



**T.C.**  
**SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM LİPOKALİN 2**  
**DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR.NESLİHAN DÖNMEZ**

**KAHRAMANMARAŞ 2012**



**T.C.**  
**SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM LİPOKALİN 2**  
**DÜZEYLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR.NESLİHAN DÖNMEZ**

**DANIŞMAN**

**YRD. DOÇ. DR. PERİHAN ÖZTÜRK**

**KAHRAMANMARAŞ 2012**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emeği geçen, değerli bilgileriyle bizleri aydınlatan, bu çalışmanın her aşamasında sabırla destek olan, yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Perihan Öztürk'e, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Sezai Şaşmaz'a ve Yrd. Doç. Dr. Kemal Özyurt'a, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Prof. Dr. Mehmet Sayarhoğlu ve Doç. Dr. Ergül Belge Kurutaş'a, rotasyon yaptığım bölümlerdeki sayın hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, tezim için yardımını esirgemeyen Velid Ünsal'a, ayrıca çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim süresi boyunca beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm sekreterlerimize teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimim süresince her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emek ve pay sahibi olan değerli anneme, babama ve abime teşekkür ederim. Varlıklarıyla bana mutluluk veren eşimve henüz doğmamış olan oğluma teşekkür ederim.*

*Dr. Neslihan Dönmez*

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Behçet Hastalığı .....	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Etyopatogenez .....	4
2.1.3.1. Genetik ve HLA tiplmesi.....	4
2.1.3.2. İnfeksiyöz Ajanlar .....	5
2.1.3.2.a. Virüsler .....	5
2.1.3.2.b. Bakteriler .....	6
2.1.3.3. Isı Şok Proteinleri.....	6
2.1.3.4. $\alpha\beta$ -Kristalin .....	7
2.1.3.5. Self Antijenler .....	8
2.1.3.6. Endotel Hücre Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Yol .....	
Anormallikleri .....	8
2.1.3.7. Hüresel ve Hümorallmmünite .....	9
2.1.3.7.a. Hüresel İmmünite .....	9
2.1.3.7.b. Hümorallmmünite .....	11
2.1.3.8. Otoantikolarlar .....	11
2.1.3.9. AdenozinDeaminaz .....	13
2.1.3.10. Nötrofil, Monosit, Endotel Hücreleri .....	13
2.1.3.11. Kompleman Sistemi .....	14
2.1.3.12. Oksidatif stres, Antioksidatif Savunma ve Eser elementler .....	14
2.1.4. Klinik Özellikler.....	15
2.1.4.1. Oral Ülserler.....	15

2.1.4.2. Genital Ülserler .....	17
2.1.4.3. Deri Belirtileri .....	17
2.1.4.3.1. EritemaNodosum Benzeri Lezyonlar .....	18
2.1.4.3.2. Papülopüstüler Lezyonlar .....	18
2.1.4.3.3. YüzeyselTromboflebit .....	19
2.1.4.3.4. Ekstragenital Ülser .....	20
2.1.4.3.5. Paterji Reaksiyonu.....	20
2.1.4.3.6. Diğer Deri Belirtileri .....	21
2.1.4.4. Göz Tutulumu .....	21
2.1.4.5. Eklem Tutulumu.....	23
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu .....	23
2.1.4.7. Nörolojik Tutulum.....	24
2.1.4.8. Diğer Sistemik Bulgular .....	25
2.1.5. Tanı.....	26
2.2. NötrofilJelatinaz İlişkili Lipokalin .....	27
<b>3. MATERYAL METOD .....</b>	<b>28</b>
3.1. Hasta seçimi .....	29
3.2. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi .....	30
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>

## TABLO LİSTESİ

### TABLO LİSTESİ

#### **Tablo No:Sayfa No:**

<b>Tablo 1.</b> Uluslararası Çalışma Grubu'nun BH Tanı Kriterleri .....	26
<b>Tablo 2.</b> Behçet hastaları ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	31
<b>Tablo 3.</b> Behçet hastaları ve kontrol gruplarından alınan serum örnekleri ve lipokalin 2, CRP, beyaz küre sayısı ve sedimantasyon düzeyleri .....	33

## KISALTMALAR

**ACA:** Anti kardiyolipin antikor

**ADA:** Adenozindeaminaz

**AECA:** Anti endotelyal hücre antikor

**ANCA:** Anti nötrofilksitoplazmik antikor

**APC:** Antijen sunan hücre

**BH:** Behçet hastalığı

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**CD:**Korunumlu alan

**CRP:** C-reaktif protein

**EN:** Eritemanodosum

**GÜ:**Genital ülser

**HLA:** İnsan lökosit antijen

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit

**HSV:**Herpes simplex virüs

**ICAM:** İntersellüler adezyon molekülü

**IFN:** İnterferon

**IL:**İnterlökin

**kDa:** Kilo Dalton

**LCN2:**Lipokalin 2

**MCV:**MeanCorpuscular Volume=Alyuvarların Ortalama Gövde Hacmi

**MHC:**Majorhistokompabilitekompleksi

**NF-  $\kappa$  B:** Aktifleştirilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kapa hafif-zincir-yükseltici

**OÜ:** Oral ülser

**PMNL:**Polimorfnüveli lökosit

**PPL:**Papülopüstüler lezyon

**RAS:**Rekürrenaftözstomatit

**RDW:**RedcellDistrubitionWidth=Alyuvar Dağılım Genişliği

**SPSS:**Sosyal bilimler için istatistik programı

**TNF:** Tümör nekroz faktör



## ÖZET

### BEHÇET HASTALARINDA SERUM LİPOKALİN 2 DÜZEYLERİ

**Amaç:** Behçet hastalığı (BH) inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. İnflamatuvar hastalıklarda serum değeri yükselen lipokalin 2'nin (LCN2) Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerin serumlarında düzeyleri ölçülerek hastalıkla ilişkili olup olmadığını saptamayı amaçladık.

**Materyal metod:** Çalışmaya Ocak 2011 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Romatoloji polikliniklerine başvuran 31 Behçet hastası ile 30 sağlıklı birey alındı. BH tanısı Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterleri ile konuldu (Tablo 1). Çalışma sırasında son 4 hafta içerisinde Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterlerine göre hastalığın en az bir kriterini tanımlayan hastalar çalışmaya alındı. Otuz bir Behçet hastasının ve otuz sağlıklı kontrolün serum örneklerinde LCN2 düzeyleri çalışıldı. Ayrıca göz tutulumu olan Behçet hastaları ile göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının serum LCN2 değerleri karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılması student t test ve mann-whitney u test ile yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu serum LCN2 düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda LCN2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptandı. Göz tutulumu geçirmiş olan Behçet hastaları ile göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının serum LCN2 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Behçet hastalarında kontrol grubuna göre serum LCN2 değerleri anlamlı düşük saptandı. Çalışmamız sonucunda LCN2'nin BH'ndeki düşüklüğü hastalığın patogenezinde rol alabilir fakat bu markırın işlevinin daha güvenilir bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş ve detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, lipokalin 2, oküler Behçet hastalığı.

## ABSTRACT

### LIPOCALIN 2 LEVELS IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

**Objectives:** Behçet's disease (BD) is an inflammatory, systemic disease. Increased blood levels of lipocalin-2 (LCN2) have been reported in many inflammatory diseases. LCN2 may act in immunopathogenesis of BD. In current study, we aimed to investigate blood levels of LCN2 in (BD).

**Material and Method:** Thirty one patients with Behçet disease and 30 healthy people referred to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Department of Dermatology and Rheumatology from January 2011 to June 2012 were included in the study. The diagnosis of BD was made according to International Study Group (ISG) criteria for BD. Patients defined at least one of the symptoms of diagnosis criteria of ISG for BD in the last 4 weeks. LCN2 levels of patients and healthy controls were measured in serum samples. In addition, serum LCN2 values of patients with ocular involvement and without ocular involvement were compared. Comparisons of serum LCN2 values of patient and control groups were performed statistically by Student's t-test and Mann-Whitney U test.

**Results:** Serum LCN2 levels of patients with Behçet's disease were significantly lower than healthy control group ( $p < 0,05$ ). No statistically significant differences were found comparing serum LCN2 levels of BD patients with ocular involvement and without ocular involvement ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** Decreased serum LCN2 concentrations in BD may play role in the pathogenesis of Behçet's disease. However, further studies are needed to explore the function of this marker.

**Keywords:** Behçet's disease, lipocalin 2, ocular BD.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan, kronik relaps ve remisyonlar ile seyreden, inflamatuvar bir multisistem hastalığıdır. BH'nın etyopatogenezi günümüzde tam olarak açıklanamamış olsa da hastalığın belli genetik yapıya sahip bireylerde bazı çevresel faktörlerle tetiklendiğine inanılmaktadır. Genetik yatkınlık, enfeksiyöz ajanlar ve immün mekanizmalar etyopatogenezin temelinde yer almaktadır. Bununla beraber çeşitli hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin BH'nda saptanan artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Etiyolojide suçlanan diğer bir faktör endotel disfonksiyonu ve beraberinde gelişen vaskülit olup, BH'nın tüm damar sistemini tutabildiği bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir (1, 2). Literatürde BH etyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan bazı çalışmalarda akut faz proteinlerinden sedimentasyon hızında, C-reaktif protein (CRP) düzeyinde, neopterin, anti-streptolizin-O, romatoid faktör, amiloid-A9,  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\beta$ 2-mikroglobulin, myeloperoksidaz ile malondialdehit gibi diğer oksidasyon proteini ürünleri ve  $\beta$ 2-makroglobulin düzeylerinde artış tanımlanmıştır (3).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin / lipokalin 2 (LCN2) pek çok insan dokusundan düşük konsantrasyonlarda salgılanmaktadır. İnsanda orijinal olarak 25 kilo Dalton (kDa) protein olup nötrofillere, jelatinaza kovalan olarak bağlanmaktadır. Hasarlı epitelden salınımı artmaktadır (4). Birçok hastalıkta önemli bir rol oynayan inflamatuvar sitümlasyon ve strese karşı karışık bir fizyolojik reaksiyon olan akut-faz tepkisi süresince yükselen bir proteindir. Öngörülen doku zararını önleyen antiinflamatuvar fonksiyonuna sahip olduğu düşünülmektedir (5). Liposakkaritler ve İnterlökin-1 $\beta$  ( IL-1 $\beta$ ) gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler, LCN2'nin ekspresyonunu ve sekresyonunu indüklemektedir. Proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan aktifleştirilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kapa hafif-zincir-yükseltici (NF- $\kappa$ B), LCN2 geninin promotör bölgesine bağlanıp, lipokalin ekspresyonunu aktive etmektedir. Lökositler ve epitelyum hücrelerinin, inflamasyona yanıt olarak LCN2 salgıladığı, LCN2'nin, nötrofil

kemoreaktanlarının sekestrasyonuna neden olduğu, böylece nötrofil bağımlı inflamatuvar yanıtı azalttığı varsayılmaktadır (6, 7).

Bu bilgiler ışığında inflamatuvar bir hastalık olan BH immünpatogenezinde yeri olabileceği, aktivite tayininde bir belirteç olarak kullanılabilceği düşünülerek, daha önceden Behçet hastalarında araştırılmamış olan lipokalinin, bu hastaların serumlarında düzeyleri ölçülerek hastalıkla ilişkili olup olmadığı incelenecektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BEHÇET HASTALIğI**

#### **2.1.1. TARİHÇE**

Behçet hastalığı etyolojisi bilinmeyen, tekrarlayan aftöz ülser, genital ülser, deri lezyonları, oküler lezyonlar ve vasküler, gastrointestinal, nörolojik tutulum gibi diğer bulgular ile karakterize sistemik bir inflamatuvar vaskülitir. İlk kez 1937 yılında Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülser ve tekrarlayan üveitten oluşan üçlü semptom kompleksi şeklinde tanımlanmıştır (8). Tarihe düşülen notlarda BH ile açıklanabilen olgular Hippocrates zamanında başlamış olup 18. yüzyıldan itibaren 300 yıldır devam etmiştir. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan semptomlara benzer semptomları taşıyan olgular 1980’de Blüthe, 1920 ve 1925 yılları arasında Gilbert, 1930 yılında Adamantiades tarafından da bildirilmiştir (9). 1947 yılında Cenevre’de uluslararası dermatoloji kongresinde yapılan üçlü semptom kompleksi “Morbus Behçet” BH olarak kabul edilmiştir. Dr. Hulusi Behçet’in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde (Post-Behçet); diğer araştırmacıların da katkıları ile Uluslararası Behçet hastalığı grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (10).

