmemiştir. Yağ dokusu zengin bir kapiller ağa sahiptir. İskelet kası kapillerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz bakımından zengindir. Büyüklükleri 20-200µm kadar olabilir. Total vücut yağ hücre sayısı 40×10^9 - 60×10^9 arasındadır.

Yağ dokusu sarı(beyaz) yağ dokusu ve kahverengi (esmer) yağ dokusu olarak iki gruba ayrılır. Uniloküler yağ dokusu da denilen sarı yağ dokusu olgunlaşmış, sitoplazmalarının ortasında bir tek sarı yağ damlacığı içeren, nükleusu kenara itilmiş

adipositlerden oluşur. Uniloküler yağ dokusu; enerji depolar, mekanik, termik izolasyon sağlar (81,83)(Şekil 2a).

Multiloküler olarak adlandırılan kahverengi yağ dokusu ise olgunlaşmamış, sitoplazmada çok sayıda yağ damlacığı içeren, bol mitokondriyalı adipositlerden oluşur. Kahverengi renk, içerdiği çok sayıda kan damarları ve mitokondriyalardaki renkli sitokromlardan kaynaklanır. Memeli ve kemiricilerde bulunur. İnsanlarda yenidoğan döneminde bulunur. Bol sempatik sinir ağına, β_3 adrenoreseptöre ve zengin kan akımına sahiptir. Termoregülasyonda görev alır. Kahverengi yağ dokusunun ısı oluşturması için yeteri miktarda norepinefrin ve tiroid hormonuna ihtiyacı vardır (81,83)(Şekil 2b) Sarı yağ dokusu vücudun her tarafına yayılmıştır, aksine kahverengi yağ dokusu vücudun belli yerlerinde toplanmıştır (81).



Şekil 2. Sarı ve kahverengi yağ dokusunun histolojik yapısı

Yağ dokusu bulunduğu yere göre visseral (omental) ve deri altı (subkutan) yağ dokusu olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Tablo 1). Visseral ve deri altı yağ arasında; hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama, yağ depolama yönünden farklılıklar vardır (81).

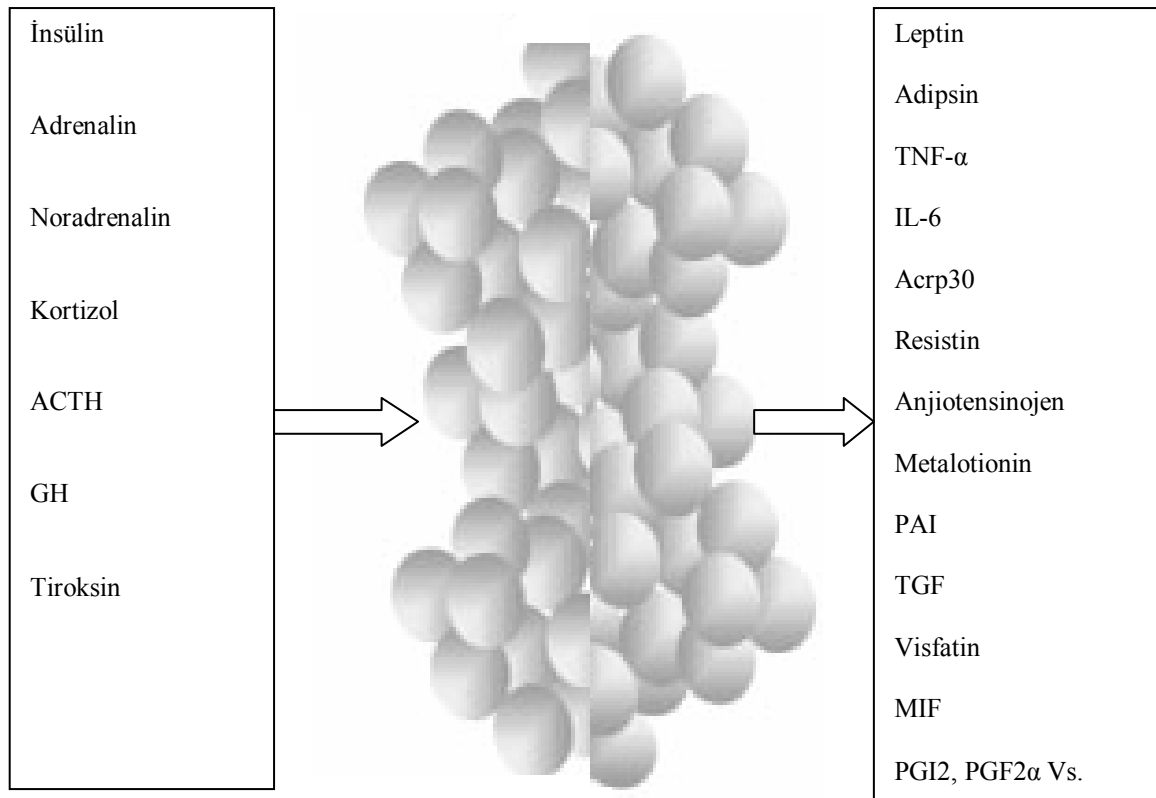
Yağ dokusu geleneksel olarak vücudun yağ deposu olarak bilinmektedir (Tablo 2). Bu enerjiyi, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma geçirilebilecek şekilde triaçilgliserol olarak depolar. Yağ dokusu pek çok organ ve doku için travmaya karşı koruyucu, yağda çözünen vitaminler için depo ve cilt altında ısı kaybını azaltmak için de işlev yapar (Tablo 3). Ancak son dönemlerde yağ dokusunun sadece bu özellikleri olan pasif bir doku olmadığı, özellikle visseral yağ dokusundan salınan pek çok peptid ve yine bu dokuyu etkileyen çok sayıda hormon salgıladığı tespit edilmiştir. Dolayısı ile yağ dokusu, organizmadaki birçok işlev ile alakalı ve yine pek çok patoloji zemininde yatan endokrin bir organ olarak kabul edilmeye başlanmıştır (Şekil 3,Tablo 4)(81-90).

Tablo 1. Yağ dokusu sınıflaması

Yağ dokusu:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kahverengi yağ dokusu 2. Beyaz yağ dokusu <ol style="list-style-type: none"> 1. Visseral yağ(omental yağ) dokusu 2. Deri altı yağ dokusu(subkutan) <ol style="list-style-type: none"> Abdominal deri altı yağ dokusu Gluteal deri altı yağ dokusu Diğer deri altı yağ dokusu

Tablo 2. Vücutta enerji dağılımı

Yakıt sağlayan dokular	Toplam rezerv.(gram)	Ölüm açlığı	Yürüyüş	Maraton Koşusu
Yağ	9000-15000	34 gün	11 gün	3 gün
Karaciğer	80	3,5 saat	70 dk.	18 dk.
Kas	350	14 saat	5 saat	70 dk.
Kan/ECF	20	40 dk.	15 dk.(<8)	4 dk.
Vücut Proteini	6000	5 gün	5 gün	1.3 gün



Şekil 3. Yağ dokusunu etkileyen ve yağ dokusundan salınan çeşitli hormon ve ajanlar

Yağ dokusundan salgılanan ve adipokin-sitokin olarak adlandırılan bu moleküllerin insülin direnci, hipertansiyon ve

ateroskleroz, çeşitli bağ doku hastalıkları, homeostazis, immün cevap ve steroid metabolizmasında rol oynadıkları bilinmektedir (81,90). Bu proteinlerin birçoğu, yağ kütlesi artımı ile artış göstermekte ve pek çok hastalık patogenezinde yer almaktadır. Yağ dokusu bu fonksiyonlarını bazı reseptörler aracılığı ile yapmaktadır. Bu reseptörler; hormon sitokin reseptörleri, adrenerjik reseptörler, lipoprotein reseptörler, nükleer reseptörler, Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) reseptörleridir. Bu reseptörlerden PPAR γ reseptörleri, yağ dokusunda önemli bir yere sahiptir. Adiponektin, TNF- α , resistin gibi adipokinler, PPAR γ reseptörlerinin kontrolü altındadır ve beslenme ile obezite arasındaki ilişkiyi düzenler (81-90).

PPAR γ geni 3. kromozomdadır. PPAR γ 2 izoformu sadece yağ hücrelerinde bulunur. Yağ hücresinin farklılaşmasında ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol alır. İnsüline hassasiyeti düzenler. PPAR γ 2 izoformunda pro12Ala allel tip 2 Diabetes Mellitus (DM) riskini azaltır ve bireyin zayıflamasını sağlar (81).

Tablo 3. Yağ dokusunun işlevleri

Adipoz dokunun işlevleri
Enerji depolama Fiziksel koruma sağlanması Termogenezis Yağda çözünen vitaminleri depolama Salgıladıkları adipokinlerle çeşitli metabolik, inflamatuvar ve antiinflamatuvar işlevler, homeostazis, steroid metabolizması ve diğerleri

2.3. ADİPOKİNLER-SİTOKİNLER

2.3.1. Adipokinler

Adipokinler esas olarak adipositler tarafından üretilen proteinlerdir. Yağ dokusu çok çeşitli faktörler sekrete etmesine rağmen yalnız leptin ve adiponektin (muhtemelen bunlara ek olarak resistin, adipsin ve visfatin) primer olarak adipositler tarafından üretilir ve yalnızca bunlar adipokinler olarak sınıflanabilir (84).

2.3.1.1. Adiponektin

Adiponektin dolaşımında en çok bulunan adipokindir. Adipoz doku tarafından sentezlenen kollagen tip VIII ve kompleman C1 benzeri bir plazma proteini olan adiponektin 30 kDa ağırlığında olup gelatin-binding protein 28 (GBP 28), ADIPOQ ve ACRP30 olarak da bilinir (86). Antiinflamatuvar, antiaterojenik, antidiyabetik etkilere sahiptir (90). İnsülin stimülasyonu ile salgılanır. Adiponektinin plazma düzeyi, vücut kitle indeksi, toplam vücut yağ yüzdesi, plazma glukoz ve insülin düzeyleri, insülin direnci ile negatif bir korelasyon gösterir (86,90,91). Plazma düzeyleri obezite, tip 2 diyabet, akromegali, Cushing Sendromu, polikistik over sendromu ve lipodistrofi gibi insülin direncinin arttığı durumlarda azalmaktadır (92-98). Plazma adiponektin düzeyleri obezlerde kilo vermeyi müteakiben artar (99). Bir çalışmada sıçanlara adiponektin uygulanmasının kilo kaybına yol açtığı ve glukoz düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (90,93). Tip 2 diyabet ve obezitede insülin direncini ortadan kaldırmak amacıyla kullanılabilecek bir ajan olarak öne sürülmüştür (93). Ek olarak adiponektin fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu baskılamaktadır. Ayrıca vasküler düz kaslarda bulunur ve damar duvarını koruyarak koroner arter hastalığı riskini de azaltır (84).

2.3.1.2.Leptin

İlk kez 1994 yılında Friedman ve ark. tarafından keşfedilmiştir. Leptin adını, Yunanca leptos (ince) kelimesinden almıştır. Leptin 16 kDA ağırlığında glikoprotein yapıda bir molekül olup 167 aminoasit içerir (80-84). Leptin, 7. kromozomun uzun kolunda bulunan 7q31 ob/ob geninde kodlanmıştır (85). Vücutta başlıca beyaz adipoz dokudan (plasenta, mide, over, meme dokusu) sentezlenir. Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur; Leptinin aktivitesinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (81).

Vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) leptin düzeyinin esas belirleyicisidir. Bununla birlikte, insülin, glukokortikoidler, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminlerin leptin düzeyi üzerinde inhibitör etkisi vardır (81,83).

Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları normal kişilere oranla 5 kat daha fazla yüksektir ve kilo verilmesi ile leptinin serum düzeyi azalır (86). Ayrıca, serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinse bağlı olarak da fark vardır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon, kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (89).

