

167856

T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı

**NEOPTERİN BEHÇET HASTALIĞI'NDA YENİ BİR  
AKTİVASYON GÖSTERGESİ OLABİLİR Mİ?**

**Dr. İJLAL ERTURAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Pınar YÜKSEL BAŞAK**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından**

**0921-TU-04 proje numarası ile desteklenmiştir**

**2005-İSPARTA**

## ÖNSÖZ

Kliniğimizizin kurucusu olarak büyük özverileri ve disiplinli çalışmaları ile kendime örnek aldığım, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, hoşgörü sahibi Sayın Hocam Prof. Dr. Vahide Baysal Akkaya'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi süresince her türlü yardımı ve desteğini bizlere sunan, değerli mesaisi ile tezimi yönlendiren ve bu çalışma sürecini her zaman zevkle hatırlayacağım Sayın Hocam Doç. Dr. Pınar Yüksel Başak'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıl boyunca her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, dayanışma duygusu güçlü sevgi, saygı ve sorumluluk duygusu ile bizlere her zaman örnek olan Sayın Hocam Yard. Doç. Dr. Mehmet Yıldırım'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Başta Ali Murat Ceyhan olmak üzere mesai arkadaşlarıma ve tüm dermatoloji çalışanlarına, katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı doktorlarından Sayın Özlem Öztürk'e, Halk Sağlığı Anabilim Dalı doktorlarından Sayın Malik Doğan'a, desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili eşim Tefrik Erturan'a ve her zaman yanımda olarak bana destek veren biricik babama, anneme, kardeşime ve ailemin diğer fertlerine sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>Önsöz</b>	<b>ii</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>iii</b>
<b>1.Giriş</b>	<b>1</b>
<b>2.Genel Bilgiler</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Behçet Hastalığı</b>	<b>2</b>
<b>2.1.1. Tarihçe</b>	<b>2</b>
<b>2.1.2. Epidemiyoloji</b>	<b>3</b>
<b>2.1.3. Etyopatogenez</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3.1. Genetik</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3.2.1. Viruslar</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3.2.2. Bakteriler</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3.3. İmmünolojik Mekanizmalar, Endotel ve Pıhtılaşma Faktörleri</b>	<b>8</b>
<b>2.1.3.3.1. Isı Şok Proteinleri (İŞP)</b>	<b>8</b>
<b>2.1.3.3.2. Nötrofil Fonksiyonları</b>	<b>9</b>
<b>2.1.3.3.3. Monositler, Lenfositler, Sitokinler ve Diğer Mediyatörler</b>	<b>10</b>
<b>2.1.3.3.4. Otoimmün Mekanizma, Endotel ve Pıhtılaşma Fonksiyonları</b>	<b>11</b>
<b>2.1.4. Behçet Hastalığı Kliniği</b>	<b>13</b>
<b>2.1.4.1. Mukozal Lezyonlar</b>	<b>13</b>
<b>2.1.4.1.1. Oral Aftlar</b>	<b>13</b>
<b>2.1.4.1.1.1. Minör Aftlar</b>	<b>14</b>
<b>2.1.4.1.1.2. Majör Aftlar</b>	<b>14</b>
<b>2.1.4.1.1.3. Herpetiform Ülserler</b>	<b>15</b>
<b>2.1.4.2. Genital Ülserler</b>	<b>15</b>
<b>2.1.4.3. Deri Belirtileri</b>	<b>16</b>
<b>2.1.4.3.1. Papülopüstüler Lezyonlar</b>	<b>16</b>
<b>2.1.4.3.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar</b>	<b>17</b>
<b>2.1.4.3.3. Ekstragenital Ülserler</b>	<b>17</b>
<b>2.1.4.3.4. Paterji Testi, Pin Prick Testi, Behçet Reaksiyonu (Derinin Nonspesifik Hipersensitivitesi)</b>	<b>18</b>
<b>2.1.4.3.5. Diğer Deri Belirtileri</b>	<b>19</b>

<b>2.1.4.4. Kas-İskelet Sistemi Bulguları</b>	<b>19</b>
<b>2.1.4.5. Göz Bulguları</b>	<b>19</b>
<b>2.1.4.6. Vasküler Lezyonlar</b>	<b>20</b>
<b>2.1.4.7. Santral Sinir Sistemi Bulguları</b>	<b>21</b>
<b>2.1.4.8. Akciğer Tutulumu</b>	<b>21</b>
<b>2.1.4.9. Renal Tutulum</b>	<b>22</b>
<b>2.1.4.10. Gastrointestinal Sistem Tutulumu</b>	<b>22</b>
<b>2.1.4.11. Kardiyak Tutulum</b>	<b>22</b>
<b>2.1.4.12. Epididimit</b>	<b>22</b>
<b>2.1.5. Juvenil Behçet Hastalığı</b>	<b>22</b>
<b>2.1.6. Histopatoloji</b>	<b>23</b>
<b>2.1.7. Tanı</b>	<b>23</b>
<b>2.1.8. Laboratuvar Bulguları</b>	<b>25</b>
<b>2.1.9. Tedavi</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Neopterin</b>	<b>28</b>
<b>2.2.1. Giriş</b>	<b>28</b>
<b>2.2.2. Vücut Sıvılarında Neopterin Ölçümü</b>	<b>30</b>
<b>2.2.3. Neopterin ve Behçet Hastalığı</b>	<b>31</b>
<b>2.2.4. Neopterin ve Diğer Dermatolojik Hastalıklar</b>	<b>32</b>
<b>2.2.5. Neopterin ve Diğer Hastalıklar</b>	<b>33</b>
<b>3. Materyal ve Metod</b>	<b>36</b>
<b>3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması</b>	<b>36</b>
<b>3.2. Serum ve İdrar Örneklerinin Alınması</b>	<b>38</b>
<b>3.3. Serum ve İdrar Neopterin Ölçümü</b>	<b>38</b>
<b>3.4. Serum IFN-<math>\gamma</math> Ölçümü</b>	<b>39</b>
<b>3.5. İstatistiksel Analiz</b>	<b>39</b>
<b>4. Bulgular</b>	<b>41</b>
<b>5. Tartışma</b>	<b>50</b>
<b>6. Sonuçlar ve Yorum</b>	<b>58</b>
<b>Özet</b>	<b>60</b>
<b>Summary</b>	<b>61</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>62</b>

## 1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında, İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral, genital ülserler ve hipopiyonlu iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmış kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Zamanla BH'nın üçlü semptom kompleksinden ibaret olmadığı ve nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital, kardiyopulmoner ve vasküler semptomlarla karakterize bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1-5). Hastalık tarihi İpek Yolu üzerinde bulunan ülkelerde endemik seyirlidir ve etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyöz ajanlar, genetik, çevresel ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır (2,4-8).

Neopterin, hücre sel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu IFN- $\gamma$ 'nın etkisi ile monosit/makrofajlardan salgılanan bir pteridin derivativesidir (9-11). Vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin ölçümü hücre sel immü nite, mevcut hastalığın klinik gidişi ve prognozu hakkında fikir verebilir (11). Hücre sel immün sistem göstergesi olarak kabul edilen neopterin düzeylerinin pek çok malignite, enfeksiyon, otoimmün hastalık ve renal allogreft rejeksiyonlarında yükseldiği ve bu yüksekliğin hastalık aktivasyonu ile korele olduğu bildirilmiştir (11-13).

Diğer hastalıklarda olduğu gibi BH'nda da hastalığın kliniğini takip etmek ve klinik seyre göre tedavi stratejileri oluşturmak için inflamatuvar prosesin aktivasyonunu gösteren parametreler önem taşımaktadır (14). Henüz hastalık aktivitesini ortaya koyacak, tüm dünyaca kabul görmüş klinik ve laboratuvar aktivite belirleyicisi bulunmamaktadır. Hastalığın patogeneze yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli antijenik uyarılara karşı artmış T ve B hücre cevabı bildirilmiştir. Pek çok hastalıkta klinik aktiviteyi tespit etmek için kullanılabileceği gösterilen neopterinin BH aktivitesinin bir göstergesi olabileceği düşünülerek Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeyleri ölçülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Behçet Hastalığı

#### 2.1.1. Tarihçe

BH tekrarlayan oral aft, genital ülser ve iridosiklit, üveit gibi göz lezyonlarından oluşan üçlü semptom kompleksiyle karakterize multisistemik, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (2,15,16). Milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat'ın ve Milattan sonra 200 yılında Zhong-Zhong isimli Çinli bir doktorun BH'na benzer klinik bulgulara sahip olguları tanımladığı bilinmektedir (1,3,15,17-19). Hastalık kompleksine uyan en gerçekçi örnekler son yüzyılın başında 1908'de Bluthe ile başlayıp, Planner ve Remenovskiy (1923), Shigeta (1924), Adamantiadis (1931) ve White-well ile devam eder. Bu otörler olgularda BH'na ait semptom kompleksinin rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu öne sürmüşlerdir (1,3).

Prof. Dr. Hulusi Behçet Şubat 1889'da İstanbul'da dünyaya gelmiştir. İlk ve orta öğrenimini Beyrut'ta bir Fransız okulunda tamamladıktan sonra 1901'de Kuleli Askeri Lisesi'nde öğrenim görmeye başlamıştır. Eğitimine Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde devam ederek 1910 yılında mezun olmuştur. Fakültenin Dermatoloji bölümünde Eşref Ruşen, Reşat Rıza ve Talat Çamlı gibi değerli hocaların yanında dört yıl asistanlık yapmış ve 1914 yılında Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanı olarak ihtisasını tamamlamıştır. 1918'e kadar Edirne Askeri Hastanesi'nde, daha sonra Budapeşte ve Berlin'de çeşitli hastanelerde çalışmıştır. Türkiye'ye dönüş yaptıktan bir müddet sonra İstanbul Vakıf Güreba Hastanesi'nde çalışmaya başlamıştır. Hulusi Behçet 1933'de İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğini kurmuş ve 1939'da Profesör ünvanını almıştır. Geçirdiği ani bir kalp krizi sonucu 8 Mart 1948'de hayatını kaybetmiştir (18,20).

Hulusi Behçet, BH ile ilgili ilk gözlemlerine 1924 yılında kliniğine gelen bir erkek hastayla başlamıştır. Görme bozukluğu ve tekrarlayan genital yara şikayetleri olan bu hastayı uzun yıllar takip etmiş ve bir virusun rahatsızlığa sebep olabileceğini düşünmüştür. Zaman içerisinde gözünde kızarıklık, tekrarlayan oral ve genital aft şikayetleri olan bir kadın hasta ve iyileşmeyen derin oral aft şikayetleri olan bir erkek hasta takip etmiştir. Hulusi Behçet tekrarlayan oral, genital ülserler ve iridosiklit

üçlü semptom kompleksinin yeni ve o güne kadar tanımlanmamış bir hastalığa ait olduğunu ve viral faktörlerin patogeneizde rol oynayabileceğini ilk kez 1936 yılında Journal of Skin and Venereal Diseases dergisi'nde yayınlanan makalesi ile bilim dünyasına duyurmuştur. Bu makalesi daha sonra 1937 yılında Dermatologische Wochenschrift dergisinde yayınlanmıştır (1,18). Bu savın 1947 yılında Cenevre'de toplanan Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde onaylanmasından sonra tüm dünyada hastalık üzerinde yoğun çalışmalar başlamıştır. Zamanla BH'nın üçlü semptom kompleksinden ibaret olmadığı ve nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital, kardiyopulmoner ve vasküler semptomlarla karakterize bir vaskülit olduğu anlaşılmıştır (1-5). Cenevre'de 1947 yılında yapılan Dermatoloji Kongresinde Morbus Behçet (Behçet hastalığı) adını alan hastalık Literatürde Adamantiadis-Behçet sendromu, Behçet'in multiple semptom kompleksi, Behçet'in rekürren hastalığı, Behçet sendromu gibi isimlerle de anılmaktadır (1,7,17,18).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

BH, tarihi İpek Yolu üzerinde bulunan Akdeniz, Orta (İran, Türkiye) ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkelerinde endemik seyirli iken, Kuzey Avrupa, Kuzey Afrika ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde oldukça nadir görülmektedir (4-6,15,19,21-24).

Herhangi bir yaşta görülebilmesine karşın, olağan başlangıç yaşı 20-40 arası olup, genellikle ikinci on yılın sonlarına doğru başlamaktadır (3,5,16,25,26). Türk Behçet olgularında ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken, diğer ülkelerde başlangıç daha ileri yaşlarda olmaktadır (1). Çocukluk çağı ve 50 yaş üzerinde başlangıç nadirdir (25). Erkek cinsiyet hastalıktan daha sık etkileniyor gibi gözükse de son yıllarda yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranının hemen hemen eşitlendiği gözlenmiştir (26-28). Değişik ülkelerden yayınlanan serilerde hastalık cinsiyet dağılımının yerleşim bölgesine göre değişiklik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Ortadoğu, Türkiye, İran ve Kuveyt'ten yayınlanan serilerde erkek hastalar sayıca daha fazla iken, Almanya, Japonya, Kore ve ABD'de kadın üstünlüğü göze çarpmaktadır (3,26,27).

Hastalığın çocuklardaki prevalansı % 2 olarak bildirilmiştir (1,19). Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda 1981, 1982 ve 2002 yıllarında ve üç farklı bölgede prevalansın 80-370/100000 arasında değiştiği rapor edilmiştir (4,5,25).

Türkiye popülasyonunu tüm gerçeğiyle yansıtan İstanbul bölgesinde 2003 yılında yapılan bir çalışmada, 12 yaşından büyüklerde BH prevalansı 42/10000 iken, bu oran Japonya'da 7-8.5/100000, batı ülkelerinde ise ortalama 1/500000 olarak bildirilmiştir (1,4,5,19).

### 2.1.3. Etyopatogenez

Etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, enfeksiyöz ajanlar, çevresel ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır (2,5,7,8). Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez, hastalığın viral, bakteriyel veya diğer antijenlerle tetiklenerek genetik predispozisyon gösteren kişilerde ortaya çıkan bir vaskülit olduğu yönündedir (1,5).

#### 2.1.3.1. Genetik

Hastalığın bilinen bir genetik geçişi yoktur. Bazı ailelerde birinci derece akrabalar arasında birden fazla bireyde ve tarihi İpek Yolu üzerinde bulunan ülkelerde hastalığın sık görülmesi etyopatogenezde genetik faktörlerin etkisini doğrular niteliktedir (1,5,29). Hastalığın ailesel geçişinde bazı coğrafik farklılıklar göze çarpmaktadır. Türkiye'den yayınlanan iki çalışmada bu oran % 8 ve % 15 olarak bildirilmiştir (19,23). BH'nın ailesel görünme oranı Kore'de % 15.4, Japonya'da % 2.2, ve Çin'de % 2.6'dır (8).

Hastalığın kalıtsal bir risk faktörüne sahip olabileceği ilk kez 1982'de insan major histokompatibilite kompleks (MHC)'in bulunmasıyla ortaya çıkmıştır (17). Japon bilim adamı Ohno 1973 yılında, bazı ailelerde ve bazı bölgelerde hastalığın normal popülasyonda sık görülen, histokompatibilite antijeni HLA-B5 ile birlikteliğini yayınlamış ve bu birlikteliğin BH'na yol açma rölatif riskinin 5 olduğu belirtilmiştir (1,7,30). HLA-B5 HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşmaktadır. Bunlardan HLA-B5101 ve HLA-B5102 alt tiplerinden oluşan HLA-B51'in hastalığın kalıtılmasında ve kötü prognozunda rol oynadığı düşünülmektedir (3,15-17,20,27,30,32). Hospitalize edilen kötü prognozlu BH'da HLA-B51 doku uyum antijeni pozitiflik oranının, toplumdaki diğer BH'dan belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (31).



Hastalığın histokompatibilite antijeni ile birlikteliği kısmen coğrafik bir değişkenlik göstermektedir. Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da hastalar antijen ile kuvvetli birliktelik gösterirken, ABD ve İngiltere'den yayınlanan serilerde bu birliktelik belirgin değildir (1,5,7,8,19,25). HLA-B5 doku uyum antijenini taşıyan olgularda BH'na yakalanma yönünden rölatif risk Japonya'da 6-7.9, Türkiye'de 13.3, İsrail'de 18.2, İtalya'da 16.3, İspanya'da ise 3.8 olarak bildirilmiştir (1,5,7,25).

BH patogenezinde TNF (tümör nekrozis faktör)'ü kodlayan gen bölgesindeki alellerin de rol oynadığı bildirilmiştir. Bu birliktelik ilk kez 1992 yılında Japon hastalarda gösterilmiştir. Kodlayıcı gen bölgesinde TNFB\*1 ve TNFB\*2 olmak üzere iki alel bulunduğu düşünülmektedir. Bu aleller TNF üretimine sebep olmakla birlikte BH'da TNF\*B2 alelinin yüksek miktarlarda TNF üretimine sebep olarak uzamış ve ciddi inflamatuvar yanıtı yol açtığı bildirilmiştir. Deneysel bir çalışmada farelerde oluşan retinal inflamasyonun, anti-TNF- $\alpha$  antikoru ile gerilediği rapor edilmiştir (33). TNFB\*2 aleli ile HLA-B51'in birlikte kalıtıldığı gösterilmiştir (1,17)

HLA-B51 aleli ile birlikte kalıtılan diğer bir gen de MHC class I zincirine bağlı gendir (MICA). MICA gen ailesi ilk kez 1994 yılında TNF ve HLA-B gen bölgeleri arasında tespit edilmiştir. BH ile birlikteliği ise ilk kez 1997 yılında Japon hastalarda gösterilmiştir. MICA genleri gastrointestinal sistem epitel hücrelerinde polipeptit sentezinde rol oynarlar. Behçet hastalarında MICA gen yapısında değişiklikler saptanarak, MICA gen ürünlerinin  $\gamma\delta$ T ve NK hücrelerinde antijenik yanıtı sebep olduğu bildirilmiştir (1,17).

Taşıyıcı genler (Tap), intrasellüler antijenlerin MHC (major histokompatibilite kompleks) molekülüne taşınmasını sağlarlar. Behçet hastalarında Tap-1 ve Tap-2 genlerinde yapısal değişiklikler saptanarak, patogeneze bu polimorfizmin sorumlu olduğu öne sürülmüştür (7,8). Son yıllarda bcl-2 ekspresyonunun hastalık patogenezinde rolü olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (7,8,34).

Japonya dışında ülkelerde yaşayan Japonlarda BH'nın görülme oranının normal Japon popülasyonundan daha düşük olması ve Japonya'nın kuzey kesiminde BH görülme sıklığının 30.5/100000 iken, güney kesimlerinde 9.9/100000 gibi değerlere inmesi hastalığın ortaya çıkmasında genetik yatkınlığın tek başına belirleyici olmadığını göstermektedir (1,29). Bununla birlikte BH'da ailevi olguların

varlığı, hastalığın özel coğrafik dağılım göstermesi, HLA-B5 ile birlikteliği, Uzak Doğu ve Doğu Akdeniz ülkelerinde insidansının yüksekliği, etyolojisinde çevre ve genetik faktörlerin birlikte önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir (1,5).

### **2.1.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar**

Hastalığın coğrafik dağılımı, kalabalık, az gelişmiş toplumlarda gözlenmesi ve ailevi olguların sık izlenmesi enfeksiyöz ajanların hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (3).

#### **2.1.3.2.1. Viruslar**

BH'nın hastalığın mukozal lezyonlarının herpes simpleks virus (HSV) lezyonlarına benzemesinden yola çıkılarak hastalığın ilk tanımlandığı yıllardan günümüze kadar bu konu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hastalığın viral etkenlerce oluşturulabileceği ilk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından ortaya konmuş ve zaman içinde bu çalışmalar hız kazanmıştır. Hastaların dolaşan T hücrelerinden HSV izole edilmiş ve HSV'nin çeşitli hücrelerden streptokoklarınkine benzer stres proteinleri salgılattığı öne sürülmüştür (1). Yine aktif dönem hastalarında HSV-1'e karşı oluşmuş, kanda dolaşan Ig G tipi antikorlar tespit edilmiştir (35). Hasta grubu kontrollerle karşılaştırıldığında serum anti-HSV-1 tipi antikorlar ve HSV-1 antijeni ile oluşan dolaşan immünkomplekslerin yüksek oranda bulunduğu rapor edilmiştir. Sonraki yıllarda viral partiküller hastaların vücut sıvılarından izole edilmiştir. Günümüzde hastaların lenfositlerinden HSV-1 DNA izole edilebilmiş ve HSV-1 DNA'sının sağlıklı kontrollere oranla anormal derecede arttığı bildirilmiştir (1,3). HSV inoküle edilen farelerde BH kliniğinin geliştiği gözlenerek BH-virus ilişkisini destekleyen insan çalışmalarının yanına hayvan çalışmaları da eklenmiştir (36). Bilim adamları BH'da HSV'nin rolünü virusun direkt etkisinden çok T hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklamaktadır (5).

