

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM MIP-1 α ,
ENA-78 ve NAP-2 DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilara Turgut**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim Kökçam**

ELAZIĞ - 2008

TEŐEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Kökçam'a, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Yunus Saral, Doç. Dr. BaŐak Kandi ve Yrd. Doç. Dr. Demet iek'e, kemokin düzeylerinin çalıŐılmasında Fırat Üniwersitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Anabilim Dalı ğretim üyesi Doç. Dr. Fulya İlhan'a, tez alıŐımda büyük katkıları olan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ğretim üyesi değerli eŐim Doç. Dr.Teyfik Turgut'a, tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümde görevli tüm personele teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. TANIM.....	3
3.2. TARİHÇE.....	3
3.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
3.4. ETYOPATOGENEZ.....	5
3.4.1. Behçet Hastalığı ve genetik.....	5
3.4.2. Isı şoku proteinleri.....	6
3.4.3. Mikrobiyolojik ajanlar ve Behçet hastalığı.....	8
3.4.4. Hormonal faktörler.....	9
3.4.5. Koagülasyon bozukluğu.....	9
3.4.6. Otoimmünite.....	10
3.4.7. Behçet hastalığının immunolojisi.....	10
3.4.7.1. Mononükleer hücre fenotipi.....	10
3.4.7.2. Dokuda hücre fenotipi.....	12
3.4.7.3. Nötrofil fonksiyon bozuklukları.....	13
3.4.7.4. Monosit fonksiyon bozukluğu.....	13
3.4.8. Endotel fonksiyon bozukluğu.....	14
3.5. KLİNİK.....	15
3.5.1. Oral aftlar.....	15
3.5.2. Genital ülserler.....	16
3.5.3. Göz tutulumu.....	17
3.5.4. Deri Bulguları.....	18
3.5.4.1. Eritema nodozum benzeri nodüler lezyonlar.....	19
3.5.4.2. Papülo püstüler lezyonlar.....	19
3.5.4.3. Paterji fenomeni.....	20
3.5.5. Eklem tutulumu.....	20
3.5.6. Venöz sistem tutulumu.....	21
3.5.7. Arteriyel sistem tutulumu.....	21
3.5.8. Sinir sistemi tutulumu.....	22

3.5.9. Gastrointestinal sistem tutulumu.....	22
3.5.10. Pulmoner tutulum.....	23
3.5.11. Genitoüriner sistem tutulumu.....	23
3.5.12. Amiloidoz.....	23
3.6. HİSTOPATOLOJİ.....	24
3.7. TANI VE AYRICI TANI.....	25
3.8. TEDAVİ.....	28
3.8.1. Topikal ve sistemik kortikosteroidler.....	28
3.8.2. Azatiopurin.....	29
3.8.3. Metotrexat.....	29
3.8.4. Siklosporin-A.....	29
3.8.5. Dapson.....	30
3.8.6. Kolşisin.....	30
3.8.7. Talidomid.....	30
3.8.8. FK-506 (Takrolimus).....	30
3.8.9. İnterferon- α	31
3.8.10. Diğer tedavi seçenekleri.....	31
3.9. KEMOKİNLER.....	32
3.9.1. Tanımlama.....	32
3.9.2. Kemokin ailesi.....	32
3.9.3. MIP-1 α	35
3.9.4. ENA-78.....	35
3.9.5. NAP-2.....	35
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
5. BULGULAR.....	38
6. TARTIŞMA.....	43
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ÖZGEÇMİŞ.....	61

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Behçet Hastalığında O'Duffy ve Goldstein, Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi ve Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri	26
Tablo-2. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.....	38
Tablo-3. Behçet hastalarında semptom ve bulguların dağılımı.....	38
Tablo-4. Çalışılan üç kemokinin ortalama serum düzeyleri.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama serum MIP-1 α düzeyleri.....	39
Şekil-2. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama serum NAP-2 düzeyleri.....	40
Şekil-3. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama serum ENA-78 düzeyleri	40
Şekil-4. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunda ortalama serum MIP-1 α düzeyleri.....	41
Şekil-5 Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunda ortalama serum NAP-2 düzeyleri.....	42
Şekil-6. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunda ortalama serum ENA-78 düzeyleri.....	42

KISALTMALAR LİSTESİ

- AECA: Anti endotel hücre antikoru
ANA: Antinükleer antikor
ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor
BAL: Bronkoalveolar lavaj
BH: Behçet Hastalığı
BOS: Beyin omurilik sıvısı
CRP: C-reaktif protein
CTAP-III: Konnektif doku aktivatör protein
E/K: Erkek/Kadın
ENA-78: Epitelyal nötrofil aktivatör protein
fMLP: N-formil metionil lösil fenilalenin
GCP-2: Granülosit kemotaktik protein-2
GIS: Gastrointestinal sistem
GRO- α , β , γ : Büyüme ilişkili onkojen, Growth-related Oncogene α, β, γ
HLA: Human leukocyte antigen
HSP: Heat shock protein, ısı şok protein
HSV: Herpes simplex virus
ICAM: İntersellüler adhezyon molekülü
IFN- γ : İnterferon γ
IP-10: İnterferon indükleyici protein-10
LFA-1: Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1
Lp a: Lipoprotein a
LPS: Lipopolisakkarit
MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
MHC: Major histokompatibilite kompleks
MICA: Major histocompatibility complex class I chain-related gene A
MIP-1 α : Makrofaj inflamatuvar protein-1 α
NAP-2: Nötrofil aktivatör peptid-2
NK: Naturel killer, doğal öldürücü
NO: Nitrik oksit
PBP: Platelet basic protein

PMA: Formol miristat asetat

PMNL: Polimorf nüveli lökosit

RANTES: Normal T hücrelerinin ekspresyonu ve sekresyonunda aktivasyon düzenleyicisi, Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted

RAS: Rekürren aftöz stomatit

sIL: Soluble interlökin

TCR: T hücre reseptörü

TGF β : Transforming büyüme faktörü β

TNF: Tümör nekroz faktör

VCAM: Vasküler hücre adhezyon molekülü

1. ÖZET

Behçet hastalığı (BH) oral ve genital aft, deri lezyonları, oküler, gastrointestinal ve nörolojik bulgularla karakterize, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış kronik, tekrarlayıcı ve histopatolojik olarak vasküitle seyreden multisistemik bir hastalıktır.

Bu çalışmada hastalığın patogenezinde rolü olduğu bilinen başta nötrofiller olmak üzere çeşitli hücrelerin aktivisinde rol oynayan kemokinlerin serum düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 46'sı aktif toplam 64 Behçet hastası ile 24 sağlıklı olgu alındı. Hasta grubu ile kontrol grubunun değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında ortalama serum MIP-1 α ve ENA-78 değerlerinin Behçet hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.032$ ve $p=0.023$). Ortalama serum NAP-2 düzeylerinde ise anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Hastalar aktif ve inaktif olarak ayrıldığında ENA-78 değerinin aktivite kriterlerine sahip hastalarda, inaktif hastalara göre daha yüksek olduğu ($p=0.029$), ortalama serum MIP-1 α ve NAP-2 değerlerinde ise her iki grup arasında fark olmadığı bulundu ($p>0.05$). Ayrıca yine ortalama serum ENA-78 değerinin aktif hastalık grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.003$).