Tablo 4. Yağ hücresinden salınan adipokin-sitokinler ve bunların etkileri

Yağ Hücresinden Salgılanan Adipokinler ve Fonksiyonları	
Leptin	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir.
Resistin	İnsulin direnci ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir.
TNF α	İnsulin reseptör sinyaline karşı ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur.
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogeneğinde yer alır ve insülin direnci ile ilişkilidir
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur
IL-6	Vücut savunmasında ve glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır
PAI-1	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür
TGF- α	Proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptosiz gibi biyolojik cevapları düzenler.
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostazisinde düzenleyici rol alan AT-II'nin öncü maddesidir
ASP	Trigliserit sentez hızını artırır
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder.
PGI ₂ , PGF _{2α}	İnflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır.
MIF	İnflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitenin düzenlenmesinde yer alır

Leptinin esas rolü; santral sinir sistemi üzerine feedback etki ile gıda alımını azaltıp enerji metabolizmasını arttırarak obezite gelişmesini engellemektir (81,83,87,89). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezde de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır.

2.3.1.3.Rezistin

Rezistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücrelerinden salgılanan sisteinden zengin 12.5 kDa ağırlığında bir adipokindir. Fizz3 olarak

da bilinir. Rezistinin in vivo ve in vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur. Obezite ve Tip-2 diabet ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olabileceği düşünülmektedir (92-94). Obezitede aşırı salgınır. Açlıkta seviyesi azalır. İnsülinin etkisini antagonize eder.

2.3.1.4.Adipsin

Adipositlerden sekrete edilen adipsin (ADIPosyte-trypSIN) 24 kDa ağırlığında serin ağırlıklı bir proteazdır ve insan kompleman D ile yakın benzerlik gösterir. Omental dokuda daha fazla bulunur. Yağ hücresi başına düşen adipsin sekresyon miktarı sabittir. Dolayısı ile yağ hücre büyüklüğü arttıkça sekrete edilen adipsin miktarında artış olmaz. İnsulin ve glukokortikoidler tarafından plazma konsantrasyonu arttırılır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasında olası ilişkiyi sağlar. Bu proteaz lipogenez için önemli bir mediyatör olan Acylation Stimulating protein sentezi için gereklidir (81,83).

Adipsin konsantrasyonu obez kemirgen modellerinde düşük olmasına karşın paradoksal olarak aşırı adipositli insanda seviyeleri artmıştır. Örneğin; obez Pima Hintlilerinin serum adipsin düzeyleri obez olmayan kontrol grubuna göre %45 daha yüksektir. Anorexia nervozalı hastalarda adipsin düzeyi düşüktür ve besin alımına başlanmasıyla tekrar yükselmektedir. İnsülin stimulated adipsin ADP-ribosylation faktör-6 (ARF6) ile ilişkilidir (81,83).

2.3.1.5.Visfatin

Visfatin, Fukuhara ve arkadaşları tarafından yeni tanımlanan bir adipokindir. 52–kilodalton ağırlığında olup büyük bir kısmı visseral yağ dokusundan salgınmaktadır. Yağ dokusundan başka karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de bulunur. Visfatin, ilk defa Pre-B Koloni Arttırıcı Faktör (PBEF) olarak tanımlanmıştır. Visfatinin mRNA miktarı, preadipositlerin matür adipositlere

farklılaşması sürecinde belirgin olarak artar. Preadipositlerin matür adipositlere dönüşümünü indükler. Adipositlerin trigliserid birikimini ve glukozdan trigliserid yapımını arttırır. PPAR γ reseptörünü aktive ederek yağ asit sentaz diaçil gliserol transferaz ve adiponektin yapımını arttırır (9).

Visfatin sentezini pek çok faktör etkiler. 3T3-L1 adiposit kültürlerinde kortikosteroidler visfatin sentezini arttırırlar (10). Buna karşılık dışarıdan verilen kortikosteroidler serum visfatin seviyesini arttırmaz (100). β adrenarjik agonistler, growth hormon, IL-6, TNF- α visfatinin gen ekspresyonunu azaltırlar (10).

Visfatinin insülin direnci, obesite, ateroskleroz ve inflamasyon gibi birçok durumla ilişkisi bulunmuştur:

1-Visfatinin insülin direnci ve diyabet ile ilişkisi: Visfatin, insülin benzeri etkisi olan bir proteindir. İnsülin direncini azaltır. Visfatin, insülin reseptörüne insülinin bağlandığı yerden başka bir yere bağlanarak işlevini yapar (87). İnsülin reseptörünün fosforilasyonunu indükler (Şekil 5).

Tip 2 DM'ta visfatin seviyesi yüksek, gestasyonel DM'da ise visfatin seviyesi düşük tespit edilmiştir (101). İnsüline karşılık plazma visfatin seviyesi yemekten sonra değişmez. Visfatin infüzyonu kan şekerini akut olarak düşürür. Fakat serum insülin seviyesini değiştirmez. Bu durum visfatinin direkt hipoglisemi etkisi olduğunu, insülin sekresyonunu etkilemediğini gösterir. Visfatinin hipoglisemik etkisi 3T3-L1 adipositlerde glukoz alımı ve hepatositlerde glukoz salınmasının azalması ile de gösterilmiştir. Visfatin geni $+/+$ vahşi tip ratlar intrauterin ölürken $+/-$ ratlarda sadece kan şekerlerinde yükseklik tespit edilmiş. Bu ratlara Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapıldığında yine 60. ve 120. dakika kan şekerlerinde orta derecede bir yükseklik tespit edilmiştir (101,102).

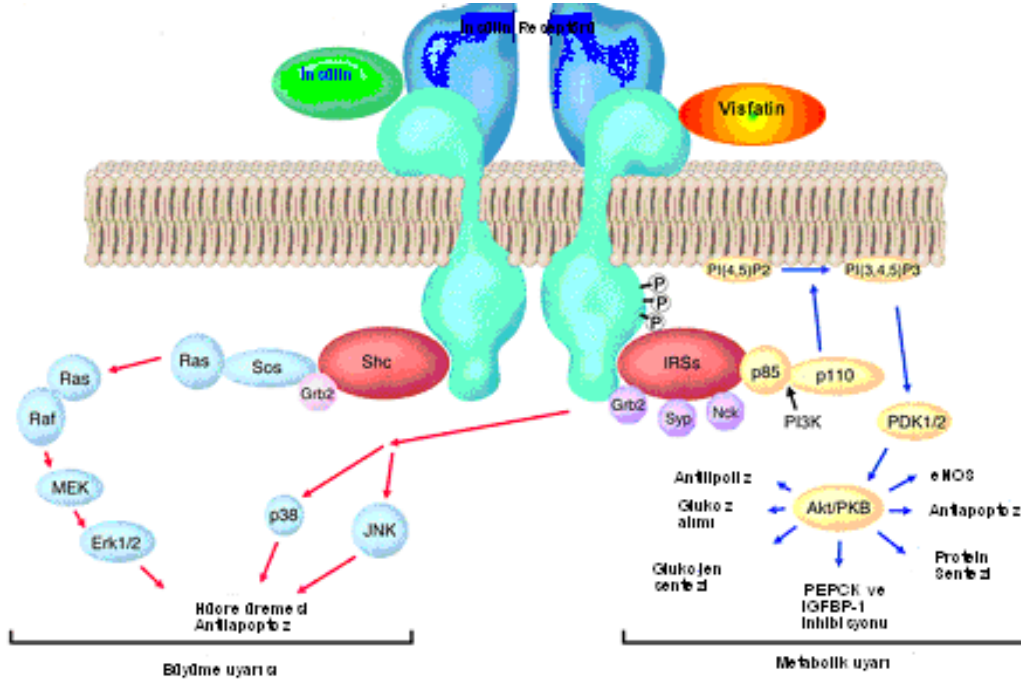
2-Visfatin-obeziye ilişkisi: Plazma visfatin seviyesi vücut yağ oranı, beden-kitle indeksi ile orantılıdır. Visfatinin plazma seviyesi abdominal yağ dokusu ile korelasyon gösterirken subkutan yağ dokusu ile korelasyon göstermez. Obezitede visfatinin plazma düzeyi artar. Kilo verme sonucunda visfatinin plazma seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (9,102,103-106).

3-Visfatin ateroskleroz ilişkisi: Visfatin ekspresyonu koroner ve karotid arter aterosklerozlu plaklardaki makrofajlarda artkın olarak izlenmiştir. Yine plak destabilizasyonunda da visfatinin katkısının olabileceği düşünölmektedir (106). Başka bir çalışmada aterosklerozda serum visfatin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (107).

4-Visfatin-inflamasyon ilişkisi: Birçok inflamatuvar hastalık sırasında serum visfatin seviyelerinde artış izlenir. Ekstrasellöler bir sitokin olarak TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin selöler ekspresyonunu indükler (19). Visfatin, sepsis, akut akciğer zedelenmesi, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, miyokard enfarktüsü gibi pek çok akut ve kronik inflamatuvar durumda endotoksinle uyarılmış nötrofiller tarafından üretilir ve nötrofil apoptozisini kaspaz-3 ve kaspaz-8 aracılı mekanizma ile inhibe ederek inflamasyonun devamlılığında anahtar rol oynar (11,84,108). Bir araştırmada visfatinin doz bağımlı olarak insan monositlerinde pro ve antiinflamatuvar sitokinleri (IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-10 VE TNF- α) arttırdığı gösterilmiştir (12). Visfatin özellikle CD14 monositleri indükler. Ayrıca CD40, CD54 ve CD80 gibi ko-stimulatör molekülleri arttırır. Makrofajların mannoz aracılı fagositoz yeteneklerini arttırır (23).

Bir çalışmada, romatoid artritli hastalarda serum visfatin, adiponektin, leptin seviyelerinin kontrollere göre yüksek olduğu buna karşılık resistin seviyesinin değişmediği gösterilmiştir(11).

Başka bir çalışmada visfatinin proinflamatuvar bir belirteç olabileceği rapor edilmiştir (12).



Şekil 4. Visfatinin insülin reseptörleri üzerindeki etkisi

2.3.2. Adipoz Dokudan Sekrete Edilen Sitokinler

Sitokinler, hücreler tarafından hücre içi iletişim ve hücre içi çevrenin kontrolünü sağlamada kullanılan peptidlerdir. Bunlar; immün cevap, inflamasyon, hematopoez, yara iyileşmesi ve travmaya sistemik cevapta önemli rolleri olan hücre tipleri tarafından üretilirler. Bu hücre tiplerinin çoğu adipoz dokunun yapısında bulunmaktadır. Dolayısıyla bu sitokinlerin birçoğu adipoz dokudan da sekrete edilmektedir. Sitokinler çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Farklı hücreler tarafından üretilebilen aynı sitokin tamamen zıt veya ilişkisiz farklı biyolojik aktivite gösterebilir. Biyolojik etkileşim; bir sitokin diğer sitokinlerin sentezi (sitokin kaskadı üzerindeki pozitif veya negatif düzenleyici mekanizmalar) ve biyolojik aktivite (yükseltici, baskılayıcı, sinerjik

etkiler) üzerindeki etkisine bağlıdır. Bu da özel bir patolojik sürecin yararlı veya zararlı biyolojik etkilerinin sonuçları ile bağlantılı modülasyon mekanizmalarına yol açar. Sitokinler etkilerini hücrenel veya çözünebilir reseptörlerle yaparlar. Bu reseptörlerin ekspresyonu sıklıkla sitokin iletişimine bağlı spesifik sinyallerle düzenlenir. Sitokinler sürekli üretilmezler. Üretimleri geçici genetik transkripsiyonel aktivasyona ve kısa ömürlü mRNA ya bağımlıdır. Yarı ömürleri kısadır ve depolanmazlar. Sitokinler hızlıca salınırlar. Bu da sitokinlerin serbestleşmesinde kısa bir patlamaya yol açar. Bu patlama uzak mesafedeki aktiviteleri başarabilmek için çok önemlidir. Ancak lokal fonksiyonları için düşük miktarda konsantrasyonları gereklidir.