#### **2.1.3.2.2. Bakteriler**

BH'nın çoğunlukla oral mukozadan başlaması, patogeneizde dikkatleri oral mikrobiyal flora üzerinde toplamıştır. Hastalar ile ilgili çeşitli gözlemler mikrobiyal

ajanların hastalık patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Hastaların sık streptokoksik tonsillit geçirdiği ve bu olguların diş tedavileri sırasında hastalıklarının alevlendiği bilinmektedir. Behçet hastalarında klinik ve serolojik olarak streptokok antijenlerinin varlığı, kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında oral floralarından yüksek oranda *Streptococcus sanguis* (SS) ve *faecalis* üretilmesi ve bu olguların serumlarında SS'in belirli serolojik tiplerine karşı antikorların saptanması, damar duvarlarında streptokok antijenleri ile birleşmiş Ig-M depozitlerinin varlığı (1,3), hasta serumlarında %32 oranında *Mycoplasma fermentans* lipoproteini saptanırken kontrollerin hiçbirinde rastlanmaması (8), streptokok antijenleri ile yapılan deri testlerinde abartılı yanıt alınarak hastalığın alevlenmesi, SS KTH-1 ( a crude extract of streptococcus sanguis SSH-83) antijenleri ile uyarılma sonucu T hücrelerinin önemli miktarda interlökin-6 (IL-6), İnterferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), tümör nekrozis faktör-beta (TNF- $\beta$ ) ve interlökin-8 (IL-8) üretimi ile yanıt vermesi hastalık patogeneğinde mikrobiyal ajanların rolünü düşündürmektedir (1,3,8,28,36). Aktif ve inaktif dönem periferik kan mononükleer hücre kültürü çalışmalarında, SS KTH-1 antijeni ile uyarılma sonucu IFN- $\gamma$  üretiminin aktif dönemdeki hasta grubunda inaktif dönemdeki hasta ve kontrol grubuna göre belirgin derecede yükseldiği bildirilmiştir (37). SS KTH-1 yanında diğer streptokokal, *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Staphylococcus aureus* antijenleri de hasta lenfositlerinden IFN- $\gamma$  ve IL-6 salgılabilmektedir (36). Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* antijenleriyle karşılaştıklarında T hücrelerinin IL-6 ve IFN- $\gamma$  salgılama yeteneklerinin çok artmış olduğu bilinmektedir (38). Çalgüneri ve arkadaşları kolşisin ve penisilin kombine tedavisi kullanan Behçet hastalarını, tek başına kolşisin kullanan hastalarla karşılaştırmışlar ve artritik alevlenmelerde belirgin düzelme gözlemişlerdir (1).

BH patogeneğinde suçlanan HSV ve streptokoklar gibi enfeksiyöz ajanların hastalığa sebebiyet veren ortak noktalarının ısı-şok proteinleri (İŞP) olabileceği ve direkt etkileri yerine bu proteinler aracılığı ile otoimmün olayları başlatarak patogeneşte rol oynadıkları düşünülmektedir (1,5).

### 2.1.3.3. İmmünolojik Mekanizmalar, Endotel ve Pıhtılaşma Faktörleri

BH patogeneğinde çeşitli immünolojik mekanizmalar suçlanmaktadır (3,8,25,28,36).

#### 2.1.3.3.1. Isı Şok Proteinleri

IŞP hücrelerin ısı, anoksi, ağır metal iyonları, hidrojen peroksit gibi değişik stresler karşısında ürettikleri moleküllerdir. En basitinden en gelişmişine kadar tüm ökaryotik canlılarda bulunurlar ve çeşitli türler arasında % 90 gibi oranda benzerlik gösterirler. Behçet hastalığı patogeneğinde rol oynadığı düşünülen HSV, bazı streptokok ve mikobakteri türlerinin ürettikleri IŞP ile insan IŞP benzerlikler gösterir. Bu benzerlik yüzünden çeşitli mikrobiyal IŞP insanlarda kolaylıkla otoimmün inflamasyona sebep olabilmektedir. İncelemeler BH'da mikrobiyal IŞP'nin IgA türü otoantikolar oluşturduğu ve lenfositlerde proliferasyona sebep olduğunu göstermiştir (1,7,8,28,39).

Özellikle 60/65 kD IŞP BH için antijenik rol oynamaktadır. Mikobakterinin 65 kD ağırlıklı IŞP'nin insandaki homoloğu 60 kD ağırlıklı IŞP'dir. Mikobakteriyel 65 kD ağırlıklı IŞP'ne karşı oluşan antikorların SS'in bazı serotipleri ile çapraz reaksiyon verdiği ve BH'da mikobakteriyel IŞP'ne karşı yüksek titrelerde antikor oluştuğu bildirilmiştir. Mikobakteriyel IŞP ile reaksiyon veren T hücre kültürlerinin insan IŞP'ne karşı da reaktif olduğu izlenmiştir. Yine mikobakteriyel IŞP ve insandaki homoloğunun insan T ve B lenfositlerince tanındığı ve reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Bu şekilde organizma kendi dokularına immün yanıt geliştirecek ve BH'na yol açabilecek otoimmün yanıtları başlatabilmektedir. IŞP ile reaksiyon veren bu reaksiyonda rol alan lenfositlerin çoğunun  $\gamma\delta$ T lenfositler olduğu düşünülmektedir (1,7,8,28,39).

Mikobakteriyel 65 kD ağırlıklı IŞP ile insandaki eşdeğeri 60 kD ağırlıklı IŞP Lewis'in ratlarına enjekte edildiğinde ratlarda üveit oluştuğu gözlenmiştir. Parankimal nörolojik tutulumu olan BH'da serebrospinal sıvı incelemelerinde IŞP'ne karşı antikorlar geliştiği ve hümmoral yanıtın aktive olduğu bildirilmiştir (1,7).

Bu gözlemler enfeksiyöz ajanların İŞP'nin insan dokularına moleküler benzerlikleri ile BH'nın oluşumunda rol oynayan otoimmün mekanizmaları başlatabileceğini göstermektedir (1,5,7,8,39,40).

### 2.1.3.3.2. Nötrofil Fonksiyonları

Nötrofiller immün cevap oluşumunda önemli rolleri olan hücrelerdir. BH'da paterji reaksiyonu, püstüler follikülit ve hipopiyon bölgesinde nötrofil infiltrasyonu göze çarpmaktadır. Hasta lezyonlarında, nötrofilleri aktive edici sitokin olarak bilinen IL-8'in artmış bulunması patogeneizde nötrofil fonksiyonlarının önemini doğrular niteliktedir (41,42).

BH'da periferik kan ve deri lezyonlarında nötrofil kemotaksisi, fagositozu ve diğer nötrofil fonksiyonları artmıştır. Periferik lökositlerce L-selektin, MAC-1, CD44 gibi lökosit adezyon moleküllerinin yapımının artması, nötrofil fonksiyonlarından sorumlu gibi gözükmektedir. Nötrofil yüzeyinde CD11/CD18 endotel adezyon moleküllerinin ve endotel yüzeyinde interselüler adezyon molekülü (ICAM-1)'nin yapımının artması ile nötrofillerin endotel adezyon özellikleri artmıştır. Behçetli olgularda endotel hücrelerinin IL-1, TNF- $\alpha$  ve lipopolisakkaritlerle uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil adezyonu, sağlıklı kişilere oranla daha fazladır (8,36,43,44).

BH patogenezinde suçlanan ana etken inflamasyondur. Diğer yandan inflamasyonun en önemli nedeni olarak reaktif oksijen radikalleri (ROS) gösterilmektedir. Hastalarda oksidan/antioksidan sistem arası denge bozulmuş ve nötrofil fonksiyonlarının artmasıyla ROS üretimi artmıştır. BH'da ROS yapımının artması ile oluşan oksidatif stresin doku hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Aktif hastalarda nötrofillerce sentezlenen ve nötrofil fonksiyonlarını yansıtan myeloperoksidaz enzim düzeylerinde de yükseklikler saptanmıştır (8,45). Bu sonuçlar BH'da nötrofillerin oksidatif streste rol oynadığını göstermekle birlikte oksidatif stresin BH patogenezinde nasıl rol oynadığı kesin olarak bilinmemektedir (45).

Sonuç olarak Behçet hastalarında nötrofillerde artmış adezyon, kemotaksis özellikleri ve superoksit aktivitesi bu hastalarda nötrofillerin normalden fazla aktivite göstermeleri ile doku harabiyetine sebep olmalarını sağlamaktadır (8,28).

### 2.1.3.3.3. Monosit, Lenfosit, Sitokinler ve Diğer Mediyatörler

Monositler ve lenfositler pek çok sitokinin üretildiği hücrelerdir (28). BH'da bu hücrelerin aktivitelerinin artmasıyla kronik inflamasyondan sorumlu çok sayıda proinflamatuvar sitokin salgılanması artmıştır (8,45,46). Hasta populasyonuna, verilen tedaviye, hastalık aktivitesine göre değişkenlik gösterse de aktif dönemdeki hasta grubunda CD4(+)/CD8(+) hücre oranının normale göre hafif oranda azaldığı söylenebilir (1,28,47). B hücrelerinde sayısal bir değişiklik olmamakla birlikte aktif dönemdeki hasta grubunda serum IgA, IgG ve IgM düzeylerinde poliklonal yükselme ve fonksiyonlarında artış göze çarpmaktadır (28). Yine periferik kanda doğal öldürücü hücrelerin (NK) sayısında artış olmakta ancak bu hücrelerin K-562 hedef hücrelerini öldürme fonksiyonları azalmaktadır (1,28).

Sitokinler immün cevap ve inflamatuvar yanıt oluşumunda rol oynarlar. CD4+ T lenfositler Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  ve IL-2 sitokinleri Th1 hücrelerce salgılanırken, IL-4, IL5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 sitokinleri Th2 hücrelerce salgılanır. IL-12 monositlerden salgılanır. T hücreleri ve NK hücrelerinden IFN- $\gamma$  salgılanmasını sağlayan temel sitokindir ve Th1 lenfositlerin diferansiasyonunu sağlamaktadır. Th1 alt grubunun lökosit kemotaksisi ve adezyonunu arttırarak nötrofil fonksiyonlarını hızlandırdığı bilinmektedir. BH'da klinik alevlenmeyle birlikte Th2 lenfositler, monositler ve B lenfositlerce üretilen bir sitokin sentez inhibitörü olan IL-10, Th1 hücrelerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (1,46). Sitokin salınımı başlıca hastalıktan etkilenen organlarca gerçekleştirilmektedir. Örneğin nörolojik tutulumu olan hastalarda serebrospinal sıvıda IL-6 miktarları yükselmiştir (8,28).

BH patogenezinde T-hücre aracılı immün cevap ve bu hücrelerce salgılanan sitokinler büyük önem taşımaktadır. Histopatolojik incelemelerin eritema nodozum benzeri lezyonlarda, paterji reaksiyonlarında miks ya da T lenfositlerden zengin infiltratın baskın olduğunu göstermesi T lenfositlerin patogeneizde suçlanmalarının temel nedeni olmuştur (1,8,28). BH'da sitokin profilini aydınlatmak üzere pek çok çalışma yapılmış ve sitokinler hastalığın kronik inflamasyonundan sorumlu tutulmuştur. BH patogenezinde sitokin profili halen netlik kazanmamıştır. Patogeneizde Th1 sitokinlerinin veya Th2 sitokinlerinin rol oynadığını gösteren çalışmalar yanında her ikisinin birlikte rol oynadığını gösteren çalışmalar da



mevcuttur. İlk yıllarda Th1 sitokinlerinin hastalık patogenezinde artmış rolleri üzerinde durulmuş ancak daha sonra yapılan çalışmalar sitokin profiline başka bir bakış açısı kazandırmıştır. Bazı çalışmalarda aktif dönemdeki hastalarda Th1 ve Th2 sitokinlerinin dokuda, bazılarında ise serumda artmış olduğu tespit edilmiştir (41,48). Başka bir grup çalışmacı aktif dönemdeki hastalarda dokuda yüksek düzeyde Th1 sitokinlerine rastlamışken diğerleri bu hastalarda periferik mononükleer hücrelerin antijenik uyarıyla Th1 sitokinlerini yüksek düzeyde ürettiğini göstermiştir (1,7,28,49,50). Bununla birlikte aktif dönem Behçet hastalarında Th2 sitokin seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (46,51).

T hücrelerinin mikrobiyal antijenlerin IŞP ile reaksiyon veren  $\gamma\delta$  reseptörü taşıyan küçük alt grubunun aktif dönem Behçet hastalarında sayıca arttığı bildirilmiştir. Bu hücre alt grubu nötrofiller için kemotaktik olan IL-8 üretmektedir (1,52). Klinik çalışmalarda serum IL-8 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (42,53).

#### **2.1.3.3.4. Otoimmün Mekanizma, Endotel ve Pıhtılaşma Fonksiyonları**

BH patogenezinde otoimmün mekanizmaların diğer immünolojik bozukluklarla birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Aktif dönemdeki hastaların lezyon bölgelerinden biyopsiler alınıp incelendiğinde damar çevrelerinde immün depolanmalar gözlenmiştir. Hastaların % 30-50'de mikrovasküler endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanabilen dolaşan immün kompleksler tespit edilmiştir (1,8). Bu bağlanma endotel hücre ölümüne sebep olmayıp, tip III immünolojik reaksiyona sebep olarak sitokinlerin salınımını ve sentezini arttırmaktadır (8,28). Hastalarda endotel hücreleri dışında lenfositlere ve kardiyolipine karşı IgA tipi antikorlar tespit edilmiştir (36). Damar duvarındaki immün depolanmalar çeşitli Ig ve kompleman komponentlerinden oluşmaktadır. Kompleman türlerinden özellikle C9'un hastalık aktivitesiyle paralel olarak yükseldiği aktif faz öncesi dönemde aniden düştüğü gösterilmiştir. Serum C2, C3, C4 ve CH50 düzeyleri genellikle normaldir. Üveit atağı öncesi dönemde klasik yol aktivasyonuna bağlı olarak bu kompleman düzeylerinde belirgin şekilde azalma izlenmiştir (1).

Hastalık rekürren vaskülit ve tromboz atakları ile seyretmektedir. Hasta serumlarında gözlenen azalmış prostasiklin, artmış tromboksan B2 ve

prostoglandinler, düşük dansiteli lipoproteinlere karşı oluşmuş antikorlar patogeneizde endotel disfonksiyonlarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Trombomodülin, vasküler endotelyum hücre yüzey glikoproteini olup BH'nda dolaşımında artmıştır. Plazma trombomodülin seviyelerinin artması endotel hücrelerinde hasarlanma meydana getirmektedir. Endotel hücre hasarı oto-oksidatif stres ile birlikte serbest oksijen radikallerinde artışa sebep olmakta ve bu da endotel disfonksiyonunda rol oynamaktadır. Lee ve arkadaşları hastaların dolaşımlarında mikrovasküler endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanabilen IgM türünde immün kompleksler tespit etmişlerdir (8,28).

Behçet hastalarında kutanöz fibrinolitik aktivite bozulmuştur. Kutanöz fibrinolitik aktivite endotel hasarını ve hastalığın prognozunu takip etmek açısından önemlidir. Bazı çalışmalar plazma fibrinolitik aktivitesinin de azaldığını ve fibrinopeptit A düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Euglobülin erime zamanı ve kanda dolaşan faktör 12 seviyeleri düşmüştür. Hastalarda tromboz riski ve vasküler hasar göstergesi olarak kabul edilen plazma endotelin-1 düzeyleri yükselmiştir (8,28).

Endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit (NO) serum seviyelerinin, endotel hasarı ile seyreden hastalıklarda azaldığı bilinmektedir. BH patogenezinde de endotel hasarına bağlı olarak NO yapımının azalabileceği öne sürülmüştür. Bazı hastalarda serum NO düzeylerinin düşük bulunduğu ve bu azalmanın hastalık aktivitesini yansıtabileceği saptanmışken, bazılarında değişiklik saptanmamıştır (1,54-56). BH'da deri lezyonlarının ön planda olmasından yola çıkarak deri ve serum NO düzeylerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında serum NO seviyeleri açısından fark saptamazken, deri NO seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (54).

Görülüyor ki BH, etyolojisi günümüzde tam olarak bilinmeyen bir vaskülitir. Hastalığın ortaya çıkışında önemli bir yere sahip olan immünolojik süreç genetik yatkınlık zemininde birçok dış etken tarafından tetiklenmektedir. Bugün için bu dış etkenlerin enfeksiyöz ajanlar olduğu ve insanda homolojik karşılığı olan IŞP aracılığı ile T hücrelerini uyararak inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açtıkları düşünülmektedir. Bu sitokinler endotel hücresi, nötrofil ve monosit aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar süreci başlatmaktadırlar (1,8,28).



#### **2.1.4. Behçet Hastalığı Kliniği**

BH'nın tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmasından sonra geçen sürede farklı organların tutulduğu bir klinik spektruma sahip olduğu gözlenmiştir. Hastalığın klinik bulguları mukokutanöz, kas-iskelet, oftalmolojik, vasküler, santral sinir sistemi ve diğer organ tutulumlarını içermektedir (1,5,7,25,26,28).

Deri ve mukoza lezyonları hastalığı karakterize eden, başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık rastlanan, hastalığın tanısında son derece önemli belirtilerdir. En sık başlangıç semptomu % 47-86 sıklıkta oral aft olmakla birlikte genital ülser ve eritema nodozum benzeri lezyonlar başta olmak üzere deri belirtileri de başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir (7,25,28).

##### **2.1.4.1. Mukozal Lezyonlar**

Mukoza bölgelerinde tekrarlayıcı nitelikte ülserler hastalığın en önemli klinik belirtilerindendir.

##### **2.1.4.1.1. Oral Aftlar**

Uluslararası Behçet Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerine göre yılda en az üç kez tekrarlama özelliği gösteren oral aftöz lezyonlar hastalığın tanısının konmasında en önemli kriter olarak kabul edilir. Oral aft tek başına, hastalığın diğer belirtileri ortaya çıkmadan yıllarca sürebilir. Bu nedenle rekürren aftöz stomatitli (RAS) olguların aralıklı takipleri gerekmektedir. BH'ndaki oral aftların büyük çoğunluğu RAS'tan ayırt edilemez ise de aynı anda 6 ve daha fazla sayıda olmaları, lezyon çaplarının birbirinden farklı olması, daha sık nüksetmeleri, lezyon çevresinde eritemli halka olması, yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun olması BH oral aftöz lezyonlarının RAS lezyonlarından ayırımında önemlidir. Oral aft genellikle ayda bir veya birkaç kez tekrarlayabilir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, dil, gingiva, yumuşak damağa nadiren tonsil ve farenkse yerleşebilir. Ağrı en önemli semptom olup, beslenme güçlüğüne yol açabilmektedir (1,16,24,25,26,28). Bir çalışmada serum IL-12 ve IFN- $\gamma$  düzeyindeki yüksekliklerin oral aftöz ve vasküler

lezyonlarla kuvvetli birlikteliğine dikkat çekilmiş ve sitokin profilinin bu lezyonların oluşumunda önemli olabileceği belirtilmiştir (57).

Oral aftöz lezyonlar genellikle yuvarlak ya da oval, eritemli, ödemli lezyonlar şeklinde başlayıp 48 saat içerisinde ülser olurlar. Sonuçta oval ya da yuvarlak şekilli, tabanı gri sarı renkte, kenarları eritemli, ödemli hale ile çevrili ülserler gelişerek 1-4 hafta içerisinde iyileşirler (1,26,28).

Minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç tip oral aft gözlenir.

#### **2.1.4.1.1.1. Minör Aftlar**

Olguların % 80'inde görülen aftöz lezyondur. Bunlar 1 cm'den küçük, ortalama 4-6 mm boyutunda yuvarlak veya oval, üzeri gri sarı renkli psödomembran ile örtülü, etrafı eritemli, ödemli yüzeysel ülserlerdir. Çoğu olgu aftın başlangıcından 1-2 gün öncesinde yanma, batma gibi prodromal bir dönem tariflemektedir. Minör aftlar 1-2 gün içerisinde gelişip, 1-2 hafta içinde skar bırakmadan iyileşirler. Dudak, yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü sık görüldüğü alanlardır. O'Duffy yumuşak damak lokalizasyonunun BH lehine bir bulgu olduğunu düşünmektedir. Lezyon sayısı oldukça değişkendir. Bölgesel lenf bezleri büyüyebilir ve 1-4 ay içerisinde tekrarlayabilir. Bazı kadın olgularda menstruasyon öncesi dönemde artış bildirilmektedir (1,5,25,26).