Sonuç olarak nötrofil kemotaksisinde rol oynayan kemokinlerden MIP-1 α ve ENA-78'in Behçet hastalarının serumlarında yükselmiş olduğu gözlemlendi. Bu bulgunun hastalığın patogenezi ile ilgili çalışmalara yön vereceğini düşünmekteyiz. Ancak, kemokinler etkilerini mikroçevrede gösterdiğinden ve serum konsantrasyonları gelişen iltihabi süreçleri dolaylı olarak yansıttığından, bu kemokinlerin dokudaki düzeylerine ve hastalık aktivasyonu ve/veya tedaviye cevapla korelasyonuna bakılması ek bilgiler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, MIP-1 α , ENA-78, NAP-2

2. ABSTRACT

THE LEVELS OF SERUM MIP-1 α , ENA-78 AND NAP-2 IN PATIENTS WITH BEHCET'S DISEASE

Behcet Disease is a chronic, non-identified etiology, recurrent multisystemic disease characterized by vasculitis histopathologically that includes involvement of the oral and genital aft, cutaneous, ocular, cardiovascular, gastrointestinal, renal, pulmonary, urologic, and central nervous systems and the joints, blood vessels, and lungs.

In this study, it was aim to study serum levels of cytokines that is first of all activate the neutrophils and known the roles at pathogenesis of the disease.

In the study, a total of 64 Behcet Disease's patients that of 46 patients were active and 24 healthy controls were included. The mean serum levels of MIP-1 α and ENA-78 were statistically higher than controls ($p=0.032$ and $p=0.023$ respectively). The mean serum level of NAP-2 was not different statistically ($p>0.05$). Whilst the patients divided as active and inactive, the levels of ENA-78 were found to be higher at the patients who met the criteria of active disease than in inactive patients ($p=0.029$), while the levels of MIP-1 α and ENA-78 were found to be not different in these two groups ($p>0.05$). Besides, it was detected that the mean serum levels of ENA-78 was higher as statistically significance in active disease group than in controls ($p=0.003$).

As a result, it was found to be increased the levels of chemokines of MIP-1 α and ENA-78 that plays role in neutrophile chemotaxis in Behcet patients. We thought that this finding can give the way with the pathogenesis of the disease. Merely, these chemokines show their effects in their microenvironment and their concentrations reflects the inflammation as indirectly, extra findings can be provided to investigate the levels of the chemokines on tissues and to study their correlation with the disease activation and/or response to the treatment.

Key words: Behcet's Disease, MIP-1 α , ENA-78, NAP-2

3.GİRİŞ

3.1. TANIM

Behçet hastalığı (BH) oral ve genital aft, deri lezyonları, oküler, gastrointestinal ve nörolojik bulgularla karakterize, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış kronik, tekrarlayıcı ve histopatolojik olarak vasküitle seyreden multisistemik bir hastalıktır (1,2). Etyopatogenezin açık olmaması, hastalığın prevalansı ve insidansındaki değişiklikler, tanısal testlerdeki eksiklikler ve klinik bulgulardaki değişkenliklerden dolayı BH yerine Behçet Sendromu terimi de kullanılmaktadır (3).

3.2. TARİHÇE

Yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat yaygın oral aftları (Canker Sores) “aphtai” olarak adlandırmış ve muhtemelen BH olan ilk hastayı tariflemiştir (4). 1871’ de Quaglino, 1872’de ise Janin tarafından tekrarlayan hipopiyonlu iritleri bulunan hastalar tanımlanmış ve 1895 yılında ise Neumann orogenital aft birlikteliğini göstermiştir (5).

Behçet’in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler 1908’de Blüthe, 1923’de Planner ve Remenovsky, 1924’de Shigeta tarafından bildirilmiştir. Adamantiades 1931’de bu üçlü semptom kompleksine ek olarak flebit ve hidrartrozun hastalığa eşlik edebileceğini belirtmiş, fakat diğer araştırmacılar bu bulguları tesadüfi bir birliktelik ya da tüberküloz, sifiliz, sepsis, stafilokok enfeksiyonları veya allerjiye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (5).

İstanbul’da 1937 yılında Dermatoloji Profesörü Hulusi Behçet oral ve genital ülserasyon ve hipopiyonlu üveit semptom ve belirti üçlüsüne sahip olan 3 hastayı ayrıntılı olarak tanımlamış ve bunun ayrı bir antite olduğunu ileri sürmüştür (6).

Cenevre’de 1947 yılında yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresinde bu üçlü semptom kompleksinin ayrı bir hastalık olduğu kabul edilmiş ve bu tarihten itibaren “Behçet Sendromu” , “Morbus Behçet” yada çoğunlukla “Behçet Hastalığı” olarak tıp literatürüne geçmiştir (5).

Behçet hastalığı ile ilgili ilk uluslararası multidisipliner konferans 1964 yılında Roma’da Dr. Monacelli ve Dr. Nazarro tarafından organize edilmiştir (2,4).

İstanbul'da yapılan toplantıda ise uluslararası konferansların 4 yılda bir yapılmasına ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturulmasına karar verilmiştir (5).

3.3. EPİDEMIYOLOJİ

Behçet hastalığı primer olarak 20-40 yaşlarındaki genç erişkinleri etkilemesine rağmen nadiren çocukluk çağında da görülür. Hastalığın başlangıç yaşı infantil dönemde herhangi bir zamanda olabilir. Hastalık belirtilerinin başlangıç yaşı ile tanıda önem taşıyan bulguların ortaya çıktığı yaş arasındaki süre uzun olabilir. Bu nedenle çocukluk çağında tanı konulan olgu sayısının az olduğu düşünülmektedir. Genel olarak başlangıç yaş ortalaması 30 olarak kabul edilmektedir (7-11). Kadın-erkek yaş dağılımı yaklaşık olarak eşittir (6,12,13). Ülkelere göre cinsiyet dağılımında farklılıklar olabilmektedir (1,4,14). Ankara Üniversitesi'nce yapılan 2175 hastayı kapsayan bir seride erkek/kadın (E/K) oranı 1.03/1 olarak saptanmıştır (14). Aynı şekilde Japonya'da 2520 olguyu kapsayan geniş bir seride bu oran 1.19/1 olarak bildirilirken 41 olguluk bir seride E/K oranı 2.3/1, 29 olguluk bir diğer seride ise E/K oranı 3.1/1 olarak bildirilmiştir (14). Erkek/Kadın oranını belirlemek için yapılan çalışmalarda, incelenen grubun büyüklüğü ile çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir (14). Hastalık özellikle 15-25 yaş arası genç erkeklerde, kadınlara ve yaşlı hastalara göre daha ağır seyreder (15).

Behçet hastalığı sistemik bir hastalıktır ve sistem tutulumlarında cinsiyete göre farklılık söz konusudur. Genital aft ve eritema nodozuma kadınlarda daha sık rastlanmasına rağmen, erkeklerde oküler inflamasyon, papülopüstüler erüpsiyonlar, anevrizmalar, nörolojik hastalıklar, tromboflebit, pulmoner ve vasküler tutulum daha şiddetli seyretilmektedir (14,16,17).