Özellikle çok miktarda serbest bırakıldıklarında biyolojik olarak çoğu sitokin endokrin bir fonksiyona sahip gibi görünür. Bununla birlikte sitokinlerle hormonlar arasında büyük fark vardır. Örneğin; hormonlar konsantrasyonlarında değişiklikler olmasına rağmen sürekli üretilirler. Sitokinler ise sıklıkla bir aktivasyon sinyalinin etkisi ile üretilirler. Ek olarak sitokin reseptörleri sıklıkla yüksek affinitelidir ama hücre membranında düşük yoğunlukta bulunur. Sitokinler otokrin ve parakrin fonksiyon da gösterirler (104).

2.3.2.1.İnterlökin-6

İnterlökin-6(IL-6), antijen veya mitojenle aktive edilen T hücreleri, B hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve B hücrelerinin farklılaşmasına yardımcı olan hücreler tarafından üretilen lenfokindir. IL-6, adipositler, endotel hücreleri, epitel hücreleri, mast hücreleri, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir.

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın moleküler ağırlığı 22000-30000 kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur (95,96). Moleküler konfigürasyonu tam olarak bilinmemekle birlikte dört α helikal uzun zincir ailesindedir. IL-6 geni 7. kromozom

üzerindedir (97). IL-6, tımositleri ve B hücrelerinden immünglobülin üretimini uyarır. T ve B hücrelerinin fonksiyonlarının regülasyonunda görev alır. Hepatositlerden akut faz yanıtına neden olan değişik plazma proteinleri sentezlemesine neden olur. IL-6, in vitro olarak primitif hemopoetik hücrelerde hücre siklusunun başlamasında kofaktördür. IL-6, infeksiyona immüninflatuar yanıtın düzenlenmesinde IL-1 ve TNF α ya benzer şekilde sitokin kaskadına iştirak eder ve savunma sisteminde çok önemli rol üstlenir.

IL-6'nın visseral yağ dokusundaki konsantrasyonu subkutanöz yağ dokusundaki konsantrasyonundan yüksektir (98). IL-6, obezite ile yükselmekte, TNF- α ve IL-1 ile de stimüle olmaktadır.

IL-6 seviyesindeki yükselme artmış koroner arter hastalığı, ateroskleroz ve anstabil anjina ile ilişkilidir. IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen, haptoglobin gibi akut faz reaktanlarının yerine primer akut faz reaktanıdır. Bu da hiperkoagulabiliteye katkıda bulunmaktadır. Endotelial adezyon moleküllerinin salınımını artırır. Ayrıca GLUT-4'ü inhibe ederek insülin sensitivitesi ve hepatik glikojenezisi azaltır. Lipoprotein lipaz azaltıcı etkisi ile serbest yağ asitlerini artırır ve bu da Nitrik Oksit'e (NO) bağlı endotelial vazodilatasyonu engeller. IL-6 reseptörleri hipotalamusta bulunurlar. Hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır. Kortizol, Kortikotropin Releasing Hormon ve ACTH salınımını uyarır. Ayrıca prostaglandin sentezini ve salınımını arttırarak termogenezisi stimüle eder.

2.3.2.2.Tümör Nekrozis Faktör

Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α), primer olarak aktive monosit veya makrofajlardan salınan bir lenfokindir. Ayrıca aktive T lenfositler, B lenfositler, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, glial hücreler, Kupffer's hücreleri, kas hücreleri, eozinofil ve bazofillerde de

üretir. Molekül ağırlığı 17-70 kDa arasında değişir. 157 amino asit içerir. TNF- α geni 6. kromozom üzerindedir. İn vivo olarak tümör hücrelerinde hemorajik nekroza sebep olur. Ancak normal hücrelerde böyle bir etkisi yoktur. Kaşektin, sitotoksin, sitotoksik faktör, farklılaşmaya sebep olan faktör, makrofaj sitotoksik faktör, nekrozin olarak da bilinir. Tümör hücrelerinin nekrozuna sebep olduğu için bu şekilde adlandırılmış, önceleri sadece kanser ve enfeksiyon gibi durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmüş, ancak sonradan pek çok immünolojik, inflamatuvar durumda rol oynadığı, inflamasyon, septik şok, otoimmün hastalıklar, obezite ve insülin direnci ile birliktelik gösterdiği anlaşılmıştır. TNF- α , multifonksiyonel bir sitokindir. Birçok hücre için büyüme ve farklılaşma faktörüdür. TNF- α , proinflamatuvar bir sitokindir. Transform olmuş hücreler için sitotoksiktir. İmmün fonksiyonun ve inflamasyonun güçlü bir medyatörüdür ve iyileştirici etkileri vardır. NO sentezini ve oksidatif patlamayı başlatır. Damar geçirgenliğini ve adezyon moleküllerinin sentezini artırır. Hücrelerin inflamasyon bölgesine göçünü kolaylaştırır. Düşük konsantrasyonda tümör ve mikroorganizmalara karşı inflamatuvar yanıt verir. Adezyon moleküllerini artırır. Lökositlerin inflamasyon bölgesinde toplanması ve aktivasyonunu sağlar. Mononükleer fagositlerden sitokin salınımına (IL-1, IL-6, TNF- α , kemokinler) neden olur. Fibroblast ve endotel hücre proliferasyonunu ve doku iyileşmesini sağlar. Yüksek konsantrasyonda ise miyokard kontraktilesinde azalmaya, doku perfüzyonunda düşmeye sebep olur. Vasküler düz kas gevşemesine, kan basıncı ve doku perfüzyonunda azalmaya neden olur. İnvasküler tromboza sebep olabilir. Yüksek konsantrasyonda tümörosidal aktiviteye sahiptir. TNF- α 'nın sistemik etkileri; Endojen pirojen olarak prostoglandin sentezini uyarır. Monosit ve fagositlerden IL-1 VE 1L-6 sekresyonunu artırır. Akut faz proteinlerinin sentezini artırır. Kuagülasyon sisteminin aktive olmasına yardımcı olur. Kemik iliği supresyonuna sebep olur

ve IL-1 ile birlikte kaşeksiye neden olur. TNF- α , bakteriler (endotoksin, lipopolisakkarit), sitokinler (IL-1, IL-2, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α), immün kompleksler, kompleman fraksiyonları (C5a) ve reaktif oksijen metabolitleri ile uyarılır

TNF- α 'nın yağ dokusundaki konsantrasyonu deri altı kısmında daha fazladır. TNF- α 'nın solubl ve membrana bağlı olmak üzere 2 formu vardır. Yağ dokusunda P60 ve P80 olmak üzere 2 tane TNF- α reseptörü vardır. P60; insülin reseptör sinyali ve glukoz taşınımı ile ilgilidir. Preadipositlerin farklılaşmasını inhibe eder. P80 ise insülin direnci patogeneğinde görevlidir. Preadipositlerin farklılaşmasını uyarır.

TNF- α , yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler. İnsülin reseptör sayısını azaltır. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar. Lipolizi stimüle eder. Leptin üretimini artırır. Lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır. PAI-1 salınımını indükler.

Obezite, adipositlerde ve vasküler bağ dokusu hücrelerinde TNF- α reseptörlerinin sentezini artırır (100). TNF- α obezite ve diyabette insülin direncinin artmasına katkıda bulunabilir.

İnsülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe eder (101). TNF- α konsantrasyonu kilo kaybı ve Tip-2 diyabet tedavisi ile düşmektedir (102,109).

TNF- α kullanımı tiroid hücre fonksiyonunun baskılanmasına neden olmaktadır (103). TNF- α 'nın hipotalamus üzerinde de önemli etkileri vardır. Sıçanlarda intravenöz TNF- α enjeksiyonu Büyüme Hormonu (GH) sekresyonunu uyarır; TSH sekresyonunu ise inhibe eder (103,104). Böylece, TNF- α apopitoz yolu ile adiposit yıkımını kolaylaştırarak, lipogenezi inhibe ederek ve lipolizi arttırarak yağ dokusu miktarını ayarlamakta ve obezite üzerinde önemli ölçüde koruyucu etki göstermektedir (105).

2.3.2.3. Diğer sitokin ve kemokinler

Beyaz yağ dokusu IL-6 ve TNF- α yanında çok çeşitli ve kemokinleri sentezler ve salar. Obez bireylerde beyaz yağ dokusu kaynaklı IL-1 reseptör antagonist düzeyi belirgin şekilde artar. IL-18 düzeyi de artar Ancak ana kaynağı tespit edilememiştir. Beyaz yağ dokusu ayrıca IL-8, MCP-1 ve makrofaj inflamatuvar protein-1'in de içinde olduğu kemokinleri de üretir.

2.3.3. Adipoz dokudan sekrete edilen proteinler

2.3.3.1. Acylation Stimulating Protein

Acylation Stimulating Protein (ASP) 76 aminoasidli, 14-kDa molekül ağırlığında, arginin içeren bir proteindir. Yağ asidi kullanımını, trigliserid esterifikasyonunu ve salınımını stimüle etmektedir. Adipsin yağ hücrelerinde sentez edildikten sonra stromaya sekrete edilir ve burada ASP'ye çevrilir. Adipsin ve ASP birlikte yağ hücre büyüklüğünü düzenler. Bu proteinin olmaması vücut yağının azalmasına, insuline hassasiyet gelişmesine neden olur. Obezlerde plazma seviyesi artar (9,10,99).

2.3.3.2. Aquaporin adipose

Aquaporin adipose (AQPap) adipose spesifik bir gliserol kinazdır ve özellikle uniloküler adipoz dokuda bol miktarda sentez edilmektedir. AQPap gliserolün hepatik glikoneogenezise girişini kontrol ederek glukoz homeostazını regüle eder. Vahşi tip sıçanlarda, AQPap ekspresyonun açlık esnasında arttığı, beslenmeyle azaldığı görülmüştür. AQPap'nın anti-diyabetik bir ilaç olan thiazolidinedione (TZD) verilen farelerde adipoz dokuda arttığı saptanmıştır (83).

2.3.3.3. Transforming Growth Factor- β

Transforming Growth Factor- β (TGF- β), yağ dokusu hücreleriyle birlikte değişik hücreler tarafından üretilir. Çok sayıda

hücrede büyüme ve hücre tipinin farklılaşmasını sağlar. Adezyon, migrasyon, doku yenilenmesi, yara iyileşmesi gibi hücresel olaylarda etkileri bilinmektedir. TGF- β preadipositler üzerinde proliferasyonu arttırıcı etkiler gösterir. TGF- β enjeksiyonları PAI-1 sentezini bir çok hücrede stimüle eder (9).

2.3.3.4. Prostaglandinler

Prostaglandinler (PGI₂ ve PGF₂)'in inflamasyon, koagulasyon, ovulasyon, mensturasyon ve asit sekresyonu gibi durumlarda önemli düzenleyici fonksiyonları vardır (9,98,99). Yağ dokusunda görevi vazodilatasyonla doku kanlanması ve kapiller permeabilite artışını sağlamaktır (81).

2.3.3.5. Anjiyotensinojen

Anjiyotensinojen (AT) esas olarak karaciğerde sentez edilmesi yanında yağ dokusundan da sentezlenir. Kan basıncı ve elektrolit homeostazisinde görevli AT-II'nin öncü maddesidir. Yağ hücresi membranında AT-II reseptörü aracılığı ile preadipositlerin yağ hücresine farklılaşması, besin alımı sinyallerine cevap oluşturulması ve yağ hücresinin büyüklüğünün düzenlenmesi sağlanır (9,10,98,99).

2.3.3.6. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

Karaciğer ve adipoz dokuda sentez edilen Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) doku tipi plazminojen aktivatörü aktivitesini inhibe ederek trombüs oluşumunu regüle eden serin proteazdır (10). Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar. Omental doku aynı deneklerde subkutanöz dokudan anlamlı olarak daha fazla PAI-1 sekrete etmektedir. Özellikle tromboembolik olaylarda plazma konsantrasyonu artar. Obezitede kardiovasküler hastalıklar ile

fibrinolitik sistem arasındaki ilişkinin açıklanması bakımından önemlidir (81).