#### **2.1.4.1.1.2. Majör Aftlar**

Behçet hastalarının % 10 kadarında eskiden "peradenitis mucosa necrotica recurrens" olarak da adlandırılan majör aftöz ülserler gözlenir. Sıklıkla dudak, yumuşak damak ve farenkste yerleşirler. Çapları 1 cm'den büyük, etrafı eritemli, ortası gri yeşilimsi nekrotik dokuyla kaplıdır. Hastalarda prodromal yakınmalar şiddetli olup ateş, bölgesel lenf bezlerinde büyüme, beslenme bozukluğu ve kilo kaybı gözlenebilir. Sayıları 1-10 arasında değişebilmekte ve çapları 3 cm'den büyük olabilmektedir. Daha derin ve ağrılı oldukları için uzun sürede skar bırakarak iyileşirler (1,5,25,26).

### 2.1.4.1.1.3. Herpetiform Ülserler

Klinik görünümleri nedeniyle bu ismi almışlardır. Sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbiriyle birleşme eğiliminde olan ülserlerdir. Nadir görülürler ve genellikle skar bırakmadan iyileşirler (1,5,25,26).

Oral mukozada travma, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, beslenme bozuklukları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar aftöz lezyonlarda nükslere sebep olabilmektedir (5).

Oral aftöz lezyonların ayırıcı tanısında oral mukozada tekrarlayan ülserlerle karakterize hastalıklar düşünülmelidir. Bunlar herpes simpleks virus enfeksiyonu, RAS, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, kompleks aftozis ve Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)'dur. Herpes simpleks enfeksiyonu aynı yerde tekrarlama özelliği gösteren, grup yapan, küçük yüzeysel ülserlerle karakterizedir. Tzanck testi ayırıcı tanıda yol göstericidir. Hedef benzeri lezyonların ekstremiteler, yüzde ve periorifisyal bölgede olması eritema multiforme için tipiktir. Aftöz lezyonun tekrarlayıcı nitelikte ve eritemli, yuvarlak zeminde şüpheli bir ilaç alımını takiben ortaya çıkması fiks ilaç erüpsiyonunu düşündürmelidir. Özellikle damağa lokalize, düzensiz beyaz kenarlı skatrisle sonuçlanan ülserler SLE'de karşımıza çıkabilmektedir. RAS, Sweet sendromu, Reiter sendromu, MAGIC sendromu, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, menstruasyon, siklik nötropeni, gluten enteropatisi, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda da oral aftlar gelişebilmektedir (1,26). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir rahatsızlık ise Jorizzo ve arkadaşları tarafından yeni tanımlanmış olan kompleks aftozistir. Bu tanım BH'nın sistemik belirtilerini göstermeyen, tekrarlayıcı genital ve oral aftöz ülserasyonlara sahip olan ve daima üçten fazla sabit oral aftlı olgular için kullanılmıştır (1).

### 2.1.4.2. Genital Ülserler

Genital ülserler hastalığın en önemli klinik bulgularından biridir. Hastaların % 57-93'ünde gözlenmektedir. Genellikle bir papül ya da papülo-püstül şeklinde kaşıntı ile başlayıp kısa sürede keskin kenarlı, deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş görünüm veren ülserlere dönüşürler. Genital

ülserler oral ülserlere göre daha derin oldukları için çoğu olguda iyileşme ortalama 3 ay sürer ve skatris ile sonlanır. Olguların küçük bir bölümünde tekrarlama özelliği gösterirler. Ağrılı oldukları için cinsel birleşmeyi engelleyebilir, fiziksel aktivitelerde zorlanmalara neden olabilirler. Nadiren de olsa kadınlarda semptomsuz seyredebilir. Erkeklerin % 90'ında yerleşim yeri skrotum, daha az sıklıkta korpus ve glans penistir. Kadınlarda en sık yerleşim yeri labiumlar olup vulva, vajen veya servikte lokalize olabilirler. Genital ülserler daha büyük çaplıdır. Vajinal yerleşimli ülserler kanlı, irinli akıntıya sebep olmadıkça ve iyi bir fizik muayene yapılmaksızın gözden kaçabilirler. Ülserler derinliklerine bağlı olarak mesane, üretra ve rektuma fistülize olabilirler (1,5,24,26).

Ayrıncı tanıda genital bölgede tekrarlayıcı nitelikte lezyon oluşturan hastalıklar düşünülmelidir. Herpes simpleks, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, sifiliz, şankroid, lenfograduloma venereum ve AIDS akılda bulundurulmalıdır (26).

### **2.1.4.3. Deri Belirtileri**

BH seyrinde eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri % 48-88 oranında görülebilir.

#### **2.1.4.3.1. Papülopüstüler Lezyonlar**

Hastalığın klinikte en sık rastlanan deri belirtisidir. Olguların % 65-96'ında gözlenmekte ve erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Papülopüstüler lezyonların ayırımı özellikle BH tanısı alacak hastalarda önem taşımaktadır. Uluslararası Çalışma Grubu papülopüstüler lezyonları 2'ye ayırmıştır. Eritemli zeminde follikülit veya steril püstüllerle karakterize iki tipi mevcuttur. Birinci tip yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapular bölgelerde görülen, akne lezyonlarına benzeyen, 0.5-1 cm çapında püstül olmayan papüller şeklindedir. İkinci tip genellikle ekstremitelerde, gövdede yerleşen öncelikle papül daha sonra 24-48 saat içinde püstüle dönen lezyonlardır (5,25,26,28). Folliküler lezyonların da bu tanım içine alınması nedeniyle birçok olguda akne vulgaris ile karışabilmektedir. Bir çalışmada Behçet hastalarının % 96'sında gövdeden başlayarak sırasıyla alt ekstremiteler, üst ekstremiteler ve yüzde

yerleşen papülopüstüler lezyonlar tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oranın % 89 olduğu ve yüzden başlayarak sırasıyla gövde, alt ekstremitte ve boyunda yerleşmiş olduğu rapor edilmiştir. Hastalarda ortalama papülopüstüler lezyon sayısı kontrollere oranla oldukça yüksek bulunmuştur. Papülopüstüler lezyonların BH'na özgü bir bulgu olmadığı ve ortalama lezyon sayısı ve anatomik lokalizasyonun (gövde, ekstremitte) tanıda daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (26,58). Akne vulgaris lezyonlarına benzerlikleri sebebi ile folliküler yerleşimli papülopüstüler lezyonların BH için spesifik olmadığı bildirilmiştir. BH tanısı için sadece folliküler yerleşimli olmayan papülopüstüler lezyonların dikkate alınması ve özellikle bu lezyonların varlığında BH tanısı alacak hastalarda histopatolojik inceleme yapılması önemlidir. Papülopüstüler lezyonlarda lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon gösterilmesi ile bu lezyonların BH'da tanı kriteri olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (26).

#### **2.1.4.3.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar**

Sıklıkla alt ekstremitte nadiren yüz, ense ve kalçalarda yerleşen ağrılı deri altı nodülleridir. Hastaların % 15-78'inde bulunur ve kadınlarda daha sık rastlanan bir bulgudur. BH'da gözlenen eritema nodosum benzeri lezyonlar, idiyopatik eritema nodosum veya diğer hastalıklarda görülenlerden ayırt edilemezler. Genellikle akut gelişen, yuvarlak veya oval, fındık ile ceviz arası değişen büyüklükte, parlak kırmızı, ağrılı lezyonlardır. Sıklıkla tekrarlar ve 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin, yerlerinde hafif bir pigmentasyon, bazen deskuamasyon bırakarak iyileşirler. BH'da görülen nodoziteler klasik eritema nodosum lezyonlarının aksine birleşerek plak oluştururlar (1,5,16,25,26,28).

#### **2.1.4.3.3. Ekstragenital Ülserler**

BH'da genital bölge dışında ingüinal bölge, anal bölge çevresi, rektum, aksiller bölge ve kadınlarda meme altı bölgelerde ekstragenital ülser olarak nitelendirilen ülserler gelişir. Bu ülserler klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzemektedir. Hastaların % 3'ünde gözlenen ve hastalığın aftöz lezyonlarına benzeyen bu ülserler çocuk hastalarda daha sıktır. Klinik olarak zımba ile delinmiş

görünümde, keskin sınırlı, etrafı eritemli, tabanı sarı renkte derin ülserlerdir. Tekrarlayıcı ve skatris bırakma özellikleri mevcuttur (2,5,26).

#### **2.1.4.3.4. Paterji Testi (pin prick testi, Behçet reaksiyonu, derinin nonspesifik hipersensitivitesi)**

Hastaların nonspesifik uyarana karşı oluşturdukları inflamatuvar deri yanıtıdır. İlk kez Blobner tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Ön kol derisine steril bir iğne batırılarak reaksiyon varlığı gözlenebildiği gibi serum fizyolojik, otolog serum, histamin ve asetil kolin enjeksiyonu şeklinde de uygulamalar yapılabilmektedir. Reaksiyon sonrasında oluşan lezyonlar hastalıkta gelişen papülopüstüller lezyonlar ile benzerdirler. İlk kez 1972'de Japon Behçet Komitesi'nin önerdiği kriterler arasında major belirti olarak kabul edilmiştir. Test ön kol fleksör yüzüne 20 G enjektörün 45 derecelik açı ile dermis içine batırılarak pikür oluşturulması ile uygulanır. Pikür alanında ilk 24 saatte belirginleşen ve 48 saatte maksimum düzeye ulaşan, 4-5 günde kaybolan eritemli papül ve/veya püstül oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir (1,5,7,25,26,28). İndurasyon olmaksızın eritem oluşumu pozitif olarak kabul edilmez. Testin pozitiflik oranı toplumlara göre değişiklik gösterir. Japon ve Türk toplumunda pozitiflik oranı diğer toplumlara göre daha yüksektir. Bu reaksiyon sıklıkla hastalığın alevlenme dönemlerinde gözlenir. Ortalama sıklığı % 40-60 olarak rapor edilmiştir. Test pozitifliğinin hastalık aktivitesi, test iğnesinin büyüklüğü ile de ilişkili olduğu ve test öncesi yapılan deri temizliğinin deri reaksiyonu pozitifliğini azalttığı ileri sürülmektedir (1,26,59). Tek bir pikür sonrası oluşturulan pozitiflik oranı % 52 olarak bildirilmişken, çok sayıda oluşturulan pikür sonrası pozitiflik oranı % 90'a kadar yükselmektedir (1,26). Ülkemizde testin pozitiflik oranı son yıllarda yapılan araştırmalarda düşmüştür (60). Doğan ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada BH'da testin pozitifliğini % 8 olarak tespit etmişlerdir (61). Testin spesifitesi yüksek olmakla birlikte sensitivitesi tartışmalıdır. Spesifitesinden dolayı Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı kriterleri içine dahil edilmiştir. Testin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücrel immünitinin rol oynadığı düşünülmektedir (1,26).



#### 2.1.4.3.5. Diğer Deri Belirtileri

Sweet sendromu, eritema multiforme ve piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, palpe edilebilen purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve abseler BH'da diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır (26,28).

Deri ve mukoza belirtileri BH'nın tanısını sağlayan, hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan semptomlar oldukları için hastaların çoğunda ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle deri ve mukoza belirtilerinin iyi değerlendirilmesi, hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

#### 2.1.4.4. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Kas-iskelet sistemi tutulumu % 56 gibi yüksek bir oranda görülür. Hulusi Behçet hastalığı tanımlandıktan 1 yıl sonra eklem tutulumunu bildirmiştir. Bu tutulum kendisini artrit ya da artralji şeklinde göstermektedir. Seyrek de olsa hastalığın ilk bulgusu olarak diğer semptomlardan önce başlayabilmektedir. Artrit sıklıkla alt ekstremitelerde büyük eklemlerini tutar. Monoartiküler olmakla birlikte, birkaç eklemden aynı anda tutulum (oligoartiküler) olabilmektedir. Küçük eklem ve poliartiküler tutulum ise seyrekdir. Artrit eklemden ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı yaparken, kızarıklık ve eklemden destrüktif değişikliklere rastlanmaz. En sık diz eklemi tutulmakta ve onu sırasıyla ayak bileği, el bileği ve dirsek eklemleri takip etmektedir (25,28). Yapılan bir çalışmada hastaların %10'unda ankilozan spondilit, % 34'ünde sakroileit saptanmıştır (28). Artrit günler ve haftalar içinde iyileşmekle birlikte nadir de olsa aylar boyunca sürebilir. Romatoid faktör genellikle negatiftir. Sinovyal sıvı incelemesinde nötrofiller başta olmak üzere akut inflamatuvar değişiklikler gözlenmektedir. Sinovyal biyopsi tanıya çok yardımcı olmamakla birlikte sinovyal üst tabakalarında iltihap, ülserasyon ve granülasyon dokusu görülürken derinlerde tutulumu rastlanmamaktadır (1,7).

#### 2.1.4.5. Göz Bulguları

Göz tutulumu BH'da körlüğe yol açan en önemli morbidite nedenlerindedir. Hastalarda % 70-85 sıklıkta görülmekte olup tüm serilerde % 10-13 sıklıkta

hastalığın ilk belirtisi olarak rapor edilmiştir. Genellikle periorbital ağrı ve fotofobi ile kendini göstermektedir (1,7,24,25,28). Genç erişkinlerde ve özellikle erkek cinsiyette daha sık ve seyri şiddetli iken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve hafif seyirlidir. Göz şikayetleri başlıca sık tekrarlayan anterior ve posterior üveit atakları ile retinal vaskülitini içermektedir. Genellikle çift taraflıdır ve gözün ön, arka segmenti ve retina birlikte tutulmuştur. Hipopiyonlu üveit göz hastalarının %20'inden fazlasında görülen ve sıklıkla kötü prognoza işaret eden bir tablodur. BH'nın gözdeki doğal seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklinde olup hastaların %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (1,7,25,28).

#### 2.1.4.6. Vasküler Lezyonlar

Damar tutulumu sık gözlenen ve hastalığın prognozunu belirleyen önemli bir belirtidir. Patolojik olarak venöz veya arteriyel tıkanma, varis genişlemesi ve arteriyel anevrizma olmak üzere 4 tip lezyon tanımlanmıştır. Sıklık çeşitli serilerde değişmekle birlikte % 8.9-38 arasındadır. Damar tutulumu genellikle hastalığın ilk beş yılında ortaya çıkmaktadır. Venöz sistem daha sık etkilenmekle birlikte venöz kollaterallerin gelişimi ve rekanalizasyonun gözlenmesi prognozu olumlu yönde etkilemektedir (1,7,24,25,36).

Venöz lezyonlar sıklıkla yüzeysel ve derin tromboflebit şeklindedir. Hastaların 1/3'ünde gözlenen tromboflebit % 7.3 oranında hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık % 56 oranında bacak venlerinde görülür. Bunu sırasıyla vena kava superior ve inferior, dural sinüsler, aksiller ven, brakiyal ven, hepatik ven ve portal ven izlenmektedir. BH'da venlerde oluşan trombüsün emboli oluşturma riski düşüktür. Bununla birlikte bacaklarda oluşan rekürren tromboflebit venöz yetmezlik ve bacak ülserleri oluşturarak staz dermatitine yol açmaktadır. Vena kava superior ve inferiorun tutulması hepatik venlerde tıkanıklık oluşturarak Budd-Chiari sendromu'na sebep olmaktadır (1,7).

Hastalık seyrinde arteriyel sistemde oluşan oklüzyon ve anevrizmalar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Arteriyel tutulum sıklığı % 1-3.5 arasındadır. Tutulum sıklık sırasına göre pulmoner, femoral, popliteal, subklavyan, karotid ve koroner arterleri içermektedir. Arterlerde anevrizma, oklüzyondan daha sık gözlenmektedir. Oklüzyon subklavyan arterde sıkça rastlanan bir bulgudur ve



nabızsızlıkla kendini gösterir. Anevrizmalar ise genellikle aortada ortaya çıkar ve rüptür riski yüksektir. Pulmoner arter anevrizmasına yol açan tek vaskülit BH'dır. Pulmoner arter anevrizmasında hemoptizi, ateş, halsizlik gibi semptomlar gözlenirken, açıklanamayan karın ağrısı da abdominal aorta anevrizmalarına işaret etmektedir. Anevrizmaların cerrahi girişim uygulamalarından sonra da tekrarlama riskleri yüksektir (1,7,25).

#### **2.1.4.7. Santral Sinir Sistemi Bulguları**

BH'da nörolojik belirtiler en sık santral sinir sisteminde (SSS) görülmektedir (24). SSS tutulumu düşük oranda saptanmasına rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir. SSS tutulumu Türkiye'de % 5.3-7.6, dünyada % 2.5-11 olarak rapor edilmiştir. SSS ile birlikte nadiren kaslar ve periferik sinirler de tutulabilmektedir. Nöro-Behçetli olgularda ilk belirtiler genellikle başlangıç semptomlarından 1-7 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. İlk kez 1941 yılında nörolojik tutulumlu bir olgu bildirilmiş ve 1954'de BH'nın bu tipi Nöro-Behçet sendromu olarak adlandırılmıştır. SSS tutulumu baş ağrısı, ateş ve kusma gibi belirtilerle akut veya sinsice başlar. En sık spastik paralizi, Babinski belirtisi, klonus ve konuşma bozukluğu gibi piramidal-ekstrapiramidal bulgular, baş ağrısı, ense sertliği gibi meningeal semptomlar, apati, hafıza zayıflaması gibi mental sorunlar, nistagmus, ataksi, pozisyon bozukluğu gibi serebellar sendrom bulguları, meningoensefalit, hemipleji, serebral venöz tromboz, benign intrakraniyal hipertansiyon ve epilepsi görülmektedir. Zoraki gülme, ağlama, yutma güçlüğü gibi beyin sapı tutulumunu gösteren bulgular yanında duyma ve vestibüler sistem bulgularına da rastlanmaktadır. Hastaların % 50'si bellek bozukluğu, demans ve davranış değişikliği göstermektedir. Erken dönemde nörolojik tutulum belirtileri olmaksızın spinal sıvıda lenfosit ağırlıklı hücre ve protein artışı izlenebilmektedir. Hastalar semptom göstermese de periyodik olarak Nöro-Behçet gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidirler (1,7,25,28).

#### **2.1.4.8. Akciğer Tutulumu**

Akciğer tutulumu nadir olmakla birlikte pulmoner damarların etkilenmesi sonucu akciğerde parankimal değişiklikler, plörezi, fibrozis, pulmoner arterde anevrizma izlenebilmektedir (1,25,28).

#### **2.1.4.9. Renal Tutulum**

Böbrek tutulumu çok nadir olmakla birlikte glomerülonefrit ve sistemik amiloidoz olguları bildirilmiştir (1,7,28).

#### **2.1.4.10. Gastrointestinal Tutulum**

Hastalığın gastrointestinal sistem belirtileri karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı gibi şikayetlerden terminal ileum başta olmak üzere sırasıyla çekum, çıkan kolon, midede ülseratif lezyonları içeren geniş bir yelpazeyi içermektedir (7,28). İntestinal tutulum Entero-Behçet olarak adlandırılmış ve ileo-çekal bölgede oluşan multipl ülserlerin perfore olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (1). Gastrointestinal sistem tutulumu da diğer organ sistemlerinde olduğu gibi etnik farklılıklar gösterir. Örneğin Japon hastalarda daha sık rapor edilmiştir (1,7).

#### **2.1.4.11. Kardiyak Tutulum**

Kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte granüloamatöz karakterde endokardit, miyokardit, kalp yetmezliği, perikardit, tekrarlayan ventriküler aritmiler ve bazen de koroner arterlerin tutulumuna bağlı olarak miyokard enfarktüsü gelişebileceği bildirilmiştir (1,25).

#### **2.1.4.12. Epididimit**

Olguların yaklaşık % 4.5-11'inde gelişmektedir. Tekrarlayıcı nitelikte olup akut inflamasyon 1-2 hafta sürebilmektedir (1,25).

#### **2.1.5. Juvenil Behçet Hastalığı**

BH tanı kriterlerini 16 yaşından önce tamamlayan kişiler Juvenil Behçet Hastası (JBH) olarak kabul edilirler ve tüm olguların % 2'sini oluştururlar. Hastalık genellikle 12 yaşlarında kendini gösterir. Lang ve ark. literatürde 1965-1990 yılları arasında bildirilen BH'nı incelediklerinde 36 tane JBH'na rastlamışlardır. Literatürde bildirilen en küçük hasta 2 yaşındadır. Erişkinlerde olduğu gibi hastalığın en önemli başlangıç bulgusu oral aftöz lezyonlardır. Aile öyküsü erişkinlerden daha belirgindir.

Göz tutulumu ve vasküler tutulum erkeklerde sık ve şiddetli olup kız çocuklarında genital bölge lezyonlarına daha fazla rastlanmaktadır (1,7).