## 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı İpek Yolu olarak bilinen, Akdeniz'den Uzakdoğu'ya kadar uzanan coğrafyada ağırlıklı olarak görülen, HLA-B51 ile ilişkili genç yetişkinlerin inflamatuvar hastalığıdır (11). Ülkemizde sık görülen BH ile ilgili çok fazla epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır (12). Ülkemizde ilk alan çalışması Demirhindi ile Yazıcı ve ark.'larının İstanbul çevresindeki 9 bölgede 4940 kişide yapılmıştır. Bu araştırma sonucunda BH prevalansının 10,000'de 8-37 olduğu gösterilmiştir (13). İran'da ise hastalığın sıklığı 100.000'de 80 olarak bildirilmiştir. Türkiye'den sonra dünyada BH prevalansının en sık görüldüğü ülke İran'dır (14). Irak'da 1,7/10000, S. Arabistan'da 2/10000, Çin'de 1,4/10000, ve Japonya'da ise 2,2/10000 oranında bildirilmektedir (15, 16).

Hastalığın tanısı ağırlıklı olarak 3. dekatta koyulmaktadır (17). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ile ilgili çeşitli çalışmalar ortalama 28 yaş civarında genç erişkinlerde görüldüğünü göstermektedir. Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3 yıl, Almanya'da 26 yıl, Japonya'da 35,7 yıl olarak bildirilmektedir (12). BH'nın ileri yaşlarda ortaya çıkması nadir görülmektedir (18). Sarıcaoğlu ve ark. 439 Behçet hastasında 50 yaş üstü Behçet hastalarının özelliklerini incelemişler ve ileri yaş grubundaki 9 Behçet olgusundaki klinik bulguların sık görülen yaş grubu ile benzer özellikler taşıdığını göstermişlerdir (19). Çocuklarda erişkinlere göre daha ender görülmektedir. Çocukluk çağı BH'sında klinik çok değişken olabilmekle birlikte, çoğunlukla monosemptomatik gider, ikinci bir bulgunun eklenmesi bazen yılları alabilir. Çoğu çocuk olguda yetişkin hastalara benzer şekilde önce ortaya çıkan bulgu oral ülserasyonlardır (20).

Behçet hastalığı prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekte ve klinik seyri daha ağır seyretmektedir. Erkeklerde kardiyovasküler tutulum, nörolojik tutulum, göz tutulumu ve görme kaybı riski daha yüksek olup, sadece genital aft ve eritema nodosum

kadınlarda daha sık görülmektedir. Ayrıca erken başlangıç yaşı da klinik seyrin kötü olacağını göstermektedir (21, 22).

### **2.1.3. ETYOPATOGENEZ**

Behçet hastalığı etyolojisi ve patogenezi kesin olarak bilinmeyen bir vaskülitir (23). Hastalığın aralıklarla seyreden yapısı, tedaviye tutarlı bir yanıtının olmayışı altta yatan etyolojiyi tanımlamayı zorlaştırmaktadır. Hastalığın gelişiminde bugün için üstünde en çok durulan hipotez; viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen, genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (24, 25).

#### **2.1.3.1. GENETİK VE HLA TİPLEMESİ**

Behçet hastalığında genetik faktörlerin önemli rolü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü insan lökosit antijen-B51 (HLA-B51) antijenidir (25). BH'na yakalanma riskini HLA B51 antijeninin arttırdığı bildirilmiştir. Bu geni taşımanın BH açısından rölatif riskinin Türkiye'de 13,3, Japonya'da 6 ve İsrail'de 18,2 olduğu gösterilmiştir. Anglo-Sakson ülkelerinde ve kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda HLA-B51 ile ilişkili BH'a rastlanmasına rağmen Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde görüldüğü kadar belirgin olmadığı saptanmıştır (26, 27). HLA B51'in BH'na rastlanan toplumlarda genel prevalansı %10-20 arasındadır, bu oran HLA B51'in tek başına patogenezi açıklayamayacağı ve patogeneзде çevresel faktörlerin ya da başka genlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hastalık şiddeti ile HLA arasında tam bir ilişki kurulamamıştır (28). HLA-B51 antijeni 21 farklı allel (B5101-B5121) tarafından kodlanmakta olup, CD8 sitotoksik supresör T lenfositleri dahilinde sentezlenen endojen antijenlerin sunumuna katılmaktadır. Benzer şekilde HLA-B51antijeninin BH'nın karakteristiği olan nötrofil fonksiyonu ve anormal T lenfosit

homeostazında rolü olduğu ileri sürülmektedir (24). BH'nın patogeneğinde rol oynadığı öngörülen HLA-B51, Major histokompabilite kompleksi sınıf 1A geni ile ilişkili zincir, tümör nekroz faktör (TNF) gibi genler major MHC bölgesinde yer almaktadır. Yalnız bunlardan sadece HLA-B51'in BH patogeneğinde doğrudan etkili olduğu, diğerlerinin ise HLA-B51 ile uyumsuz olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca MHC bölgesi dışında yer alan IL-1, faktör V, ICAM-1 gibi bazı genlerin de BH patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (29). BH'nda HLA-B51 ve HLA-DRw52'nin önemli derecede arttığı, HLA-DR1 ve HLA-DQw1'in önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu yüzden yalnız klas 1 antijenleri değil, klas 2 antijenlerinin de BH ile açık ilişkisi gösterilmiş olup, HLA-DR1 ve DQw1 gibi genlerin hastalığa karşı dirençlilik genleri olabileceği düşünülmüştür. Genel olarak HLA-B51 ile BH şiddeti ve/veya şiddetli göz tutulumu, hastalığın erken başlangıcı, göz tutulumu ve cilt lezyonları oluşumu, paterji pozitifliği, nötrofil kemotaksisi artışı ve hiperfonksiyonu ile ilişkisi olabileceği söylenebilmektedir (27).

### **2.1.3.2. İNFEKSİYÖZ AJANLAR**

#### **2.1.3.2. a. Virüsler**

Viral enfeksiyonların genellikle hastalığı tetikleyen sebep olduğu düşünülmüş olmakla birlikte, etyolojiye yönelik herhangi bir olgu aktarımı bildirilmemiştir. Viral tutulum ile ilgili bazı dolaylı olan kanıtlar tespit edilmiştir (30). Oküler ve artritlik tip BH'nda Herpes simplex virüs (HSV-1) genomu bulunmuş ve bu hastalığın immünopatogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (31). Bugün için HSV'ün BH'ndaki rolü, virüsün direkt etkisinden çok T-hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklanmaktadır. Etyolojide suçlanan diğer ajanlar ise Human Herpes Virus - 6, parvovirus B19 ve hepatit A, B, C ve E virüsleri olarak bildirilmiştir (24, 32).

### **2.1.3.2. b.Bakteriler**

Oral mukozanın florasında bulunan mikroorganizmaların hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği üzerinde uzun yıllardan beri durulmaktadır. Dişlerle ilgili girişimleri veya tonsilliti takiben başta oral ülser olmak üzere hastalığın birçok belirtisinde aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir. Behçet hastalarının %70'nde ilk belirti olarak oral aftların gözlenmesi, dental girişimlerden sonra oral ülselerin artması, benzatin penisilin tedavisinden sonra hastalık belirtilerinde azalma gözlemlenmesi, hastalık etyopatogenezinde dikkatleri oral floraya yöneltmiştir. Behçet hastalarında dental ve periodontal parametreler bozulmuş olup bu daha kötü prognoz ile ilişkilidir (25, 33). İnfeksiyöz etyolojide, çeşitli streptokok suşları son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır. *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius* gibi bazı streptokok suşları ile BH arasında ilişki kurulmuştur. Streptokok antijenleri ile Behçet hastalarında yapılan hipersensitivite testlerinde, hastalığın bazı klinik belirtilerin ortaya çıkması bu konudaki en güçlü kanıtlardandır. Ayrıca, *S. sangius* ve *S. pyogenes*'e karşı oluşan antikorlar Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre belirgin derecede daha sık bulunmuştur (25, 34).

### **2.1.3.3. ISI ŞOK PROTEİNLERİ**

Stres proteinleri olarak da isimlendirilen ısı şok proteinleri (İŞP) tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan, infeksiyon, travma, ısı gibi bazı çevresel faktörler tarafından indüklenebilen stresle ilişkili immünreaktif proteinlerdir (35). İŞP streptokok ve mikobakteriler gibi BH'nın patogenezinde suçlanan mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakteriyel kaynaklı İŞP 65'in insandaki karşılığı İŞP 60'dır. Behçet hastalarında İŞP 60'ın eritema nodosum (EN) ve mukokutanöz ülseler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (36). Behçet hastalarının  $\gamma\delta$  ve CD4 pozitif T hücrelerinde İŞP ile oligoklonal çoğalma izlenmiştir. 65 kDa mikobakteriyel İŞP ve 60 kDa insan İŞP'e karşı oluşan hücrel immün cevapta, kontrole



oranla Behçet hastalarında belirgin artış izlenmiştir (37). BH'da oral aft evrensel bir belirtidir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının oral aft mukoza homojenatlarında bulunan İŞP ile oral streptokokkal İŞP çapraz reaksiyonu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular, infeksiyon sırasında oluşan İŞP'ne karşı oluşan immün yanıtın, self-İŞP ile çapraz reaksiyona girerek hastalığın kronik tekrarlayıcı yapısını açıklıyor olabileceği bildirilmiştir (38, 39).

Behçet hastalığında İŞP'lerin rol oynadığını düşündüren başka bir bulgu ise İŞP'lerin başlıca deri, akciğer ve bağırsakta yerleşik olarak bulunan  $\gamma\delta$ +T lenfositlerde proliferasyona neden olmalarıdır. Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki  $\gamma\delta$ +T lenfositlerin oranı %10 civarında iken Behçet hastalarında ise bu oran artmıştır.  $\gamma\delta$ +T lenfositlerin yalnızca dolaşımda değil aynı zamanda aktif hastalarda oral aftlarda, bronkoalveolar lavajda ve serebrospinal sıvıda da arttığı bulunmuştur.  $\gamma\delta$ +T lenfositler, mikrobiyal antijen, nonpeptid antijen, İŞP peptidlerini içeren çok çeşitli antijenlere yanıt olarak Th1-Th2 cevaplarının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. S. Sangius  $\gamma\delta$ +T lenfositleri stimüle etmekte ve IL-2 ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) oluşumuna neden olmaktadır. Peptid spesifik  $\gamma\delta$ +T lenfositlerinin BH'deki rolleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır, fakat IL-8 ve TNF- $\alpha$  salgılanmasında artışa yol açtıkları, bu sitokinler aracılığı ile nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olup akut inflamatuvar doku hasarına neden oldukları ileri sürülmektedir (24, 40).

#### **2.1.3.4. $\alpha\beta$ -KRİSTALİN**

$\alpha\beta$ -kristalin stres ile ilişkili olan, İŞP'ne benzer immundominant bir antijendir. Anektodal olarak  $\alpha\beta$ -kristalin serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) IgG yanıtının nörobeçet hastalarında vasküler tutulum olan hastalar yerine parankimal tutulumu olan hastalarda arttığı gösterilmiştir (24).

### **2.1.3.5. SELF ANTİJENLER**

Üveitin patogeneğinde retina otoantijenlerine immün yanıt önemli bir rol oynar. Retinal S antijeni başlıca retinada bulunan, olasılıkla immünolojik olarak korunmuş bir proteindir ve sadece üveite bağlı doku hasarından sonra bu proteine karşı immün yanıtın ortaya çıktığı gösterilmiştir. Üveit ile ilişkili HLA-B27 ve 51 gibi çeşitli HLA-B moleküllerinin ortak dizisinden gelen, retinal-S antijen derivesi peptid ile aminoasit benzerliklerini paylaşan sentetik bir peptid (B27PD), insanlarda ve deneysel olarak farelerde üveitin immünojenik olduğunu göstermiştir (41).

### **2.1.3.6. ENDOTEL HÜCRE DİSFONKSİYONU, KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK YOL ANORMALLİKLERİ**

Vasküler tutulum BH'nın önemli bir komponenti olup % 9-40 oranında görülmektedir. Perivasküler mikso sellüler infiltrat, immün aracılıklı mekanizmalar, endotelial disfonksiyonu ve BH için özel olan trombotik yatkınlığa yol açmaktadır. Endotel hücre disfonksiyonu vasküler geçirgenlik artışı, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynamaktadır. Prostatiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektinin serum düzeylerinin yüksek olması ve fibrinolitik sistem anormallikleri, BH'nda görülen endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtlarıdır (35, 39, 42).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen nitrik oksit (NO) vücutta en çok bulunan serbest oksijen radikalidir. NO sitokinler, IFN- $\gamma$ , lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar stimuluslar ile endotel hücreleri tarafından üretilmektedir. NO immünite ve inflamasyonun önemli bir mediyatörüdür. Trombosit adezyonunun inhibisyonu ve endotelial vazorelaksasyon NO'in önemli fonksiyonlarıdır. Yapılan çalışmalarda aktif Behçet hastalarındaki serum NO metabolitlerinin düzeyleri inaktif

hastalara göre yüksek olup, bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (35, 43).