2.3.3.7.Metallothionein

Adipositlerden sekrete edilen düşük moleküler ağırlığa sahip metal bağlayıcı bir proteindir. Fonksiyonunun yağ asitlerini oksidasyondan korumak olduğu sanılmaktadır. Metallothionein(MT) genleri (MT-1 ve MT-2) adipoz dokunun diferansiyasyonunun erken aşamasında eksprese edilirler. İn vitro şartlarda MT-1 transkripsiyonu dekzametazon, forskolin ve bromo-cAMP ve daha düşük düzeyde de insülin ve leptin ile stimüle olmaktadır (83).

2.3.3.8.Fasting-Induced Adipose Factor

Fasting-Induced Adipose Factor (FIAF) Adipositlerden sentezlenen bir proteindir. Kalori eksikliğinde yükselir ve peroxisome proliferation activated receptor (PPAR) ile etkileşime girer (83).

2.3.4. Adipoz doku-visfatinin inflamasyon ve immünitedeki yeri

Adipoz dokunun kompleks ve oldukça aktif metabolik ve endokrin bir organ olduğu artık çok bilinmektedir. Yağ dokusu vücuttaki birçok patolojik ve fizyolojik olayın kontrolünde aktif olarak rol almaktadır. Yağ dokusu günümüzde; iştah, enerji harcanması, insülin sensitivitesi, endokrin ve üreme sistemi, kemik metabolizması, inflamasyon ve immüniteyi düzenleyen sinyallere yanıt veren ve sinyaller gönderen aktif sekretuar bir organ olarak tanımlanmaktadır (84).

Yağ dokusunun büyük bir kısmını oluşturan beyaz yağ dokusu çoğunluğu adipositler olmak üzere çeşitli hücre tiplerinden oluşmaktadır. Adipositlerden başka konnektif doku matriksi, sinir dokusu, stroma vasküler hücreler ve immün hücreler de içerir.

Adiposit haricindeki hücreler stroma-vasküler fraksiyonda bulunurlar (86).

Yağ dokusunda inflamasyonun önemli hücrelerinden makrofajlarda bulunur ve makrofaj sayısı doğrudan adiposit sayısı ve büyüklüğü ile ilişkilidir. Adiposit haricindeki hücrelerin yaklaşık %10'u CD14⁺ CD31⁺ makrofajlardır. Makrofaj sayısı açısından deri altı ve visseral beyaz yağ doku arasında belirgin bir fark yoktur. Makrofajlar ve adipositler arasında belirgin benzerlikler bulunmaktadır ve preadipositler makrofajlara diferansiye olabilirler, ancak bu iki hücre tipi birbirinden farklıdır. Fare kemik iliğinde yapılan deneyler beyaz yağ doku makrofajlarının kemik iliği kaynaklı olduğunu göstermiştir. Adipoz dokuda bulunan makrofajlar in situ olarak preadipositlerden farklılaşmamakta, dolaşımdaki monositlerin beyaz yağ dokusuna infiltrasyonu ile oluşmaktadır. Adiposit doku vasatı ile inkübasyon endotelial hücrelerdeki ICAM-1 ve platelet-endotelial hücre adezyon molekül 1 ekspresyonunu artırır. Adipositler tarafından eksprese edilen ve düzeyleri yağlanma ile korelasyon gösteren MCA-I gibi kemokinler monositlerin beyaz yağ dokusuna toplanmasına katkıda bulunuyor olabilir. Obez fare beyaz yağ dokusu makrofajları, granülomalarda bulunan multinükleer dev hücreleri anımsatır ve aktif (sitokin üretimi) bir fenotip sergiler (84).

Adipoz dokuda lenfositler bulunmamasına rağmen adipositlerle aralarında fiziksel bir yakınlık bulunur. Özellikle lenf nodlarını saran perikapsüler yağ dokusundaki adipositlerle lenfositler arasında yakınlık bulunmakta ve aralarında parakrin etkileşim olmaktadır. Bu etkileşim adipoz dokunun immünitedeki yeri açısından önemlidir. Adipokinlerden özellikle leptin T lenfositleri etkilemektedir. Leptin T lenfositleri apoptozisden korur, T hücre proliferasyonu ve aktivasyonunu düzenler, T lenfositlerden sitokin salınımını etkiler ve fenotipi özellikle Th1 yanıtına doğru kaydırır (84).

Birçok inflamatuvar hastalık sırasında serum visfatin seviyelerinde artış izlenir. Visfatin TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler. Visfatin, sepsis, akut akciğer zedelenmesi, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, miyokard enfarktüsü gibi pek çok akut ve kronik inflamatuvar durumda endotoksinle uyarılmış nötrofiller tarafından üretilir ve nötrofil apoptozisini kaspaz-3 ve kaspaz-8 aracılı mekanizma ile inhibe ederek inflamasyonun devamlılığında anahtar rol oynar (11,84,108). Visfatin özellikle CD14 monositleri indükler. Ayrıca CD40, CD54 ve CD80 gibi ko-stimulatör molekülleri arttırır. Makrofajların mannoz aracılı fagositoz yeteneklerini arttırır (23).

Leptin üzerinde yoğunlaşan çalışmaların büyük kısmında değişmiş sistemik adipokin düzeyleri -lokal adipokin düzeyleri veya her ikisi birlikte inflamatuvar- otoimmün durumlarda saptanmıştır. Ancak bu hastalıklarda adipokinlerin patogeneze oynadıkları rol henüz tam anlaşılmamıştır. Hatta adipokinlerin potansiyel rolünün daha detaylı çalışıldığı Tip 2 DM' da bile bu rol açıklanamamıştır (84).

Tip 2 DM aslında metabolik bir hastalıktır. Ancak beyaz yağ dokusu tarafından adipokin ve sitokin üretimi ile ilgili veriler ortaya çıktıkça, inflamatuvar medyatörlerin de insülin direnci gelişiminde rol oynadığı anlaşılmaktadır. Tip 2 DM'da TNF- α insülin reseptörünün fosforilasyonunu etkileyerek insülin sensitivitesini azaltabilir. Leptin düzeyleri diyabet hastalarında genellikle artmıştır. Adiponektin düzeyleri ise belirgin olarak azalmıştır (84). Bu hastalarda visfatin seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır (105). Tip1 DM'da serum visfatin düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar vardır (110). Gestasyonel DM' da ise çelişkili sonuçlar vardır (109,111). Düşük düzeyde inflamatuvar durum olarak nitelendirilen obezitede visfatin düzeyleri yüksek bulunmuştur (105).

İnflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit hastalarında adiponektin ve rezistin düzeylerinin osteoartritli hastalara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Leptin düzeylerinin ise hastalık aktivitesinden ziyade vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Romatoid artritli hastalarda serum visfatin seviyesi de yüksek tesbit edilmiştir (112).

2.3.5.Behçet Hastalığında sitokin ve adipokinlerin yeri

Behçet hastalarında sitokinler düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerin ön planda olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalarının uyarılmış T lenfositlerinden IFN- γ salınımı artmış bulunmaktadır. Dolaşımda da IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler artmış düzeyde bulunmaktadır. TNF- α geni 6. kromozomda İnsan Lökosit Antijeni (HLA) genlerine yakın yer almaktadır ve bu nedenle Behçet hastalığı gibi HLA ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (41,58,62-65). IL-6 Behçet hastalığında önemli olan diğer bir sitokindir. CD8+ hücrelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta, nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. Aktif nörobeçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyi arttığı gözlenmiştir (66). Tüm bu bulguların Behçet hastalarında bulunması IL-6'nın immunopatogeneizde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinde artış olduğunun gösterilmesi üzerine Th2 grubunda olan ve Th1 üzerine inhibisyon görevi yapan IL-10 ve IL-12 düzeyleri ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. IL-10 düzeyinin, artmış Th1 sitokinlerine karşı cevap olarak arttığı düşünülmüştür (58,65). Behçet hastalığında saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda CD4+ ve CD8+ hücrelerinin büyük bir kısmının TCR gama-delta reseptörü taşıdığıdır. TCR gama-delta pozitif T hücreler sadece dolaşımda artmış bulunmamakta ayrıca oral aftlarda mononükleer hücre infiltrasyonunda, bronkoalveolar

lavajda, serebrospinal sıvıda da artmış bulunmaktadır. Anti gama-delta antikoru kullanıldığında doz bağımlı olarak T hücre proliferasyonu inhibe olmaktadır (3,41,43,57,67). Adenozin deaminaz T hücre proliferasyonu, olgunlaşma ve farklılaşmasında etkilidir ve BH'nda arttığı gösterilmiştir (68,69).

Behçet hastalarında adipokinlerden leptin çalışılmış ve leptin seviyesinin aktif Behçet hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Behçet hastalığının inflamatuvar, immünolojik bir hastalık olduğu ve adipokin-sitokinlerin inflamasyondaki yeri göz önünde tutulursa bu hastalığın etiyopatogenezini açıklığa kavuşturmak için bu alanda geniş çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma gereçleri ve yöntemi

2007 Ocak-2008 Şubat ayları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve Dermatoloji Polikliniğine başvuran Uluslararası BH Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı konan 92 hasta arasından uygun olan 58 (38 E, 20 K) hasta çalışmaya dahil edildi (4). Visfatin ve TNF- α değerlerini etkileyen: diyabet hastaları ve OGTT bozukluğu olanlar, kronik ya da akut enfeksiyonu ve diğer bir inflamatuvar hastalığı olanlar, koroner arter hastaları ve hipertansif hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak 30 (17 E 13 K) sağlıklı birey çalışmaya katıldı. Tüm katılımcılar çalışma hususunda bilgilendirildi ve yazılı onay formu alındı.

Hastaların çalışmaya alındıkları tarihte oral aftlar; genital ülserler; anterior üveit, posterior vaskülit veya panüveit; kutanöz bulgular ve paterji testi pozitifliği kriterlerinden en az 3 kriteri karşılayanlar aktif BH olarak kabul edildi. Behçet Hastaları: Grup I: İnaktif BH; Grup II: Aktif BH olarak ayrıldı. Grup III ise Behçet hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler olarak kabul edildi. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, beden-kitle indeksi) kaydedildi.

Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası sabah aç karnına venöz kan alındı. Beyaz Küre, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR), CRP parametreleri seumda hemen çalışıldı. Beyaz küre SYSMEX(ROCHE) otomatik tam kan sayım cihazında çalışıldı. ESR Westergren metodu ile manuel olarak ölçüldü. CRP ise Dade Behring BN II cihazında nefelometrik yöntemle ölçüldü. Visfatin ve

TNF- α analizleri için alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ependorf tüpler içinde, çalışma zamanına kadar -80 C°'de saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilerek çalışıldı. Visfatin "Visfatin C-Terminal (Human) Enzime Immunoassay Kit (Catalog no: EK-003-80)", TNF- α seviyeleri ise "Quantikine Human TNF- α immunoassay ELISA Kit (R&D)" ticari kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile ELx-50 Auto Strip Washer ve ELx-800 Universal Microplate Reader (BIO-TEK INSTRUMENTS. INC) cihazında çalışıldı.