Behçet hastalığının görülme sıklığı ülkeden ülkeye göre değişmektedir. Örneğin Kuzey Avrupa'da 1/300.000, Japonya'da 1/10.000, ABD ve Batı Avrupa'da ise daha seyrek görülmektedir (6). Türkiye'de tüm ülkeyi temsil eden bir prevalans bilinmemesine karşın, yapılan çeşitli bölgesel çalışmalarda BH prevalansı İstanbul ili Silivri ilçesi Fener sağlık ocağı ve 7 köyünde erişkin toplumda 8/10 000, Ordu ili Fatsa ilçesi Çamaş nahiyesi ve 13 köyünde ise 37/10 000, Ankara Üniversitesi'nce Park Sağlık Ocağı bölgesinde 10 yaş üzeri nüfusta yapılan çalışmada BH prevalansı

11/10 000 ve Çukurova bölgesinde yapılan bir diğer bölge çalışmasında ise prevalans 4.09/10 000 olarak bulunmuştur (10,18,19).

Behçet hastalığının Akdeniz'den Japonya'ya kadar 30. ve 45. paraleller arasında daha sık görülmesi tarihi ipek yolu üzerindeki ülke dağılımını anımsatmaktadır. Bu nedenle ipek yolu hastalığı olarak da adlandırılmıştır (13,20).

3.4 ETYOPATOGENEZ

Etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörler, *Herpes Simplex Virus tip I* ve *Streptokoklar* gibi infeksiyöz ajanlar, immün disregülasyon ve inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteinleri, oksidatif stres, lipit peroksidasyonu ve bazı kimyasalları içeren çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır. Ancak üzerinde en çok durulan hipotez, BH'nın viral, bakteriyel veya diğer bir antijen ile tetiklenen ve genetik olarak predispozisyon gösteren kişilerde ortaya çıkan multisistemik bir hastalık olduğudur (21,22).

3.4.1. BEHÇET HASTALIĞI VE GENETİK

Behçet hastaları arasında çok sık olmamakla birlikte ailevi vakaların gözlenmesi, hastalığın patogenezi genetik faktörlerin rol oynayabileceğini gösteren önemli bulgulardan biridir (20,22,23). İsrail'de yapılan bir çalışmada hastaların %13'ünün birinci derece akrabalarında BH olduğu gözlenirken Japonya'da yapılan bir çalışmada bu oran % 2.6 olarak bulunmuştur (24,25). Türkiye'de ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezi tarafından izlenen 2147 Behçet hastası arasında %7.3 oranında aile anamnezi saptanmıştır (26). Ayrıca yine Türkiye'den BH için konkordan klinik seyri olan monozigot bir ikiz çift olgu bildirilmiştir (27). Bununla birlikte BH'de şüphelenilen genetik predispozisyona karşın hiçbir klasik Mendelyan tipi tutarlı kalıtım paterni bulunamamıştır (22).

Majör histokompabilite genlerinden bazılarının BH'ye yakalanma riskini artırdığı yönünde toplanan veriler sonucunda özellikle human leukocyte antigen (HLA-B51) antijeninin BH'ye yakalanma riskini artırdığı görülmüş ve bu geni taşımanın BH açısından relatif riskinin Japonya'da 6, Türkiye'de 13.3 ve İsrail'de 18.2 olduğu gösterilmiştir. Anglo-Sakson ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda da BH ile HLA-B51 arasında ilişki bulunmasına rağmen, bu ilişki Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde görülen kadar belirgin değildir (23).

İlginç bulgu olarak eski Türk kabileleri ve göçebelerin kullandığı İpek Yolu boyunca BH'nin yoğun dağılımda bulunduğu ülkelerde HLA-B51 pozitifliği insidansı fazladır (28). Bir çalışmada HLA-B51(+) transgenik farelerde nötrofillerden fazla miktarda superoksit ve oksidatif diğer ürünlerin üretildiği tespit edilmiştir (22).

Hastalığı ağır seyredenlerde ve üveiti olanlarda HLA-B51'in daha sık görüldüğünü iddia edenler mevcuttur (23). Almanya'da yapılan bir çalışmada HLA-B51 antijenini taşıyanlarda daha fazla vasküler tutulum ve tromboz geliştiği, ancak erkek cinsiyetin hastalığın şiddeti konusunda daha önemli bir belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada HLA-B-5101 alelinin genç yaşta hastalık başlangıcına yatkınlığa sebep olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (29). Aynı çalışmada HLA-B-5101 alelinin, eritema nodozum ve üveite predispozisyon yarattığı tespit edilmiştir (29). HLA-Bw51 (+) erkek Behçet hastalarında göz tutulumu ve cilt bulgularının yüksek sıklıkta olduğu bildirilmiştir (22). Bununla birlikte özellikle İngiliz ve Kuzey Amerika'lı Behçet hastalarında HLA-B51 ile başlangıç yaşı, cinsiyet, göz tutulumu, artrit ve tromboflebit arasında önemli ilişki saptanamamıştır (22).

Son yıllarda BH'den sorumlu genin yalnız HLA-B51 olmayıp, HLA-B lokusuna yakın başka genlerin de sorumlu olabileceği ve bu genlerin HLA-B ve HLA-C genleri arasında bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle yapılan yeni çalışmalarda major histocompatibility complex class I chain-related gene A (MICA) geninin antijen sunumu ve T hücrelerini tanıma gibi önemli immunolojik fonksiyonlarıyla direkt BH gelişiminden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (22,30).

HLA-B51'in, BH'nin görüldüğü toplumlardaki prevalansı %10-20 arasındadır. Buna karşın BH'nin bu toplumlardaki prevalansı 1:10.000 düzeyindedir. Bu fark genetik faktörlerin ya da en azından HLA-B51'in tek başına BH patogenezi açıklayamayacağını, etyopatogenezi çevresel faktörlerin ya da başka genlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir (22).

3.4.2. ISI ŞOK PROTEİNLERİ

Isı şok proteinleri (Heat shock protein (HSP)), enfeksiyonlar, travma, ısı, ultraviyole-B, hipoksi, soğuk, sitotoksik prostoglandinlerce indüklenebilen küçük ve stresle ilişkili streptokokkal bir antijendir. Ayrıca alkol ve toksik metaller gibi

çevresel stresler karşısında da salınırlar (21,31,32). Anti-HSP-65 antikorlarının oral mukoza homojenatları ve oral streptokoklarla çapraz reaksiyon verdiği BH'da bildirilmiştir (21). T hücre antijen reseptörleri (TCR) $\gamma\delta$ lenfositler, birinci basamak savunmada önemlidir. Bunlar Th-1 ve Th-2 cevabın regülasyonunda T hücrelerinin tanınmasına izin verir. HSP, $\gamma\delta$ T lenfosit ve CD4 olarak bilinen hücreleri MHC I veya II ilişkili stimulusa ihtiyaç duymadan kendi kendine aktive eder (21). Behçet hastalığı etyopatogenezinde, insan ve mikrobiyolojik ajanların HSP'leri arasındaki benzerliğin otoimmün yanıtı açtığı düşünülmektedir. Bu yanıt hem antikor yapımı ile hem de proteinleri taşıyan sitotoksik T lenfositler aracılığıyla olmaktadır (33). Görüldüğü gibi HSP, BH etyopatogenezinde önemlidir. Yapılan bir çalışmada, HSP 65 ile immünize tavşan serumunda farklı streptokok suşları ile immünblot analizlerde çapraz reaksiyon veren bantlar gösterilmiştir. Bu çalışmada BH olan olguların serumlarında, hem insan HSP 65 hem de streptokok suşlarına karşı 65-70 kD dolaylarında bantlar saptanmıştır. Aynı çalışmada, BH olan olgularda, HSP 65'in 111-25, 154-172 ve 311-26 aminoasitleri arasındaki peptidlere karşı IgG ve IgA antikor yanıtı olduğu gösterilmiştir (34,35).