Homosistein sülfür içeren ve transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olan metiyonin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Plazmada artmış homosistein düzeyi, sitokin aktivasyonu, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler oklusif hastalık kaskatına neden olmaktadır (24, 44, 45). Yapılan çalışmalarda son bulgular homosisteinin Behçet hastalarının hiperkoagülabilite durumu ve trombotik komplikasyonlarda yeni bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (18, 45).

### **2.1.3.7. HÜCRESEL VE HÜMORAL İMMÜNİTE**

#### **2.1.3.7. a.Hücresel immünite**

Behçet hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle hücresel immünitinin aktivasyonu ile ilgili kanıtlar ortaya koyulmuş olsa da son zamanlarda immün sistemdeki değişikliklerin sadece hücresel değil humoral immün değişikliklerle de ilişkili olduğu gösterilmektedir. Başlıca, T hücrelerinin çok çeşitli antijenlere karşı aşırı duyarlılığı patogenezde önemli rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler (APC) ve T hücrelerinden ortama salgılanan sitokin ve kemokinler nötrofil hiperaktivasyonuna yol açmakta ve aktiflenmiş nötrofiller de salgıladıkları bazı sitokinlerle hem kendilerini prime edip, hem de Th1 hücrelerini uyarmaktadırlar. APC'ler, Th1 lenfositler ve nötrofiller arasındaki bu ilişki BH'nda görülen immün yanıtın temelini oluşturmaktadır. T hücre bozukluğuna ait bilgiler özellikle Th1/Th2 oranında değişiklik ve Th1 immün sistem cevabının oluşturduğu bir sitokin salınımı, doku infiltrasyonu olduğunu açıklamaktadır. Toplam T hücre sayısında azalma olmakla birlikte dolaşımdaki T hücrelerinin CD25, HLA-DR (+) aktif T hücreleri olduğu saptanmıştır ve bu artış T hücrelerinin immunopatogenezde önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir (46, 47).

Behçet hastaları lezyonlarından yapılan biopsilerde erken dönemde saptanan mononükleer infiltrasyonun immunohistokimyasal incelemesi ise infiltrasyondaki lenfositlerin başlıca CD4+ T hücreleri olduğunu ortaya koymaktadır. Son zamanlarda ortaya konan bir başka T hücre artışı da CD3 hücrelerdir. Bu hücreler CCR5, CCR6 ve CXCR3 kemokinler için reseptör oluştururlar ve periferal kan CD3+ T hücrelerinde CCR5 ve CXCR3'ü yükselmektedirler. Nörobeçetli hastalarda CD3+ T hücrelerde CXCR3 artışı gösterilmiş olup, CCR5 artışının ise klinik prezantasyondan bağımsız olduğu bildirilmiştir (46, 48). BH'nda immün cevapta Th1 ile Th2 lenfosit komponentleri arasındaki dengesizlik ile birlikte çeşitli sitokin profilleri ve lenfosit popülasyonlarında artış gösterilmiş olup, aktif hastalıkta T hücre dengesizliğinin Th1 lenfosit cevabı yönünde olduğuna işaret edilmiştir (24). BH'nda CD4+ T hücrelerin sayısında azalma ve CD8+ T hücrelerinde artışa bağlı olarak CD4+/CD8+ oranında azalma saptanmıştır. Bu azalma ise, aktif olan Behçet hastalarında izlenen CD4+CD45RA+ (baskılayıcı-indükleyici) T hücrelerindeki azalmaya bağlanmıştır. BH'da IFN- $\gamma$  salgısı için T lenfositlerde eşik düzey düşmüştür ve düşük doz süperantijen uyarısında bile IFN- $\gamma$  salgılanması olmaktadır (29). BH'nda (özellikle aktif dönemde) Th-1 lenfositlerden üretilen IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı, BH'nın lezyonlarında normal deri ile karşılaştırıldığında önemli derecede IL-8, monosit kemoatraktan protein-1, IFN- $\gamma$  ve IL-12 mRNA ekspresyonunda artışın gözlenmesi BH patogenezinde Th-1 lenfositlerin rolünün önemini desteklemektedir (49, 50). Benzer olarak hastalık aktivitesinin azalması ile Th-1 sayıları da azalmaktadır. BH'da bu kadar yoğun proinflamatuvar sitokinlerin salınımının gösterilmesi genetik zeminli bir reguleme mekanizma bozukluğunu akla getirirse de, şimdiye kadar gösterilmiş bir sitokin gen polimorfizmi yoktur (39).

### **2.1.3.7. b.Humoral immünite**

Behçet hastalığında, özellikle hastalığın şiddetli olduğu dönemlerde, oral mukozal antijenlere karşı gösterilen ve dolaşımda bulunan immün kompleksler ile birlikte hücre aracılı sitotoksosite artışı hem Th1 hem de Th2 tip immün reaksiyonun varlığını desteklemektedir. Bu immün kompleksler, inflamasyon bölgesine bazı immün hücrelerin toplanması ile hastalığı tetikleyen başlıca faktörler olabilir. Behçet hastalarının %44-60'ının serumunda IgG, IgM ve IgA tipi gibi immün kompleksler mevcuttur (24, 35). Behçet hastalarında supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması, poliklonal B hücre aktivasyonu saptanmasına neden olabilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olup doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (46).

Klinikte oral ve genital mukoza lezyonlarının ön planda olması etyopatogeneizde IgA'nın rol oynayabileceğini Behçet hastalarında serum IgA düzeyi yüksek bulunurken, tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur ve mukoza epitelinde IgA reseptörü olarak görev yapan sekretuar komponent düzeyi de azalmış bulunmaktadır. Doğal öldürücü hücreler ile yapılan çalışmalarda, dolaşımda doğal öldürücü hücre sayısının arttığı fakat fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir. BH klasik otoantikor bağımlı hastalıklardan farklıdır ve otoantikor üreten CD5+, CD19+ B hücrelerinde artış yoktur. Genel olarak BH'nda B hücre sayısında değişiklik saptanmazken aktif hastalarda CD13+, CD33+, CD80+ B hücrelerinde artış tespit edilmektedir (24, 46).

### **2.1.3.8. OTOANTİKORLAR**

Primer vaskülitlerde önemli üç otoantikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti fosfolipid antikorlar, anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)'lar, anti endotelial hücre antikor (AECA)'larıdır. BH'nda gözlenen arteriyel ve venöz trombüslerin, nörolojik tutulumun anti

fosfolipid antikorları ile açıklanabileceği düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Akut enfeksiyonlarda anti kardiyolipin antikor (ACA)'larının IgM izotipinin, trombotik olaylarda ise IgG izotipinin ilişkili olduğu görülmüştür. Behçet hastalarında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermediği belirtilmiştir. ACA'ları üzerinde yapılan çalışmalarda ise herhangi bir ilişki belirlenememiştir ( 46, 51).

BH, büyük ve küçük damarları tutan bir vaskülitin bulunması, anti-endotelial antikorların varlığı, proinflamatuvar sitokinlerin, toksik oksijen ürünlerinin artışı ve supresör T-lenfosit fonksiyonlarında bozukluk olması nedeniyle, ANCA pozitifliği gösteren vaskülitlerle benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte Behçet hastalarında ANCA pozitifliği son derece nadirdir (46). ANCA ile ilgili Behçet hastalarında ilk bildirim, 1993'de Yang ve arkadaşları tarafından yayınlanan ANCA pozitif Behçet hastasıdır (52). Ben Hmida ve ark. 46 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada, hastalarının tümünde p-ANCA ve c-ANCA'yı negatif olarak tespit etmişlerdir ve ANCA'nın BH patogenezinde rol alamayacağını bildirmişlerdir (53). Polat M ve ark. yaptıkları çalışmalarında BH'nda ANCA'nın negatif bulunması üzerine, ANCA'nın BH patogenezinde rolünün olmadığını bildirmişlerdir (54).

AECA antikorları yaygın olarak vasküler tutulumu olan veya vasküler tutulumu olmayan BH'da mevcuttur. Bunlar endotel hücre aktivasyonunu sağlayıp endotel üzerindeki ICAM-1 sentezlenmesini arttırmaktadır. Ayrıca, EACA ile birlikte endotelde ICAM-1(intersellüler adezyon molekülü) ve vasküler hücre adezyon molekülü, lenfosit fonksiyon ilişkili antijenler 1a ve b, ve E selektin ekspresyonunda da artış olduğu gösterilmiştir (24).

Behçet hastalarında diğer tanımlanan otoantijene karşı oluşan antikorlar ise; okside düşük dansiteli lipoprotein, tropomyozin, antilenfosit, immunglobulin benzeri reseptör antikorlarıdır (46).

Behçet hastalarında ayrıca anti nükleer antikor ve anti düz kas antikorları az oranda bulunabilmekte ve bu bulguların poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (36, 52).

#### **2.1.3.9. ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)**

Adenosin deaminaz (ADA) biyolojik aktivitesi T hücresinde saptanan, lenfosit proliferasyonu, maturasyonu ve diferansiyasyonu için gerekli olan bir enzimdir. T lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda seviyesi artmaktadır (24). Yapılmış olan son 2 çalışmada, özellikle atak döneminde ADA enzim aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (55, 56). Ve bu bulgu aynı zamanda BH sırasında T lenfositlerin de (özellikle Th 1 fenotiplerin) katılımını desteklemektedir (24).

#### **2.1.3.10. NÖTROFİL, MONOSİT, ENDOTEL HÜCRELERİ**

BH'nda nötrofil ve lenfosit populasyonlarında genel bir dengesizlik vardır. Lökositoz, monosit aktivasyonu ile birlikte, kutanöz ve okuler lezyonlarda polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (PMNL), dolaşımda C3, C4, C5, IgA ve haptoglobulin gibi proteinlerde artma görülebilir. BH'nda aktif olan monositler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör gibi bazı proinflamatuvar sitokinleri üretmekte ve olasılıkla başlıca nötrofiller yoluyla doku hasarına neden olan bu sitokinler, endotel hücreleri ile etkileşime girerek PMNL aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır (24).

BH'nda gösterilen immünolojik bozukluklardan biri ise nötrofil hiperaktivasyonudur ve nötrofil hiperaktivitesinden Th1 kaynaklı IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (35).

Endotelyal hücre hasarı BH'nın vasküler patolojisinde yer almaktadır. Artmış fibrinolizis ve değişen endotelyal hücre reseptörü-fibrinolitik madde ilişkileri, trombotik yatkınlığı arttırmaktadır ve hücre hasarına neden olmaktadır (57).

Endotelin-1, en güçlü vazokonstriksiyon yapan peptiddir ve endotelden salınan maddelerden biridir. Plazma endotelin-1 düzeyleri aktif Behçet hastalarında yüksek olarak bulunmuştur. Endotelin-1 salınımı artışı BH patogenezinde, özellikle hastalığın aktif döneminde önemli rol oynayabilmektedir (58).

#### **2.1.3.11. KOMPLEMAN SİSTEMİ**

BH'nda dolaşımda C3, C4, C5, IgA ve haptoglobulin gibi proteinlerde artış görülebilmektedir (24).

#### **2.1.3.12. OKSİDATİF STRES, ANTIOKSİDATİF SAVUNMA VE ESER ELEMENTLER**

Behçet hastalarında süperoksit anyonunun aşırı üretimi ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksidin indüklediği ( $H_2O_2$ ) hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretimi gösterilmiştir. Özellikle hastalığın aktivasyon döneminde nötrofil aracılı immüniteye ve reaktif oksijen türlerinin miktarında artışa işaret etmektedir. Nitekim, oksidatif hasara karşı aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin inaktif hastalara göre daha savunmasız olduğu bilinmektedir. Bunun yanında Behçet hastalarında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen antioksidan enzimlerin azaldığı bulunmuştur (24). Dolayısıyla serbest oksijen radikallerinin fazlalığı ve antioksidan enzim yetersizliğinin BH patogenezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (59).