3.2.Visfatin Çalışma Yöntemi

3.2.1.Kit materyalleri

- 1-Analiz solusyon konsantresi (20x)
- 2-96 kuyucuklu immünoplate
- 3-Primer antiserum konsantresi (tavşan antipeptit IGG)
- 4-Standart Peptit
- 5-Pozitif Kontrol
- 6-Biotinylated Peptit konsantresi
- 7-Streptovidin Hourse redish peroxidaz(SA-HRP)
- 8-Substrat solusyonu(TMB)
- 9-2N HCL

3.2.2.Kullanılan malzemeler

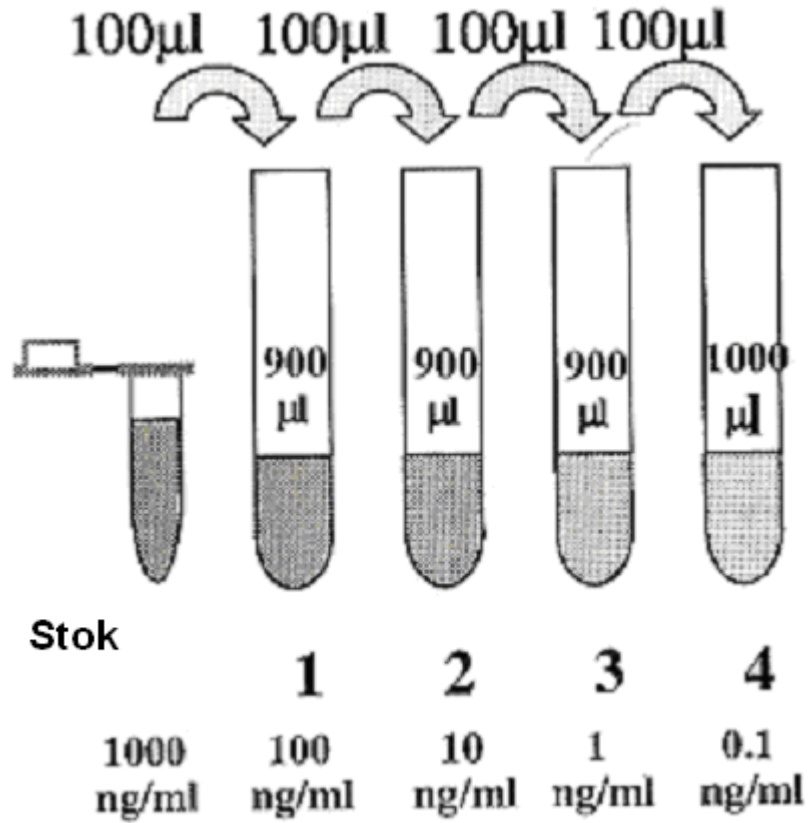
- 1-Mikroplate okuyucusu (450 nm filtreli)
- 2-Shaker (Çalkalayıcı)
- 3-Mikroplate yıkayıcısı
- 4-Ayarlanabilir otomatik pipet (10- μ lt; 100–1000 μ lt)
- 5-Vortex (Karıştırıcı)

3.2.3.Ölçüm Yöntemi:

1-Bütün kit materyali oda sıcaklığına getirildi.

2-Analiz solusyon konsantresi 950 ml distile su kullanılarak 1 lt olacak şekilde dilüe edildi.

3-Standartlar hazırlandı (Şekil 6).



Şekil 5. Standart tüpler

4-Pozitif kontrol de prospektüste tarif edildiği gibi hazırlandıktan sonra A1 ve A2 kuyucukları kör olarak bırakıldı. B1 ve B2 kuyucuklarına 50 µlt dilüe analiz solusyonu eklendi. Sonra C1, C2 den G1, G2 kuyucuğuna kadar olan 6 kuyucuğa 50 µlt hazırlanmış

standart eklendi. H1 ve H2 kuyucuğuna 50 µl pozitif kontrol eklendi. Kalan kuyucuklara örnekler eklendi.

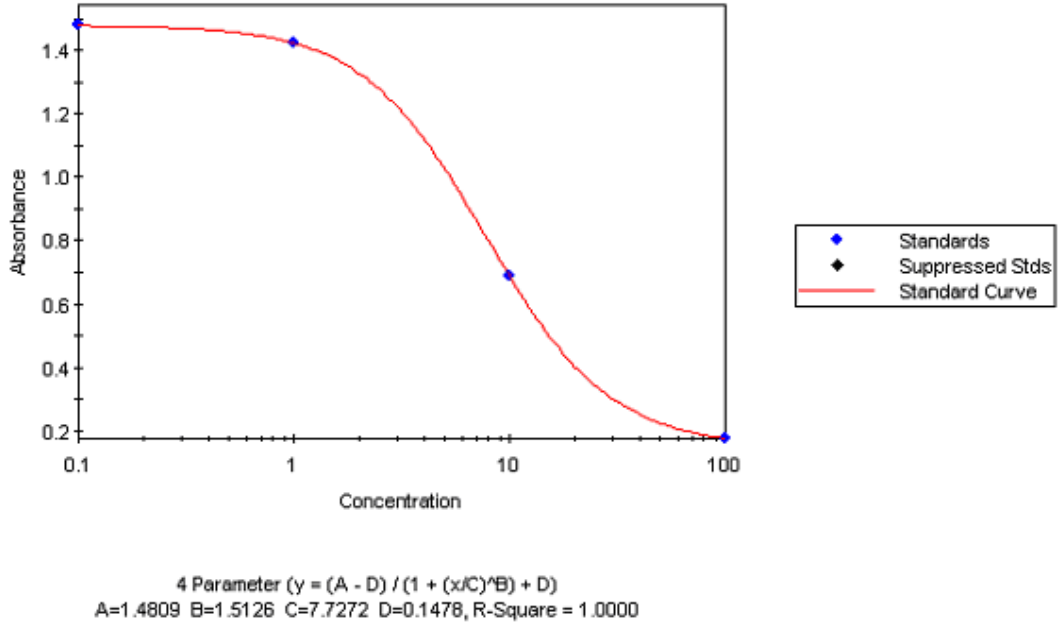
5-Prosedürdeki gibi dilüe edilen primer antiserum ve biotinylated peptit solusyonlarının her birinden 25'er µl her kuyucuğa eklendi. Sonra iki saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Ardından 350 µl dilüe edilmiş analiz solusyonu ile kuyucuklar dört kez yıkandı.

6-Her kuyucuğa 100 µl; SA-HRP eklendi ve üzeri asetatla kapatılarak oda sıcaklığında çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübasyona bırakıldı. Sonra 350 µl dilüe edilmiş analiz solusyonu ile 4 kez yıkandı.

7-Her kuyucuğa 100 µl TMB substrat eklenip 300 rpm'de çalkalayıcıda ışıktan korunarak 1 saat beklendi. Sonra her kuyucuğa reaksiyonu durdurmak için 100 µl 2N HCL eklendi. Kuyucuklardaki renk bu aşamada maviden sarıya döndü. 20 dakika içerisinde 450 nm'de mikroplate okuyucusunda optik dansiteler ölçüldü.

3.2.4.Sonuçların hesaplanması

Sonuçların hesaplanması KC junior bilgisayar programı kullanılarak otomatik olarak yapıldı. X eksenini logaritma, y eksenini lineer olmak üzere 4 parametrelili eğri çizildi ve ters sigmoidal eğri elde edildi. Optik dansiteler y ekseninde, konsantrasyonlar x ekseninde gösterildi. Bu eğri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Standart konsantrasyonu arttıkça sarı renk ve optik dansite azaldı.



Grafik 1. Standart eğri garfiği

3.3.TNF- α Çalışma Yöntemi

Bu analiz kantitatif olarak sandviç enzim immunoassay teknik ile yapılır. Mikroplate'in üzeri TNF- α için spesifik monoklonal antikor ile kaplanmıştır. Standartlar ve örnekler kuyucuklar içerisine pipetlenir. Mevcut olan TNF- α kuyucuklara yapışmış olan antikor ile bağlanır. Yıkama ile antikora bağlanmayanlar ortamdaki uzaklaştırılır. Sonra TNF- α için spesifik enzim işaretli poliklonal antikorlar kuyucuklara eklenir. Yıkamayı takiben bağlanmamış enzim-antijen reaktifi kalmaz. Daha sonra kuyucuklara substrat solusyonu eklenir. TNF- α miktarı ile orantılı olarak renk değişir. Renk değişimi durdurularak rengin yoğunluğu ölçülür.

3.3.1.Ölçüm Yöntemi

1-Reaktif ve standartlar hazırlandı.

2-Her kuyucuğa 50'şer µl analiz diluenti RD!F'ten eklendi.

3-İlk 8 kuyucuğa standart sonraki kuyucuğa kontrol ve kalan kuyucuklara ise örneklerden 200µl eklendi.

4-Oda ısısında 2 saat inkübe edildi.

5-Sonra 4 kez yıkandı.

6-Her kuyucuğa 200µl konjugat eklendi.

7-Oda ısısında 2 saat inkübe edildikten sonra 4 kez yıkandı.

8-Her kuyucuğa 200µl substrat solusyonu eklendi. 20 dakika ışıktan korunarak oda ısısında inkübe edildi.

9-Her kuyucuğa 50µl stop solusyonu eklendi. 30 dakika içerisinde 450 nm'de okundu.

3.3.2.Sonuçların hesaplanması

Sonuçların hesaplanması KC junior bilgisayar programı kullanılarak otomatik olarak yapıldı. X eksenini logaritma, y eksenini lineer olmak üzere 4 parametrelili eğri çizildi. Optik dansiteler y ekseninde, konsantrasyonlar x ekseninde gösterildi. Bu eğri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı.

3.4.Verilerin istatistiksel analizi

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11,5 programı kullanıldı. Çalışmada elde

edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS One-Way Anova testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

Çalışma grubu 19 inaktif, 39 aktif Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. Katılımcılardan inaktif Behçet hastalığı olanlar Grup 1; aktif Behçet hastalığı olanlar Grup 2 ve BH olmayan sağlıklı gönüllüler ise Grup 3 olarak gruplandırıldı. Ortalama yaş inaktif Behçet hastalığı olan 1. grup için 33 yıl; aktif Behçet hastalığı olan 2. grup için 34 ve kontrol grubu için 33 yıl idi. Çalışmaya alınanların 53'ü erkek (%60), 35'i(%40) kadındı.

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Gruplar	N	Ort.± SD	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	1	19	33,5 ± 7,29	23,00	48,00
	2	39	33,8 ± 9,23	18,00	55,00
	3	30	33,2 ± 5,21	23,00	41,00
BKI (ağırlık/ [boy(m)] ²)	1	19	26,5 ± 3,38	20,00	35,00
	2	39	26,2 ± 2,86	20,00	35,00
	3	30	26,3 ± 3,02	22,00	37,00
Boy (cm)	1	19	170,2 ± 9,47	156,00	192,00
	2	39	170,1 ± 8,01	152,00	190,00
	3	30	169,3 ± 9,80	148,00	192,00
Ağırlık (kg)	1	19	77,3 ± 13,06	56,00	107,00
	2	39	75,7 ± 10,84	52,00	106,00
	3	30	75,5 ± 9,08	58,00	96,00

Tablo 6. Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları

	Gruplar	N	Ort.± SD	Minimum	Maksimum
BK (Sayı/µl)	1	19	7490,0 ± 1715,6	4300	10000
	2	39	7324,6 ± 3078,9	1110	14600
	3	30	6751,0 ± 2056,2	1100	9650
CRP (mg/l)	1	19	17,3 ± 40,6	1,00	148,00
	2	39	26,3 ± 34,6	2,50	177,00
	3	30	3,5 ± 1,9	,80	9,00
ESR (mm/h)	1	19	13,6 ± 13,6	2,00	60,00
	2	39	30,0 ± 24,0	2,00	110,00
	3	30	12,4 ± 5,4	3,00	24,00
Visfatin (ng/ml)	1	19	12,2 ± 3,6	7,40	19,66
	2	39	14,0 ± 2,7	9,70	22,32
	3	26	19,8 ± 4,6	10,06	38,13
TNF-α (pg/ml)	1	19	27,6 ± 4,1	23,36	40,73
	2	39	25,2 ± 3,0	19,00	33,05
	3	30	0,53 ± 0,14	0,30	0,70