### **2.1.6. Histopatoloji**

Histopatolojik incelemelerde değişik tipte, çapta ve lokalizasyonda arter ve venlerin etkilendiği bir vaskülit tablosu gözlenmektedir. Lezyonların histopatolojik incelemelerinde karışık bir hücre infiltrasyonu gözlenmekle birlikte lezyon tipi ve yaşı hücre tipini etkileyebilmektedir. Lezyondan alınan biyopsi örneklerinde erken dönemde sıklıkla nötrofiller hakimken, geç dönemde lenfosit hakimiyeti göze çarpar. Örneğin paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken, 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir. Mukokutanöz lezyonlarda ise tam tersi olup erken dönemde lenfosit ve monosit hakimiyeti mevcutken eski lezyonlarda nötrofiller egemendir (1,16,26).

### **2.1.7. Tanı**

BH'da kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular yoktur. Tanı klinik bulgularla konur. Klinik ve patogenez ile ilgili bilgiler ışığında ilk kez 1972 yılında Japon araştırma komitesince hastalık tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bunu takip eden yıllar içinde birçok araştırmacı tarafından farklı tanı kriterleri öne sürülmüştür. Temsilcileri arasında Türkiye'den de bir araştırmacının bulunduğu Uluslararası Çalışma Grubu, 1991 yılında 12 merkezden aldığı verileri birleştirmiş ve BH tanı kriterlerini oluşturmuştur. Ülkemizde çoğunluk Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerini kullanılırken (Tablo 1), Uzak Doğu ülkelerinde Japon Çalışma Grubu'nun tanı kriterleri tercih edilmektedir (Tablo 2) (1,7,25,62,63).

Tablo-1: BH'nın Uluslararası Tanı Kriterleri (1991) (1,6,7)

Tekrarlayan oral ülserasyon (Hasta veya hekim tarafından gözlenen ve 12 aylık süreçte en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform ülserasyon ile birlikte)

Aşağıdaki 4 kriterden en az 2'sinin varlığı

- 1) Tekrarlayan genital ülserasyon (Hasta veya bir hekim tarafından izlenen aftöz ülserasyon veya izi)
- 2) Göz lezyonları (Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba incelemesinde vitreusta hücreler veya göz hekimince gözlenen retinal vaskülit)
- 3) Deri lezyonları (Eritema nodozum, pseudo-folikülit veya adolesan sonrasında ve kortikosteroid tedavisi almayan olguda akneiform nodüller)
- 4) Pozitif paterji testi (24-48 saat sonra bir hekim tarafından değerlendirilmiş olmalıdır)

Tablo-2: Japon Araştırma Komitesince Önerilen BH Tanı Kriterleri (1972) (1)

#### MAJÖR KRİTERLER

- 1) Ağızda tekrarlayan aftöz ülserasyon
- 2) Deri lezyonları (eritema nodozum, subkutanöz tromboflebit, follikülit, akne benzeri lezyonlar, kutanöz hipersensitivite)
- 3) Göz bulguları (iridosiklit, koryoretinit veya retionöveit öyküsü)
- 4) Genital ülserasyonlar (menstrual siklus periyotları ile birliktelik göstermeyenler)

#### MİNÖR KRİTERLER

- 1) Artrit-artralji (deformite olmaksızın)
- 2) Gastrointestinal semptomlar (ileoçekal ülserler)
- 3) Epididimit
- 4) Vasküler lezyonlar
- 5) SSS tutulması

**Komplet tip:** Hastanın klinik gidişine göre 4 majör kriterin hepsi

**İnkomplet tip:** Hastanın klinik gidişine göre 4 majör kriterin 3'ü veya

Hastanın klinik gidişine göre 2 majör ve 2 minör veya

Hastanın klinik gidişine göre tipik göz bulguları ve 1 majör

Hastanın klinik gidişine göre tipik göz bulguları ve 2 minör kriter gelişir.

**Şüpheli tip:** Hastanın klinik gidişine göre 2 majör ya da 1 majör ve 2 minör kriter

### 2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur. Kronik BH'da % 15 oranında anemi ve lökositoz bulunmaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) hafif derecede yükselmiş olmakla birlikte klinik aktivite ile birliktelik göstermez (7). Başlıca IgA olmak üzere serum immünglobülin düzeyleri yükselebilmektedir (7,25).

### 2.1.9. Tedavi

BH alevlenme ve remisyonlarla seyreden, ilerleyen yaşla birlikte şiddeti azalan bir hastalıktır. Tedavi semptomların şiddetine ve çeşitliliğine bağlı olarak değişmekle birlikte amaç erken yaşlarda inflamasyonun baskılanmasıdır (1,7).

Hastalık patogenezinde nötrofil ve monosit kemotaksisinin arttığına gösterilmesiyle birlikte bir kemotaksis inhibitörü olan kolşisin yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kolşisin protein reseptör makrofilin-12 (FKBP-12)'ye bağlanarak hedef hücre üzerinde sinyal iletimini inhibe ederek inflamatuvar sitokinlerin lokal olarak üretimini engellemektedir. Halen pek çok klinikte yeni lezyon çıkışını önlemek için profilaktik amaçlı kullanılmaktadır. Kolşisin hastalıkla ilgili tüm lezyonlar için kullanılsa da etkinliği eritema nodozum benzeri lezyonlar ve artraljide plasebodan üstün bulunmuştur (1,25). Klinikte eritema nodozum ön planda ise günde 3-4 kez verilen 0.5 mg kolşisin ile bu lezyonlar genellikle kontrol altına alınır. Lezyonlar kolşisin ile kontrol altına alınamazsa gerektiğinde azatiyopirin kullanılabilir (25).

Oral ve genital aftöz lezyonlarda hijyene çok dikkat edilmelidir. Bu tip lezyonlarda genellikle topikal tedaviler yeterlidir. Öncelikle topikal saf kortikosteroidler veya antibiyotik/steroid kombinasyonları tercih edilmelidir. Bunların yanında çinko oksitli pomadlardan yararlanılabilir. Tetrasiklin kapsülünün (250 mg) 5 cc su içinde eritilerek hazırlanan topikal tetrasiklin solüsyonu da lezyonlar üzerinde 2 dakika bekletilerek uygulandığında başarılı sonuçlar alınmıştır. Lokal tedavilere dirençli olgularda azatiyopirin (2.5 mg/kg/gün) gibi immünsuprese ajanlar ve talidomid 200-400 mg/gün kullanılmaktadır. Talidomid'in nöropati ve teratojenite oluşturma riskine dikkat edilmelidir (1,7,25). Son yıllarda atopik dermatit tedavisinde kullanılan pimekrolimus'un topikal olarak BH'da kullanılabileceği

belirtilmiştir. Kolşisin aftöz lezyonların profilaksi ve tedavisinde de kullanılmaktadır. Rekürren genital ülserli 6 hastanın lezyon iyileşme süresini kısalttığı ancak atak sıklığı üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir. Levamizol tedavisinin % 50 oranında oral aftöz ve % 39 oranında genital ülserler üzerinde atak sayısı ve süresini kısalttığı gösterilmiştir. Mukokutanöz lezyonlar üzerinde sistemik IFN- $\alpha$  tedavisi de uygulanabilmektedir (9).

Göz tutulumunda ilk seçenek immünsupresif ajanlar olmalı ve tedaviye herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan başlanmalıdır. Azatiyopirin 2.5 mg/kg/gün kullanıldığında görme keskinliğini korumada ve yeni atakları önlemede etkilidir. En etkili doz 10 mg/kg/gün olmakla birlikte bu dozda yan etki riski fazladır. En önemli yan etki böbrek yetmezliğidir. Klorambusil ve siklofosamid de göz lezyonlarını önlemede kullanılmakla birlikte bu ilaçlarla yapılan pek fazla çalışma yoktur. Siklosporin A BH göz tutulumunda kullanılan ve etkisi hızlı başlayan bir diğer ajandır. Yan etkiyi azaltmak için 5 mg/kg/gün başlangıç ve 5 mg/kg/gün devam dozunda önerilmektedir. Bahsedilen immünsupresif ajanların etkisiz kaldığı durumlarda takrolimus (FK-506) 0.05-0.15 mg/kg/gün dozunda sistemik olarak kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlerin oküler hastalığın tekrarını önleyememesi ve uzun süreli kullanımının görme keskinliği üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle göz lezyonlarının tedavisinde kullanımları tartışmalıdır (1,7,25). IFN- $\alpha$  ile de göz lezyonları başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Infliximab, TNF- $\alpha$ 'ya karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikor olup BH'nın göz lezyonlarında dramatik iyileşmeye sebep olmuştur (9). Göz tutulumunun erken dönemlerinde oluşan yapışıklıkları önlemek amacıyla lokal midriyatikler kullanılmaktadır. Aktif üveitin topikal tedavisinde topikal steroidli göz damlaları ve intraoküler steroid enjeksiyonları da uygulanmaktadır (1).

BH'da artrit genellikle non-eroziv, kendi kendini sınırlayabilen, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'la kolayca kontrol altına alınabilen bir klinik bulgudur. Sistemik steroidler de artrit tedavisinde kullanılabilir. Nükseden ve dirençli artrit olgularında azatiyopirin ve salazopirin tercih edilmektedir (1,7). Artrit bu ilaçlarla kontrol altına alınamıyorsa IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ile etkileşime giren etanercept ve infliximab ile başarılı sonuçlar alınmıştır (9). Tedaviye dirençli monoartrit tedavisinde eklem içi steroid enjeksiyonları yapılabilir. Kolşisin tedavisine ek olarak

3 haftada bir uygulanan benztatin penisilin tedavisinin artrit atak sayısını azaltmada tek başına uygulanan kolşisin tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir (1).

Gastrointestinal sistem tutulumunda salazopirin kullanımı etkilidir. Lezyonların perfore olma riski karşısında talidomid kullanılabilir. Anevrizma, rüptür, intestinal perforasyon ve peritonit gibi ciddi gastrointestinal komplikasyonlarda cerrahi gerekebilir (1,7).

Tromboflebitler ve arteriyel anevrizmalar acilen cerrahi girişim gerektirebilirler. BH'da meydana gelen tromboflebitlerde pulmoner emboliye pek rastlanmaz. Tedavide genellikle antiagreganlar yeterlidir. Heparinizasyon pulmoner arter anevrizması riski nedeniyle tercih edilmemekle birlikte mutlak kullanılması gerekiyorsa arteriyel anevrizma ekarte edildikten sonra kullanılmalıdır. Vena kava gibi büyük damar tutulumlarında azatiyopirin ve siklofosfamid benzeri immüsupresif ilaçlar tercih edilmektedir. Anevrizmaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon yapılmakla birlikte nüksler sıktır (1,7,25).

Nöro-Behçetli olgularda tedavide yüksek doz steroid ve immüsupresyon yapan ajanlar kullanılmaktadır (1,7,64). Son yıllarda infliximab SSS tutulumu olan bir hasta üzerinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur (9).

Bazı bitkisel tedavi yöntemlerinin de hastalarda gözlenen sitokin profili değişikliği üzerine etki ederek iyileşme oluşturduğu bildirilmektedir (65,66).



## 2.2. Neopterin

### 2.2.1. Giriş

Neopterin hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu IFN- $\gamma$  etkisi ile monosit/makrofajlar'dan salgılanan bir pteridin derivativesidir. İlk kez 1889'da Hopkins böceklerin ve ilkel omurgalıların kanatlarında bir pigment tespit etmiş ve daha sonra bu pigmente Yunanca kanat anlamına gelen *pterin* ismi verilmiştir. Sonraki yıllarda pteridinlerin memelilerin aromatik aminoasit monoooksijenaz enzimlerinin işlevlerinde kofaktör olarak rol oynadığının, metabolizmalarındaki konjenital bozuklukların atipik fenilketonüri hastalığına yol açtığına, malign hastalıklar ve enfeksiyonlarda idrarda düzeylerinin yükseldiğinin anlaşılması bu bileşiklere ilgiyi artırmıştır (9-11).

Neopterin ilk kez 1963 yılında işçi arıların larvalarından, insanda ise idrardan izole etmiştir. Düşük molekül ağırlıklı bir pteridin bileşiği olup 2-amino, 4-oxo, pirimidino-pirazino-(pterin) halkası taşır. D-izomeri türevleri insan metabolizması için önemlidir. Vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin olarak bulunmaktadır. Aktif monosit/makrofajlarda Guanozin trifosfat (GTP)'tan GTP siklohidrolaz enzimi aracılığı ile sentezlenir (11,12,67-70). Guanozin trifosfat, GTP siklohidrolaz enzimi aracılığı ile 7,8-dihidroneopterin trifosfata (NH<sub>2</sub>TP) dönüştürülür. Bu basamak pterin biyosentezinde hız sınırlayıcı basamaktır. NH<sub>2</sub>TP'den 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) ve neopterin oluşturulur. İnsanda monosit ve makrofaj dışındaki tüm hücreler GTP'den BH<sub>4</sub> sentezleyebildiği halde, monosit/makrofaj enzim eksikliğine bağlı olarak NH<sub>2</sub>TP'yi BH<sub>4</sub>'e dönüştüremeyip neopterinine dönüştürürler. Bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünü neopterinidir (12).

BH<sub>4</sub> aromatik amino asit monoooksijenaz enzimlerinin işleyişinde kofaktör olarak rol oynar. Bu enzimler nörotransmitter sentezinde rol aldıkları için eksikliklerinde dopamin, norepinefrin ve serotonin sentezinde bozukluklar ve vücutta fenilalanin, tirozin ve triptofan aminoasitlerinin birikmesine bağlı çeşitli nörolojik bozukluklar oluşur. İlk kez 1978 yılında hiperfenilalaninemili bir çocuğun idrarında pteridin metabolizmasındaki bozukluklar sebebi ile idrar biopterin konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiş ve bu durum atipik fenilketonüri olarak



adlandırılmıştır (12). Neopterin reaktif oksijen ve kloramin metabolitlerinin yapımını ve etkinliğini arttırarak makrofaj sitotoksitesini arttırır ve makrofajlarda arjininden NO sentezlenmesinde kofaktör olarak rol oynar (71).

Pteridin sentezinin sitokinler aracılığı ile yapıldığı tartışmaları, enfeksiyon ve kanser hastalarının idrarlarında yüksek pteridin düzeylerinin saptanmasıyla başlamıştır (11,72). İn-vitro ve in-vivo çalışmalarda neopterin hücrel immün sistemin aktif olduğu durumlarda IFN- $\gamma$ 'nın etkisi ile monosit/makrofajlardan salındığı ortaya çıkmıştır (10-12,73-75). IFN- $\gamma$ , proinflamatuvar bir sitokin olup aktif Th1 lenfositleri ve NK hücreleri tarafından salgılanır (72,76). İnsanda neopterin en önemli indükleyicisidir. Maksimum dozda neopterin salınımına 10-100U/ml dozlarında rekombinan IFN- $\gamma$  düzeylerinin sebep olduğu gösterilmiştir (12). GTP siklohidrolaz enzimi en çok IFN- $\gamma$  ve daha az olarak IFN- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler, endotoksinler, lipopolisakkaritler, granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) tarafından aktive edilmektedir (11,12,72,77,78). Glukokortikoidlerin IFN- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  üretimini azaltarak vücut sıvılarında neopterin düzeylerini azalttıkları bildirilmiştir (79). Yükselmiş neopterin düzeyleri endojen IFN- $\gamma$  üretimini göstermekle birlikte dışarıdan IFN- $\gamma$  verilerek oluşturulan serum neopterin değerlerinde yükselme aynı şekilde serum IFN- $\gamma$  değerlerine yansımamıştır. Gerek in-vivo gerekse in-vitro çalışmalarda IFN- $\gamma$ 'nın çeşitli antijenik uyarımlarla aktif T hücrelerinden salınarak neopterin salgılatıldığının gösterilmesi neopterin hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmesini sağlamıştır (11,12,80). IFN- $\gamma$  seviyelerinin belirlenmesinde inflamasyondan sorumlu pek çok sitokinin birlikte rol oynaması, çok düşük miktarlarda salgılanması ve hemen dolaşımdan uzaklaştırılması sebebi ile akut inflamasyon göstergesi olarak anlamlılığı neopterin göre daha düşüktür (71,81). Aktif monosit ve makrofajlardan neopterin salınımı T lenfosit proliferasyonu maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlamakta ve spesifik antikorlar pozitifleşmeden ortalama 1 hafta önce neopterin düzeylerinde yükselme gözlenmektedir (11).

Neopterin hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonunun bir göstergesi olduğunun anlaşılmasıyla birlikte yaklaşık 20 yıldır bu bulguyu destekleyen in-vitro ve in-vivo pek çok çalışma, tıpta neopterin potansiyel değerinin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Bu bilgiler ışığında vücut sıvılarında neopterin ölçümü,

vücudun hücrel immünitesi, mevcut hastalığın klinik gidişi ve prognozu hakkında bilgi edinmemizi sağlayabilir (11). Hücrel immün sistem göstergesi olan neopterin pek çok kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta klinik gidiş, prognoz ve tedaviye yanıt açısından vücut sıvılarında çalışılmış ve hücrel immün sistemin aktif durumda olduğu bu hastaların neredeyse tümünde kan ve idrarda yükselmiş neopterin seviyeleri tespit edilmiştir (11-13).

### 2.2.2. Vücut Sıvılarında Neopterin Ölçümü

Vücut sıvılarında neopterin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), Radioimmünassay (RIA), Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemleri ile ölçülebilir. Örnekler 2-8 °C'de 24 saat veya -20°C'de 6 ay veya -80 °C'de 1 yıl direkt gün ışığından korunarak saklanırlar (12,82). Neopterinin gün ışığı ile temasta olduğu durumlarda yarılanma ömrü 3.5-4 saat olduğu için örneklerin gün ışığı ile direkt temasları önlenmelidir (83).

HPLC uygulaması kolay, hızlı, güvenilir bir yöntemdir. RIA yöntemi ile de tüm vücut sıvılarında neopterin ölçümü oldukça sensitiftir. Elde edilen sonuçlar HPLC ile karşılaştırıldığında birbirine son derece yakın bulunmuştur. Son yıllarda ELISA yöntemi çalışmalarda sık kullanılmaya başlanmış ve tüm vücut sıvılarında neopterin ölçümü yapabilen oldukça hassas bir yöntem olduğuna karar verilmiştir (12).

Neopterin böbreklerden atılır. İdrar seviyelerinin serum ile yakın ilişkili olduğu ve hemodiyaliz sonrasında kan neopterin düzeylerinin oldukça azaldığı bilinmektedir. Neopterinin kan seviyeleri idrar seviyelerine göre oldukça düşük olup böbrek fonksiyonları bozulmuş kimselerde kan seviyeleri yükselmektedir (79,84). İdrar neopterin düzeyleri böbrek süzme fonksiyonu değişikliklerine bağlı olarak yaşa ve cinse bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. En yüksek idrar neopterin/kreatinin oranlarına yeni doğanda, en düşük idrar neopterin/kreatinin oranlarına 26-45 yaş arası erkeklerde ve 18-35 yaş arası kadınlarda rastlanmaktadır (12). Böbreğin süzme fonksiyonlarından kaynaklanan bireysel farklılıkları en aza indirmek için elde edilen idrar neopterin değeri idrar kreatinin değerine bölünerek idrar neopterin düzeyleri hesaplanır. Çalışmalarda çoğunlukla sabah ilk idrarı tercih edilmektedir. Çünkü idrar neopterin düzeyleri diüurnal ritm gösterir ve saat 06.30

civarında pik değerine ulaşır (82,85). Sabah idrarı neopterin değeri, spot idrar kreatinin değerine bölünerek idrar neopterin düzeyi hesaplanabilmektedir. Alternatif olarak 24 saatlik idrar değerleri de kullanılabilirle birlikte, mevcut çalışmalarda normal değerler spot idrar örnekleriyle hesaplanmıştır. Serum neopterin ölçümlerinde çocuk ve yaşlılarda diğer yaş gruplarına oranla hafif konsantrasyon yükseklikleri görülmekle birlikte idrar kadar belirgin değildir (12,82).

İdrar neopterinini ( $\mu$  mol neopterin/mol kreatinin) = sabah idrarı neopterin değeri (n mol/L) / idrar kreatinin ( $\mu$  mol/L)

Neopterin monosit/makrofaj aktivitesinin arttığı durumlarda serum ve idrar dışındaki vücut sıvılarında da yükselmektedir (69,84). Eklem inflamasyonunun mevcut olduğu durumlarda sinovyal sıvıda, aseptik meningoensefalit durumlarında serebrospinal sıvıda, pankreas transplantasyonu sonrası rejeksiyonda pankreatik sıvıda neopterin düzeyi yükseklikleri bildirilmiştir. Farklı vücut sıvılarında görülen neopterin yükseklikleri lokal hücresele immüniteyi yansıtmakla birlikte serum neopterin düzeyi ölçümlerinden daha anlamlı değildir (84).