Eser elementler antioksidan enzimler için kofaktör işlevi görmektedir ve Behçet hastalarında plazma bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeyleri yükselmiş saptanır iken eritrosit selenyum, plazma demir, manganez ve çinko düzeyleri azalmıştır. Ek olarak, vitamin A, C, E ve  $\beta$  karoten gibi güçlü nonenzimatik antioksidanların plazma konsantrasyonlarının hastalarda daha düşük olduğu da saptanmıştır (24, 59).



#### **2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

Geniş bir klinik spektrumu olan BH'nda patognomonik bir laboratuvar bulgusu olmadığından hastalığın tanısı klinik bulguların değerlendirilmesine göre konulmaktadır. Deri ve mukoza lezyonları BH'nın en sık görülen bulguları olup hastaların büyük bir kısmında sistem tutulumlarından önce ortaya çıkarak hastalığın erken tanı ve tedavisinde de büyük önem taşırlar (60).

Behçet hastalığının en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser (OÜ) olarak bildirilmiştir (%47-86). Genital ülser (GÜ) (%0-18) ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar (%0-19) da başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Deri paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur ve fakat coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği toplumdan topluma değişmektedir (%6-71) (61).

##### **2.1.4.1. Oral Ülserler**

Ağrılı ve yineleyici özellikte olan OÜ'ler, hastalığın en önemli semptomlarındanıdır. Hastalar tek ya da birden fazla sayıda OÜ'e sahiptir ve bu lezyonlar genellikle bir kaç hafta içinde iyileşme gösterip, gün ya da aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir. Klinik olarak rekürren aftöz stomatit (RAS) ile benzer olmakla birlikte, daha sık tekrarlama ve yaygın seyretme eğilimi göstermektedir. Behçet hastalarının OÜ'inin RAS'den ayırımında önemli kriterler olduğu ileri sürülmüştür, bunlar artmış sayıda OÜ'in aynı anda 6 ve daha fazla olması, lezyon çaplarının birbirinden farklı olması, herpetiform ülserlerden major ülserlere kadar değişen spektrum, lezyon çevresinde belirgin eritemli halka olması, yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun olmasıdır (61). Genellikle BH'nın en erken bulgusudur ve diğer sistemik belirtilerden yıllar önce ortaya çıktığı saptanmaktadır. Bang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada RAS görülüp başka hiçbir hastalık bulgusu olmayan hastaların uzun dönem takiplerinde hastalarda 7.7 yıl sonra BH geliştiği tespit edilmiştir (62, 63).

Lezyonlar düzensiz aralıklarla çıkar ve çok fazla sayıda olma eğilimindedir (63). Oral ülserler, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlayıp ve 48 saat içinde ülsere olurlar ve böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Ülserler genellikle 1-4 hafta devam eder. Lokal travma maruziyeti yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (61).

### **Oral mukoza ülserleri 3 grupta incelenir:**

**Minör ülserler:** Minör ülserler, en sık görülen aft lezyonu olup, üzeri gri-sarı renkli psödomembran ile örtülü, 2-4 mm çaplı yuvarlak veya oval etrafı eritemli, ödemli yüzeysel ülserlerdir. Aftöz ülserlerin %80'ini oluştururlar. Minör aftlar 1-2 gün içinde gelişerek iz bırakmadan 10-15 günde iyileşirler (32).

**Majör ülserler:** Görünüm olarak minör ülserlere benzerler. Çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun bir sürede, sikatris ile iyileşirler. Oral mukozada herhangi bir lokalizasyonda görülebilirler. Genellikle sayıları az olan major ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir (61).

**Herpetiform ülserler:** Sayıları 100'e ulaşan, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan, 1-2 mm çaplı ülserlerdir. Herpetiform ülserler daha nadir görülmektedir, genellikle sikatris bırakmadan iyileşirler (32).

Oral ülser ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken ve oral mukozada tekrarlayan ülserleri oluşturan durumlardır. Bu hastalıklar herpes simplex, RAS'in herpetiform, minör ve major formları, eritema multiformenin bazı tipleri ve fiks ilaç erüpsiyonudur (64).

Oral aftöz ülserlerin dermatopatolojik değerlendirilmesinde mukozada lenfosit, nötrofil ve histiyositlerden oluşan inflamatuvar hücre inflamasyonu izlenir ve damar duvarında okluziv değişiklikler saptanabilir. Lenfositik vaskülit ve lökositoklastik vaskülit bazı olgularda

genellikle perivasküler infiltrasyonun çok yoğun olduğu bölgelerde fokal olarak saptanabilir (60).

#### **2.1.4.2. Genital Ülserler**

Genital ülserin Behçet hastalarında görülme sıklığının %60-90 olduğu bildirilmiştir (65). OÜ'den sonra BH'nda sık görülen ikinci bulgudur. BH'nda genital ülserler, kaşıntı ile başlar ve zamanla eritem, ödem, takiben önce papül veya papülo-püstüler lezyonlar oluşur, kısa süre içerisinde kenarları keskin, normal deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş gibi görünüm veren, son derece ağrılı, ülsere lezyonlar şekline dönüşür. Ortası çökük, kenarı hafif kabarık ve keskin, depigmente lezyonlar şeklinde skar bırakarak iyileşirler. Klinik görünümleri oral aftlara benzerlik gösterir (32, 60).

Erkeklerde en sık tutulan bölge skrotumdur (%90). Ülserler aynı zamanda korpus ve glans peniste de görülebilmektedir. Kadınlarda en sık yerleşim yeri ise labiumlardır, daha az sıklıkla vaginal mukoza ve servikte lokalize olabilirler. Vaginal ülserler sıklıkla akıntıya neden olmaktadır. Derin ülserler skar bırakabilirler ve üretra veya mesaneye fistülizasyon ile komplike olabilirler. Vulva ülserasyonları ise bazen labial tahribata neden olabilirler (64). Çocukluk çağında görülen BH'nda GÜ'lere daha az rastlanmaktadır (66).

Ayırıcı tanıda ilk olarak, genital bölgede yineleyici ülser oluşturan hastalıklar düşünülmelidir. Bu hastalıklar kompleks aftozis, MAGIC sendromu, herpes simpleks infeksiyonu, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonudur. Ayrıca başta sifiliz olmak üzere, şankroid, lenfogradüloz veneralis ve HIV infeksiyonu gibi cinsel yol ile bulaşan hastalıklar da ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (61).

#### **2.1.4.3. Deri Belirtileri**

Behçet hastalığının tanısında deri belirtileri son derece önemlidir ve büyük bir çeşitlilik gösterir. Bu belirtiler arasında EN benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar (PPL), yüzeysel

tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir (61).

#### **2.1.4.3.1. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar**

Behçet hastalarının yaklaşık %45'inde EN benzeri lezyonlar yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (67). Genellikle lezyonlar tibia ön yüzünde, daha az sıklıkla kol, yüz, boyun ve kalçalarda görülebilir. Subkutan yerleşimli endüre ve hassas, deriden hafif yükselmiş eritemli plaklardır. Tek lezyonlar genellikle hiperpigmentasyon bırakır ve 10 ile 14 gün içinde kaybolma eğilimindedir, ancak sıradan EN'un aksine nüks sık görülür (68). Klinik olarak klasik EN'den ayırt edilemezler fakat, histolojik olarak klasik eritema nodozumdan farklı olarak tıpkı hastalığın diğer deri belirtilerinde olduğu gibi vaskülit ya da vasküler reaksiyon temel histopatolojik görünümü oluşturur (61).

#### **2.1.4.3.2. Papülopüstüler Lezyonlar**

Hastalığın sık gözlenen deri belirtilerinden biridir (%28- 66). Eritemli zeminde follikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler, sıklıkla gövde, alt ekstremitte ve yüz bölgesine yerleşirler (69). Psödofollikülit ve akneiform lezyonlar erkeklerde sık görülmektedir ve seboreik bölgelerde özellikle saç çizgisi boyunca dağılım gösterirler (70).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun folliküler lezyonları da bu tanımın içine alması nedeniyle bir çok olguda akne vulgaristen ayırımında zorluklar görülmektedir. PPL'in akne vulgaristen ayırımı, özellikle PPL'in varlığında BH tanısı alacak hastalarda önem kazanmaktadır. Folliküler yerleşimli PPL hastalık için spesifik olmamakla birlikte, sadece folliküler yerleşim göstermeyen PPL'in dikkate alınması ve özellikle bu lezyonların varlığında BH tanısı alacak hastalarda, histolojik olarak lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon varlığının gösterilmesi durumunda bu belirtinin tanı kriteri olarak

değerlendirilmesinin doğru bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir. Foliküler yerleşim göstermeyen PPL'in hastalığın tanısında spesifik bir bulgu olup olmadığını araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, gövde ve ekstremitel lokalizasyonu gösteren PPL ve bunlara komşu en az 2 cm uzaklıktaki sağlam deri alanlarından alınan biyopsiler kör olarak dermatopatolog tarafından histolojik ve immünfloresan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yüze lokalize olan PPL, akne vulgaris ile kolaylıkla karışabildiğinden çalışmaya dahil edilmemiştir ve sonuç olarak foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremitel lokalize olan lezyonların hastalık için spesifik olduğu, lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu ve lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobulin birikimi bulunduğu gösterilmiştir (61, 71, 72).

#### **2.1.4.3.3. Yüzeysel Tromboflebit**

Behçet hastalarının %10-20'sinde yüzeysel tromboflebit izlenmektedir (73, 74). Erkek olgularda daha sık görülmektedir ve sıklıkla alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Palpasyonla ven içinde trombus hissedilir. En sık etkilenen ven, vena safena magnadır. Yüzeysel gezici tromboflebit özelliğinde olabilir. Kısa bir ven segmenti tutulduğunda klinik olarak eritema nodozumdan ayrımı güç olabilir. Eritemli noduler lezyonları olan olgularda klinik muayeneye ek olarak dermal ultrasonografi uygulandığında, eritema nodozum benzeri lezyonlarda hiperekoik patern gözlenirken yüzeysel tromboflebitte hipoekoik patern saptanmıştır. Bu bulgularla ultrasonografinin klinik tanıya yardımcı olabileceği gösterilmiştir (60). Ekstremitelerin ciltaltı venülleri tromboz ve bunu takiben skleroz geliştirme eğilimindedir. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabilmekte ve bu nedenle de nodüllerin lokalizasyonu günler içerisinde değişiklikler gösterebilmektedir. BH'nın trombotik süreci, subkutanöz damarların yanı sıra, aynı zamanda beyin, karaciğer ve akciğerlerin derin venlerini de kapsayabilir (64).

Yapılan histolojik incelemede ven içinde organize olmuş trombüs bulunmuş ve ven lümeninde fibröz kalınlaşma, bazen de mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (75).

#### **2.1.4.3.4. Ekstragenital Ülser**

Ekstragenital ülserasyonlar hastaların yaklaşık %3'ünde görülmektedir. Ancak hastalık için oldukça karakteristik lezyonlardır (60). Özellikle göğüsaltı, koltukaltı, ayak parmak araları gibi intertriginöz alanlarda ortaya çıkar. Klinik görünümü genital ülsere benzerlik gösterir ve skatris formasyonu ile iyileşir (75). Çocuk hastalarda da sık olarak rastlanan deri belirtilerinden olan ekstragenital ülseler hastalığın en özgün belirtilerindendir (64).

#### **2.1.4.3.5. Paterji Reaksiyonu**

Behçet hastalığının karakteristiği olan paterji reaksiyonunun patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir (76). Birçok araştırmacı hücrel immünitenin patogenezinde rol oynadığı ve minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtı olduğuna işaret etmektedir (69). Paterji BH'nın tanısında oldukça değerli olup hastalığın tanı kriterleri arasında yer almaktadır. 20 gauge steril enjeksiyon iğnesinin ön kolda kılsız bölgeye dermise ulaşacak biçimde oblik batırılması ile 24-48 saat sonra 1-2 milimetre çapında çevresinde eritematöz bir halo ile çevrili papül-püstül ortaya çıkar. Uygulanan bölgede sadece eritem olması negatif olarak yorumlanır. Bu reaksiyon 4-5 günde iyileşir (75). Paterji testinin erkek hastalarda daha şiddetli olduğu saptanmıştır (77).

Pozitif paterji testi, normal bireylerde, interferon alfa ile tedavi edilen kronik myelositer lösemili olgularda, nadiren de spondiloartropatilerde de görülebilir. Ayrıca Türk ve Orta Doğu'lu olguların %60'ından fazlasında ve Japon olguların %44'ünde paterji pozitifliği gözlenirken, İngiltere ve Amerika'da yaşayan olgularda bu oranlar daha düşük olarak görülmektedir. Bu nedenler de paterji pozitifliğinin tanı değerini düşürmektedir (78, 79).