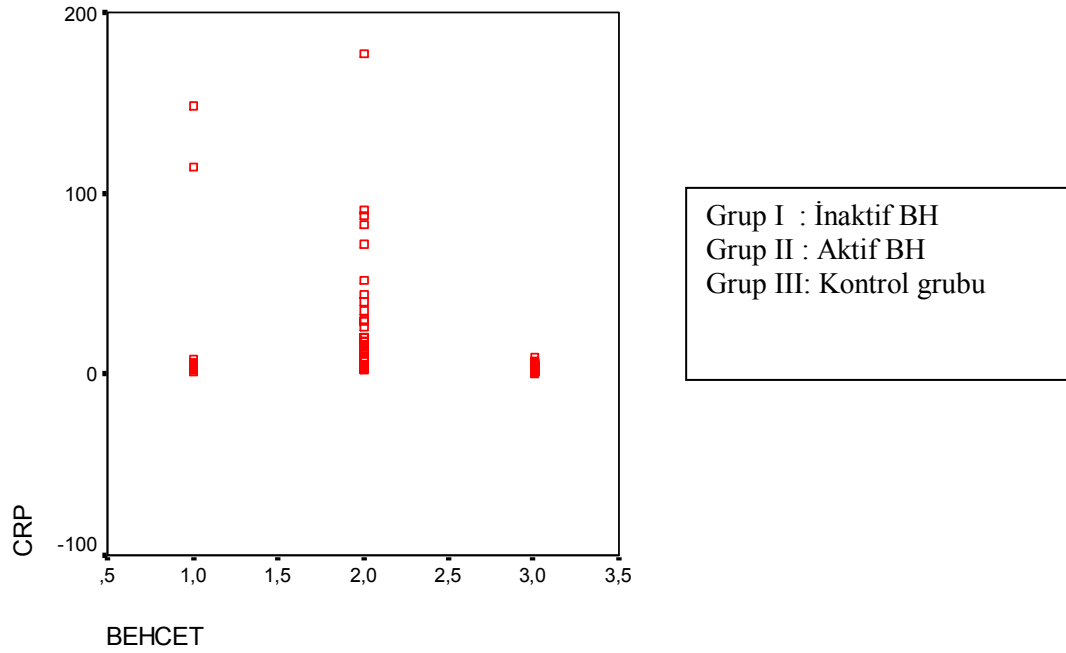
Grupların yaş ve beden kitle indeksi yönünden değerlendirilmesi:

Çalışmaya katılanların yaşları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında G1-G2, G1-G3 ve G2-G3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile $p>0,05$; $p>0,05$ ve $p>0,05$) (Tablo 5).

Beden-kitle indeksi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (G1-G2, G1-G3 ve G2-G3 sırası ile $p>0,05$; $p>0,05$ ve $p>0,05$) (Tablo 5).

Grupların beyaz küre, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı yönünden değerlendirilmesi:

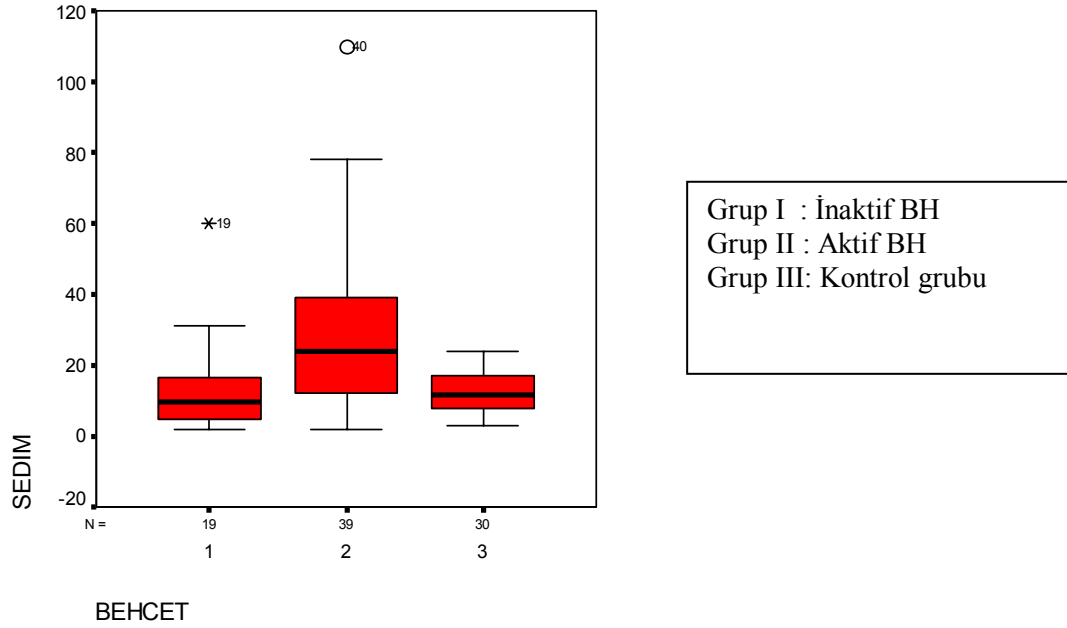
Behçet hastalığı olanlar ve kontrol grubu arasında beyaz küre sayısı açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (G1- G2 için $p>0,05$; G1-G3 için $p>0,05$; G2-G3 için $p>0,05$) (Tablo 6).



Grafik 2. Gruplara göre CRP değerleri

Behçet hastalığı olanlar ve kontrol grubu CRP yönünden değerlendirildiğinde Grup 1-2 ve 1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile $p>0,05$; $p>0,05$). Grup 2'de grup 3'e göre CRP değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Grafik 2).

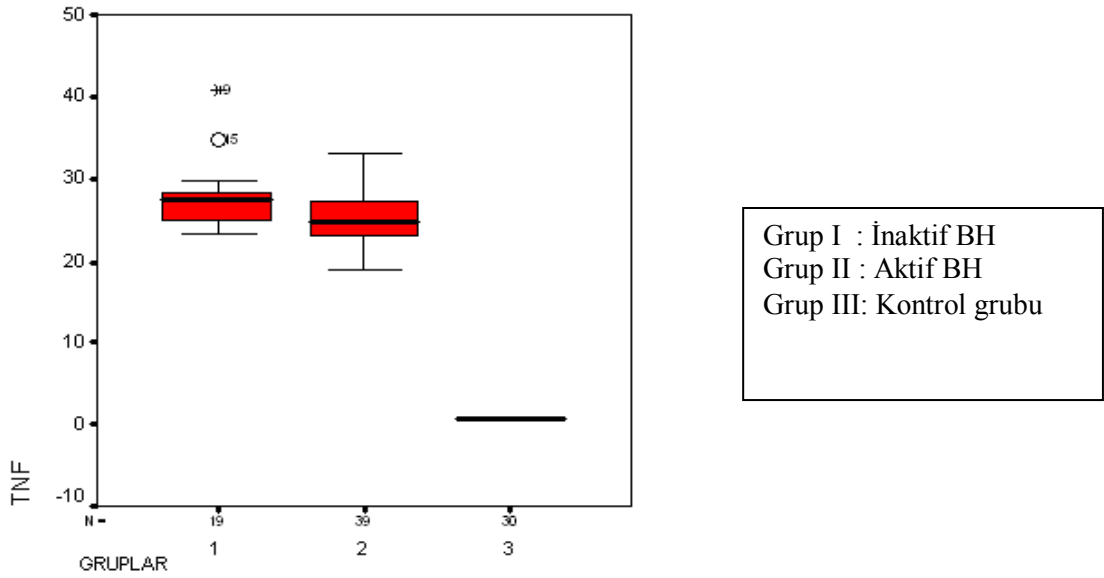
Yine ESR yönünden grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark tesbit edilmezken ($p>0,05$) aktif Behçet hastalığı olanlarda, hem inaktif Behçet hastalığı olanlara göre hem de kontrol grubuna göre değerler yüksekti (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,001$) (Grafik 3).



Grafik 3. ESR değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırması

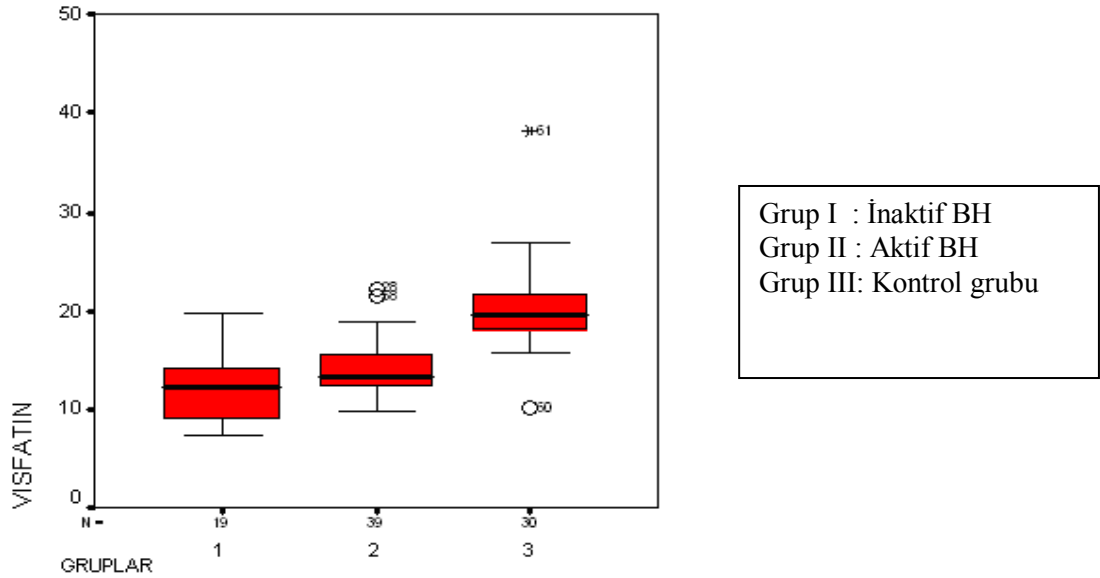
Serum TNF α ve Visfatin düzeylerinin karşılaştırılması:

TNF- α düzeyleri aktif Behçet hastalarında diğer gruplara göre ve inaktif Behçet hastalarında da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tesbit edildi (G1-2 $p<0,01$; G1-3 $p<0,001$; G2-3 $p<0,001$) (Tablo 6;Grafik 4).



Grafik 4. Gruplara göre TNF α değerleri

Visfatin düzeyleri açısından gruplar kıyaslandığında Grup 3'te değerler Grup1 ve 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek iken grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p > 0,05$) (Tablo 6;Grafik 5).



Grafik 5. Gruplara göre visfatin değerleri.

Visfatin ve TNF- α arasında yapılan pearson korelasyon analizinde anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($p < 0.05$; $r = -0,624$).

5-TARTIŞMA

Behçet Hastalığı mukokutanöz, göz, eklem, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumları ile seyreden bunun yanında diğer tüm sistemleri tutabilen kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalığın patogeneğinde nötrofil hiperfonksiyonu, vaskülit ve otoimmün cevap olmak üzere üç major patofizyolojik değişiklik rol oynar. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak viral, bakteriyel, genetik, çevresel, psikolojik, toksik ve immün faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Etiyolojik açıdan üzerinde en çok durulan hipotez; genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olup, enfektif (viral, bakteriyel vs.) ajanlar gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen bir vaskülit olduğu yönündedir (4). BH'nda immünglobülinler, immün kompleksler, kompleman ve akut faz proteinlerinin arttığını gösteren çalışmalardan sonra bu hastalık otoimmün hastalıklar arasında sayılmaktadır. Sitokinler çeşitli immün mekanizmalarda predominant olarak bilinirler. Bu proteinler immün-inflamatuvar reaksiyonlarda önemli medyatörler olan çeşitli hücre tiplerinden sentezlenirler. Proinflamatuvar sitokin ve medyatörler BH'nın seyrinde etkili olabilirler (5). BH'nın etiopatogeneğini aydınlatmak için serum sitokin seviyeleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar; IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- γ , TNF- α ve leptindir (1,5,6,7,8,). Bunlardan leptin, TNF- α , IL-6 yağ dokusundan da sentezlenmektedir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında serum leptin seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(70). Ayrıca hastalık aktivitesi ile de ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Leptinin, Behçet hastalığındaki endotelial disfonksiyon nedeniyle oluşan inflamasyona yanıt olarak üretilebileceği belirtilmiştir (70). Ayrıca aynı çalışmada Behçet

hastalığındaki hasarlı endotelin non spesifik tamir mekanizmasında da rol alabileceği belirtilmiştir. Dolaşımdaki leptin miktarının, immün sistemin aktivasyonunun şiddeti ile ilişkili olabileceği ve Behçet hastalığının şiddetini belirlemek için bir belirteç görevi görebileceği söylenmiştir (60). Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α Behçet hastalarında çalışılmış ve aktif Behçet hastalarında serum TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (1,5,113). Bizim çalışmamızda da serum TNF- α seviyeleri daha önceki çalışmalarda tespit edilen değerlerle uyumlu olarak kontrol grubuna göre aktif ve inaktif Behçet hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına oranla serum TNF- α düzeyi daha yüksek bulundu. Behçet hastalığına genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörler immün sistemi uyarırlar. Sonuçta çeşitli antijenlere karşı aşırı duyarlılık gösteren T hücreleri de aktive olarak Th1 yönünde immün yanıt geliştirirler. TNF- α da T lökositler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak stimülatör etki yapar ve inflamasyonda önemli bir medyatör olarak görev alır (1,5). Proinflamatuvar sitokinlerden olan ve yağ dokusundan da sentezlenen IL-6 da Behçet hastalarında çalışılmış ve aktif hastalarda serum konsantrasyonları yüksek tesbit edilmiştir (1,5,6,7,113). Bazı otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda anormal IL-6 üretilmektedir. IL-6'nın aşırı üretimi anormal B hücre farklılaşması ve otoantikor üretimine sebep olabilmektedir. Behçet hastalığında bu parametrelerin artışı muhtemelen dolaşımdaki monositlerin aktivasyonu ile proinflamatuvar medyatörlerin sekresyonuyla ilişkilidir (5).