Taşçı ve ark. nörobeçetli hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) HSP 65'e karşı lokal hümmoral yanıt oluştuğunu göstermişler ve Behçet hastalarında T hücre yanıtının da 111-125, 154-172 ve 311-26 arasındaki peptidlerde yoğunlaştığını saptamışlardır (36).

Yeni yapılan bir çalışmada, mikobakteriyel HSP 65 peptidleri ve bunların insanlardaki analoglarının (HSP 60) BH olan hastalarda lenfoproliferatif cevabı spesifik bir şekilde stimüle ettikleri gösterilmiştir (21,37).

Farklı streslerin ortak özellikleri hücrelerde protein denaturasyonuna yol açmalarıdır. HSP, ise bu denaturasyona karşı koruyucu işlev görmektedir (33). Ayrıca hipertermi veya toksinlerin etkilediği molekülleri koruyarak homeostazisin devamını sağlarlar (33).

$\alpha\beta$ -Crystallin, HSP'ye benzer stres bağımlı immunodominant bir antijendir ve vertebralaların göz lensinde, iskelet kasında ve böbrek epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde (SSS) glial hücrelerden stres ile indüklenen $\alpha\beta$ -Crystallin salındığı gösterilmiştir. Nörobeçet hastalarının serumlarında $\alpha\beta$ crystalline karşı oluşan IgG ve M cevabının noninflamatuvar santral sinir sistemi hastalığı bulunan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Beyin omurilik

sıvısında $\alpha\beta$ - Crystallin'in IgG antikor cevabı vasküler hastalık oluşturmaktan ziyade parankim tutulumunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (32,37).

3.4.3. MİKROBİYOLOJİK AJANLAR VE BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığının etyopatogenezini açıklamaya yönelik hipotezlerle ilgili önemli bir sorun farklı mikroorganizmaların hastalıktan sorumlu tutulmasıdır. Behçet hastalığı sıklıkla oral mukozadan başlamasından dolayı, oral mukoza uzun yıllardan beri patogenezi araştırılmıştır. Dental tedaviden sonra oral bulguların artması, streptokokal cilt testinde hipersensivitenin fazla bulunması, bu testi takiben hastaların semptomlarında alevlenme görülmesi ve yakın zamanda bildirilen antibakteriyel tedavinin faydalı etkileri, BH'nin patogenezi streptokokların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Herpes simplex virusu (HSV) dışında 4 ayrı streptokok suşu (*S. pyogenes*, *S. sanguis*, *S. faecalis*, *S. salivarius*) bu amaçla araştırılmaktadır (34,39,40). Behçet hastalarının serumunda streptokoklara karşı oluşan antikorlar kontrollere göre daha yüksek olup, özellikle *S. sanguis* karşı artmış antikor yanıtı bildirilmiştir (34). Behçetli hastaların lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inkübe edilmesi sonucu bu lenfositlerden nötrofil fonksiyonlarını uyarıcı lenfokinler salındığı gösterilmiştir (41).

Haznedaroğlu ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 3 haftada bir yapılan 1.2 milyon ünite Benzatin Penisilin G'nin özellikle mukokütanöz ve artritli hastaların epizotlarını azalttığı ve remisyon sürelerini uzattığını bildirmişlerdir (39). Bazı streptokok türlerinin BH'de sayıları artan ve etyopatogenezi önemli olan $\gamma\delta$ T hücre reseptörü (TCR) taşıyan T hücrelerini özellikle uyardıkları bilinmektedir (42).

Ayrıca Parvo virus B19, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, Human HSV 6, hepatit A,B,C ve E'ninde hastalığın nedenleri arasında olduğu düşünülmektedir (21). Genetik yatkınlığı olan bireylerde, immünoregülatuar bir defektin olduğu ve bu defektin enfeksiyöz ajanlar tarafından tetiklendiği bildirilmektedir (4).

Behçet hastalığının etyolojisinde virüslerin rolü 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından vurgulanmışsa da aftöz lezyonların histopatolojik ve bakteriyolojik incelemelerinde ve hayvan deneylerinde kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Viral etyoloji ile ilgili ilk laboratuvar çalışmaları 1951'de Kilbourne ve Horsfall tarafından yapılmış olup, rekürren aftöz stomatitli (RAS) olguların lezyonlarında HSV'nin

mevcut olduğunu bildirmişlerdir (32). HSV tip-I DNA'sı ile Behçet hastalarının periferik kan lenfositlerinin RNA'sı arasında benzerlikler, hibridizasyon çalışmaları ile gösterilmiştir (4,20). Hastalarda serum anti HSV-I antikorları, normal kontrollerden yüksek bulunmuştur (34). Behçet hastalarının intestinal ve genital ülserlerinde HSV DNA'sı gösterilmiştir, fakat oral ülserlerde bu gösterilmemiştir (32).

3.4.4. HORMONAL FAKTÖRLER

Behçet hastalığında gelişen tüm ciddi komplikasyonlar ve mortalite erkeklerde daha sık görülmektedir (20,32,43). Hastalıkta major seks hormonlarının serum düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklı değildir fakat bununla birlikte hormonal etkinin metabolik ürünler aracılığıyla veya son organ cevabındaki değişiklikler yoluyla olabileceği düşünülmektedir (6,12).

Östrojenin, vasküler endotelde E-selektin ve IL-6 düzeyini azalttığı, ayrıca formyl-metyl-leucin peptide (fMLP)'nin stimüle ettiği nötrofil aracılı süper oksitleri arttırdığı gösterilmiştir (32). Östrojen, vasküler endoteldeki ve nötrofillerdeki proinflamatuvar fonksiyonları baskılayarak BH'nin kadınlardaki şiddetini azaltır (32). Buna karşın Gül ve ark. yaptıkları bir çalışmada Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında tiroid, hipofiz, adrenal korteks ve gonad hormon düzeyleri arasında fark bulmamışlardır. Ayrıca hem kadın hemde erkek Behçet hastalarının seks hormon düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak BH'de herhangi bir endokrin bozukluğun olmadığını vurgulamışlardır (44).

Paterji reaksiyonu da erkeklerde daha güçlü pozitifdir (6). Behçet hastalığı puberteden önce ve yaşlılarda nadiren başlamaktadır (12).

Tüm bu nedenler BH'de seks hormonlarının etyopatogeneizde rol oynayabileceğini gündeme getirmiştir (12,20,32).

3.4.5. KOAGÜLASYON BOZUKLUĞU

Behçet Hastalığında tromboza artan eğilim vardır. Yapılan çalışmalarda fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış bulunmuş, kanama-pıhtılaşma testlerinin, protein-C, protein-S, antitrombin III ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin ise normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir. Fibrinojen ve faktör VIII aynı zamanda akut faz reaktanı olduklarından BH'deki tromboz gelişmesindeki gerçek rolleri ortaya konamamıştır (45).

3.4.6. OTOİMMÜNİTE

Behçet hastalığının seyrinde oral mukozaya karşı antikolar, dolaşan immün kompleksler, serum lenfositotoksinleri, CD4/CD8 lenfosit oranında azalma, klinik alevlenme sırasında doğal öldürücü (Naturel killer (NK)) hücrelerde azalma, soluble Interlökin-2R (sIL-2R) düzeylerinde artma ve $\gamma\delta$ TCR taşıyan hücrelerde artma saptanması diğer otoimmün hastalıklara benzerdir. Buna karşın BH primer otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmez (13).