### 2.2.3. Neopterin ve Behçet Hastalığı

Multisistemik, kronik, inflamatuvar bir vaskülit olan BH patogeneğinde çeşitli immünolojik mekanizmalar rol oynamakta ve lenfosit fonksiyonları, sitokin ve kemokin profilinde değişiklikler suçlanmaktadır. Hücresele immün cevapta rol alan lenfosit aktivitesinin hastalığın alevli dönemlerinde arttığı ve bu hücrelerden salgılanan sitokinlerin serum seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (1). Hastalığın tanısı ve aktivitesi laboratuvar ya da histopatolojik bulgularla değil, klinik olarak belirlenmektedir. Bu bilgiler ışığında hücresele bağışıklık sistem aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilen neopterin, BH için bir aktivite belirleyicisi olarak kullanılıp kullanılamayacağını tespit etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (86-88).

Türkiye ve Rusya'dan yapılan 3 çalışmada hastalar aktif ve inaktif oldukları dönemlere göre iki gruba ayrılıp serum neopterin düzeylerine bakılmıştır. Behçet hastalarında serum neopterin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu, ancak klinik olarak aktif ve inaktif dönemdeki hastalar arasında anlamlı derecede fark

olmadığı saptanmıştır (86,87). Diğer bir çalışmada aktif ve inaktif ayrımı yapmaksızın tüm Behçet hastalarında serum neopterin düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur (88). Serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini belirlemede kullanılabilir güvenilir bir markır olmadığı ve hastalığın her döneminde serum seviyelerinin sağlıklı bireylerden yüksek seyrettiği sonucuna varılmıştır. Mevcut çalışmalarda neopterin idrar seviyeleri çalışılmamakla birlikte Keser ve ark. idrarda neopterin konsantrasyonlarının serum değerlerinden daha yüksek seyretmesinden dolayı hastalık aktivitesini yansıtabileceğini ve buna yönelik çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (86).

#### 2.2.4. Neopterin ve Diğer Dermatolojik Hastalıklar

Neopterin, BH dışında psoriasis, atopik dermatit, mikozis fungoides, leishmaniasis ve lepra gibi dermatolojik hastalıklarda da çalışılmıştır;

Kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis patofizyolojisinde diğer inflamatuvar deri hastalıklarında olduğu gibi T lenfositler, nötrofiller ve epidermal hücreler önemli rol oynamaktadır. Psoriasisli hastalarda kan ve idrar neopterin düzeyleri ile ilgili çalışmalardan değişik sonuçlar elde edilmiştir. Harland ve ark., idrar neopterin düzeylerinin psoriasisli hastalarda kontrollere oranla yüksek olup, PASI ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (89). Başka bir çalışmada serum neopterin düzeylerinin PASI ile korele olarak yükseldiği ve tedavi sonrası gerilediği rapor edilmiştir (78). Psoriasisli hastalarda serum ve idrar neopterin düzeylerinin birlikte ve PASI ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, serum ve idrar neopterin düzeylerinin PASI ile korelasyon gösterdiği ve siklosporin tedavisinden sonra bu değerlerde düşme olduğu belirtilmiştir (90). Serum ve idrar neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesi ile birlikte artış gösterdiği ve PASI ile korele olduğunun gösterildiği çalışmalar yanında bu artışların PASI ile korelasyon göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (91,92). Kliniğimizden yapılan bir çalışmada psoriasisli hastaların serum neopterin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ancak PASI ile korele olmadığı gözlenmiştir (93).

Atopik dermatitli hastalar ile kontrol grubu arasında serum neopterin düzeyleri açısından fark olmadığı ve IFN- $\gamma$  ile neopterin düzeylerinin korelasyon göstermediği rapor edilmiştir. Bu çalışma yapılmış pek çok çalışmanın aksine

monositlerden neopterin salgılanmasının en önemli indükleyicisinin IFN- $\gamma$  olmadığını savunmaktadır (94). Mikozis fungoides'li hastaların serum neopterin düzeylerinin hastalığın prognozu ve yaygınlığı ile yakından ilişkili bulunduğu ve tedavi ile serum neopterin düzeylerinde düşme olduğu bildirilmiştir (95). Viseral tip leishmaniasiste tedavi öncesi serum neopterin düzeyleri belirgin derecede yüksek iken, tedavi ile bu değerin normal sınırlara gerilediği tespit edilmiştir. Kutanöz leishmaniasisli hastaların serum neopterin düzeyleri ise normal sınırların altında bulunmuştur (96). Lepralı hastalarda hastalığın aktif fazında serum neopterin düzeylerinin yükseldiği ve immünsuprese tedavi ile bu yüksekliğin gerilediği bildirilmiştir (97). Oral kavite yerleşimli skuamöz hücreli kanserli (SHK) 23 hasta ve tedavi sonrası nüks etmiş 12 hastanın idrar neopterin düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada, idrar neopterin düzeyi ile tümör diferansiasyonu ve boyutunun korele olmadığı, rekürren SHK hastalarında ise idrar neopterin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında oral kavite SHK lezyonlarında idrar neopterin düzeylerinin prognoz açısından değerli bilgiler verebileceği düşünülmektedir (98).

### 2.2.5. Neopterin ve Diğer Hastalıklar

Yapılan pek çok çalışmada maligniteler, enfeksiyon, otoimmün, kalp, böbrek hastalıkları ve allograft rejeksiyonlarında çeşitli vücut sıvılarında neopterin düzeyinde yükseklikler gözlenmiştir (11,99-102). Bir inflamasyon markırı olan neopterin pek çok hastalığın klinik gidişini, prognozunu, tedaviye cevabını değerlendirmede yol gösterici bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabilir.

Neopterin düzeyi yükseklikleri bakteriyel, viral enfeksiyonlar ve özellikle septik şokta izlenmektedir (11,83). Asemptomatik HIV enfeksiyonlarında serum ve serebrospinal sıvıda neopterin düzeylerinin yükselmiş olduğu ve bu yüksekliklerin serum CD4 hücre sayısı ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Neopterin yüksekliğinin hastalık progresyonu ile ilgisinin olmadığı bilinmekle birlikte nadiren hızlı progresyona sahip kişilerde serum neopterin düzeylerinde hafif yükselme olabileceği bildirilmiştir (84). Akut, kronik hepatit ve siroz hastalarında idrar neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yükseldiği gözlenmiştir (99,103). Tüberkülozlu hastalarda oldukça yüksek seviyelerde serum



neopterin düzeylerine rastlanmış ve pulmoner tüberkülozda serum neopterin düzeyi yüksekliklerinin hastalığın aktivitesi ve tedaviye cevabı takip etmede önemli bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (104). Serum neopterin düzeyleri malarya ve leishmaniasis gibi protozoa enfeksiyonlarında da yüksek bulunmuştur (11).

Akciğer, over, uterus, serviks, meme, tiroid, pankreas ve kolon adenokanserleri, multiple myelom, hematolojik maligniteler ve Kaposi sarkomunda serum ve idrar neopterin düzeyi artışları bildirilmiştir (11,82,85,105). Özellikle hematolojik malignitelerde bu değerler çok yükselmektedir. Neopterin konsantrasyonlarının hematolojik, pediatrik ve genitoüriner malignitelerde tümör progresyonu, evresi, rekürrens, metastaz gelişimi ve mortalite açısından bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (13,84). Tümör hücreleri primer olarak kendileri neopterin üretmemekle birlikte vücut sıvılarında yükselmiş neopterin konsantrasyonları, tümör büyümesine bağlı olarak gelişen konak savunmasının makrofajlardan neopterin salgılatmasına bağlıdır (11,82). Neopterin tipik bir tümör markırı olmayıp tümör evresi, relapsların ve metastazların takibinde ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılabilirliği düşünülmektedir (11,82,106).

Romatoit artrit (RA), glomerülonefritler, SLE, Sjögren sendromu, Graves hastalığı, Crohn hastalığı, Ülseratif gibi otoimmün hastalıklarda serum ve idrar başta olmak üzere vücut sıvılarında neopterin düzeyleri yükselmektedir (68,107-109). Graves hastalığı'nda tiroglobülin antikör seviyeleri ile serum neopterin düzeylerinin korele olduğu ve neopterin düzeyi takipleri ile relapsların tespitinin mümkün olabileceği bildirilmiştir (107). Aktif SLE hastalarında serum neopterin düzeyleri sağlıklı bireyler ve Behçet hastalarına oranla önemli derecede artmış olup hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabilir (86). Otoimmün hastalıklardan RA'te, etkilenen vücut bölgesine infiltre olan makrofajlarca neopterin salınımı gerçekleşmekte ve bu değerler serum seviyeleri ile korelasyon göstermektedir (11,84).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan aterosklerozda makrofajlar aterom plaklarının yapısında yer alırlar ve plakların büyümesinden, rüptüründen sorumludurlar. Aterom plaklarının büyüklüğü ve etkilenmiş koroner arter sayısı ile kan neopterin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aterom plaklarının rüptürü makrofajların migrasyonuna ve kana neopterin salınmasına sebep olmaktadır.

Akut koroner arter hastalarında fazla sayıda makrofaj rüptürüne bağlı olarak serum neopterin düzeyleri çok yükselmişken, stabil koroner arter hastalarında bu değerler düşmektedir (11,110). Miyokard enfarktüsü sonrasında trombolitik tedavinin başlamasından 4 saat sonra serum neopterin düzeyleri yükselmektedir (11).

Renal yetmezlik, diyabetik nefropati, glomerülonefrit, hepatit B virus nefropatisi, solid organ transplant rejeksiyonları ve graft versus host hastalığında yüksek kan neopterin düzeyleri rapor edilmiştir. Bu hastalarda hemodiyaliz sonrası neopterin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Renal, kardiyak, karaciğer, pankreas ve kemik iliği transplantları üzerinde çalışılmış ve akut dönemde özellikle enfeksiyonlarla komplike olduğunda, immüsupresif tedavinin kesilmesiyle serum ve idrar neopterin düzeylerinin çok arttığı bildirilmiştir (11,68). Renal transplant rejeksiyonunun tanısından 4 gün öncesinde hücresel immüitenin aktivasyonuna bağlı olarak serum ve idrar neopterin düzeylerinde belirgin artışlar tespit edilmiştir. Bu çalışmalar transplant rejeksiyonlarında klinik gidiş, prognoz ve tedaviyi yönlendirme açısından vücut sıvılarında neopterin düzeyi takiplerinden yararlanılabileceğini göstermiştir (11).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Çalışma Mayıs 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre BH tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontroller ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların BH dışında sistemik hastalığı bulunmamasına ve en az 2 aydır kolşisin dahil hiçbir sistemik ilaç kullanmıyor olmalarına dikkat edildi.

Hasta grubu yaşları 13-52 arasında değişen 24 kadın ve yaşları 14-55 arasında arasında değişen 21 erkek olmak üzere toplam 45 Behçet hastasını içermektedir. Kontrol grubu ise herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaşları 17-51 arasında değişen 24 sağlıklı kadın ve yaşları 14-60 arasında değişen 21 sağlıklı erkekten oluşmaktaydı (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubunda kadın ve erkek sayılarının eşit ve yaşlarının mümkün olduğunca birbirine yakın olmasına dikkat edildi. Hastalık süresi, hastalıkla ilgili geçmişe yönelik semptomlar, sistemik hastalık, ilaç kullanımı ve aile öyküsü sorgulandı. Genel fizik muayene, göz ve dermatolojik muayene yapıldı. Dermatolojik muayenede klinik bulgulardan oral aft, genital ülser, deri bulguları, artrit, tromboflebit, aktif üveit ve büyük damar tutulumlarından en az ikisini içerenler aktif dönemde kabul edildi (86). Hastalığın klinik bulguları hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirildi. Muayene esnasında ve/veya öyküde oral aft, genital ülser, deri lezyonlarından en az birine sahip olanlar hafif şiddette, üç veya daha az eklemdede tutulum, rekürren genital ülser ve hafif derecede anterior üveit lezyonlarından en az birine sahip olanlar orta şiddette, anterior-posterior üveit, büyük damar tutulumu, arteriyel anevrizma, Nöro-Behçet ve üçten fazla eklemdede rekürren artrit lezyonlarından en az birine sahip olanlar ise şiddetli Behçet hastası olarak kabul edildi (Tablo 4). Hasta ve kontrol grubunda rutin laboratuvar tetkiklerden tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, CRP ve ESR düzeyleri istendi. Hastalara aynı hekim tarafından paterji testi uygulanarak 24. ve 48. saatlerde değerlendirildi.



Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cins özellikleri

Sıra	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
	İsim	Cins	Yaş	İsim	Cins	Yaş
1	AG	K	45	MK	K	42
2	NE	K	50	ÜY	K	31
3	SÇ	K	31	FD	K	51
4	HA	K	39	EÇ	K	21
5	FK	K	43	ŞU	K	43
6	HT	K	44	SG	K	43
7	SB	K	42	ÖB	K	37
8	FD	K	40	AY	K	31
9	NŞ	K	45	MP	K	33
10	NT	K	52	AK	K	41
11	SÖ	K	46	IU	K	41
12	NÖ	K	19	KK	K	49
13	FS	K	24	NB	K	47
14	AT	K	36	DS	K	17
15	NS	K	30	RÖ	K	46
16	EM	K	38	GP	K	47
17	RC	K	13	GY	K	41
18	AÖ	K	48	EB	K	36
19	FA	K	41	ST	K	18
20	HT	K	17	GB	K	47
21	HÇ	K	35	ET	K	20
22	GK	K	33	SY	K	31
23	PÇ	K	45	YK	K	32
24	KA	K	31	FD	K	17
25	OK	E	40	MD	E	31
26	HC	E	54	AT	E	41
27	İŞ	E	42	MF	E	15
28	CK	E	40	DE	E	60
29	CK	E	57	HÖ	E	31
30	MÇ	E	46	OK	E	45
31	GC	E	22	MP	E	46
32	HE	E	14	VA	E	21
33	MD	E	48	HS	E	34
34	Kİ	E	35	HE	E	51
35	RD	E	49	GU	E	49
36	RC	E	50	ME	E	30
37	ŞD	E	45	OS	E	28
38	İS	E	57	CÖ	E	43
39	MÖ	E	42	AT	E	60
40	DE	E	27	HE	E	41
41	MK	E	30	SY	E	36
42	AA	E	55	AU	E	60
43	RY	E	54	SA	E	43
44	BK	E	21	AE	E	44
45	NT	E	40	MD	E	45

Tablo 4: Behçet hastalığı şiddet değerlendirmesi  
(Belirtilen bulgulardan en az birinin varlığı) (111)

---

**Hafif**

Oral aft  
Hafif şiddette genital ülser  
Deri lezyonları

**Orta**

Üç veya daha az eklemde tutulum  
Rekürren genital ülser  
Hafif şiddette anterior üveit

**Şiddetli**

Anterior veya posterior üveit  
Büyük damar tutulumu  
Arteriyel anevrizma  
Nöro-Behçet  
Üçten fazla eklemde rekürren artritis

---

### 3.2. Serum ve İdrar Örneklerinin Alınması

Tüm olguların serum neopterin ve IFN- $\gamma$  düzeylerine bakılmak üzere biyokimya tüpüne açlık kanları alındı. Tüpler 1500 devirde santrifüj edildi ve serum ependorflara aktarıldı. Serumlar gün ışığı ile direkt temas etmeyecek şekilde muhafaza edilerek -80 °C’de saklandı.

Kontrol grubundan açlık kanlarıyla eş zamanlı olarak idrar neopterin düzeylerine bakılmak üzere 20 cc idrar alındı. Bir miktar idrar, spot kreatinin düzeyleri çalışılması için biyokimya laboratuvarına gönderildi. Kalan idrarlar ependorflara bölüştürüldü ve direkt gün ışığı ile temas etmeyecek şekilde muhafaza edilerek -80 °C’de saklandı.

### 3.3. Serum ve İdrar Neopterin Ölçümü

Serum neopterinini, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda IBL kiti ile, Bio-Tek firmasının EL-808 IU cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı. IBL kiti ELISA kitinin serum neopterin normal değeri <10 nmol/l idi (112).

İdrar neopterinini, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda IBL kiti ile, Bio-Tek firmasının EL-808

IU cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı. İdrarlar çözdürüldükten sonra 1/101 oranında dilüe edildi ve çıkan sonuç her olgunun idrar neopterin değerine bölünerek  $\mu\text{mol}$  neopterin/mol kreatinin biriminde idrar neopterin değeri elde edildi. Sağlıklı bireylerde idrar neopterin değerleri cins ve yaş ile değişmekte idi (Tablo 5) (112).

Tablo 5: Sağlıklı bireylerde idrar neopterin düzeyleri (112)

Yaş	Cins	$\mu\text{mol}$ neopterin/mol kreatinin (ortalama değer)	$\mu\text{mol}$ neopterin/mol kreatinin (üst sınır)
1-4	kadın, erkek	267	432
4-7	kadın, erkek	226	405
7-12	kadın, erkek	118	374
12-15	kadın, erkek	171	343
15-18	kadın, erkek	114	320
18-25	erkek	123	195
26-35	erkek	101	182
36-45	erkek	109	176
46-55	erkek	119	197
>65	erkek	133	229
18-25	kadın	128	208
26-35	kadın	124	209
36-45	kadın	140	239
46-55	kadın	147	229
56-65	kadın	156	249
>65	kadın	151	251

### 3.4. Serum IFN- $\gamma$ Ölçümü

Serum IFN- $\gamma$  ölçümü, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda BIOSOURCE kiti ile, Bio-Tek firmasının EL-808 IU cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı. BIOSOURCE ELISA kitinin serum IFN- $\gamma$  normal değeri <5 pg/ ml idi (112).

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol grubu cins ve yaş dağılımının karşılaştırılmasında Bağımsız İki Grup Ortalaması T Testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Grup Ortalaması T Testi ve Mann-

Whitney U Testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin korelasyonunu değerlendirmek için Pearson ve Spearman Korelasyonu kullanıldı ve  $p < 0.005$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 45 Behçet hastasından 24 (% 53.3)'ü kadın, 21 (% 46.6)'i erkek idi. Kontrol grubunda kadın ve erkek sayısı hasta grubuyla eşit olup hasta ve sağlıklı kontrollerde yaş ortalamaları sırasıyla  $38.77 \pm 11.43$  ve  $37.88 \pm 11.83$  idi. Gruplar arasında yaş ve cins açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda BH dışında sistemik hastalık öyküsü yoktu. Hastalardan 6'sında aktif olmayan ancak geçirilmiş üveit, 5'inde aktif olmayan ancak tekrarlayan tromboflebit, 2'sinde gastrointestinal tutulum öyküsü ve 5'inde aktif artrit şikayetleri mevcuttu. Hasta grubunda en az 2 aydır kolşisin ve diğer ilaç kullanım öyküsü olmayanların sayısı 32 (% 71.1) iken, 13 (% 28.9) hasta kolşisin kullanmakta idi (Tablo 6). Ortalama hastalık süresi  $7.71 \pm 7.58$  yıl olarak hesaplandı ve 25 hastanın ortalama hastalık süresinden daha uzun zamandır, kalan 20 kişinin ise ortalama süreden daha kısa zamandır hasta olduğu tespit edildi. Hastalardan 7 (% 15.5) 'sinde hastalıkla ilgili aile öyküsü mevcuttu.

Tablo 6'da yer alan klinik bulgulara göre 23 (% 51.1) hasta aktif dönemde iken 22 (% 48.8) hasta inaktif dönemde idi. Hastalık şiddeti Tablo 4'e göre hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirildiğinde hastalık 21 kişide hafif, 18 kişide orta ve 6 kişide şiddetli seyirli olarak belirlendi. Paterji testi uygulanan hastaların 9 (% 20)'unda test 24. ve 48. saatlerde pozitif bulundu. Paterji testi pozitif olan 9 hastanın 8 (% 88.8)'i aktif dönemde idi. Hasta ve kontrol grubunda böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sonuçları normal olarak değerlendirildi. Hastalarda ve kontrol grubunda serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeyleri Tablo 6 ve 7'de görülmektedir. Kontrol grubunda 12 olgunun serum IFN- $\gamma$  düzeyleri çalışılmadı (Tablo 7).