Paterji reaksiyonunun histolojik incelemesinde 12 saat sonra kapiller ve venüllerin çevresinde nötrofil, eozinofil, ve lenfositlerden oluşan miks tipte iltihabi infiltrasyon 24 saatte yoğunlaşır ve bazı olgularda epitelyal nekroz gelişir (80).

#### **2.3.4.3.6. Diğer Deri Belirtileri**

Nadir görülen deri belirtilerinde ise, pyoderma gangrenozum, eritema multiforme, pernio benzeri lezyonlar, nötrofilik ekrin hidrosadenit, Kaposi sarkomu sayılabilir (75, 81).

#### **2.1.4.4. Göz Tutulumu**

Behçet hastalığı multisistemik bir hastalıktır ve üveit major bulgular arasında gösterilmektedir (82). En önemli organ tutulumlarından biri olan göz tutulumu hastaların %40-70'inde görülmektedir (79). %0-35'inde ise hastalığın başlangıç bulgusu olarak gözlenmektedir (83). Göz tutulumu erkeklerde daha sık izlenirken, kadın hastalarda ise prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır (22). Göz tutulumunun geç ortaya çıktığı hastalarda görme prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir (84). Oküler lezyonlar ağır periorbital ağrı ve fotofobi ile başlamaktadır. Retinal vaskülit en klasik göz bulgusudur ve Behçet hastalarında körlüğün ana nedenidir. Üveite konjunktivit erken, hipopiyon geç dönemde eşlik edebilir ve iridosiklit sıkça görülür. Sonunda her iki göz de tutulur. Tedavi edilmeyen hastalık, optik atrofi, glokom veya katarakt nedeniyle körlüğe yol açmaktadır (85). Göz bulguları tek taraflı, ön üveayı etkileyen tutulum şeklinde başlamakta (%50-87), ancak zaman içinde hastalarda iki taraflı kronik tekrarlayan posterior veya panüveit atakları şeklinde devam etmektedir (%75). Literatürde yer alan en geniş hasta serisinde BH'na bağlı oküler tutulumu olan 880 hasta değerlendirilmiş olup en sık rastlanan üveit tipleri sırasıyla panüveit (%60.2), posterior üveit (%28.8), ve ön üveit (%11.7), şeklinde bulunmuştur (86).

**Ön Segment Tutulumu:** Behçet hastalarının yaklaşık %10'unda sadece ön üveit bulguları olabilmektedir. En dramatik bulgusu hipopiyonlu iridosiklittir. Tekrarlayan ve sıklıkla

bilateral olan akut ataklar sırasında orta derecede görme kaybı, kızarıklık, göz ve çevresinde ağrı, fotofobi ve gözde yaşarma gibi şikayetler oluşmaktadır. Akut siliyer tip konjonktival vasodilatasyon ve kızarıklık saatler içinde aniden başlayabilir. Biyomikroskopik muayenede ön kamarada hücre, konjonktival kızarıklık, siliyer enjeksiyon, bulanıklık ve keratik presipitatlar tespit edilmektedir. Ön kamarada çok sayıda hareket eden lökosit hücreleri görülmektedir. Vasküler permeabilite artışı ön kamarada artmış lökosit hücresi ve proteine yol açar. İntraoküler kan damarlarından sızan protein nedeni ile oluşan parlamanın etkisiyle iris bulanık görülür. Buna 'Tindall effect' adı verilir ve ön kamarada sisli bir gecede araba farı görüntüsü gibi görüntü oluşturur. Aktif oküler BH'nın en belirgin bulgusu aköz hümörde bulunan beyaz kan hücreleridir. Küçük korneal presipitatlar genellikle korneanın alt yarısında birikir ve bunlar lenfosit ve PMNL'lerin endotel yüzeyine toplanması ile oluşur (24). Ön segmentte tekrarlayan inflamasyon oluşması arka sineşi, iris atrofisi ve periferik ön sineşi gibi kalıcı yapısal değişikliklere neden olabilmektedir. Çok nadiren episklerit, sklerit, subkonjonktival kanama, filamenter keratit, konjonktival ülserler ve korneal immün halka görülebilmektedir (87).

**Arka Segment Tutulumu:** BH'nda arka segment tutulumunu gösteren en önemli bulgular vitritis ve retinal perivaskülitir. BH'nda görülen vaskülit, küçük ve orta boy arterleri ve venleri etkileyen tıkaçıcı, nekrotizan bir vaskülitir. Aktif periflebit damar etrafını yama tarzında saran ve düzensiz çıkıntılar şeklinde uzanan beyaz yapılar şeklinde görülmekte olup, maküler iskemiye yol açan damar tıkanmasıyla sonuçlanabilmektedir. Bir diğer ortak bulgu ise retina içinde dağınık yüzeysel sarı- beyaz soliter veya multifokal infiltrasyon ile karakterize kenarı belirsiz ve retinaya retinal damarlarda kararma ile bulutlu bir görünüm veren ve özellikle erkek hastalarda görülen retinitistir (24). Tıkaçıcı tipte vaskülitte bağlı olarak gelişen periferik iskemiye ikincil periferik retinal neovaskülarizasyon gelişiminin yanı sıra optik disk



neovaskularizasyonu, vitreus kanamaları ve traksiyonel dekolman gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (87).

#### **2.1.4.5. Eklem Tutulumu**

Artrit BH'nda %40-70 oranında bildirilmekte, oral aftlar ve genital ülserleri takiben en sık tutulumlardan birini oluşturmaktadır. Ayrıca %6-9 hastada da hastaneye başvuru yakınması olabilmektedir. Artrit tek veya birkaç eklemi ilgilendirebilir ve genelde erozyon veya deformiteye yol açmamakla birlikte, eroziv artrit de gelişebilir. Dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirsekler en sık etkilenen eklemlerdir. BH'nda görülen eklem tutulumunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Eklem sıvılarında, hastalığın non-eroziv doğasını yansıtabilecek şekilde, çeşitli sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin düzeylerinin romatoid artrite göre düşük olduğu bulunmuştur. Yapılan incelemelerde BH için spesifik olabilecek herhangi bir histopatolojik bulgu gösterilememiştir. Spondiloartropati grubu hastalıklara benzer klinik özellikler olması ve bu grup hastalıklarla birlikteliğe dair bildirimler olmakla beraber, günümüzde BH'nın spondiloartropati grubu hastalıklar arasında sınıflandırılması için yeterli kanıt bulunmamaktadır (88). BH'nda eklem tutulumu artrit ve artralji yanı sıra sakroileit ya da ankilozan spodilit olarak da ortaya çıkabilir (32).

#### **2.1.4.6. Gastrointestinal Tutulum**

Behçet hastalığında görülen gastrointestinal tutulum 'İntestinal Behçet Hastalığı' ya da 'Entero-Behçet' olarak adlandırılmaktadır (89). BH'nda gastrointestinal tutulum, barsak duvarının küçük damarlarında ve çok sıklıkla da venlerinde vaskulit oluşumu nedeniyle gelişir. Gastrointestinal sistemde en sık tutulum yeri ise terminal ileum ve çekumdur. Özofagus ve daha nadir olarak da mide tutulabilir. Ülserlerin saptanması, intestinal tutulumun radyolojik ve patolojik işaretidir. İki tip ülser meydana gelir; bunlar lokalize veya diffüz tip ülserlerdir. Lokalize ülserler ileoçekal bölgede sık görülür ve derin ülserlerdir. Sıklıkla serozal

yüzeye penetre olup perforasyonla komplike olurlar. Buna karşılık diffüz ülserler sıklıkla kolonda görülürler ve zimba ile delinmiş gibi ayrı ayrı çok sayıda ülserlerdir. Daha küçük çaplı olan bu ülserler yüzeysel ülserlerdir, Crohn ülserine benzerler. Buna karşılık BH'nda görülen ülserlerde Crohn ülserindekilere oranla daha az inflamasyon mevcuttur (90).

Budd-Chiari sendromu BH'nda görülen en sık hepatik komplikasyondur. Bu sendrom hepatik venöz akımda trombotik veya nontrombotik obstrüksiyona sekonder olarak gelişen karın ağrısı, asit ve hepatomegali ile karakterize bir hastalıktır (89).

#### **2.1.4.7. Nörolojik Tutulum**

Behçet hastalığında nörolojik tutulum ilk kez 1941 yılında bir otopsi olgusunda bildirilmiş ve ardından pek çok olgu bildirimleri ve giderek geniş seriler yayınlanmıştır (91). Nörolojik tutulum hastalığın ilk beş yılında görüldüğü, yüksek morbidite riski taşıdığı ve mortalite oranı %5-10 civarında olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde daha sık gözlenmektedir. BH'nda görülen nörolojik bulguları parankimal veya parankim dışı bulgular olarak iki grupta incelemek mümkündür. En sık parankimal tutulum oluşur (%80) ve sıklıkla beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin hemisferleri ve spinal kord tutulumu ile seyreder. Parankimal tutulum görülen hastaların prognozu daha kötüdür. Nonparankimal tutulum olan, dural sinüs trombozu, aseptik menenjit ve arteryel vaskülit nispeten daha iyi prognozludur. Klinik prezentasyon oldukça değişkenlik gösterir, en sık bilateral piramidal belirtiler, hemiparezi, davranış bozuklukları, baş ağrısı ve sfinkter bozuklukları görülür. Anormal BOS bulguları ile beraber parankimal tutulum kötü prognozun göstergesidir (62).

Nörolojik tutulumun düzelmeler ve ataklar ile seyreden bir klinik gidişi olup, atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir ve sekel kalma riski artmaktadır (92).

#### 2.1.4.8. Diğer Sistemik Bulgular

Behçet hastalığında nadir olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, ateş, fazla terleme ve bölgesel lenfadenopati olabilir (75).

Behçet hastalığındaki kardiak lezyon sıklığı %7-29 arasında rapor edilmiştir. BH'nda endokard, miyokard, perikard olmak üzere kalbin tüm katmanlarında, kalbin ileti sisteminde, arteriyel ve venöz sistemde, hastalığa ikincil farklı tutulumlar izlenebilmektedir. Venöz ve arteriyel vaskülit ise hastaların üçte birinde izlenmektedir (93).

Behçet hastalığında akciğer tutulumu sıklığı %1-8 oranında görülmektedir. Tüm vaskülitler arasında pulmoner arter anevrizmasının en sık nedeni olarak bildirilmiştir. Anevrizmalar tek veya çok sayıda, unilateral veya bilateral olabilir. Sıklıkla ana pulmoner arter, lob veya segmental yerleşmiştir. Anevrizmalar, bronş duvarında erozyon ve arter-bronş arasında fistül gelişimiyle yoğun hemoptiziye neden olabilirler. BH'nda pulmoner arter anevrizması oluşması mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir (94).

Behçet hastalığında böbrek tutulumu sanıldığından daha siktir; glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit, ilaç tedavisinin komplikasyonları ya da genitoüriner anormallikler gibi diğer sorunlar olarak ortaya çıkmaktadır. Böbrek tutulumu açısından rutin idrar incelemesi yapılması yararlıdır. Amiloidoz yaşam süresini etkileyen prognoz belirleyicisi olması bakımından akılda tutulması gereken önemli bir tanıdır. BH'nda amiloidoz, glomerülonefrit ve renovasküler tutulum iyi tanımlanabilen böbrek lezyonları olmasına rağmen, tedavileri diğer organ tutulumlarına göre daha zordur (95).

Bazı BH olgularında audio-vestibüler bozuklukların sık gözlendiği bildirilmiştir. En sık rastlanan bulgular, bilateral, simetrik, sensörinöral tip işitme kaybı ve tek taraflı periferik vestibüler bozukluktur. (32)

Özellikle hastalığın aktif dönemlerinde psikiyatrik değişiklikler ve depresyon en azından olguların %50'sinde gözlenebilir (30).