Behçet hastalığında antinükleer antikolar (ANA) ve antinötrofilik stoplazmik antikolar (ANCA) negatiftir. Sjögren sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte bulunmaz. Hastalarda ve akrabalarında diğer otoimmün hastalıkların beraberliği yoktur. Steroid tedavisine yanıt kötü olup, hastalık erkeklerde daha ciddi seyredir. Tüm bu nedenler, BH'yi diğer otoimmün hastalıklardan ayırır (6,12,13).

3.4.7. BEHÇET HASTALIĞININ İMMÜNOLOJİSİ

Behçet hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlığı olan bireylerde Herpes virusları ve bazı streptokok suşları başta olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerin neden olduğu immunolojik fonksiyon bozuklularının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (46).

Behçet hastalığının patogenezinde immünolojik mekanizmaların oldukça önemli bir yeri vardır. Yukarıda belirtildiği gibi BH, bir otoimmün hastalık değildir, fakat hastalık belirtileri ve bulgularından, immün mekanizmalarla tetiklenen inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (46).

3.4.7.1. MONONÜKLEER HÜCRE FENOTİPİ

Behçet hastalarında hem mononükleer hem de polimorflar sayısal ve fonksiyonel olarak incelenmiş ve normallere göre bazı değişiklikler bildirilmiştir. Örneğin dolaşımdaki T ve B hücreleri ile bunların subtiplerinin sayısal analizi geniş çalışmalara konu olmuştur. Ancak farklı çalışmalarda zaman zaman birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmişse de genel olarak CD8 (+) supresör / sitotoksik hücre sayısının normal veya hafifçe arttığı, CD4 (+) helper hücre sayısının ise hafifçe azaldığı söylenebilir. Bunların sonucu olarak CD4 / CD8 oranında normale göre hafif bir azalma söz konusudur (34). Hastaların kortizon veya talidomid tedavileri süresince klinik remisyon evresinde CD4 / CD8 oranının arttığı bildirilmiştir (47).

Behçet hastalarında fonksiyonel T hücre değişiklikleri de olabileceği öne sürülmüştür. Örneğin T hücre grubu içinde CD4+/CD45 RA+ hücrelerinin sayıca azaldığı (supresör-inducer hücre), CD4+/CD29+ hücrelerin ise (helper-inducer hücre) sayıca arttığı bildirilmiştir (46,47).

Behçet hastalığında $\gamma\delta$ TCR-1 taşıyan T lenfositlerinin artmış olduğu ve bunların arttığı oranda Th-1 sitokinlerden interferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktör- α (TNF), TNF- β ve IL-8 ürettikleri gösterilmiştir (2,20,34).

Özellikle aktif vakalarda CD16 ve CD56 pozitif NK hücrelerinin artmış olduğu bildirilmiş ancak bunun tersine K562 sitotoksitesi ile değerlendirilen NK aktivitesinin azaldığı bulunmuştur (20,34,47,48). Bu çelişkili durum aktif vakalarda NK hücre prekürsörlerinde artma olduğu ve bu hücrelerin NK fenotipi gösterdiği halde fonksiyonel olarak inaktif olabilecekleri şeklinde açıklanmıştır. Ancak CD16 ve CD56 tek başlarına NK hücreleri dışında pek çok hücrede pozitif olabilmektedir. Örneğin CD56'nın CD8+ ve CD4+ hücrelerde de bulunduğu bilinmektedir (34). CD16 ve CD56'yı birlikte taşıyan hücre sayısı (doğru olarak NK hücresi) değerlendirildiğinde, BH'de sayısal artma bulunmamaktadır (34).

Adenozin deaminaz (ADA), özellikle T lenfositlerde lenfosit proliferasyonunu, maturasyonunu, farklılaşmasını ve biyolojik aktivasyonunu sağlayan bir enzimdir (49). ADA'nın T lenfosit proliferasyon ve aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir (21).

Köse ve ark. BH'de ADA aktivitesini plazmada yüksek bulmuşlar ve bunun BH'deki artmış T lenfosit aktivasyonu için kanıt sağladığını ileri sürmüşlerdir (50).

Erkılıç ve ark.'da BH'da ADA enzim aktivitesine bakmışlar özellikle hastalığın aktivasyon dönemlerinde daha belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir (51).

Aktif dönemdeki Behçet hastalarında spontan olarak immunglobulin salgılayan B hücrelerinin sayısı artmaktadır (52). B hücrelerinde, T hücrelerine bağımlı veya bağımsız çeşitli mitojenlerle uyarılara cevap bozukluğu da gözlenmiştir (52).

Genel olarak otoimmün hastalarda arttığı bilinen CD5 + / CD19 + hücre sayısı ise Behçet hastalarında artmamıştır. Ancak bu hücre grubu içinde CD45RO+ hücreler değerlendirildiğinde, toplam B hücre sayısı değişmemekle birlikte CD45RO+ hücrelerin arttığı bulunmuştur. Tüm bu bulgular B hücrelerinin toplam

sayısının değişmediğini ancak B hücrelerinin hem fenotipik olarak hem de fonksiyonel olarak daha aktif olduğunu göstermektedir (34).

Hastalığın en sık görülen bulgularının mukozalarda olması sebebiyle IgA sistemi özellikle incelenmiş ve serumda IgA konsantrasyonu artmakla beraber, tükürükte IgA azaldığı bildirilmiştir (46).

Behçet hastalarında ağız mukozası hücrelerine karşı antikorların yanı sıra antinükleer antikor, düz kas hücresi antikor, antikardiyolipin antikorları, antinötrofil stoplazması antikorları, anti-endotel hücresi antikorlarının sağlıklı kontrollere oranla artmış olduğu bildirilmiştir (46). Özellikle antikardiyolipin antikorları, antinötrofil sitoplazması antikorları antiendotel hücre antikorlarının BH'de görülen trombotik oklüzyonlarla ve vaskülit patogenezi ile ilişkisi tartışılmışsa da genellikle bu antikorların hastalık aktivitesini yansıttığı ve doku hasarına sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (46).

3.4.7.2. DOKUDA HÜCRE FENOTİPİ

Behçet hastalarında dokuda görülen hücre fenotipi de araştırılmıştır. Gül ve ark. paterji reaksiyonu sonrası dokuyu infiltre eden mononükleer hücrelerin başlıca CD4 (+) helper hücreler olduğunu, seyrek olarak CD8 (+) hücrelerin görüldüğünü ve bunların tümünün CD45RO, yaklaşık yarısının ise HLA-DR eksprese ettikleri bildirilmişlerdir. Yine bu çalışmada endotel hücrelerinin de yüksek oranda intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve orta derecede E-selektin eksprese ettikleri ancak vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunun hiç olmadığı tespit edilmiştir (34).

Tugal ve ark. Behçetli hastaların konjonktivasından alınan biyopsilerde hücre tipini incelemişler ve BH ile diğer nonspesifik üveitler arasında önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Ancak birinci biyopsiden 48 saat sonra alınan ikinci biyopsilerde Behçetli hastalarda, kontrol üveitlerden farklı olarak CD3+, CD4+ ve CD67+ (granülosit) hücre infiltrasyonu bulunmuştur. Ayrıca substansiya propriada artmış HLA-DR ve ICAM-1 ve endotelde artmış ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir (34).