Tablo 6: Hasta grubunun klinik bulguları, neopterin ve IFN- $\gamma$  değerleri

Sıra	Klinik bulgular	Paterji testi	İlaç kullanımı	Serum neopterin (nmol/litre)	İdrar neopterin ( $\mu$ mol neopterin/mol kreatinin)	Serum IFN $\gamma$ (pg/ml)
1	OA, PPL	Negatif	-	18.0	305.86	2.982
2	PPL	Negatif	-	23.4	321.73	3.060
3	GÜ,PPL	Negatif	Kolşisin	16.7	358.14	4.650
4	GÜ,PPL	Negatif	-	9.4	99.51	3.742
5	PPL,Artrit	Negatif	-	13.5	61.21	2.631
6	OA,PPL	Negatif	Kolşisin	7.4	82.08	3.240
7	PPL	Negatif	-	19.0	355.67	2.340
8	-	Negatif	-	16.0	245.22	2.546
9	OA,EN	Negatif	-	11.2	685.11	3.505
10	-	Negatif	Kolşisin	10.5	36.15	2.361
11	OA,PPL	Negatif	-	11.5	88.82	4.238
12	OA,PPL	Negatif	-	11.7	129.36	2.016
13	OA,PPL,GÜ	Negatif	-	11.3	634.42	2.760
14	OA,PPL	Pozitif	-	9.8	209.74	2.805
15	OA	Negatif	-	16.7	164.83	2.840
16	OA,PPL	Negatif	-	11.2	320.73	2.801
17	PPL	Negatif	-	8.1	96.36	2.225
18	EN	Negatif	Kolşisin	28.0	254.04	3.307
19	OA,EN	Negatif	-	12.0	154.96	3.469
20	OA,PPL	Negatif	-	15.1	90.16	2.682
21	OA	Negatif	-	14.0	192.90	3.173
22	OA,GÜ,Artrit	Pozitif	-	10.2	78.04	3.166
23	OA,PPL	Pozitif	-	4.7	68.506	4.344
24	OA,GÜ,PPL	Pozitif	-	16.1	403.30	2.661
25	EN	Negatif	Kolşisin	7.5	73.20	2.595
26	-	Negatif	Kolşisin	10.0	175.04	2.513
27	-	Negatif	Kolşisin	9.5	42.50	2.631
28	-	Negatif	Kolşisin	16.5	160.00	2.620
29	OA	Negatif	Kolşisin	10.5	15.48	2.225
30	-	Negatif	Kolşisin	8.2	139.20	2.502
31	OA,GÜ,PPL	Pozitif	-	9.0	44.92	2.237
32	OA,PPL	Pozitif	-	9.6	58.36	2.603
33	-	Negatif	Kolşisin	9.7	189.60	2.685
34	OA,EN,Artrit	Pozitif	-	23.0	143.10	3.431
35	-	Negatif	-	14.0	102.07	2.891
36	OA	Negatif	-	10.0	120.192	2.227
37	PPL	Pozitif	-	10.5	24.96	2.754
38	OA,PPL	Pozitif	-	10.3	148.32	2.654
39	PPL	Negatif	-	10.7	57.86	2.941
40	-	Negatif	-	9.1	265.80	5.468
41	OA,GÜ,PPL	Pozitif	-	1.0	25.24	2.648
42	OA	Negatif	-	7.4	57.25	2.667
43	PPL,Artrit	Negatif	-	24.0	202.55	2.180
44	PPL,Artrit	Negatif	Kolşisin	12.5	98.14	2.293
45	PPL	Negatif	Kolşisin	10.7	38.54	2.539

OA: Oral aft, PPL:Papülopüstüler lezyon, EN: Eritema nodozum, GÜ: Genital ülser



Tablo 7: Kontrol grubunun serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeyleri

Sıra	Serum Neopterin (nmol/litre)	İdrar Neopterin ( $\mu$ mol neopterin/mol kreatinin)	Serum IFN- $\gamma$ (pg/ml)
1	12.0	123.07	2.985
2	8.6	121.63	2.601
3	5.7	50.00	4.121
4	6.3	82.12	4.392
5	12.8	128.31	2.938
6	7.1	151.33	2.598
7	3.7	107.50	3.034
8	4.8	101.64	3.707
9	7.5	146.30	3.344
10	8.6	183.15	3.592
11	4.5	107.07	3.030
12	10.2	110.12	2.983
13	3.0	100.30	-
14	1.0	52.28	-
15	4.6	97.29	3.635
16	2.8	65.36	-
17	5.8	121.56	-
18	5.3	92.23	3.535
19	2.1	69.62	3.632
20	9.5	110.45	2.614
21	1.0	82.04	-
22	11.4	241.37	2.860
23	3.8	114.16	5.344
24	2.5	86.07	3.509
25	11.4	92.43	3.315
26	1.1	48.15	2.873
27	7.31	87.87	3.449
28	11.3	85.18	4.089
29	2.6	53.65	-
30	1.9	27.21	3.635
31	6.2	154.12	3.757
32	5.6	104.80	3.192
33	4.4	269.45	3.579
34	4.7	111.20	-
35	3.8	122.36	3.401
36	14.7	142.13	3.380
37	2.1	38.94	-
38	7.6	100.00	3.451
39	3.3	104.97	-
40	10.6	70.68	3.694
41	6.2	140.20	-
42	5.9	20.62	-
43	3.4	118.53	-
44	3.2	72.18	3.906
45	8.1	77.16	2.983

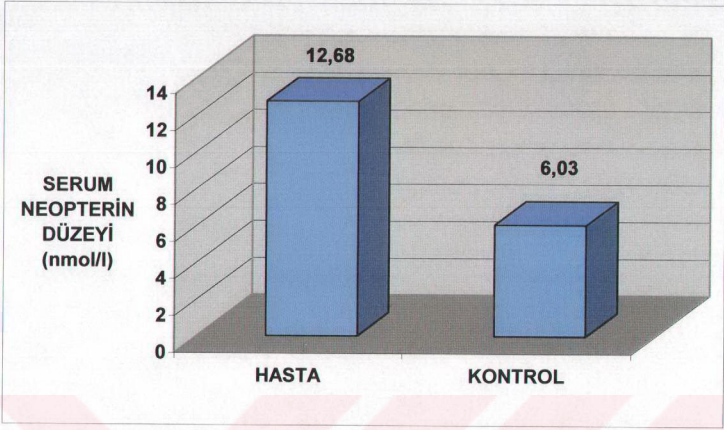
Hasta grubunda serum CRP ortalaması  $24.75 \pm 21.08$  mg/dl ve ESR ortalaması  $20.91 \pm 21.08$  mm/saat olup, bu değerler kontrol grubunda  $8.72 \pm 2.5$  mg/dl ve  $7.82 \pm 1.4$  mm/saat idi. Hasta grubunda CRP ve ESR ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.001$ ,  $p=0.000$ ). Hasta grubunda CRP ve ESR düzeyleri arasında güçlü düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu ( $r=0.51$ ,  $p=0.000$  Pearson korelasyon). Hasta grubunda serum CRP ortalaması ile paterji pozitifliği arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu (Spearman korelasyon,  $r=0.42$ ,  $p=0.004$ ). Aktif ve inaktif dönemdeki hasta grubunda CRP ve ESR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunda serum ve idrar neopterin düzeyleri ortalaması  $12.68 \pm 4.87$  nmol/l ve  $167.53 \pm 148.73$   $\mu$ mol/mol kreatinin, kontrol grubunda ise  $6.03 \pm 3.46$  nmol/l ve  $104.15 \pm 47.74$   $\mu$ mol/mol kreatinin olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında hasta grubunun serum ve idrar neopterin düzeyleri ortalamaları, kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Bağımsız İki Grup Ortalaması T Testi  $p=0.000$ ,  $p=0.008$ ) (Şekil 1, Şekil 2) (Tablo 8). Hasta grubunda serum neopterin ile idrar neopterin düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon,  $r=0.42$   $p=0.000$ ). Kontrol grubunda da serum neopterin düzeyleri ile idrar neopterin düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon,  $r=0.38$   $p=0.008$ ). Hasta grubunda her iki cins serum ve idrar neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında, kadınlarda ortalama değerler  $13.59 \pm 1.05$  nmol/l ve  $223.25 \pm 36.07$   $\mu$ mol/mol kreatinin olup, erkeklerde  $11.65 \pm 0.97$  nmol/l ve  $103.92 \pm 15.08$   $\mu$ mol/mol kreatinin idi. Kadınlarda serum ve idrar neopterin ortalamaları erkeklerden istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti (Mann-Whitney U,  $p=0.049$ ,  $p=0.01$ ). Kontrol grubunda da her iki cins serum ve idrar neopterin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kadınlarda ortalama değer  $6.06 \pm 3.42$  nmol/l ve  $110.21 \pm 41.58$   $\mu$ mol/mol kreatinin olup, erkeklerde  $6.00 \pm 3.60$  nmol/l ve  $97.23 \pm 54.15$   $\mu$ mol/mol kreatinin idi. Kontrollerde kadın ve erkek cins arasında serum, idrar neopterin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.87$ ,  $p=0.24$ ). Kontrol grubunda cinsler arasında idrar neopterin düzeyleri ortalaması Tablo 5'te belirtilen sağlıklı olguların idrar neopterin ortalamalarına yakındı. İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların serum ve idrar neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında, ilaç kullanan hastalarda ortalama serum ve

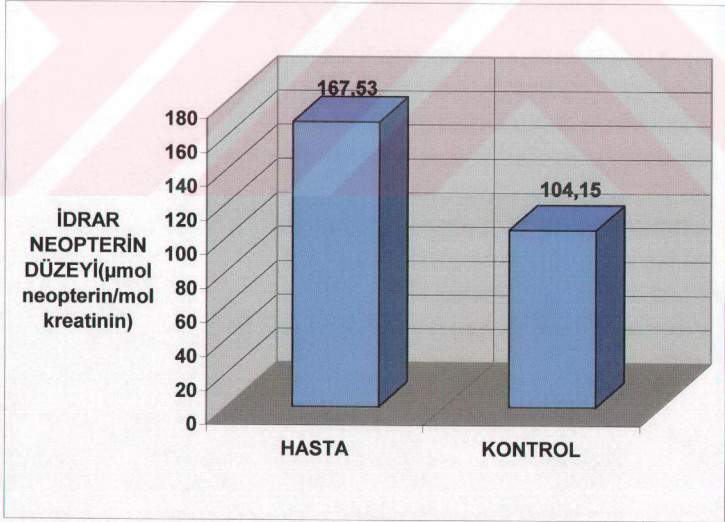
idrar neopterinini sırasıyla  $12.13 \pm 1.55$  nmol/l ve  $121.70 \pm 29.05$   $\mu$ mol/mol kreatinin, kullanmayanlarda ise  $12.91 \pm 0.81$  nmol/l ve  $186.15 \pm 28.45$   $\mu$ mol/mol kreatinin idi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Mann-Whitney U test,  $p=0.28$ ,  $p=0.17$ ). Aktif ve inaktif dönemdeki hastaların serum ve idrar neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında aktif hastalarda serum ve idrar neopterin ortalaması  $12.72 \pm 1.13$  nmol/l ve  $147.81 \pm 20.46$   $\mu$ mol/mol kreatinin olup kontrol grubunda bu değerler sırasıyla  $12.65 \pm 0.94$  nmol/l ve  $186.40 \pm 38.83$   $\mu$ mol/mol kreatinin idi. Aktif ve inaktif dönemdeki hastaların serum ve idrar neopterin ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U test,  $p=0.48$ ,  $p=0.94$ ). Hasta grubunda paterji testi pozitif hastalar ile negatif hastaların serum ve idrar neopterin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda serum neopterin ile ESR ortalamaları arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcutken (Pearson korelasyon  $r=0.43$   $p=0.03$ ), serum neopterin düzeyleri ile serum CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda serum ve idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalama ve standart sapmaları

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
CRP (mg/dl)	$24.75 \pm 21.08$	$8.72 \pm 2.5$	0.001
ESR (mm/saat)	$20.91 \pm 21.08$	$7.82 \pm 1.4$	0.000
Serum neopterin (nmol/litre)	$12.68 \pm 4.87$	$6.03 \pm 3.46$	0.000
İdrar neopterin ( $\mu$ mol neopterin/mol kreatinin)	$167.53 \pm 148.73$	$104.15 \pm 47.74$	0.008
Serum IFN- $\gamma$ (pg/ml)	$2.90 \pm 0.69$	$3.43 \pm 0.56$	0.0000



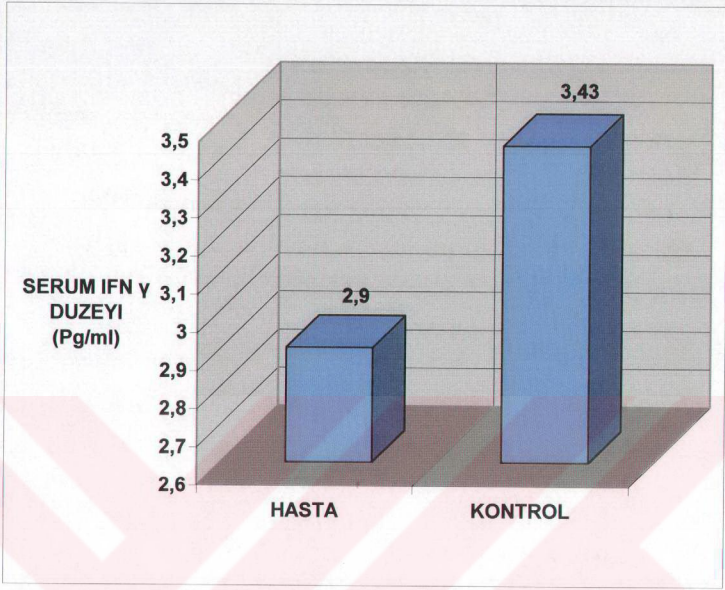
Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun serum neopterin ortalamalarının karşılaştırılması



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunun idrar neopterin ortalamalarının karşılaştırılması

Hasta grubunda serum IFN- $\gamma$  ortalaması  $2.90\pm 0.69$  pg/ml olup bu değer kontrol grubunda  $3.43\pm 0.56$  pg/ml idi. İki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda serum IFN- $\gamma$  ortalaması kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede dūřüktü (Bağımsız İki Grup Ortalaması T Testi,  $p=0.000$ ) (şekil 3) (Tablo 8). Hasta grubunda her iki cins arasında serum IFN- $\gamma$  düzeyleri karşılaştırıldığında, kadınlarda ortalama değer  $3.06\pm 0.13$  pg/ml olup erkeklerde bu değer  $2.72\pm 0.15$  pg/ml idi. Hasta grubunda cinsler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcutken (Mann-Whitney U,  $p=0.012$ ), kontrol grubunda cinsler arasında fark saptanmadı. İlaç kullanan hastalar ile kullanmayanların serum IFN- $\gamma$  değerleri karşılaştırıldığında, ilaç kullananlarda ortalama serum IFN- $\gamma$  değeri  $2.78\pm 0.17$  pg/ml olup kullanmayanlarda bu değer  $2.95\pm 0.12$  pg/ml idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U test,  $p=0.15$ ). Aktif ve inaktif hastaların serum IFN- $\gamma$  değerleri karşılaştırıldığında, aktif hastalarda ortalama değer  $2.77\pm 0.14$  pg/ml, inaktif hastalarda ise  $3.03\pm 0.14$  pg/ml idi. Her iki grup serum IFN- $\gamma$  düzeyleri ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U test,  $p=0.75$ ). Paterji testi pozitif hastalar ile paterji testi negatif olanların serum IFN- $\gamma$  düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.





Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunda serum IFN- $\gamma$  ortalamalarının karşılaştırılması

Hasta grubunda serum neopterin ile IFN- $\gamma$  düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon,  $r=-0.27$ ,  $p=0.015$ ). Kontrol grubunda ise bu iki değer arasında korelasyon bulunamadı. Hasta ve kontrol grubunda idrar neopterin düzeyleri ile serum IFN- $\gamma$  düzeyleri arasında ise korelasyon mevcut değildi.

Ailesinde BH öyküsü olanlar ile aile öyküsü olmayan hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark saptanmadı. Ortalama hastalık süresi olan 7 yıldan daha uzun zamandır hastalığı mevcut 25 hastanın ve tanısı 7 yıldan kısa süreli olan 15 hastanın serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Tablo 4'e göre hafif, orta, şiddetli seyirli hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  değerleri arasında anlamlı derecede fark saptanmadı. Aktif ve/veya geçirilmiş artrit öyküsü bulunan 5 hasta artriti



olmayan 40 hasta ile, geçirilmiş üveit öyküsü olan 6 hasta üveiti olmayan 39 hasta ile, tekrarlayan tromboflebit öyküsü olan 5 hasta ile olmayan 40 hasta kendi aralarında karşılaştırıldığında serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark bulunamadı.



## 5. TARTIŞMA

BH vücuttaki tüm organları etkileyebilen multisistemik bir vaskülitir. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup çeşitli enfeksiyöz ajanlar, çevresel, genetik ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (113). BH akut alevlenmeler ve remisyonlar şeklinde seyretmektedir. Hastalığın klinik gidişini takip etmek ve tedavi stratejileri oluşturmak için inflamatuvar prosesin aktivasyonunu gösteren parametreler önem taşımaktadır (14). Günümüzde hastalığın aktivitesini belirleyecek tüm dünyaca kabul görmüş klinik ve laboratuvar bir aktivite markırı yoktur (114). Hastalığın patogeneziye yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli antijenik uyarılara karşı artmış T ve B hücre cevabı bildirilmiştir. Bu hücrelerden antijenik stimülasyonla sitokinler başta olmak üzere salınan ürünlerin ve bu ürünlerce indüklenen bazı maddelerin hastalık aktivitesini yansıtabileceği düşünülmektedir (111). Neopterinin hücrel immün sistem aktivasyonunun non-spesifik belirleyicisi olduğunun anlaşılması ile birçok hastalığın aktivasyon döneminde vücut sıvılarında düzeylerinin yükseldiği gözlenmiş ve BH'da da aktiviteyi saptamaya yardımcı olabileceği düşünülmüştür (86-88).

Neopterin düşük molekül ağırlıklı bir pteridin bileşiğidir. Aktif monosit/makrofajlarda, GTP'den GMP siklohidrolaz enzimi aracılığı ile sentezlenmektedir (11,12,67). Bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünü neopterin (12). Neopterin yüksekliğinin hücrel immün aktivasyonu yansıttığı in-vivo olarak insan ve primatlarda, in-vitro olarak ise pek çok monosit hücre kültür çalışmalarında gösterilmiş ve neopterinin çeşitli hastalıklar için aktivasyon markırı olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (11,12,80,99). Çeşitli antijenik uyarılarla immün sistemin aktive olması sonucu T lenfositler ve NK hücreler aktifleşerek IFN- $\gamma$  salgırlar (11,14). İnsanlarda IFN- $\gamma$ 'nın neopterin en potent indükleyicisi olduğu ve serum neopterin düzeylerinin endojen IFN- $\gamma$  salınımını gösteren sensitif bir markır olduğu öne sürülmüştür (11,14,99,115).

Otoimmün hastalıklar başta olmak üzere vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin ölçümü, lokal olarak o bölgede makrofaj aktivitesini yansıtmaktadır. Aktif monosit/makrofajlardan neopterin salımı, T lenfosit proliferasyonu

maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlamakta ve spesifik antikorlar pozitifleşmeden ortalama 1 hafta önce en yüksek değerine ulaşmaktadır (11). Bu nedenle neopterinin erken inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilmesi düşünülerek birlikte kronik hastalık gibi hücrel immünitenin sürekli aktif olduğu hallerde, serum neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunduğunu da bildirilmektedir (116).

Neopterinin serum vücut sıvılarındaki düzeylerinin hücrel immünitenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilmesi düşünülerek çeşitli otoimmün, enfeksiyöz ve malign hastalıklarda araştırmalar yapılmıştır. Bu hastalıklarda serumda neopterin düzeylerinin yükseldiği, mevcut hastalığın kliniği ve prognozu hakkında yol gösterici olduğu bildirilmiştir (12,100,107,117,118).