Beyaz küre yüksekliği yönünden çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. BK yüksekliği BH'nda özgün olmayan bir bulgudur. CRP birçok hastalıkta yükselen ve hastalığın aktivitesiyle ilişkili olan bir akut faz proteindir. CRP düzeyleri aktif Behçet hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak

yüksek tespit edildi. Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalarla benzerdir. İnflamasyon göstergelerinden biri olan ESR düzeyleri de aktif Behçet hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu da daha önce yapılmış çalışmalarla benzerdir. Örn. Müftüoğlu ve ark. CRP ve ESR yüksekliğinin Behçet Hastalığı, artritler, eritema nodozum ve tromboflebitler gibi birçok durumda aktivite göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak Katsantonis ve ark. IL-8'in Behçet hastalığında aktivasyonu CRP ve ESR'den daha iyi gösterdiğini kanıtlamışlardır (114).

Son zamanlarda yağ dokusundan sentezlenen visfatin adında yeni bir protein tanımlanmıştır. Visfatin insülin reseptörü üzerinden insülin benzeri etkisiyle kan glukozunu düşürür. Visfatin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sellüler ekspresyonunu indükler (11). Genellikle nötrofil apoptozisini inhibe ederek inflamasyonun devamlılığında anahtar rol oynadığı, visfatinin proinflamatuvar özellikler taşıdığı belirtilmiştir (11). Bir çalışmada visfatinin doz bağımlı olarak insan monositlerinde IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-10 ve TNF- α gibi pro ve antiinflamatuvar sitokinleri arttırdığı gösterilmiştir(12). Visfatin özellikle CD14 monositleri indükler. Bunun yanında CD40, CD54 ve CD80 gibi kostimulatör molekülleri de arttırır. Makrofajların mannoz aracılı fagositoz yeteneklerini arttırarak inflamasyona katkıda bulunur (12). Yine bir çalışmada visfatinin obezitede düşük dereceli bir inflamasyonun göstergesi olduğu ifade edilmiştir (13). Visfatinin endotel hücrelerinde ICAM1 ve ICAM2 seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (14). Sepsis, akut akciğer zedelenmesi, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, miyokard enfarktüsü gibi inflamatuvar hastalıklar sırasında visfatinin serum düzeylerinde artma gözlenmiştir (11).

Yapılan çalışmaların çoğunda visfatinin genellikle diyabet, obezite gibi durumlarda özellikle de insülin rezistansı ile ilişkisinin araştırıldığını ve insülin rezistansı ve visseral yağ dokusu miktarı ile paralel olarak serum düzeyinin arttığı belirtilmiştir (100,101).

Jaswinder ve arkadaşları Tip 2 DM hastalarında obezite ile bağlantılı olarak visfatin seviyelerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (105). Tip 1 Diabetes Mellitus'lu hastalarda yapılan çalışmada hiperglisemi nedeniyle veya hiperglisemiye fizyolojik insülin cevabının bozulmasından dolayı visfatin seviyesinin yükselmiş olabileceğine dair görüşler belirtilmiştir (110). Tip 1 Diabetes Mellitus'da 2-4 haftalık egzersiz sonrası visfatin seviyelerinin azaldığı görülmektedir (110). İnsülin direnci dolayısı ile diyabette serum visfatin seviyeleri yüksek beklenirken egzersiz ile insülin direncinin azalmasına bağlı olarak serum visfatin düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir (101).

Gestasyonel Diabetes Mellitus'da ise visfatin seviyeleri ile ilgili farklı sonuçlar vardır (109,111). Ancak bu değişik sonuçların sebebi olarak hamileliğin farklı periyotlarında çalışmanın yapılması, visfatin seviyelerinin farklı zamanlarda alınması, Gestasyonel Diabetes Mellitus kriterlerinin farklı alınmış olabileceği öne sürülmüştür (109).

Visfatin kronik inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artritte çalışılmıştır. Otero ve ark. yaptıkları çalışmada romatoid artritli hastalarda serum visfatin, adiponektin, leptin seviyelerinin kontrollere göre yüksek olduğunu, buna karşın resistin seviyesinin değişmediğini belirtmişlerdir (108). Yine aynı çalışmada bu hastalıkta CRP ile visfatin, adiponektin, leptin seviyelerinin ilişkili olduğunu saptarken, CRP ve resistin parametreleri arasında ise ilişki olmadığını belirtmişlerdir (108). Matsui ve arkadaşları ise visfatin gen ekspresyonunun sinovial doku, periferik kan granülositleri ve periferik kan mononükleer hücrelerinde yüksek olduğunu göstermişlerdir (112). Brentano ve arkadaşları ise romatoid artritte visfatinin proinflamatuvar bir sitokin olduğunu ve potansiyel bir terapatik hedef olabileceğini belirtmişlerdir (115).

Değişik çalışmalar visfatinle ilgili farklı bilgiler ortaya çıkarmıştır. Visfatin başlangıçta in vitro IL-7 ve SCF ile sinerji

halinde Pre-B hücre koloni oluşumunu destekleyen sitokine benzer bir molekül olarak tarif edilmiştir (11). PBEF'nin sitokine benzer bir molekül olduğu hipotezi ile tutarlı olarak, lenfositlerde PBEF ekspresyonu lektinle indüklenir ve sikloheksimid ile aşırı indüklenir ve PBEF proteini aktive lenfositlerin kültür ortamında bulunabilir (11). TNF süper ailesi üyesi TALL-1'in B lenfositlerinde ve B hücre lenfoma hücrelerinde etkisi visfatin ekspresyonunu indükler ve pre-B hücrelerinin kendileri de IFN- γ ile stimüle olduktan sonra PBEF eksprese ederler (11).

Daha sonraki çalışmalar PBEF'nin doğal bağışıklığa katkıda bulunan hücrelerde özellikle nötrofiller, monositler, makrofajlarla beraber epitel ve endotel hücrelerinde inflamatuvar uyarılar tarafından geniş bir alanda indüklendiğini göstermiştir. Ognjanovic ve arkadaşları PBEF'nin insan fetal membranlarında proinflamatuvar özelliklerini incelemişlerdir (116). Hamileliğin son dönemlerinde hızla büyüyen uterus sebebiyle oluşan akut distansiyon PBEF artışına neden olur. Stres altına giren insan amniyotik epitel hücrelerinde visfatin eksprese edilmektedir ve preterm membrandaki visfatin ekspresyonu term membrana göre daha yüksektir (116). İnsan amniyotik epitelyum hücrelerinde PBEF ekspresyonu inflamatuvar stimüluslerle lipopolisakkarit gibi eksojen stimüluslarla ve TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi endojen inflamatuvar stimüluslarla indüklendiği in vitro olarak gösterilmiştir (109). IL-6'nın PBEF ekspresyonunun indüklemeye kabiliyeti Nowell ve arkadaşları tarafından daha ileri incelenmiş ve bunlar PBEF'nin insan sinovyal fibroblast hücre dizilerinde IL-6 tarafından STAT-3 bağımlı yolla belirgin bir şekilde upregüle edildiğini bildirmişlerdir (117). Bu bulgu ile tutarlı bir şekilde, IL-6 bölgesi genetik olarak delesyona uğramış fareler oluşturulmuş deneysel artritte PBEF artışı gösterememişlerdir.

Kralish ve arkadaşları ise in vitro yaptıkları çalışmada 3T3-L1 adipositlerde PBEF gen transkripsiyonunu deksametazonun

indüklediğini IL-6, TNF α , büyüme hormonu ve β -adrenerjik ajanların gen transkripsiyonunu baskıladıklarını bildirmişlerdir (99). Bu bulgular McLaren ve arkadaşları tarafından doğrulanmış ve bunlar 3T3-L1 preadipositlerinin adipositlere olgunlaşmasıyla PBEF transkripsiyonunun hormonal stimülasyona yatkınlığının değiştiğini bildirmişlerdir (118).

Yapmış olduğumuz literatür taramasında BH'nda serum visfatin düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Biz bu çalışmada yeni keşfedilmiş bir adipokin olan visfatinin Behçet Hastalığındaki serum düzeyini ve hastalık aktivitesiyle visfatin arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık. Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum visfatin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğunu saptadık. Ayrıca serum visfatin seviyelerinin aktif BH olanlarda inaktif BH olanlara göre anlamlı olmasa da daha düşük olduğunu tespit ettik.

Daha önce yapılan çalışmalarda proinflamatuvar adipositokinler olan IL-6 ve TNF- α 'nın Behçet hastalığında serum düzeylerinin yüksek olduğu ve inflamasyonda rolleri bulunduğunu hatta aktif BH'nın bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda TNF- α düzeyleri literatürle uyumlu olarak kontrol grubuna oranla aktif Behçet hastalarında daha yüksek olmak üzere aktif ve inaktif tüm Behçet hastalarında yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalarda visfatinin proinflamatuvar bir sitokin olabileceği belirtilmiştir (12). İnflamatuvar hastalıklarda (sepsis, akut akciğer zedelenmesi, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit gibi) serum visfatin düzeyleri yüksek bulunmasına rağmen çalışmamızda kronik inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığında serum visfatin düzeyleri düşük bulundu. Bu durum Kralisch ve ark.'nın in vitro yaptıkları çalışmada belirttikleri gibi TNF- α ve IL-6'nın yağ dokusunda visfatin gen ekspresyonunu baskılaması sonucu olabilen serum visfatin düzeylerinin azalmasına başka faktörler de etkili olabilir. Behçet hastaları kolşisin, azotiopürin, metotreksat,

interferon gibi ilaçlar kullanmaktadırlar. Çalışmamızda serum visfatin düzeylerinin düşük çıkması Behçet hastalığından kaynaklanmayıp hastaların kullandığı ilaçlardan da kaynaklanabilir. Bunun için yeni Behçet Hastalığı tanısı konmuş, henüz ilaç tedavisi almayan hastalarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Behçet hastalarında visfatin ile birlikte IL-6'nın çalışılmaması bizim araştırmamızı sınırlayan sebeplerdendir. Visfatinin Behçet hastalığının patogenezi ve hastalığın aktivitesi ile ilişkisini daha iyi göstermek için, yağ dokusundan salgılanan diğer adipokinlerle özellikle de visfatinle arasında negatif korelasyon bulunan IL-6 ile in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, aktif Behçet hastalığı olanlar, inaktif Behçet hastalığı olanlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında, BK düzeyleri arasında bir fark saptanmadı (G1- G2 için $p>0,05$; G1-G3 için $p>0,05$; G2-G3 için $p>0,05$). CRP ve ESR aktif hastalığı olanlarda inaktif ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,05$; $p<0,05$). TNF- α seviyeleri Behçet hastalığı olanlarda kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek iken aktif hastalarda çok daha belirgin yüksek bulundu (G1-2 $p<0,05$; G1-3 $p<0,05$; G2-3 $p<0,05$). Bu sonuçlar genel olarak daha önceki literatür bilgileri ile uyuşmaktadır.