Tüm bu değişiklikler Behçetli hastaların dokularında da aktif bir inflamasyonun bulunduğunu ve özellikle travmayı takiben bu infiltrasyonun daha da arttığını göstermektedir (34).

3.4.7.3. NÖTROFİL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Nötrofiller immün cevabın başlamasında çok önemli role sahip ve invitro yarı ömürleri çok kısa matür immün hücrelerdir (32).

Kemotaktik uyarılara karşı nötrofil cevabı hızlıdır ve yabancı cisimleri fagosite ettikten sonra oksidatif ve nonoksidatif yolları kullanarak bunları elimine ederler. Bu basamakların herhangi birinde ortaya çıkan defekt immün sistemde bozulmuş bir cevaba yol açar (53).

Behçet hastalığında artmış kemotaksis ve adhezyon ile süperoksit dismutaz seviyelerinde yükselme ve süperoksit temizleyici aktivitesinde azalma şeklinde nötrofil fonksiyon değişiklikleri olur (41,53). Behçet hastalığında nötrofillerdeki bu fonksiyon değişikliklerinin sebebi tam olarak bilinmemektedir (53).

Behçet hastalarının deri lezyonlarında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Lenfositler, nötrofil hiperfonksiyonuna yol açan major faktördür. Lökosit adezyon molekülleri (L-selectin, mac-1 ve CD44) periferik lökositlerden salınır ve birbirini izleyen lökosit kemotaksisi ve adezyon kaskadını presipite edebilir (41). Lökositler, kemotaksisi genel olarak hızlandırırken T lenfositler kısmen rol oynayabilir (41). Püstüler follikülit, paterji reaksiyonu ve hipopiyon gibi BH'nin tipik lezyonlarında belirgin bir nötrofil infiltrasyonu vardır (32).

Nötrofillerin forbol 12-miristat 13-asetat (PMA) ile uyarılması Behçet hastaları ve kontrollerde eşit oranda süperoksit oluşumuna yol açarken, N-formil-metionil-lösil-fenilalanin (fMLP) uyarısı Behçet hastalarında kontrollerden daha fazla süperoksit üretimine neden olmaktadır (46).

HLA-B51 doku grubunu taşıyan Behçet hastalarında nötrofil hiperaktivitesi HLA-B51 negatif hastalara oranla daha belirgindir (46). HLA-B51 transgenetik farelerin nötrofillerinde fMLP uyarısına, artmış serbest oksijen radikali cevabı alınmıştır. Bu da nötrofil aktivasyonu bulgularına genetik faktörlerinde katkıda bulunduğunu gösterir (12,20,46,53).

3.4.7.4. MONOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Behçet hastalığında inflamasyonda rol oynayan diğer önemli bir hücre grubu da monositlerdir. Behçet hastalarındaki monosit aktivasyonu ile ilgili en önemli bulgu, monosit kültür sıvısında nötrofil-endotel yapışmasının artmasıdır. Monositlerde adhezyon moleküllerinden CD11a, CD11b ve CD18 ekspresyonunun artmış olduğu gözlenmiştir (54). Yine monosit yüzeyinde CD14 molekülü ve bunun

solubl formu sCD14'ün hasta serumunda önemli derecede arttığı tespit edilmiştir (54). Behçetli hastalardan elde edilen monositler, uyarılmadan veya PMA ve lipopolisakkarit (LPS) ile uyarıldıktan sonra elde edilen kültür süpernatanı nötrofil endotel üzerine eklendiğinde normal nötrofillerin endotel üzerine yapışması artmaktadır (54).

3.4.8. ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Behçet hastalığı, etyopatogenetik olarak esasta pek çok sistemi tutan bir vaskülitir. Oral ve genital ülserler, deri bulguları ve göz lezyonlarının yanı sıra olguların %35-45'inde venöz ve/veya arterial trombozlar, varisler, yüzeysel tromboflebit ve anevrizma oluşumu şeklinde vasküler lezyonlar mevcuttur. Hastalığın çok çeşitli klinik bulgularının mevcudiyeti de, temel olayın vaskülit olması ile ilgilidir. Vaskülit, esasta endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarına sekonderdir (40). Endotel hücrelerinin IL-10, tümör nekroz faktör (TNF) ve LPS ile uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil-endotel adhezyonu, Behçetli hastalarda sağlıklı bireylere göre fazladır. Bu da endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğunun temelini oluşturur (37,55). Ayrıca önemli bir endotel fonksiyonu olan fibrinolitik sisteminin Behçet hastalarında kısmen bozuk olduğu bildirilmiştir (4,37).

Büyük damar tutulumu olan hastalarda tromboza eğilimin nedenini araştırmaya yönelik çalışmalarda faktör-VIII ilişkili antijen düzeylerinin yüksek bulunması ve damar duvarında prostasiklin düzeyinin düşük bulunması da, endotel hücre bozukluğunun diğer kanıtlarıdır (20,37).

Plazma Endotelin-1 direkt olarak hasarlanmış vasküler endotelden salgılanır. Plazma Endotelin-1 seviyesi, aktif Behçet hastalarında artmıştır ve hastalığın aktivitesi ile koreledir (41).

Endotelyal hücre hasarı, oto-oksidatif hasara neden olur ve oksijen radikallerini yükseltir (56). Bir çalışmada yüksek otoantikör titresine karşın düşük dansiteli lipoproteinlerin patogeneizde önemli olduğu ve endotelyal disfonksiyon yapabileceği bildirilmiştir (57). Behçet hastalarının serumunda anti-endotel hücre antikör (AECA) miktarı yüksek bulunmuştur (29,37,58). Endotel hücre yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan bu antikörler, endotelyal hücrelerin sitokin üretimini aktive ederek etki gösterirler (59).

Dünder ve ark.'nın BH'de yaptığı bir çalışmada Tromboksan B2'nin arttığı, 6-ketoprostaglandin F1 α 'nın azaldığı bildirilmiş olup bu durum endotel hasarının kanıtı olarak gösterilmiştir (40).

Nitrikoksit (NO), endotel hücrelerinde oluşan damar düz kaslarına etki ederek vazodilatasyona neden olan uyarıcı bir moleküldür. Özellikle vaskülitlerde serum NO düzeyleri artmaktadır. Aktif Behçet hastalarında NO seviyesinin yüksek bulunması, NO'nun BH'deki vaskülit patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (60).

Behçet hastalığının aktif döneminde yükselen ve bir akut faz reaktanı olan lipoprotein a'nın (Lpa) Behçet hastalarında tromboza eğilimi arttırdığı öne sürülmüştür (57,61)

3.5 KLİNİK

Behçet hastalığı, oral mukozada nökslerle seyreden aftöz ülserasyonlar, genital ülserler, deri lezyonları, artrit, göz lezyonları, tromboflebit ve nörolojik tutulum gibi çeşitli klinik bulgular ile seyreden etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen sistemik bir hastalıktır (62).

3.5.1. ORAL AFTLAR

Behçet hastalığı, olguların %90-100'ünde oral mukozada nökslerle seyreden aftöz ülserler ile başlar (63). Rekürren aftöz stomatit, olguların çoğunda bulunmaktadır ve oral aftlar genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Behçetteki oral aftlar, RAS'ta görülen aftlardan ayırt edilemez. Bununla birlikte sayıları ve sıklığı daha fazladır (6,12,13,61-63). Hastaların %1-3'ünde bu belirti bulunmaksızın hastalığın diğer klinik bulguları ortaya çıkabilir (6,12).