Neopterinin kronik viral enfeksiyonlarda erken dönemde vücut sıvılarında yükseldiği ve virus dolaşımında olduğu sürece bu yüksekliğin devam ettiği rapor edilmiştir. Virus hücrel immün sistem tarafından kontrol altına alındığı takdirde konvelasan dönemde vücut sıvılarında neopterin düzeyleri düşmektedir. Virusun immün sistem tarafından kontrol altına alınamadığı durumlarda enfeksiyon kronikleşmekte ve immün sistemin patojeni sürekli yok etme çabası ile monosit/makrofajlardan neopterin salgılanması devam etmektedir (118). İnflamasyonla seyirli çoğu hastalığın aktif dönemlerinde vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin yükselmesi ile bu hastalıklarda primer olarak hücrel immünitenin kendisinin alevlenmeye sebep olduğu ya da alevlenmeye sebep olan faktörlerin hücrel immüniteyi etkilediği düşünülebilir. BH'da aktiviteyi tümüyle yansıtan bir marker bulabilmek amacıyla yapılan çalışmalarda, hastaların serum neopterin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu, ancak aktif ve inaktif hastalarda serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı derecede fark bulunmadığı gözlenmiştir (86-87). Kökçam ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar arasında aktif ve inaktif ayrımı yapılmamış ve hastaların tümünde serum neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda da Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve yine önceki çalışmalara benzer bir şekilde aktif ve inaktif dönemdeki hastalar arasında serum neopterin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Araştırmaların tümünde Behçet hastalarında serum neopterin değerlerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunması BH'da remisyon ve alevlenme olmak üzere her dönemde kronik

bir immün aktivasyon durumu olmasına bağlanabilir. Behçet hastalarında hücrel immün sistem tarafından bir takım antijenlere karşı tam bir immün yanıt oluşturulamadığı için bu antijenlerce sürekli olarak uyarıldığı ya da hücrel immün sistemde meydana gelen bozuklukların buna sebep olduğu öne sürülebilir. BH'da alevlenme dönemlerinden primer olarak hücrel immünitenin sorumlu olmadığı ya da hastalık alevlenmesine sebep olan faktörlerin akut olarak hücrel immüniteyi etkilemediği düşünülebilir.

İnsan idrarında pek çok pteridin derivesi bulunmakla birlikte neopterin hücrel immünitenin aktivasyonunu göstermede biyokimyasal markır olarak kullanılabilir. Akut ve kronik hepatitler, maligniteler, otoimmün hastalıklar, kalp ve böbrek hastalıklarında hastalık aktivasyonu ile birlikte idrar neopterin konsantrasyonlarının yükseldiği gösterilmiştir (11,77,103,116). Neopterin düzeyleri takibi ile malign hastalıkların evresi, metastaz yapıp yapmadığı, relapslar ve prognozu yanında diğer pek çok hastalığın alevlenme dönemleri, tedaviye cevabı ve prognozu değerlendirilebilmektedir (11). Araştırmacılar idrar neopterin düzeylerinin kan neopterin düzeylerinden en az 500-1000 kat fazla olması nedeniyle idrar ölçümlerinin daha anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir (79). Çok sayıda malignite, otoimmün hastalık, enfeksiyon hastalığı, allograft rejeksiyonlarında alevlenme dönemlerinde serum ve idrar başta olmak üzere vücut sıvılarında neopterin düzeyi yüksekliklerinin birbiriyle korele olduğu bildirilmiştir (77,84). Psoriasisli hastalarda serum ve idrar neopterin düzeylerinin PASI ile korele olduğu ve siklosporin tedavisinden sonra PASI değerinin düştüğü rapor edilmiştir (90). BH'da idrarda neopterin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmamakla birlikte Keser ve ark. BH'da serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini belirlemek için güvenilir olmadığı sonucuna varmışlar ve idrar neopterin düzeylerinin kronik T hücre aktivitesini yansıtmamasından ve idrarda neopterin düzeylerinin kandan en az 500-1000 kat fazla olmasından yola çıkılarak hastalık aktivitesini yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir (89,86). Yapılmış çalışmalardan farklı olarak idrar neopterin düzeylerini de incelediğimiz çalışmamızda BH ve kontrol grubunda serum neopterin ve idrar neopterin ortalamaları arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. Çalışmamızda Behçet hastalarında idrar neopterin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu ancak aktif ve inaktif hasta grubunda idrar

neopterin düzeyleri arasında fark bulunmadığı saptandı. BH'da serum ve idrar neopterin düzeyleri arasında korelasyon saptanmakla birlikte serum neopterin düzeylerinde olduğu gibi idrar neopterin düzeylerinin de hastalık aktivitesini tespiti için kullanılamayacağı öne sürülebilir.

Çalışmamızda idrar ve serum neopterin düzeylerine birlikte bakılması ve aralarında korelasyon saptanması ayrıca sağlıklı kontrollerin idrar neopterin ortalamaları Tablo 5'de belirtilen sağlıklı olguların idrar neopterin düzeyleri ortalamalarına yakın bulunması sonuçlarımızı daha güvenilir kılmıştır. Serum ve idrar neopterin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, kronik inflamasyonla seyreden BH'da hücrel immünitinin belirli bir seviyede sürekli olarak aktif olduğu ve alevlenme dönemlerinde ise başka mekanizmaların primer olarak hastalık aktivasyonundan sorumlu olabileceği düşünülebilir.

IL-4, IL5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 Th2 hücre sitokinleri, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  ve IL-2 Th1 hücre sitokinleridir. IL-12 ise T hücreleri ve NK hücrelerinden IFN- $\gamma$  salgılatan temel sitokin olup bunun yanında Th1 lenfositlerin diferansiyasyonunu sağlamaktadır. BH'da lenfosit ve nötrofil fonksiyonlarını saptamak amacıyla sitokin profilinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hastalığın deri lezyonlarında nötrofil kemotaksisi ve fagositozu artmıştır. Makrofajların salgıladıkları TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 ve IL-8 ile aktive olarak lezyon bölgesinde doku hasarı meydana getirirler (7,46).

IFN- $\gamma$ 'nın BH'daki rolü henüz netlik kazanmamıştır. Pek çok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmesi, BH patogenezinde sitokin profili hakkında farklı yorumlar yapılmasına sebep olmaktadır. İlk yıllarda Th1 sitokinlerinin hastalık patogenezinde artmış rolleri üzerinde durulmuş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda farklı sitokin profilleri saptanmıştır. Bazı çalışmalarda hastalık patogenezinde Th1 sitokinlerinin (49,50), bazılarında Th2 sitokinlerinin (46,119), bazılarında ise Th1 ve Th2 sitokinlerinin birlikte rol oynadıkları bildirilmiştir (48). Raziuddin ve ark. BH patogenezinde esas olarak Th2 hücre sitokinlerinin rolünü savunmakla birlikte hastalara ekzojen olarak verilen IFN- $\gamma$ 'nın, sitokin paternini tamamen değiştirdiği ve IL-12'nin artıp, IL-4 ve IL-10'un azalmasına sebep olarak BH'nda sitokin profilini düzenlediği sonucuna varmışlardır (119). Göz tutulumu olan Behçet hastalarında akut dönemde serum IFN- $\gamma$  düzeyleri ile birlikte nötrofillerdeki

miyeloperoksidaz ve lizozomal enzim aktivitesinin düştüğü bildirilmiştir (76). Hastalık aktivitesi ile ilişkili olmaksızın Behçet hastalarının neredeyse tümünde IFN- $\gamma$  üreten  $\gamma\delta$ T hücre alt tipi sayısı yüksek bulunmuştur (52,120). Çalışmamızda Behçet hastalarında IFN- $\gamma$  düzeyleri sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Hasta grubunda serum neopterin ile serum IFN- $\gamma$  ortalamaları arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu. T hücrelerinden sürekli olarak salgılanan IFN- $\gamma$ 'nın monosit/makrofajlardan neopterin salgıladıktan sonra başka mekanizmaların devreye girmesi ile azalabileceği ya da monosit/makrofajlardan neopterin salgılanmasını sağlayan ana mediyatörün IFN- $\gamma$  olmadığı öne sürülebilir (94,121).

Çalışmamızda Behçet hastası kadınlarda serum ve idrar neopterin ile IFN- $\gamma$  ortalamasının erkek hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması nedeniyle BH'da vücut sıvılarında neopterin ve IFN- $\gamma$  düzeylerinin cinse göre farklılık gösterdiği düşünülebilir. Bu farklılık belki de çalışmaya alınan kadın hastaların % 66.6'sının, erkek hastaların ise % 33.3'ünün aktif dönemde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yaptığımız araştırmalarda cinsiyetin vücut sıvılarında neopterin ve IFN- $\gamma$  düzeyleri üzerine etkileri ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır (1,122).

Kolşisin mikrotübül depolimerizasyonu yapan antiinflamatuvar bir ilaçtır. Metafazda kromozomların mikrotübüller arasında hareketini engelleyerek hücre bölünmesini inhibe eder. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında, alevlenme dönemlerinde artmış idrar neopterin düzeylerinin kolşisin ile inhibe edildiği saptanmıştır. Behçet hastalarından elde edilmiş T hücre kültürlerinde, neopterin salınımının kolşisin ve kolşisinin özdeş analogu olan *colcemide* tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir (123). Çalışmamızda kolşisin kullanan hastalar ile kullanmayanların serum neopterin, IFN- $\gamma$  ve idrar neopterin değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kolşisin kullanan grupta serum ve idrar neopterin düzeylerinde düşüklük beklerken, ilaç kullanan hasta sayısının az olması ya da hastaların ilaçlarını düzgün kullanmıyor olmalarının istatistiksel anlamlılığı etkilediği düşünülebilir.

Hastalığın ailesel görülme oranı coğrafik bölgeye göre değişiklik göstermekle birlikte Yazıcı ve arkadaşlarının Türkiye'den yayınladığı seride % 8, başka bir çalışmada çocuk yaştaki Behçet hastalarında bu oran % 15 olarak bildirilmiştir



(19,23). Bizim çalışmamızda ailesel görülme oranı 15.5 olup daha önce bildirilen rakamlara yakın olduğu gözlenmiştir. Aile öyküsü olan hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeyleri aile öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması; 7 yıldan uzun süredir hasta olanların serum, idrar neopterin ve IFN- $\gamma$  düzeyleri hastalık süresi kısa olanlarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmaması, aktif ve/veya geçirilmiş artrit öyküsü olan hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeyleri olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmaması, geçirilmiş üveit öyküsü olan hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeyleri üveit öyküsü olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmaması; tekrarlayan tromboflebit öyküsü olan hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeyleri olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmaması; hafif, orta, şiddetli seyirli olarak kabul edilen hastalarda serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeylerinin hastalık şiddeti ile korelasyon göstermemesi sebebi ile Behçet hastalarında tüm bu parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  düzeylerinin kullanılmasının anlamlı olmadığı öne sürülebilir.

Paterji testi BH'da nonspesifik uyarana karşı oluşan inflamatuvar deri yanıtıdır (124,125). Test pozitifliği hastaların % 40-50'sinde görülmekle birlikte sıklıkla aktif hastalarda izlenmektedir (61,120,125). Japon ve Türk toplumlarında paterji testi pozitifliğinin yüksek olduğu bilinmektedir (1). Türkiye'de paterji testi pozitifliğinin görülme sıklığı, çoğunluğunu aktif dönemdeki hastaların oluşturduğu 2 farklı çalışmada % 8 ve % 40-55 olarak bildirilmiştir (61,125). Çalışmamızda 45 hastadan 23 (% 51.1)'ü aktif, 22 (% 48.8)'si inaktif olup 9 (% 20) 'unda paterji testi pozitif idi. Paterji testi pozitif 9 hastanın 8 (% 88.8)'i aktif dönemde idi. Samsonov ve ark.'nın yaptığı çalışmada paterji pozitifliği ile serum neopterin düzeyleri arasında güçlü düzeyde korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda paterji pozitifliği ile serum neopterin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu sonuç paterji pozitif hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir. Her iki ülke hasta popülasyonu arasındaki genetik, çevresel farklılıklar gibi toplumsal ve coğrafik

özelliklerin serum neopterin düzeyleri ile paterji testi korelasyon sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülebilir.

Kronik seyirli hastalıklarda serum CRP ve ESR düzeylerinin kronik inflamasyonun sistemik göstergeleri olarak yükseldikleri bildirilmiştir (3,42). Kökçam ve ark. Behçet hastalarında ESR ortalama değerinin, kontrollerden yüksek olduğunu göstermişlerdir (88). Çalışmamızda da Behçet hastalarında grubunda CRP ve ESR düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunurken aktif ve inaktif hastalar arasında fark saptanmadı. Hasta grubunda serum CRP ve ESR ortalaması arasında ve ESR ile neopterin arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

Serum CRP düzeylerinin kronik inflamasyon yanında akut inflamasyon durumlarında da neopterin düzeyleri ile birlikte yükseldiği gözlenmiştir. CRP hepatositler tarafından IL-1, IL-6 ve TNF etkisi ile üretilir ve sağlıklı bireylerin %99'unda serum düzeylerinin 10 mg/dl'nin altında olduğu bildirilmiştir. Viral enfeksiyon ve canlı virus aşılama sonrasında CRP'nin kısa sürede pozitifleştiği neopterin ise enfeksiyon ya da aşılama yapıldıktan 9-12 gün arası sürede pik değere ulaştığı bildirilmiştir. Serum neopterin ve CRP düzeylerinin pik değere ulaştığı süre farklılık gösterdiği için özellikle akut durumlarda serum neopterin ve CRP düzeylerinin korele olmadığı görülmüştür (126). Çeşitli durumlarda inflamasyonu göstermede serum CRP ve neopterin değerlerinin farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bir çalışmada 21 kemik iliği transplantasyonlu hasta, 64 yoğun bakım hastası ve 12 baş-boyun kanserli hastada serum neopterin ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. İnflamatuvar yanıtın gösterilmesinde kemik iliği transplantasyonlu hastalarda neopterin, yoğun bakım ünitesi hastalarında CRP ve neopterin birlikte, baş-boyun kanserli hastalarda ise tek başına CRP'nin daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (127). Bununla birlikte serum CRP, ESR ve neopterin düzeyleri arasında korelasyonun izlendiği durumlar da bildirilmiştir. Wegener granulomatozu olan hastalarda vaskülit aktivite skoru ile serum neopterin, ESR ve CRP değerlerinin güçlü derecede korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (51). Behçet hastalarında serum neopterin düzeyleri ile CRP ve ESR korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada iki değer arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gözlenmemiştir (86). Başka bir çalışmada BH'da serum neopterin ile CRP arasında

güçlü düzeyde korelasyon saptanmıştır (87). Çalışmamızda hasta grubunda serum neopterin ile ESR arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanırken serum neopterin düzeyleri ile CRP arasında korelasyon saptanmamıştır.

Bununla birlikte hasta grubunda paterji pozitifliği ile serum CRP düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcut olup (Spearman korelasyon,  $r=0,42$   $P=0.004$ ), paterji pozitifliğinin CRP ile korelasyon gösterebileceği düşünülmektedir.

Kronik inflamasyonla seyirli pek çok hastalıkta serum ve idrar neopterin düzeylerinin yüksek bulunması, neopterinin BH'na spesifik bir markır olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda Behçet hastalarında serum ve idrar neopterin ortalamalarının sağlıklı kontrollerden yüksek bulunması, BH'nın T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğunun göstergesi olabilir. Aktif ve inaktif dönemdeki hastalar arasında serum, idrar neopterin ortalamaları arasında fark saptanmaması, serum ve idrar neopterin düzeylerinin hastalık aktivasyon markırı olarak kullanılamayacağını ve hastalık alevlenmesinde hücrel immünite dışında başka faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR ve YORUM

Bu çalışmada Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum CRP, ESR, neopterin, IFN- $\gamma$  ve idrar neopterin düzeyleri ölçülmüş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. Hasta grubunda serum CRP ve ESR ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ( $p=0.001$ ,  $p=0.000$ ) olup, CRP ve ESR arasında güçlü düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı ( $r=0.51$ ,  $p=0.000$ ).
2. Hasta grubunda serum CRP değerleri ile paterji pozitifliği arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu ( $r=0.42$   $p=0.004$ ).
3. Aktif ve inaktif hasta grubunda ESR ve CRP ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
4. Hasta grubunda serum ve idrar neopterin ortalamaları, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.000$ ,  $p=0.008$ ). Hasta ve kontrol grubunda serum neopterin ile idrar neopterin düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu (sırasıyla  $r=0.42$   $p=0.000$ ,  $r=0.38$   $p=0.008$ ).
5. Hasta grubunda serum IFN- $\gamma$  ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.000$ ).
6. Hasta grubunda serum IFN- $\gamma$  ile neopterin ortalaması arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu ( $r=-0.27$   $p=0.015$ ). Hasta ve kontrol grubunda serum IFN- $\gamma$  ile idrar neopterin ortalamaları arasında korelasyon yoktu.
7. Hasta grubunda kadınlarda ortalama serum ve idrar neopterin düzeyleri erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.049$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.012$ ).
8. Hafif, orta, şiddetli seyirli hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları arasında fark yoktu.
9. Aktif ve inaktif hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
10. Ortalama hastalık süresinden daha uzun zamandır hasta olan ve daha kısa süreli hasta olanların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark saptanmadı.

11. İlaç kullanan hastalar ile kullanmayanların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  değerleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
12. Ailesinde BH öyküsü olan hastalar ile aile öyküsü olmayan hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.
13. Aktif ve/veya geçirilmiş artrit öyküsü bulunan 5 hasta ile diğer 40 hastanın serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.
14. Geçirilmiş üveit öyküsü olan 6 hasta ile diğer 39 hastanın serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.
15. Tekrarlayan tromboflebit öyküsü olan 5 hasta ile diğer 40 hastanın serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.
16. Hasta grubunda paterji testi pozitif hastalar ile negatif olan hastaların serum, idrar neopterin ve serum IFN- $\gamma$  ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak BH'da serum ve idrar neopterin değerleri yükselmekle birlikte hastalık aktivitesinin saptanmasında kullanılamayacağı düşünülebilir. BH aktivasyonundan sadece hücresel immünitinin sorumlu olmadığı ve farklı mekanizmaların rol oynayabileceği görüşündeyiz. Bunun için geniş hasta grupları ile ileri çalışmaların yapılması gereklidir.

## ÖZET

### Neopterin Behçet Hastalığı'nda Yeni Bir Aktivasyon Göstergesi Olabilir mi?

BH kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Patogeneizde genetik, çevresel, bakteriyel, viral ve immünolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. En önemli immünolojik bulgular T ve B hücre cevabı ile nötrofil aktivitesinde artış ve sitokin seviyelerinde değişikliklerdir.

Neopterin hücreSEL immün sistem aktivitesini gösteren bir immünolojik markırdır. Aktif T hücrelerinden salgılanan IFN- $\gamma$ 'nın etkisi ile monosit/makrofajlardan salgılanır. Güncel çalışmalarda hücreSEL immün sistem aktivasyonu ile seyreden allogreft rejeksiyonları, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve malignitelerde vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

BH aktivitesini yansıtan güvenilir bir laboratuvar markırı olmamasından ve BH patogenezinde T hücre aracılı immünitenin rol oynamasından yola çıkılarak, Behçet hastalarında serum ve idrar neopterin düzeylerini araştırdık. Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerine göre tanı almış 45 Behçet hastası dahil edildi. Hastalık aktivitesi klinik bulgulara göre belirlendi. Kontrol grubu ise hasta grubu ile cins ve yaş açısından benzer özelliklerde, hiçbir sistemik hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 45 sağlıklı olgudan oluşmaktaydı. Behçet hastalarında serum ve idrar neopterin düzeyleri ortalaması sırasıyla  $12.68 \pm 4.87$  nmol/l ve  $167.53 \pm 148.73$   $\mu$ mol/mol kreatinin, kontrol grubunda ise  $6.03 \pm 3.46$  nmol/l ve  $104.15 \pm 47.74$   $\mu$ mol/mol kreatinin olarak belirlendi ( $p=0.000$ ,  $p=0.008$ ). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum ve idrar neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Aktif ve inaktif dönemlerdeki hasta grupları arasında ise serum ve idrar neopterin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Sağlıklı kontrollerde serum IFN- $\gamma$  düzeyleri ortalaması Behçet hastalarından yüksek bulundu ( $p=0.000$ ).

Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum ve idrar neopterin düzeylerinde artış olmakla birlikte aktif dönemde serum ve idrar neopterin düzeylerinin yükselmemesi nedeniyle neopterinin BH aktivitesini yansıtan güvenilir bir laboratuvar markırı olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Behçet hastalığı, hastalık aktivitesi, IFN- $\gamma$ , neopterin



## SUMMARY

### **Is Neopterin A New Activation Marker In Behçet's Disease ?**

Behçet's disease (BD) is a chronic, inflammatory, multisystemic condition. The pathogenesis of Behçet's disease is uncertain. Genetic, environmental, bacterial, viral and immunologic factors have been implicated in the pathogenesis of the disease. The major immunologic findings consist of increased T and B cell response, increase in neutrophilic activity and various alterations in cytokine levels.

Neopterin is an immunological marker of cellular immune activation. It is secreted by monocytes/macrophages as a result of IFN- $\gamma$  secretion by activated T-lymphocytes. Recent studies have revealed abnormal neopterin concentrations in the body fluids in various clinical states, such as allograft rejection, infections, autoimmune diseases and malignancies which are associated with cell mediated immunity.