Literatürde Behçet hastalığında serum visfatin düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Serum visfatin seviyeleri Behçet hastalığı olanlarda düşük ve özellikle aktif hastalarda çok daha düşük olarak tespit edildi (G1-2 $p<0,05$; G1-3 $p<0,05$; G2-3 $p<0,05$). Visfatinin düşük çıkması proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α ve IL-6'nın visfatinin gen ekspresyonunu baskılamasından veya hastaların kullandıkları ilaçlardan kaynaklanabilir.

Serum visfatin düzeyinin Behçet hastalığında azalmasını açıklamak için yağ dokusundan salınan diğer adipokinlerle birlikte çalışmalar yapılmalıdır.

7-KAYNAKLAR

1.Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı.Türkiye Klinikleri Dergisi Behçet Hastalığı özel sayısı. 2005.

2.Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:38-42.

3.Banfioli AA, Orefice F. Behcet's Disease. Semin Ophthalmol. 2005;20(3):199-206.

4.Alpsoy E, Akman A. Behçet hastalığı: etyopatogeneizde yeni kavramlar. Türkiye Klinikleri Dergisi. 2007;3:8-14.

5.Akdeniz N, Esrefoglu M, Keleş MS, Karakuzu A, Atasoy M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behcet's disease. Ann Acad Med Singapore. 2004;33:596-599.

6.Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. Scand J Rheumatol. 2002;31:205-210.

7.Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:318-320.

8.Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. *J Dermatol*. 2003;30:602-607.

9.Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin *Science*. 2005;307:426-30.

10.Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol*. 2005;185:1-8.

11.Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol*. 2008;83:804-816.

12.Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178:1748-1758.

13.Samara A, Pfister M, Marie B, Visvikis-Siest S. Visfatin, low-grade inflammation and BMI. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;29.

14.Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. Biochim Biophys Acta. 2008;16

15.Özbalkan Z, Apraş BŞ. Behçet hastalığı.Hacettepe Tıp Dergisi. 2006;37:14-20

16.Alpsoy E. Behçet Hastalığında Tedavi. Türk Dermatoloji Dergisi. 2007;1:1.

17.Ke YY, Hwang KP, Lee IH, Chai CY. Behçet disease in children. Acta Pediatr Tiwan. 2003;44:292-296.

18.Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. Journal Rheumatology. 2002;12:134-136.

19.Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri. 2005;1:25.

20.Gabay C. Behçet's syndrome. Rev Med Suisse. 2008;19:728-733.

21.Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne*. 1999;150:488-98.

22.Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:71-92.

23.Inaloz HS, Evereklioglu C, Unal B, Kirtak N, Eralp A, Inaloz SS. The significance of immunohistochemistry in the skin pathergy reaction of patients with Behçet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:56-61.

24.Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, et al. Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behçet disease. *Histopathology*. 2000;36:362-371.

25.Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci*. 2008;267:41-47.

26.Hatachi S, Nakazawa T, Morinobu A, Kasagi S, Kogata Y, Kageyama G, et al. A pediatric patient with neuro-Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16:321-323.

27.Srivastava N, Chand S, Bansal M, Srivastava K, Singh S. Familial Behcet's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:260-261.

28.Fietta P. Behçet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:96-105.

29.Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Ollier WE, Silman AJ. Linkage mapping of a novel susceptibility locus for Behçet's disease to chromosome 6p22-23. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2693-2696.

30.Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V.Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:18-22.

31.Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:622-625.

32.Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis CC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. *Eye.* 2008;13.

33.Kobayashi T, Eefsen RL, Kobayashi-Sørensen C.Behçet's syndrome (a complex of mucocutaneous and ocular symptoms. *Ugeskr Laeger.* 2008;170:1440-1445.

34.Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gül A, Ohno S, Mizuki N. Association of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Gene A and HLA-B Alleles with Behçet's Disease in Turkey. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51:431-436.

- 35.Chang HK, Jang WC, Park SB, Nam YH, Lee SS, Park YW et al. The novel -G646A polymorphism of the TNFalpha promoter is associated with the HLA-B51 allele in Korean patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:216-221.
- 36.Ahn JK, Park YG.Human leukocyte antigen B27 and B51 double-positive Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1375-1380.
- 37.Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192:149-155.
- 38.Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:56-58.
- 39.Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:35-37.
- 40.Ayaşlıoğlu E, Düzgün N, Erkek E, Inal A. Evidence of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with Behçet's disease. *J Scand Infect Dis.* 2004;36:428-430.
- 41.Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:186-190.

42. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F. Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades- Behcet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against Streptococcus Sanguinis antigen. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1534-1540.

43. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:27-33.

44. Onen F, Tuncer D, Akar S, Birlik M, Akkoc N. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2003;23:289-293.

45. Zheng WJ, Zhao Y, Tang FL, Dong Y. A study of antiendothelial cell antibodies in Behcet's disease *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2005;44:910-913.

46. Zeng XJ, Zhu WG, Deng XX, Tang FL, Dong Y. Anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis: detection and correlation with disease activity. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004;84:1629-1632.

47. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:472-475.

48. İlhan F, Demir T, Turkcuoglu P, Turgut B, Demir N, Godekmerdan A. Th 1 polarization of the immune response in uveitis in Behcet's disease. *Can J ophthalmol* 2008;43:105-108.

49. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Ciftci O, Erdogan D, Dursun R, et al. Cardiovascular prognostic value of vascular involvement in Behcet's disease. *Int J Cardiol.* 2008;125:428-430.

50. Buldanlioglu S, Turkmen S, Ayabakan HB, Yenice N, Vardar M, Dogan S, et al. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 2005;153:526-530.

51. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol.* 2004;31:983-988.

52. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R, Yilmaz N. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36:449-454.

53. Caliskan M, Yilmaz S, Yildirim E, Gullu H, Erdogan D, Kaynar G, et al. Endothelial functions are more severely impaired during active disease period in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1074-1078.

54. Sari RA, Kiziltunç A, Taysi S, Akdemir S, Gündoğdu M. Levels of soluble E-selectin in patients with active Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2005;24:55-59.

55. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:177-183.

56. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J.* 2007;48:573-585.

57. Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003;23:261-8.

58. Pandrea A, Rudinskaya A, Klein B, Krebs T. What does it take to diagnose Behçet disease? *J Clin Rheumatol.* 2007;13:31-34.

59. Ait Badi MA, Zyani M, Kaddouri S, Niamane R, Hda A, Algayres JP. Skeletal manifestations in Behçet's disease. A report of 79 cases: *Rev Med Interne.* 2008;29:277-282.

60. Jayachandran NV, Rajasekhar L, Chandrasekhara PK, Kanchinadham S, Narsimulu G. Multiple peripheral arterial and aortic aneurysms in Behcet's syndrome: a case report. *Clin Rheumatol*. 2008;27:265-267.

61. Takahashi H, Ohara M, Imai K. Collagen diseases with gastrointestinal manifestations. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2004;27:145-155.

62. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:317-337.

63. Werlen D, Guelpa G, Robert D. Behçet's disease and renal amyloidosis. *Praxis*. 1995;84:533-536.

64. Malik GH, Sirwal IA, Pandit KA. Behcet's syndrome associated with minimal change glomerulonephritis and renal vein thrombosis. *Nephron*. 1989;52:87-89.

65. Ertenli I, Kiraz S, Calgüneri M, Celik I, Erman M, Haznedaroglu IC, et al. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:37-41.

- 66.Koca SS, Akbulut H, Dag S, Artas H, Isik A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis and Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213:297-304.
- 67.Moisés J, Torregrosa JV, Ybarra J, Oppenheimer F. Renal transplantation in a C-ANCA(+) patient with Behcet disease and rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2004;61:357-359.
- 68.Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapçioğlu G, et al. Hyperhomocysteinaemia in Behçet's disease *Rheumatology.* 2001;40:687-690.
- 69.Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Sepici A, Engin B, Sepici V, Simşek B. Assessment of homocysteine, neopterin and nitric oxide levels in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:73-77.
- 70.Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bülbül M, Otlu B et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J. Dermatol.* 2002;147:331-336.
- 71.Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA. Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26:418-422.

72.Noyan T, Sahin I, Sekeroğlu MR, Dülger H. The serum vitamin C levels in Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2003;44:771-778.

73.Lee YJ, Kang SW, Song JK, Park JJ, Bae YD, Lee EY, et al. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:41-45.

74.Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology.* 2006;45:348-352.

75.Lin P, Liang G. Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:282-286.

76.Shek LP, Lim DL. Thalidomide in Behçet's disease. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:31-35.

77.Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioglu-Demiralp E. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2008;27:373-375.

78.Maruotti N, Cantatore FP, Ribatti D. Thalidomide in treatment of connective diseases and vasculities *Reumatismo.* 2006;58:187-190.

79.Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE, Willerding G, Zouboulis CC, Foerster MH. Intraocular surgery under systemic interferon-alpha therapy in ocular Adamantiades-Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:1617-1621.

80.Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obezite ve inflamasyon. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:636-641.

81.Ergun A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üni. Tıp. Fak. Mecmuası.* 2003;56:179-188.

82.Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:827-847.

83.Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi.* 2005;32:211-217.

84.Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911-920.

85.Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *News Physiol Sci.* 2002;17:99-104.

- 86.Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-2556.
- 87.Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:505-528.
- 88.Cariou B, Capitaine N, Le Marcis V, Vega N, Béréziat V, Kergoat M, et al. Increased adipose tissue expression of Grb14 in several models of insulin resistance. *FASEB J.* 2004;18:965-967.
- 89.Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M.The adipose tissue-- a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:191-195.
- 90.Matsuzawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2005;6:7-14.
- 91.Vikram NK, Misra A, Pandley RM, Dwivedi M, Luthra K. Adiponectin, insulin resistance, and C-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents. *Metabolism.* 2004;53:1336-1341.

92.Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334:374–381.

93.Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:293-300.

94.Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *JCEM.* 2001;86:1930-1935.

95.Lam KS, Xu A, Tan KC, Wong L, Tiu S, et al. Serum adiponectin is reduced in acromegaly and normalized after correction of growth hormone excess. *JCEM.* 2004;89:5448-5453.

96.Haque WA; Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *JCEM.* 2002;87:2395-2398.

97.Orio F, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *JCEM.* 2003;88:2619-2623.

98.Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M et al. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:339-344.

99.Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *JCEM.* 2004;89:3790-3794.

100.Marcinkowska M, Lewandowski KC, Lewiński A, Bieńkiewicz M, Basińska-Lewandowska M, Salata I, et al. Visfatin levels do not change after the oral glucose tolerance test and after a dexamethasone-induced increase in insulin resistance in humans. *Endokrynol Pol.* 2007;58:188-194.

101.Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:24-29.

102.Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22:1824-1829.

103.De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition.* 2008;24:517-521.

104. Burtis C.A. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic. Elsevier. 2006:645-744.

105. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? Trends Mol Med. 2005;11:344-347.

106. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. Circulation. 2007;115:972-980.

107. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. Int J Obes (Lond). 2008;32:268-274.

108. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;65:1198-1201.

109. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. J Soc Gynecol Investig. 2006;13:364-367.

110.Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Müller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4702-4704.

111.Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond).* 2006;110:605-609.

112.Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, Suzuki T, Iwanami K, Kohno M, et al. Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:571-572.

113.Bardak Y, Aridoğan BC. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behçet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12:53-58.

114.Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology.* 2000;201:37-39.

115. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2829-2839.

116. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood GD. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol.* 2001;26:107-117.

117. Nowell MA, Richards PJ, Fielding CA, Ognjanovic S, Topley N, Williams AS, et al. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2084-2095.

118. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:490-497.