Hastalar Behçet tanısı almadan yıllarca önce oral mukozadaki aftlardan şikayetçi olurlar. Aftların spontan iyileşmesinden dolayı olgular, hekime başvurma ihtiyacı hissetmezler (62). BH'de oral mukozadaki aftöz ülserler; minör aftöz ülserler, major aftöz ülserler, herpetiform aftöz ülserler olmak üzere üç değişik şekilde gelişmektedir (6,12,61,62,64).

Minör aftöz ülserler, BH'de en sık görülen aft cinsidir. Çapları 0.5 cm' den küçük olup, yuvarlak veya oval, üzeri gri-sarı renkli psödomembran ile örtülü, etrafı hafif eritemli ödemli halo ile çevrili yüzeysel ülserlerdir. Minör aftlar, aftöz ülserlerin %80'ini oluştururlar ve 10-15 günde iyileşirler. Nöksler hastalığın seyri ile ilişkili

olarak değişir. Oral mukozada daha çok nonkeratinize mukoza yapısı gösteren, bukkal, labial mukoza, dil kenarları, dil ucu, lingual sulkuslar ve yumuşak damakta lokalize olurlar. Ağrılı olan minör aftöz ülserler bazen bölgesel adenopati ile seyrederek. İyileştiklerinde skatris bırakmazlar. Sayıları 3-5 arasında değişir (62).

Majör aftöz ülserler daha nadir görülür. Tüm aftların %10'unu oluştururlar ve daha ağır seyirlidirler. En çok dudak, yumuşak damak ve farinksde yerleşirler (62). Çapları 0.5 cm' den daha büyüktür ve 15 günden daha geç sürede iyileşirler (2). Etrafi eritemli ve ödemlidir ve ortasında gri yeşilimsi nekroz bulunur (62). Majör aftöz ülserler iyileşirken skatris bırakırlar ve bu skatrisler orofarinks tıkararak hastalara büyük sıkıntılar verebilirler (6,12,13,61,62). Majör aftlar son derece ağrılıdır. Hastalar yemede, konuşmada zorluk çekerler. Bölgesel ağrılı adenopati vardır (62).

Herpetiform aftöz ülserler en nadir görülen aft tipidir. İlk olarak 1960 yılında Cooke tarafından tanımlanmıştır. Sitolojik, histopatolojik ve kültür yöntemleri ile viral bir etken tespit edilememesine rağmen klinik görünüşleri nedeniyle herpetiform olarak tanımlanmıştır. Sayıları 100'e ulaşan, çapları genellikle 2-3 mm olan herpetiform lezyonlar birleşerek büyük, irregüler yüzeyle ülserler oluştururlar. En çok bukkal ve labial mukozada gelişirler (62).

3.5.2. GENİTAL ÜLSERLER

Genital ülserler olguların %64-88'inde görülür (63). Önce papül veya papülopüstüler şekilde başlar. Kısa zamanda kenarları keskin, normal deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş gibi görünüm veren, zamanla genişleyip, derinleşen, sulanan yer yer kurutların olduğu son derece ağrılı, bazı olgularda bölgesel ağrılı lenfadenopatilerin eşlik ettiği ülserler halini alırlar. Behçet hastalığında iyileşen genital ülserlerin yerlerinde skatrisler gelişir. Skatrisler ortası çökük, kenarları hafif kalkık ve keskin sınırlı, depigmente lezyonlardır (62).

Erkeklerde ülserlerin en sık görüldüğü bölge; skrotumun alt ve yan yüzleridir, daha az olarak korpus penis, glans penis, orifisyum üretra eksterna, anüs çevresinde ve radiks peniste yerleşir (62,63). Kadınlarda ise en çok vulva, labium majör, labium minör, serviks ve vajinada yerleşir (6,13,62).

Kadın genital mukozasında yerleşen ülserler erkeklerde görülenlerden daha derin ve çapları daha büyük olur. Anatomik yapıdan dolayı sekonder enfeksiyon

kolay gelişir ve iyileşmeleri daha güçtür. Bazı olgularda nekrozlar atıldıktan sonra rekto-vajinal fistüller gelişir. Majör ve minör labiaların bazı bölümlerinin harap olup, yerlerinde de skatrislerin geliştiği, labia minörlerde ülserlerin derinliğinden dolayı spontan amputasyonların olduğu olgular izlenmiştir (62).

3.5.3. GÖZ TUTULUMU

Behçet hastalığında göz tutulumu, sıklığının ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir (65). Göz tutulumu Behçet hastalığının ilk semptomu olmasa bile birçok hastanın hekime başvurmasını sağlayan semptomdur (65). Behçet hastalığında göz tutulumu tipik olarak hastalığın başlangıcından 2-4 yıl sonra olmaktadır. Bununla beraber olguların yaklaşık 1/5'inde hastalığın başlangıç bulgusu olabilmektedir (21). Behçet hastalığı göz tutulumu bulunan olgularda (özellikle erkeklerde %70-90'ın üzerinde) unilateral (%20) veya bilateral (%80) iridosiklit, hipopiyon ve panüveit şeklinde kronik veya tekrarlayan seyir gösterirler (21).

Hastalıkta göz tutulumu Japon ve Türklerde daha sık ve şiddetli seyretmektedir (21). Hastaların yaklaşık yarısında körlüğe kadar ilerleyebilen göz bulguları tespit edilmektedir (6). Oküler tutulum genellikle bilateraldir, ancak bir gözde bulgular diğerinden seneler sonra ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri sırasında her iki gözde aynı anda atak görülebildiği gibi bir gözdeki şiddetli atağa rağmen diğer gözde herhangi bir bulgu olmayabilir (65). Atakların sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya değişmekte ve göz tutulumunun ağırlığını belirlemektedir (65).

Özyazgan ve ark. hastaların %23.9'nun sık atak geçirdiğini ve bu olgularda görme kaybı ve kalıcı değişikliklerin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (66).

Sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterse de, tipik olarak akut başlangıçlı ön ve/veya arka segmenti tutan tekrarlayıcı üveit atakları ve retinal vaskülit hastalığın karakteristik kliniğini oluşturmaktadır. Atakların sebep olduğu kümülatif harabiyet ve optik sinir ve retina damarlarının vaskülitik tutulumu kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir (65). Hastalığın gözdeki doğal seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler sırasında gözlenebilen, ön kamara ve vitreus içinde iltihabi hücre ve protein artışı, retinada eksuda ve hemoraji, perivaskülit, papilla ödemi, kistoid maküler ödem ve ven trombozu gibi bulguların bir kısmı remisyon sırasında kaybolurken, bir kısmı ise vitreus içerisinde opasite, optik atrofi, kistoid maküler

ödem sekeli ve makülada delik gibi bazı sekellere neden olurlar. Sekonder glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar gelişebilir (6,12,13).

Erkeklerde ve erken yaşta göz tutulumu başlayanlarda üveit sıklığı artmakta olup, klinik seyir ağırdır. Bayanlarda ve yaşlı hastalarda ise daha seyrek görülür ve klinik seyir hafiftir (6,12). Kadınlarda anterior üveit daha sık görülürken, erkeklerde panüveit daha fazla görülmektedir (21).