As there is no reliable laboratory marker of disease activity and increased T cell activity has been showed in the pathogenesis of BD, we aimed to investigate serum and urine neopterin levels in Behçet's patients. Forty five patients who diagnosed according to the criteria of the International Study Group for BD were enrolled in the study. Disease activity was considered by clinical findings. Forty-five age and sex matched healthy controls without any systemic disease and treatment were also included in the study. The mean value of serum and urine neopterin levels were  $12.68 \pm 4.87$  nmol/l and  $167.53 \pm 148.73$   $\mu$ mol/mol creatinin respectively in Behçet's patients,  $6.03 \pm 3.46$  nmol/l and  $104.15 \pm 47.74$   $\mu$ mol/mol creatinin in controls ( $p=0.000$ ,  $p=0.008$ ). It was found that there was statistically significant difference between serum and urine levels of the patient and the control group. However, there was no significant statistical difference between serum and urine neopterin levels of the clinically active and inactive patients. It was also found that the mean value of serum IFN- $\gamma$  levels was higher in healthy controls than in Behçet's patients ( $p=0.000$ ).

We conclude that serum and urinary neopterin measurement can not be used as a reliable laboratory marker as the Behçet's patients serum and urinary neopterin levels do not increase in the active stage even though these levels increase when compared to healthy controls.

**Key words:** Behçet's disease, disease activity, IFN- $\gamma$ , neopterin

## KAYNAKLAR

1. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşdiş G, Doğanavşargil G, (ed). Klinik Romatoloji, 1. Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 423-439, 1999.
2. Baykal C. Konnektif doku hastalıkları ve Behçet hastalığı. Dermatoloji atlası, 1. Baskı. İstanbul, ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.ř., 228-242, 2000.
3. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behcet's disease. Clin Immunol 96: 174-18, 2000.
4. Azizlerli G, Köse AA, Sarıca R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunç R, Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol 42: 803-806, 2003.
5. Arca E, Gür AR. Behçet hastalığı. T Klin Med Sci 23: 261-268, 2003.
6. Bang D. Clinical spectrum of Behçet's disease. J Dermatol 28: 610-613, 2001.
7. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the middle east. Clin Dermatol 17: 209-223, 1999.
8. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. Adv Exp Med Biol 528:161-71, 2003.
9. Davatchi F. New and innovative therapies for Behçet's disease. J Rheumatol 7:141-145, 2004.
10. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. Inflamm Res 52: 313-321, 2003.
11. Berdowska A, Zwirska-Korczała K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Pharm Ther 26: 319-329, 2001.
12. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as a marker of cellular immunity: Immunologic basis and clinical application. Adv Clin Chem 27: 81-141, 1989.
13. Frick J, Aulitzky W, Fuchs D, Hausen A, Joos H, Reibnegger G, Wachter H. The value of urinary neopterin as an immunological parameter in patients with malignant tumor of the genitourinary tract. Urol int 40: 155-159, 1985.
14. Reibnegger G, Bollbach R, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, Rothauwe HW, Werner ER, Wachter H. A simple index relating clinical activity in crohn's disease with T cell activation: Hematocrit, frequency of liquid stools and urinary neopterin as parameters. Immunobiol 173: 1-11, 1986.
15. Moschella IS. Neutrophilic dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). Dermatology, 1<sup>st</sup> ed. Edinburgh: Mosby Company 418-421, 2003.
16. Jorizzo JL. Behçet's disease, In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). Dermatology in general medicine. 5<sup>th</sup> ed. Newyork, Mc Graw Hill Inc. 2161-2165, 1999.
17. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Standford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third. Br J Ophthalmol 87: 1175-1183, 2003.
18. Üstün Ç. A famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behcet. Eur J Dermatol 12: 469-470, 2002.

19. Barlas S. Behçet's disease. An insight of from a vascular surgeon's point of view. *Acta Chir Belg* 99: 274-281, 1999.
20. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Standford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 54: 213-220, 1999.
21. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol* 27: 703-707, 2000.
22. Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 119: 201-205, 2002.
23. Yazıcı H, Fresko I, Hamuryudan V, Mat C, Melikoğlu M, Özyazgan Y, Tüzün Y, Yurdakul S. Behçet's syndrome. The Cerrahpaşa experience. *Adv Exp Med Biol* 455: 135-140, 1999.
24. Odom RB, James WD, Berger TG. Behçet's syndrome (Oculo-oral-genital syndrome), In: Andrew's Diseases of the skin clinical dermatology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1008-1010, 2000.
25. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y. Behçet sendromu. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, (ed). *Dermatoloji*, 2. Baskı. İstanbul: Cem Ofset Matbaacılık Sanayi, 393-399, 1994.
26. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 37: 92-99, 2003.
27. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 150: 488-498, 1999.
28. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 126-136, 2001.
29. Powell RJ. Behçet's syndrome: from aetiology to treatment. *Adv Exp Med Biol* 528: 481-486, 2003.
30. Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, Inoko H. Significant associations of HLA-B\*5101 and B\*5108, and lack of association of class II alleles with Behçet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens* 54: 565-571, 1999.
31. Pickering MC, Haskard DO. Behçet's syndrome. *J R Coll Physicians Lond* 34: 169-177, 2000.
32. Pirim I, Atasoy M, İkbâl M, Erdem T, Aliağaoğlu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behçet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens* 64: 293-297, 2004.
33. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, Ueda A, Nakamura S, Ohno S, Ishigatsubo Y. Cytokine production profile in patients with Behçet's disease treated with infliximab. *Cytokine* 24: 210-218, 2003.
34. Şentürk N, Yıldız L, Sulu Y, Kandemir B, Turanlı AY. Expression of bcl-2 protein in active skin lesions of Behçet's disease. *Int J Dermatol* 40: 747-750, 2001.
35. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 79: 28-34, 1990.
36. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 60: 996-1002, 2001.

37. Lee KH, Kim HS, Kaneko F, Bang D. Cytokine production of peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Streptococcus sanguis* antigen in patients with Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528: 255-260, 2003.
38. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 112: 312-324, 1998.
39. Direskeneli H, Direskeneli GS. The role of heat shock proteins in Behçet's patients. *Clin Exp Rheumatol* 21: 844-848, 2003.
40. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 108: 204-212, 1997.
41. Ahmed MB, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Arthritis & Rheum* 50: 2291-2295, 2004.
42. Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, Merino G, Numaga J, Chen J, Matsushima K. Plasma and whole-blood chemokine levels in patients with Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241: 353-358, 2003.
43. Yamashita N, Kaneoka H, Kaneoka S, Takeno M, Oneda K, Koizumi H, Kogure M, Inaba G, Sakane T. Role of  $\gamma\delta$  T lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 107: 241-247, 1997.
44. Şahin Ş, Akoğlu T, Direskeneli H, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 55: 128-133, 1996.
45. Yazıcı C, Köse K, Çalış M, Demir M, Kırnab M, Ateş F. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker?. *Br J Dermatol* 151: 105-111, 2004.
46. Arıdoğan BC, Yıldırım M, Baysal V, İnalöz HS, Baz K, Kaya S. Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. *J Dermatol* 30: 602-607, 2003.
47. Mousawy KM, Al-Joofy IKH, Muslih RK, Al-Waiz MM. Lymphocyte subsets and activated neutrophils in Iraqi patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528: 269-272, 2003.
48. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hazma M, Ayed K. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 31: 205-210, 2002.
49. Koarada S, Haruta Y, Tada Y, Ushiyama O, Morito F, Ohta A, Nagasawa K. Increased entry of CD4+ T cells into the Th1 cytokine effector pathway during T-cell division following stimulation in Behcet's disease. *Rheumatology* 43: 843-851, 2004.
50. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 996-1004, 1998.
51. Nassonov E, Samsonov M, Beketova T, Semenkova L, Wachter H, Fuchs D. Serum neopterin concentrations in Wegener granulomatosis correlate with vasculitis activity. *Clin Exp Rheumatol* 13: 353-356, 1995.
52. Psarra K, Kapsimali V, Vaiopoulos G, Nikolopoulou M, Kaklamanis PH, Palimeris G, Kaklamanis E, Papasteriades C. Immunophenotype and

- Th1/Th2 cytokines in patients with Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528: 249-253, 2003.
53. Baggiolini M. Chemokines in Behçet's disease, a field to be explored as a potential basis for therapy. *Adv Exp Med Biol* 528: 239-243, 2003.
  54. Şentürk MU, Şentürk UK, Başak PY, Yeşilkaya A. Serum and skin nitrite levels in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 601-619, 2003.
  55. Örem A, Vanizor B, Çimşit G, Kıran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 198: 33-36, 1999.
  56. Gündüz K, Öztürk G, Sözmen EY. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* 29: 176-179, 2004.
  57. Ben Ahmed M, Houman H, Ben Ghorbel I, Braham-Sfaxi A, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Cytokine expression within mucocutaneous lesions of Behcet's disease: involvement of proinflammatory and Th1 cytokines. *Adv Exp Med Biol* 528: 343-346, 2003.
  58. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy Ç, Yılmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 37: 839-842, 2004.
  59. Davatchi F, Shahram F, Nadji A, Jamshidi AR, Chams C, Chams H, Akbarian M, Gharidoost F. Influence of pathergy test on the accuracy of different diagnosis criteria for Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528: 109-112, 2003.
  60. Aral A, Önder M, Gürer MA. A case of Behcet's disease with pathergy reaction at interferon injection site. *Adv Exp Med Biol* 528: 541-543, 2003.
  61. Doğan B, Taşkapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 228-9, 2003.
  62. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 335: 1078-1080, 1990.
  63. Yazıcı H. International society for Behçet's disease. *Exp Dermatol* 10: 70, 2001.
  64. Evans RW, Demir GA. Behçet's syndrome and headache. *Headache* 44: 102-104, 2003.
  65. Kim MS, Chung HS, Lee JG, Lim WK, Hwang Y, Lee EJ, Cho KH, Wi DH, Kim HM. Inhibition of cytokine production by the traditional oriental medicine, 'Gamcho-Sasim-Tang' in mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from Adamantiades-Behcet's patients. *J Ethnopharmacol* 83: 123-128, 2002.
  66. Sohn S, Bang D, Lee SI, Kim YA, Lee ES, Ha JY, Kim JH, Choi SY, Lee S. Combined treatment with colchicine and Herba Taraxaci (*Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz) attenuates Behcet's disease-like symptoms in mice and influences the expressions of cytokines. *Int Immunopharmacol* 3: 713-721, 2003.



67. Barak M, Merzbach D, Gruener N. Neopterin measured in serum and tissue culture supernates by a competitive enzyme-linked immunosorbant assay. *Clin Chem* 35: 1467-1471, 1989.
68. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity. *Immunol Today* 9: 150-155, 1988.
69. Blau N, Schoedon G, Curtius HC. Biosynthesis and significance of neopterin in the immune system. *Eur j Cancer Clin Oncol* 25: 603-605, 1989.
70. Neopterin in clinical medicine. *Lancet* 1: 509-511, 1988.
71. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, Biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 101: 1-6, 1993.
72. Werner ER, Werner-Felmayer G, Wachter H. Tetrahydrobiopterin and cytokines. *Proc Soc Exp Biol Med* 203: 1-12, 1993.
73. Schobersberger W, Hoffmann G, Hobisch-Hagen P, Böck G, Völkl H, Baier-Bitterlich G, Wirleitner B, Wachter H, Fuchs D. Neopterin and 7,8-dihydroneopterin induce apoptosis in the rat alveolar epithelial cell line. *FEBS Lett* 397: 263-268, 1996.
74. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Swetly P, Troppmair J, Wachter H. Immune response-associated production of neopterin. *J Exp Med* 160: 310-316, 1984.
75. Schuster V, Herold M, Wachter H, Reibneger G. Serum concentrations of interferon-gamma, interleukin-6 and neopterin in patients with infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus-related lymphoproliferatif diseases. *Infection* 21: 210-213, 1993.
76. Ohno S, Kato F, Matsuda H, Fujii N, Minagawa T. Detection of gamma-interferon in the sera of patients with Behçet's disease. *Infect Immun* 36: 202-208, 1982.
77. Niederwieser A, Joller P, Seger R, Blau N, Prader A, Bettex JD, Lüthy R. Neopterin in AIDS, other immunodeficiencies, and bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 64: 333-337, 1986.
78. Sanchez-Regana M, Catusus M, Creus L, Umbert P. Serum neopterin as an objective marker of psoriatic disease activity. *Acta Derm venereol* 80: 185-187, 2000.
79. Palmer HE, Giovannoni G, Standford MR, Wallace GR, Graham EM. Urinary neopterin in idiopathic retinal vasculitis. *Br J Ophthalmol* 85: 30-33, 2001.
80. Daito K, Suou T, Kawasaki H. Clinical significance of serum and urinary neopterin levels in patients with various liver diseases. *Am J Gastroenterol* 87: 471-476, 1992.
81. Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E, Johnson RT, Vaiberg A. Immune activation during measles: Interferon- $\gamma$  and neopterin in plasma and cerebrospinal fluid in complicated and uncomplicated disease. *J Infect Dis* 161: 449-453, 1990.
82. Reibnegger G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, Werner ER, Werner-Felyamer G, Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated



- immunity: Application in malignant disease. *Cancer Detect Prev* 15: 483-490, 1991.
83. Laich A, Neurauter G, Wirleitner B, Fuchs D. Degradation of serum neopterin during daylight exposure. *Clin Chim Acta* 322: 275-178, 2002.
  84. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin clinical practice. *Clin Chim Acta* 201: 1-16, 1991.
  85. Motyl T, Traczyk Z, Holska W, Daniewska-Michalska D, Ciesluk S, Kukulska W, Kaluzny Z, Podgurniak M. Comparison of urinary neopterin and pseudourine in patients with malignant proliferative diseases. *Eur J Chem Clin Biochem* 31: 205-209, 1993.
  86. Keser G, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Sin A. Serum neopterin levels in Behçet's syndrome. *Clin Rheumatol* 19: 326-329, 2000.
  87. Samsonov MIU, Prokaeva TB, Madanet V, Alekberova ZS, Nasonov EL, Vakhter KH. Serum neopterin in Behçet's disease. *Klin Med (Mosk)* 73: 53-55, 1995.
  88. Kökçam I, Nazıroğlu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behcet's disease. *Clin Biochem* 35: 633-639, 2002.
  89. Harland CC, Whitaker RP, Barron JL, Holden CA. Increased urine neopterin levels in psoriasis. *Br J Dermatol* 127: 453-457, 1992.
  90. Fuchs D, Sepp N, Susanne B, Fritsch P, Wachter H. Immune activation and psoriasis. *Lancet* 338: 759, 1991.
  91. Okubo Y, Irisawa R, Koga M. Neopterin in serum from patients with psoriasis. *J Dermatol Sci* 12: 186, 1999. Abstract.
  92. De Rie MA, Hamerlinck F, Bos JD. Neopterin, immune activation, and psoriasis. *Lancet* 338: 1208, 1991.
  93. Tenekeci HÖ. Psoriasiste serum neopterin düzeylerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Isparta, 2004.
  94. Reinhold U, Pawelec G, Wehrmann W, Herold M, werner P, Kreysel HW. Immunoglobulin E and immunoglobulin G subclass distribution in vivo and relationship to in vitro generation of Interferon-gamma and neopterin in patients with severe atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 87: 120-26, 1998.
  95. Hamerlinck FFV, Toonstra J, Van Vloten WA. Increased serum neopterin levels in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 141: 1136-1137, 1999.
  96. Hamerlinck FFV, Van Gool T, Faber WR, Kager PA. Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: useful as test of cure ?. *Immunol Medical Microbiol* 27: 31-34, 2000.
  97. Hamerlinck FFV, Klatser PR, Walsh DS, Bos JD, Walsh GP, Faber WR. Serum neopterin as a marker for reactional states in leprosy. *Immunol Med Microbiol* 24: 405-409, 1999.
  98. Murr C, Berchtold J, Norer B, Waldhart E, Wachter H, Fuchs D. Neopterin as a prognostic parameter in patients with squamous-cell carcinomas of the oral cavity. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 79: 476-480, 1998.

99. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, Werner ER, Wachter H. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 8: 771-774, 1988.
100. Denz H, Fuchs D, Hausen A, Huber H, Nachbaur D, Reinegger G, Thaler J, Werner ER, Wachter H. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections. *Klin Wochenschr* 68: 218-222, 1990.
101. Denz H, Fuchs D, Huber H, Nachbauer D, Reibnegger G, Thaler J, Werner ER, Wachter H. Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patients with haematological diseases. *Eur J Haematol* 44: 186-189, 1990.
102. Kuzmits R, Ludwig H, Kratzik C, Hofbauer J. Neopterin as a tumor marker serum and urinary neopterin concentrations in malignant disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 24: 119-124, 1986.
103. Fukuda A, Mazda T, Gyure WL, Lino T, Harada H, Yakura M, Kamitsukasa H, Ohbayashi A, Oka T, Tsusue M. A comparative study of urinary xanthopterin and neopterin in liver diseases. *Eur J Chem Clin Biochem* 31: 129-134, 1993.
104. Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, Light RW. A novel marker for cell mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Chest* 119: 776-780, 2001.
105. Caenazzo A, Pietrogrande F, Sgarabotto D, Dazzi F, Sartori D, Vattamattathil KP, Girolami A. Serum neopterin levels in haematological malignancies. *Haematologica* 78: 225-229, 1993.
106. Rokos H, Rokos K, Frisius H, KIRSTAEDTER HJ. Altered urinary excretion of pteridines in neoplastic disease. Determination of biopterin, neopterin, xanthopterin, and pterin. *Clin Chim Acta* 105: 275-286, 1980.
107. Wagner R, Hayatghebi S, Rosenkranz M, Reinwein D. Increased serum neopterin levels in patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol* 101: 249-254, 1993.
108. Homolka J, Lorenz J, Zuchold HD, Müller-Quernheim J. Evaluation of soluble CD 14 and neopterin as serum parameters of the inflammatory activity of pulmonary sarcoidosis. *Clin Investig* 70: 909-916, 1992.
109. Hannonen P, Tikanoja S, Hakola M, Möttönen T, Viinikka L, Oka M. Urinary neopterin index as a measure of rheumatoid activity. *Scand J Rheumatol* 15: 148-152, 1986.
110. Kaski JC, Avanz P, Espliguero-Arroyo R. Neopterin a forgotten biomarker. *JAAC* 42: 140-146, 2003.
111. Yosipovitch G, Shohat B, Bshara J, Wysenbeek A, Weinberger A. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients with Behçet's disease activity and severity. *Int J Med Sci* 31: 345-348, 1995.
112. Neopterin ELISA user manual (RE 59321). IBL, version 1/07/05/2004.
113. Everekliöglu C, İnalöz HS, Kırtak N, Doğanay S, Bülbül M, Otlu B, Özerol E, Er A, Özbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with disease activity. *Br J Dermatol* 147: 331-336, 2002.

114. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 38: 728-733, 1999.
115. Eklund A, Blascke E. Elevated serum neopterin levels in sarcoidosis. *Lung* 164: 325-332, 1986.
116. Kılıç D, Boyunağa H, Kaygusuz S, Akgül EÖ, Al Rashed M, Kenar L, Erbil K, Kutluay T. Neopterin levels in nonreplicative HBV carriers. *Hepatol Res* 24: 18-22, 2002.
117. Murr C, Fuith LC, Widner B, Wirleitner B, Baier-Bitterlich G, Fuchs D. Increased neopterin concentrations in patients with cancer: indicator of oxidative stress?. *Anticancer Res* 19: 1721-1728, 1999.
118. Reibnegger G, Fuchs D, Hausen A, Werner ER, Werner-Felmayer G, Wachter H. Neopterin and viral infections: diagnostic potential in virally induced liver diseases. *Biomed & Pharmacother* 43: 287-293, 1989.
119. Raziuddin S, Al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, Al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 25: 329-333, 1998.
120. Sharquie KE, Al-Hayani RK, Najim RA. Dilsen's pathergy test in Behcet's disease: positive correlation with clinical manifestations. *Adv Exp Med Biol* 528: 331-332, 2003.
121. Griffin DE, McArthur JC, Cornblath DR. Neopterin and interferon-gamma in serum and cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 41: 69-74, 1991.
122. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 17: 371-374, 2002.
123. Altındağ ZZ, Werner-Felmayer G, Şahin G, Wachter H, Fuchs D. Colchicine derivatives inhibit neopterin production in human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Clin Exp Immunol* 107: 574-577, 1997.
124. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 37: 929-933, 1998.
125. İnalöz HS, Evereklioğlu C, Ünal B, Kirtak N, Eralp A, İnalöz SS. The significance of immunohistochemistry in the skin pathergy reaction of patients with Behçet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18: 56-61, 2004.
126. Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* 44: 596-599.
127. Sheldon J, Riches PG, Soni N, Jurges E, Gore M, Dadian G, Hobbs JR. Plasma neopterin as an adjunct to C-reactive protein in assessment of infection. *Clin Chem* 37: 2038-2042, 1991.