## 2.1.5. TANI

Kabul edilmiş spesifik bir diagnostik laboratuvar testi veya histolojik bulguları olmayan BH'nda tanı, Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun 1990'da kabul edilen tanı kriterleri esas alınarak konulmaktadır. Bu kriterlerin duyarlılığı %91 olup, özgüllüğü ise %96 olarak bildirilmiştir (96). Kriterlere göre tekrarlayan ağız ülserlerine ilaveten, tekrarlayan genital ülserasyon, göz lezyonu, cilt lezyonu, paterji pozitifliği kriterlerinden en az ikisinin olması gerekir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Uluslararası Çalışma Grubu'nun BH Tanı Kriterleri (96)

<b>Tekrarlayan oral aftöz ülserler</b>	Yılda en az 3 kez tekrarlayan, doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen minör, majör veya herpetiform aftlar
<b>Tekrarlayan genital ülserler</b>	Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen ülser veya skatris
<b>Göz lezyonları</b>	Oftalmolog tarafından tanı konmuş inflamatuvar göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusta hücre görülmesi veya retinal vaskülit)
<b>Deri lezyonları</b>	Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen eritema nodosum, psödofollikülit, steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen papülopüstüler lezyonlar veya

	akneiform nodüller
<b>Pozitif paterji testi</b>	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

## 2.2. LİPOKALİN 2

Lipokalin 2 (nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, 24p3, siderokalin, LCN2) ilk olarak fare böbrek hücreleri ve nötrofil granüllerinden elde edilen ve ardından böbrek, karaciğer ve çeşitli epitel hücrelerinde eksprese edildiği saptanan bir glikoproteindir. LCN2 diğer birçok lipokalin gibi 8 iplikçikli “ $\beta$ -barrel” konformasyonu ile karakterizedir. İlk olarak insan nötrofil granüllerinde saptanmıştır. Molekül ağırlığı 25 kDa olan bu proteinin, 178 rezidüsü vardır ve  $\alpha$ 2-mikroglobulin-ilişkili protein ve fare proteini 24p3 ile benzerlikleri olduğu bulunmuştur. Hidrofobik kaliks yapısı sayesinde lipofilik olan küçük moleküllerin kendisine bağlanmasını sağlayabilmektedir. LCN2’nin majör IX ligandları siderofor adı verilen demir bağlayıcı küçük moleküllerdir ve LCN2 üzerinden gerçekleştirilen demir transportu, çeşitli hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynamaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, intoksikasyon, enfeksiyon, kanser, iskemi, böbrek hasarı ve kardiyak cerrahi gibi patolojik ya da vücudu strese sokan durumlarda LCN2 sentezinin arttığı saptanmıştır (97, 98, 99, 100).

Birçok hastalığın yerleştiği sisteme ait epitelyum hücrelerinin inflamasyonu sırasında LCN2, upregülasyonu olmaktadır. Bu upregülasyon, akut faz yanıtının bir karakteristiği olabilir (101). Liposakkaritler ve IL-1 $\beta$  gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler, LCN2 ekspresyonunu ve sekresyonunu indüklemektedir. Proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF-K $\kappa$ B, LCN2 geninin promotör bölgesine bağlanarak, lipokalin ekspresyonunu aktive etmektedir. Lökositler ve epitelyum hücrelerinin, inflamasyona yanıt olarak LCN2 salgıladığı ve LCN2’nin, nötrofil kemoreaktanlarının sekestrasyonuna neden olup, böylece nötrofil bağımlı inflamatuvar yanıtı azalttığı varsayılmaktadır (6, 7).

Yapılan in vitro alışmalar, LCN2'nin, hücredeki apoptoz süreçleri ve hücrenin hayatta kalması için önemli olduğunu göstermiştir (101).

Kalp ve özellikle böbrekte meydana gelen iskemi reperfüzyon sonrası oluşan oksidatif hasarlanmada da, LCN2 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (102, 103). LCN2'nin, böbrek hasarı için erken işaret veren duyarlı bir biobelirte olduğunu, lupus nefriti hastalık aktivitesi ölçümleri ile anlamlı korelasyonları olduğunu ve bu hastalarda nksler için önemli ve uygun bir biobelirte olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (6, 104).

Yapılan bazı araştırmalarda, LCN2'nin apoptotik olduğuna dair bulgular bildirilmişken, diğer bazı araştırmalarda, pro-apoptotik veya anti-apoptotik işlevi olabileceği ve hücreyi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toksisitesinden koruduğu saptanmıştır (104). Bunların dışında, akut viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında, akut peritonit ve kistik fibroziste serumda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımda balgamda ve romatoid artritte sinoviyal sıvıdaki miktarının arttığını gösteren araştırmalar mevcuttur (105). Karaciğer, akciğer, böbrek, adiposit ve makrofajlar gibi doku ve hücrelerde çok düşük düzeylerde eksprese olmaktadır. Aynı zamanda böbrek epitelyumu ve diğer epitelyumdaki enfeksiyon, inflamasyon, iskemi, neoplastik transformasyonla oluşan hasarlarla ekspresyonu indüklenmektedir (14, 106). In vitro alışmalar, LCN2'nin hücredeki apoptoz süreçleri ve hücrenin hayatta kalması için önemli olduğunu göstermiştir ve ayrıca, embriyogenez sırasında hücrelerin farklılaşmasının indüklenmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (107).

### **3. MATERİYAL METOD**

#### **3.1. Hasta seçimi :**

Çalışma 2011-2012 tarihleri arasında Dermatoloji ve Romatoloji polikliniğine başvuran, Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterleri ile BH tanısı alan hastalarda serum

LCN2 düzeylerini karşılaştırmak için yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tıp fakültesi etik kurulundan gerekli izin ve onay alınmıştır. Tüm hastalar ve sağlıklı kontrol grupları bu çalışma öncesinde bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

Çalışmaya 31 Behçet hastası ile 30 sağlıklı birey ardışık olarak alındı. BH tanısı Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterleri ile konuldu (Tablo 1). Çalışma sırasında son 4 hafta içerisinde Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterlerine göre hastalığın en az bir kriterini tanımlayan hastalar çalışmaya alındı. 31 Behçet hastasının ve 30 sağlıklı kontrolün serum örneklerinde LCN2 düzeyleri çalışıldı.

### **Çalışmaya alınma kriterleri**

Behçet hastalarında çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. BH tanısı almış olmak
2. 18 yaş üstü olmak

Kontrol grubu hastalarda çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18 yaş üstü olmak
2. Gönüllü olarak çalışmaya katılmak istemek
3. Sistemik hastalığı olmamak
4. Herhangi bir ilaç kullanımını öyküsü olmamak
5. Behçet hastalığı tanı kriterlerinden herhangi birini taşımamış olmak

### **Çalışmaya alınmama kriterleri**

1. Tanı konulmuş tip I veya tip II diabetes mellitus, hipertroidi, hipotroidi, cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar,
2. Neoplazi öyküsü,
3. Pnömoni, kollojen doku hastalığı ve Crohn gibi inflamatuvar hastalıklar,
4. Oral kontraseptif, steroid, gonadotropin releasing hormon agonisti veya antagonisti, progesteron gibi ilaç kullanımını,

5. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
6. Tromboembolik olay öyküsü varlığı,
7. Gebelik,
8. Çalışmayı kabul etmeme

### **Çalışmadan çıkarılma kriterleri**

1. Hastanın kendi isteği ile çalışmadan vazgeçmesi,

Hasta ve kontrol grubunda serum LCN2 düzeyleri, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, CRP, sedimentasyon, Mean Corpuscular Volume=Alyuvarların Ortalama Gövde Hacmi (MCV), Red cell Distribution Width=Alyuvar Dağılım Genişliği (RDW) düzeyleri kaydedildi.

Her katılımcıdan, periferden 5 ml. venöz kan örneği EDTA'lı tüpe alınarak elde edilen plazma -20° C saklandı ve her iki grubun LCN2 düzeyleri bu örneklerden çalışıldı. Örnekler Sandwich ELISA, Adipo Bioscience, Inc Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)/ Lipocalin-2 ELISA Cat. No: SK00233-01 (Adipo Bioscience, Inc 2348 Walsh Ave, Suite C Santa Clara, CA 95051 USA) kiti ile Thermoscientific Multiscan Fc cihazı ile çalışıldı. LCN2 düzeyleri çalışılırken bulunan optik dansite 50 ile çarpılıp dilüsyon faktörü 1000 ile bölünmüştür.

### **3.2. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi**

Verilerin analizi SPSS ( Statistical Programme for Social Sciences ) 17.0 paket programında yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılması student t test ve mann-whitney u test ile yapıldı. Tüm incelemelerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

Çalışmayı; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Romatoloji Polikliniğinde değerlendirilen 31 Behçet hastası ile 30 sağlıklı birey tamamladı.

Behçet hastalarının yaşları 25-66 yıl arasında olup ortalama:  $38,3226 \pm 10,95$ , 16'sı (%51,6) kadın, 15'i (%48,4) erkek idi. Kontrol grubunda yer alan bireylerin yaşları 20-60 arasında olup ortalama:  $32,0333 \pm 9,11$ , 16'sı (%53,3) kadın, 14'ü (%46,7) erkek idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ).



Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri tablo 2 'de gösterilmiştir.

Behçet hastalarının muayene sırasında 26'sında OÜ (%83,9), 1'inde GÜ (%3,2), 10'unda EN (%32,3), 23'ünde PPL (%74,2), 2'sinde tromboflebit (%6,5), 4'ünde eklem tutulumu (%12,9), 2'sinde göz tutulumu (%6,5), 1'inde santral sinir sistemi tutulumu (%3,2), 24'ünde paterji pozitifliği (%77,4) mevcuttu (Tablo 2).

**Tablo 2:** Behçet hastaları ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

<b>Demografik Özellikler</b>	<b>Behçet hastaları (n=31)</b>	<b>Kontrol grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	38,3226±10	32,0333±9,11	0,461
<b>ortalama±sd</b>	,95	(20-60)	
<b>(min-max)</b>	(25-66)		
<b>Cinsiyet</b>			0,802
<b>Kadın n(%)</b>	16(51,6)	16(53,3)	
<b>Erkek n(%)</b>	15(48,4)	14(46,7)	
<b>Hastalık süresi</b>	7,9839±7,5		
	3		
	(1-30 yıl)		
<b>Aile öyküsü n(%)</b>	5(16,1)		
<b>Klinik belirti sıklığı n(%)</b>			
OÜ	26(83,9)		
GÜ	1(3,2)		

EN	10(32,3)
PPL	23(74,2)
Tromboflebit	2(6,5)
Eklem tutulumu	4(12,9)
Göz	2(6,5)
Santral sinir sistemi tutulumu	1(3,2)
Paterji pozitifliği	24(77,4)

Behçet hastalarından alınan tüm serum örneklerindeki (n=31) LCN2 düzeyi ortalama:  $54,66 \pm 25,50$  iken, sağlıklı kontrol grubunun (n=30) serum LCN2 düzeyi ortalama:  $95,43 \pm 39,17$  olarak bulundu. Hasta grubunda LCN2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0,032$ ).

Çalışmamızda göz tutulumu geçirmiş olan Behçet hastaları ile göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının serum LCN2 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastaların CRP düzeyi ortalama  $5,97 \pm 5,03$ , beyaz küre sayısı ortalaması  $7,83 \pm 3,35$ , sedimentasyon ortalama değeri  $19,25 \pm 13,21$  olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun CRP düzeyi ortalaması  $5,07 \pm 4,76$ , beyaz küre sayısı ortalama değeri  $8,29 \pm 2,25$ , sedimentasyon ortalama değeri  $11,76 \pm 10,70$  olarak saptanmıştır. Behçet hastaları ve kontrol grubunun CRP, beyaz küre sayısı, sedimentasyon hızı düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Behçet hastaları ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde LCN2, CRP, beyaz küre sayısı ve sedimentasyon düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Behçet hastaları</b> <b>(n=31)</b> <b>ortalama±sd (min-</b> <b>max)</b>	<b>Kontrol</b> <b>(n=30)</b> <b>ortalama±sd (min-</b> <b>max)</b>	<b>p</b>
<b>Serum LCN2</b> <b>(ng/ml)</b>	54,66±25,50 (15,88-102,90)	95,43±39,17 (11,76-160,85)	0,032
<b>CRP (mg/ml)</b>	5,07±4,76 (3,08-28,2)	5,97±5,03 (3,08-23,10)	0,300
<b>Beyaz küre sayısı</b> <b>(k/UL)</b>	8,29±2,25 (5,54-16,02)	7,83±3,35 (1,92-18,39)	0,315
<b>Sedimentasyon</b> <b>(mm/h)</b>	11,76±10,70 (2-43)	19,25±13,21 (5-54)	0,253

## 5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı kronik vasküler-inflamatuar multisistemik bir hastalıktır, otoimmün olduğu düşünülmekte olup, ataklarla seyreden oral ve genital aftlar, artrit, kutanöz lezyonlar, göz lezyonları, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistem tutulumuyla karakterizedir. BH'nın etyolojisi günümüzde hala bilinmemektedir, olası etyolojik faktörler arasında enfeksiyöz, psikolojik, genetik ve immünolojik faktörler sayılabilmektedir (69). Literatürde BH etyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan bazı çalışmalarda akut faz proteinlerinden sedimantasyon hızında, CRP düzeyinde, neopterin, anti-streptolizin-O, romatoid faktör, amiloid-A9,  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\beta$ 2-mikroglobulin, myeloperoksidaz ile malondialdehit gibi diğer oksidasyon proteini ürünleri ve  $\beta$ 2-makroglobulin düzeylerinde artış tanımlanmıştır (3).

BH genç yetişkinlerin inflamatuvar hastalığıdır ve hastalığın tanısı ağırlıklı olarak 3. dekatta koyulmaktadır (17). Çalışmamızda hastalarımızın %74,3'ü 25-40 yaş aralığında, tanı konulma yaşı 29,9 idi (108). Birçok çalışma erkeklerin kadınlara göre hastalıktan daha sık etkilendiklerini gösterse de, oranlar bir çalışmadan diğerine oldukça farklılık göstermektedir (109). Çalışmamızda hastalarımızın erkek-kadın oranı 0,93 olarak bulunmuştur. Bu düşüklüğün sebebi çalışmamızın kesitsel özellik taşımasına ve küçük bir hasta popülasyonunda yapılmasına bağlı olabilir.

Türsen ve ark. 2313 Türk Behçet olgusunda prognozunu kadın olgularda daha iyi iken erkek olgularda daha kötü olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da EN ve GÜ kadın hastalarda daha yüksek oranda saptandı ve sistemik tutulum erkeklerde daha fazlaydı.

Deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardan olup hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. OÜ en önemli bulgudur, sıklıkla hastalığın ilk belirtisi olmaktadır (32). Bizim çalışmamızda OÜ'ler %100 olarak saptandı ve sıklığı daha önce bildirilenlerle benzerdi (110).

Genital ülser Behçet hastalarında %60-90 oranında bulunmaktadır. OÜ'den sonra BH'nda en sık görülen ikinci bulgudur (60). Bizim çalışmamızda GÜ sıklığı %90,3 olarak saptandı, yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak bulundu (73, 83, 110).

Eritema nodosum benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık gözlenmektedir ve özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlar. Bu önemli deri belirtisinin, değişik çalışmalarda hastaların %15-78'inde bulunduğu bildirilmiştir (61, 83). Yapılan çalışmalarda Türkiye'de %47, Kore'de %55, Çin'de %64 ve Avrupa'da %25-78 oranında saptanmıştır (83). Yaptığımız çalışmamızda EN sıklığı %48,4 olarak saptandı.

Papülopüstüler lezyonlar hastalığın sık gözlenen deri belirtilerinden biridir %28-66 oranında görülür (69). Çalışmamızda PPL sıklığı %87,1 olarak diğer çalışmalardan daha yüksek saptandı (83, 111).

Deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü olan ekstragenital ülserin hastaların %3'ünde gözlendiği bildirilmiştir. Kore'de %2, Çin'de %1 Avrupa'da %0-13 oranında bildirilmiş olup çalışmamızda ekstragenital ülsere rastlanmadı (83).

Yapılan çalışmalarda dünya genelinde paterji pozitifliğinin %6-100 arasında değiştiği görülmektedir (78, 112, 113). Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda %8-92 paterji pozitifliği bildirilmiştir (22, 74, 115, 116, 117, 118). Bizim çalışmamızda paterji pozitifliği %77,4 olarak diğer çalışmalarda saptanan aralık içinde yerini almıştır (83, 114).

Behçet hastalığındaki vasküler tutulum oranı %7.7-60 arasında değişmektedir. En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli ise yüzeysel tromboflebittir (%47.3) (61, 119). Yüzeysel tromboflebit BH'nın %10-20'sinde görülmektedir (73, 74). Erkek olgularda daha sık ortaya çıkmaktadır ve genellikle alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Bizim çalışmamızda tromboflebit sıklığı %12,9 ve erkek/kadın oranı 3/1 olarak saptandı.

Göz tutulumu erkeklerde daha sık izlenirken, kadın hastalarda ise prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır (22). Çalışmamızda BH'nda göz tutulumu sıklığı %29, erkek/kadın oranı 2 olarak saptandı ve diğer çalışmalarla benzer olarak bulundu (83).

Behçet hastalığındaki artritik semptomlar genellikle intermitan, non-eroziv ve monoartikülerdir, tutulum monoartiküler olmadığında genellikle simetrik olan oligoartiküler artrit izlenmektedir (108). BH'nda artrit %40-70 arasında bildirilirken, bizim çalışmamızda %12,9 olarak saptanmıştır (88).

Nörolojik tutulum Behçet hastalarının %5-10 kadarında görülmektedir (62). Bizim çalışmamızda nörolojik tutulum hastaların %6,5'inde saptandı ve diğer çalışmalarla benzer olduğu bulundu (83, 112).

Hastalarımızın hiçbirinde diğer sistemik tutulumlara rastlanmamıştır.

Literatürde LCN2'nin inflamatuvar hastalıklarda önemi vurgulanmasına rağmen BH immünopatogenezindeki yerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bundan dolayı çalışmamızı kıyaslayamadık. Bununla birlikte bazı hastalıklarda serum LCN2 düzeylerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Serum LCN2 düzeyleri yüksekliği özellikle meme kanseri ve kolon kanseri gibi çeşitli kanserler ile koreledir (1, 106). Malignitelere ek olarak çeşitli inflamatuvar durumlarda LCN2'nin serum düzeyi yüksek olması ile birlikte, proteinin asıl işlevi gizli kalmıştır. Lökositler ve epitel hücreleri inflamasyona yanıt olarak LCN2 salgırlar ve LCN2 ekspresyonunun inflamatuvar transkripsiyon faktörü NF-κB'e bağlı olduğu görünmektedir (120). Leng ve ark'ın yaptığı çalışmada LCN2'nin yeni tanımlanan bir biobelirteç olarak, tümörögenez, metastaz ve yeni tedavi hedeflerindeki araştırmalar özetlenmiştir. Bauer ve ark.'larının yaptığı genişletilmiş 207 hastalı çalışmada düşük östrojen reseptör ve progesteron reseptör ekspresyonunun, yüksek LCN2 düzeyleri ile korele olduğunu bulmuşlardır. Örneklerin 1/3'ünde LCN2 pozitif boyanmıştır ve yükselmiş ekspresyonunun negatif steroid

reseptörü, pozitif HER2/neu ekspresyonu, yüksek histolojik grade, lenf nodu metastazı, yüksek proliferasyon indeksi ve kötü hastalısız sağkalım oranları ile korele olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak meme kanserinde LCN2'nin kötü prognoz ve meme kanserinin agresif tiplerinde rolü olduğu ile ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiştir (121, 122).

İnflamatuar barsak hastalığında ve kolon kanserinde mukozanın inflamatuvar reaksiyonu belirgin hale gelmiştir. Oikonomou ve ark.'larının yaptığı çalışmada, aktif inflamatuvar barsak hastalığı olanların, sağlıklı kontroller ve irritabl barsak sendromu olan hastalar ile karşılaştırılmasında dolaşımdaki LCN2'nin artmış olduğu gösterilmiştir (123). Nielsen ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, kolon epitelinde inflamasyon alanlarında ( divertikülit, inflamatuvar barsak hastalığı ve apandisit gibi), premalign ve malign lezyonlarda LCN2'nin yüksek ekspresyonu saptanmıştır (105).

Son yıllarda yapılan in vitro çalışmalarda LCN2 ve lupus nefriti ile ilişkili renal iskemik hasar arasında bir ilişki bulunmuştur. LCN2 ve lupus nefriti arasındaki ilişkiyi inceleyen fareler üzerinde iki çalışma yapılmıştır. İlk insan çalışması Brunner ve ark.'ları tarafından yapılan juvenil idiopatik artrit ve sistemik lupus eritematozus nefritli hastalar arasında karşılaştırma çalışmasıdır. Bu çalışmada sistemik lupuslu hastaların üriner LCN2 düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmada LCN2 düzeylerinin lupus nefriti ile ilişkili olduğu, sistemik lupusun genel hastalık hasarı veya ekstrarenal hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (6, 124).

Üveit terimi göz içi yapıların inflamasyonu ile karakterize hastalık grubunu tanımlamaktadır. Noninfeksiyöz üveit BH gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir, sarkoidoz, spondiloartropatiler, vogt-koyanagi-harada sendromu veya sınıflandırılmayan idiopatik üveit olabilir. İdiopatik akut anterior üveit, ön kamarada veya gözün ön kısmında ciddi bir inflamatuvar yanıttır ve genel nüfusta en sık görülen tiptir. Salom ve ark.'ları idiopatik anterior üveitli hastalarda olası inflamatuvar mediyatör olan akuöz hümör LCN2 seviyesini

ölçmüşlerdir ve LCN2 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızda ise üveiti olan Behçet hastalarının serum LCN2 değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmadı.

Wang ve ark. 'nın 2007 yılında yaptığı çalışmada Tip 2 diyabetli 32 hastada serum LCN2 düzeylerinin sekiz haftalık rosiglitazon tedavisiyle belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza alınan 31 Behçet hastasının tamamı kolşisin, sistemik steroid veya immünsupresif ajandan birini veya birden fazlasını kullanmaktaydı ve LCN2 düzeyleri tüm hastalarda düşük saptandı. Bunun sonucu olarak çalışmamızda Behçet hastalarında LCN2 düzeyinin düşük saptanması ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşündürebilir (126).



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu serum LCN2 düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda LCN2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptandı. Bunun sonucu olarak LCN2'nin BH patogenezinde rol oynayabileceği düşünüldü.

Bununla beraber göz tutulumu geçirmiş olan Behçet hastaları ile göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının serum LCN2 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamız sonucunda LCN2'nin BH'nın patogenezinde rol alabileceği, bununla birlikte çalışmamızdaki düşüklüğün hastaların kullandığı ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü. Elbette bunlar spekülatif yorumlardır ve bu markırın işlevinin daha güvenilir bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş ve detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yazıcı H, Barnes C G. Behçet's syndrome. British Society for Rheumatology 1999; 38: 1171-1176
2. Üstün Ç A. Famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behçet. European Journal of Dermatology 2002; 12: 469-470
3. Türsen Ü. Behçet hastalığında aktivite belirteçleri. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği 2009; 43: 7486
4. Çakar N, Şentürk E. Akut böbrek hasarında yeni sınıflama sistemleri ve erken tanı göstergeleri. Journal of the Turkish Society of Intensive Care 2010; 8: 1-6
5. Flower D R. The lipocalin family: structure and function. Biochemical Journal 1996; 8: 1-14
6. Rubinstein T, Pitashny M, Putterman C. The novel role of neutrophil gelatinase- B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. Autoimmunity Reviews 2008; 7: 229-234
7. Wang Y, Lam K S, Kreagen E W, Sweeney G, Zhang J, Tso AW et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance and hyperglycemia in humans. Clinical Chemistry 2007; 53: 34-41
8. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçales O et al. Behçet's disease – a contemporary review. Journal of Autoimmunity 2009; 32: 178-179
9. Alpsoy E. Behçet hastalığı. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği 2009; 43: 21-23
10. Dilfen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 62-65
11. Verity D H, Marr J E, Ohno S, Wallace G R, Stanford M R. Behçet's disease, the Silk Road and HLA B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens 1999; 54: 213-220

12. Önder M. Behçet hastalığı: Epidemiyoloji. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği 2009; 43: 28-31
13. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P. Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilir bir yöntem. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 1981; 12: 509-514
14. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. International Journal of Rheumatic Diseases 2010; 13: 367-313
15. Kaneko F, Nakamura K, Sato M. Epidemiology and Behçet's disease in Asian countries and Japan. Advances in experimental medicine and biology 2003; 528: 25-29
16. Al-Rawi Z S, Neda A H. Prevalence of Behçet's disease among Iraqis. Advances in experimental medicine and biology 2003; 528: 37-41
17. Alterburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Lothar K, Zouboulis C C. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany-Current pathogenic concepts and therapeutic possibilities. Journal of the German Society of Dermatology-1 2006; 49-63
18. Pamuk Ö N, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2005; 1: 3-9
19. Sarıcaoğlu H, Karadoğan K S, Bayazıt N, Yücel A, Dilek K, Tunalı Ş. Clinical features of late-on set Behçet's disease: Report of nine cases. International Journal of Dermatology 2006; 45: 1284-1287
20. Ünsal E. Çocukluk çağında Behçet hastalığı. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2007; 3: 47-49
21. Önder M, Güner M A. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. European Academy of Dermatology and Venerology 2001; 15: 126-136

22. Türsen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 346-351
23. Pay S, Şimşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatology International* 2007; 27: 417-424
24. Evereklioğlu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Survey of Ophtalmology* 2005; 50: 297-350
25. Akman A, Alpsoy E. Behçet hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği* 2009; 43: 32-38
26. Yazıcı H, Chamberlain A, Schreuder I, D'amaro J, Müftüoğlu M. HLA antigens in Behçet's disease: A reappraisal by a comperative study of Turkish and British patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1980; 39: 344-348
27. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2000; 10: 37-43
28. Gül A, Uyar A, İnanç M, Öcal L, Tugal T I, Aral O. Lack of association of HLA-B51 with a severe disease course in Behçet's disease. *British Society for Rheumatology* 2001; 40: 668-672
29. Pay S. Behçet hastalığı: Etyoloji ve patogenez. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2005; 1: 10-18
30. Önder M, Gürer M A. Multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *European Academy of Dermatology and Venerology* 2001; 15: 126-136
31. Eglin R P, Lehner T, Subak-Sharpe J H. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virüs in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982 December 18; 2: 1356-1361

32. Arca E, Gür A R. Behçet hastalığı. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2003; 23: 261-268
33. Mumcu G, Ergün T, İnanç N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. British Society for Rheumatology 2004; 43: 1028-1033
34. Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Close association of Streptococcus sanguis and Behçet's disease. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 1991; 95: 1261-1267
35. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan A M. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 16: 29-34
36. Ergün T, İnce Ü, Demiralp-Ekşioğlu E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L. HSP 60 expressionn mucocutaneous lesions o Behçet's disease. Journal of the American Academy of Dermatology 2001; 45: 904-909
37. Direskeneli H, Ekşioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. Journal of Rheumatology 2000; 27: 708-713
38. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van Der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65 kDa Heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. Infection and Journal 1991; 59: 1434-1441
39. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet hastalığı etyopatogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2006; 16: 181-185
40. Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2004; 14: 15-21
41. Kurhan-Yavuz S, Direskeneli H, Bozkurt N, Özyazgan N, Bavbek T, Kazokoğlu H, et al. Anti-MHC autoimmunity in Behçet's disease: T cell responses to an HLA-B- derived peptide

cross reactive with retinal-s antigen in patients with uveitis. *Clinical and Experimental Immunology* 2000; 120: 162-166

42. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K, et al. Human genome and diseases: Review immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2003; 60: 1903-1922

43. Evereklioglu C, Türköz Y, Er H, Inaloz S, Özbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: Is it a new activity marker? . *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46: 50-54

44. Aksu K, Turgan N, Öksel F, Keser G, Özmen D, Kitapçioğlu G, et al. Hyperhomocysteinaemia in Behçet's disease. *British Society for Rheumatology* 2001; 40: 687-690

45. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Türköz Y, Özenol E, Şahin K, et al. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *The British Journal of Ophthalmology* 2002; 86: 653-657

46. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 16: 63-72

47. Çınar M, Pay S. Behçet hastalığı immünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2011; 4: 22-31

48. Houman H, Hamzaoui A, Ghorbal B, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: Relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *Journal of Autoimmunity* 2004; 23: 267-273

49. Ikai-Sugi N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of IL-2 and Interferon  $\gamma$  - Producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1998; 39: 996-1004

50. Şahin-Özgür Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35: 424-429

51. Tokay S, Direkeneli H, Yurdakul S, Akoğlu T. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease: A reassessment. *British Society for Rheumatology* 2001; 40: 192-195
52. Yang C W, Park I S, Kim S Y, Chang Y S, Yoon Y S, Bang B K et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis and renal failure in Behçet disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1993; 8: 871-873
53. Hmida Ben M, Hachicha J, Kaddour N Makni H, Aydel F Z, Chakroun N. ANCA in Behçet's disease. *Nephrology Dialysis Tranplantation* 1997; 12: 2465
54. Polat-Uzun M, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M, Önde U. Behçet hastalarında serum anti-nötrofil sitoplazmik antikor varlığının araştırılması. *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 1: 15-18
55. Köse K, Yazıcı C, Aşçıoğlu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease. *Clinical Biochemistry* 2001; 34: 125-129
56. Erkilıç K, Evereklioğlu C, Çekmen M, Özkiriş A, Duygulu F, Doğan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: Original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators of Inflammation* 2003; 12: 107-116
57. Haznedaroğlu I C, Özcebe O I, Özdemir O, Çelik I, Dünder S V, Kirazlı S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *Journal of Internal Medicine* 1996; 240: 181-187
58. Ermertcan-Tünel A, Öztürkcan S, Şahin M T, Onur E, Uyanık B S. Plazma endothelin-1 levels in patients with Behçet's disease: Association with disease activity. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2007; 17: 236-241
59. Sağlam K, Serçe A F, Yılmaz M I, Bulucu F, Aydın A, Akay C, et al. Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatology International* 2002; 22: 93-96

60. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği* 2009; 43: 42-47
61. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği* 2003; 37: 92-99
62. Özbalkan Z, Bilgen-Apraş Ş. Behçet hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 14-20
63. Bang D, Hur W, Lee E S, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *The Journal of Dermatology* 1995; 22: 926-929
64. Alpsoy E, Zouboulis C C, Ehrlich G E. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal* 2007; 48: 573-585
65. Mat M C, Göksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazıcı H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: A prospective study. *The International Society of Dermatology* 2006; 45: 554-556
66. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, et al. Childhood Behçet's disease: Clinical features and comparison with adult-onset disease. *British Society for Rheumatology* 1999; 38: 457-462
67. Mısago N, Tada Y, Koarada S, Narisawa Y. Erythemanodosum-like lesions in Behçet's disease: A clinicopathological study of 26 cases. *Acta Dermato-Venereologica* 2012; 92: 20-20
68. Kim B, Leboit P E. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease. *The American Journal of Dermatopathology* 2000; 22: 379-390
69. Aytuğar E, Pekiner-Namdar F. Behçet hastalığı. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2011; 1: 65-73
70. Yesudian P D, Edirisinghe D N, O'Mahony C. Behçet's disease. *International Journal of STD & AIDS* 2007; 18: 221-227



71. Jorizzo J L, Abernethy J L, White W L, Mangelsdorf H C, Zouboulis C C, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; 32: 968-976
72. Alpsoy S, Uzun S, Akman A, Acar M A, Memişoğlu H R, Başaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17: 521-524
73. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical manifestations of Behçet's disease: An analysis of 2147 patients. *Yonsei medical Journal* 1997; 38: 423-427
74. Alpsoy E, Dönmez L, Önder M, Günaştı S, Usta A, Karıncaoğlu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: A multicentre study. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 901-909
75. Tüzün Y, Gürer M A, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V L Bölüm Ed: Tüzün Y, Fresko İ, Mat C, Özyazgan Y, Hamuryudan V. *Dermatoloji* s: 913-921. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008.
76. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Şenocak M, Büyükbabani M, Tüzün Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *American Society of Clinical Pathology* 2001; 116: 341-346
77. Yazıcı H, Chamberlain M A, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Annals of Rheumatic Diseases* 1984; 43: 74-75
78. Kontogiannis V, Powell R J. Behçet's disease. *Postgraduate Medical Journal* 2000; 76: 629-637

79. Akmaz Ö, Erel A, Gürer M A. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. *International Journal of Dermatology* 2000; 39: 121-125
80. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: A chronological study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *International Journal of Dermatology* 1998; 37: 929-933
81. Kim J W, Park J H, Lee D, Hwang S W, Park S W. Vegetative Pyoderma gangrenosum in Behçet's disease. *Acta Dermato-Venereologica* 2007; 87: 365-367
82. Özyazgan Y. Behçet hastalığında göz tutulumu. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği* 2009; 43: 48-53
83. Zouboulis C C. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Annals of Internal Medicine* 1999; 150: 488-498
84. Atmaca L S, Sönmez P A. Behçet hastalığında göz tutulumu. *Journal of Retina-Vitreous* 2004; 12: 77-86
85. James D W, Berger T G, Elston D M Çeviri Ed: Aydemir E H. *Andrew's Deri Hastalıkları* s:812-813 İstanbul Medikal Yayıncılık 2008
86. Önal S, Altan-Yaycıoğlu R, Altunbaş H H, Urgancıoğlu M. Üveitis in Behçet's disease. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 138: 373-380
87. Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Survey of Ophthalmology* 2001; 46: 1-18
88. Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2007; 3: 26-28
89. Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-Behçet. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2007; 3: 29-32
90. Örmeci N. Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği* 2009; 43: 65-68

91. Akman-Demir G. Behçet hastalığında nörolojik tutulum. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği 2009; 43: 61-64
92. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşccı B. The Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease evaluation 200 patients. Brain 1999; 122: 2171-2182
93. Kırımlı Ö, Pabuçcu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2007; 3: 36-39
94. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Behçet hastalığı. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Kitabı. 2010
95. Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Böbrek tutulumuyla Behçet hastalığı. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2007; 3: 44-46
96. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335: 1078-1080
97. Wang Y, Lam K S L, Kraegen E W, Sweeney G, Zhang J, Tso A W K, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insülin resistance and hyperglisemia in humans. Clinical Chemistry 2007; 53: 34-41
98. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. Asian Pasific Society of Nephrology 2010; 15: 419-428
99. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Current Opinion in Critical Care 2010; 16: 526-532
100. Borregaard N C J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. Biometals 2006; 19: 211-215
101. Lee S, Park J Y, Lee W H, Park H C, Mori K, Suk K. Lipocalin-2 is an autocrine mediator of reactive astrocytosis. The Journal of Neuroscience 2009; 29: 234-249

102. Mori K, Lee T, Rapoport D, Drexler I R, Foster K, Yang J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 610-621
103. Yndestad A, Landro L, Ueland T, Dahl C P, Flo T H, Vinge L E. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *European Heart Journal* 2009; 30: 1229-1236
104. Kehrer J P. Lipocalin-2: pro-or anti- apoptotic? *Cell Biol Toxicol* 2010; 26: 83-89
105. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 1482: 298-307
106. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-an emerging troponin for kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23: 3737-3743
107. Fernandez C A, Yan L, Louis G, Yang J, Kutok J L, Moses M A. The matrix metalloproteinase-9 / Neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex plays a role in breast tumor growth and is present in the urine of breast cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 5390-5395
108. Uslu M, Karaman G, Şavk E, Şendur N, Yılmaz E. Aydın’da Behçet hastalığı deneyimi; 67 hastanın retrospektif değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 9: 21-26
109. İdil A, Gürler A, Boyvat A. The prevalence of Behçet’s disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiology* 2002; 9: 325-331
110. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet’s disease. *Acta Medica Iranica* 2005; 43: 233-242

111. Alpsoy E, Durusoy C, Yılmaz E. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Archives of Dermatology* 2002; 138: 467-471
112. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in Middle East. *Clinics in Dermatology* 1999; 17: 209-223
113. Kaklamani U G, Kaklamanis P G. Treatment of Behçet's disease-an update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2001; 30: 299-312
114. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Medical Journal* 1997; 38: 411-422
115. Bang D, Oh S, Lee K H, Lee E S, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Journal of Korean Medical Science* 2003; 18: 231-235
116. Houman M H, Neffati H, Braham A, Harzallah O, Khanfir M, Miled M, et al. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 58-64
117. Doğan B, Taşkan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17: 228-229
118. Azizlerli G, Köse-Akdağ A, Sarıca R, Gül A, Tutkun T İ, Kulaç M et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 803-806
119. Koç Y, Güllü I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *Journal of Rheumatology* 1992; 19: 402-410
120. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45

121. Leng X, Wu Y, Arlinghaus B R. Relationships of Lipocalin-2 with breast tumorigenesis and metastasis. *Journal of Cellular Physiology* 2010; 226: 309-314
122. Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 108: 389–397
123. Oikonomoi K A, Kapsoritakis A N, Theodoridou C, Karangelis D, Germentis A, Stefanidis L, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. *Journal of Gastroenterology* 2012; 47: 519
124. Brunner H I, Mueller M, Rutherford C, Passo M H, Witte D, Grom A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54: 2577–84
125. Salom D, Sanz-Marco E, Mullor J L, Lopez-Prats M J, Garcia-Delpech S, Udaondo P, et al. Aqueous humor neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with idiopathic acute anterior uveitis. *Molecular Vision* 2010; 16: 1448-1452
126. Wang Y, Lam K S L, Kraegen E W, Sweeney G, Zhang J, Tso A W K, et al. Lipocalin-2 Is an Inflammatory Marker Closely Associated with Obesity, Insulin Resistance, and Hyperglycemia in Humans. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 34-41