Sakamoto ve ark. göz tutulumu olan hastaları kötü prognozlu ve iyi prognozlu olarak iki gruba ayırarak risk faktörlerini araştırmışlardır. Deri lezyonları, artrit, gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum ile gözde arka segment tutulumu ve hastaların erkek olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu, kadınlarda ve ön segment tutulumu olanlarda ise prognozun iyi olduğunu bildirmişlerdir (67).

Hipopiyonlu üveit, ön kamerada yoğun iltihabi infiltrasyonun çökmesi sonucu göz hastalarının %20'sinde görülen bir tablo olup, genellikle kötü prognoza işaret eder. Ön kamaradaki iltihap lenste yapışıklıklara ve yoğunluk artışına neden olarak görmeyi azaltır (6,13).

3.5.4. DERİ BULGULARI

Behçet hastalığında deri bulguları olguların %80'inde görülür. Hastalığın seyri sırasında tek veya multipl lezyonlar şeklinde görülür (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 169 Behçet hastasının 108 inde cilt tutulumu görülmüştür. Ayrıca cilt tutulumu olan hastaların 1/3 ünde multiple lezyonlar gözlenmiştir (43). Cilt lezyonları uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri arasında olduğundan bunların iyi tanımlanması ve tarif edilmesi gereklidir (43).

Uluslararası Behçet Çalışma Grubuna göre tanı kriterleri arasında bulunan deri bulguları; eritema nodosum benzeri lezyonlar, psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform nodüller ve paterji pozitifliğidir. Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, daha çok bacaklarda ve büküm yerlerinde yerleşen afta benzer ekstras genital ülserasyonlar, gezici yüzeysel tromboflebit ve eritema multiforme gibi lezyonlar da görülebilir (1,6,55).

3.5.4.1. ERİTEMA NODOZUM BENZERİ NODÜLER LEZYONLAR

Behçet hastalığında görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar sıklıkla alt ekstremitelerde nadiren de gövdede düzensiz ve dağınık olarak yerleşirler ve sıklıkla kadınlarda görülmektedir (1,17,26,41,55). BH’de görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar, diğer hastalıklarda görülen eritema nodozum lezyonlarından ayırt edilemezler. Lezyonlar 1-5 cm çapları arasında normal deri renginde veya açık kırmızı renkte ağrılı ve hassastır. Sayıları birkaç taneden onlarcaya kadar değişebilir. Tekrarlayıcı karakterdedir ve nadiren ülser olabilir. İyileşirken yerlerinde hiperpigmentasyon bırakırlar. Özellikle bir ven üzerine yerleştiklerinde, yüzeysel tromboflebitten klinik olarak ayırmak oldukça zordur (6,55,60).

3.5.4.2. PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR

Behçet hastalığında deride sık rastlanılan lezyonlardır. İki tür papüler lezyon görülmektedir. Birinci tip lezyon akne vulgarise benzer, az sayıda, 0,5-1 cm çaplarında, üzerinde püstül olmayan, papül veya papülonodüllerdir. Bu tip lezyonlar yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgelerde yani seboreik bölgelerde görülür. Genellikle 1 haftada kendiliğinden hafif pigmentasyonla iyileşirler. İkinci tip papüler lezyonlar genellikle ekstremitelere yerleşirler. Papüller oluşuktan 2-4 gün sonra üzerinde küçük steril püstüller oluşur. Papülün genişliği bazen 1-2 cm ye ulaşabilir. Papülopüstüler lezyonların çevresinde eritematöz halo görülebilir. Bu halo çabuk söner ve papülopüstüler lezyonlarda hafif yuvarlak kabuklanma olur. Papül iyileşirken bazı hastalarda hipotrofik iz bırakabilirler. Bu lezyonlar genellikle yaz aylarında görülmektedir (55).

Uluslararası Behçet Çalışma Grubu, BH’de papülopüstüler lezyonların ve akneiform döküntüleri tanı kriteri olarak kabul etmiştir. Bazı araştırmacılar akneiform döküntülerde vaskülitik değişiklikler bulamadıkları için tanı kriteri olarak sadece papülopüstüler lezyonları kabul etmiş ve bu lezyonların histopatolojik olarak nötrofilik vaskülit olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle folikül bazlı olmayan papülopüstüler bütün lezyonların tanı kriteri olarak kullanılması gerektiğini söylemişlerdir (55).

3.5.4.3. PATERJİ FENOMENİ (Derinin Nonspesifik Hiperreaktivitesi)

Deri paterji reaksiyonu, spesifik olmayan, derinin aşırı duyarlılığına bağlı olarak gelişen lezyondur. Paterji testi Behçetli hastaların ön kol derilerine 20-Gauge'lik steril bir iğne ile intradermal olarak yapılır (6,21,55,68,69). Deriye steril bir iğne batırılmasını takiben 24 saatte belirginleşip, 48 saatte maksimum olan reaksiyonda, önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi çoğu kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline dönebilir. Genellikle 3-4 gün içinde kaybolur (6,21).

Paterji fenomeni histolojik olarak önce polimorf nüveli lökosit (PMNL)'ler, daha sonra mononükleer ve mast hücrelerinin görüldüğü bir infiltrasyondur (21,61). Bu testin histolojik olarak değerlendirilmesi klinik gözlemeden daha sensitif değildir (70). Paterji fenomeni, pyoderma gangrenozum ve Sweet hastalığı gibi hastalıklarda da nadiren pozitif olabilir (13,55). Ayrıca interferon α (IFN- α) ile tedavi edilen kronik myelositik lösemide de görülebilir. Bu da paterji fenomeninin nötrofil disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini gösterir (61). Paterji pozitifliği ile hastalığın klinik şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (6).

Paterji fenomeni sadece deriye sınırlı değildir. Göz cerrahisini izleyerek üveit atağının gelişmesi, artrosentez sonrası sinovit görülmesi, arter içine yapılan cerrahi işlemler veya travma sonrası anevrizma oluşumu paterji fenomeninin değişik görünümüdür (12,13,71,72).

Son yapılan çalışmalarda oral paterji testi, cilt paterji testine alternatif olarak sunulmaktadır. Oral mukozaya uygulanan prick test sonrası oluşan püstül veya aftın BH'nin oral aftını temsil etmesi ve bu testin değerlendirilmesinde ölçüme gerek duyulmamasından dolayı daha avantajlı olduğu iddia edilmektedir (70).

3.5.5. BEHÇET HASTALARINDA EKLEM TUTULUMU

Behçet hastalığının ilk tarifini 1937 yılında yapan Hulusi Behçet 1940 yılında hastalarında eklem tutulmasının oldukça sık görüldüğünü bildirmiştir. Artrit veya artralji hastaların yaklaşık yarısında görülür (6,12,13,61,72).

Eklem tutulumu 4 şekilde olmaktadır. Bunlar; artralji, periferik artrit, sakroileit ve ankilozan spondilittir. Ayrıca bu 4 tutulum değişik kombinasyonlar şeklinde bir arada bulunabilir. Eklem tutulumu nadir olmayarak ilk semptom olabilir (72). Hastalarda küçük eklemler etkilenmesine rağmen diz ve dirsek eklemleri daha

sıklıkla tutulmaktadır. Hastaların çoğunda artrit, tipik olarak oligoartikülerdir. Küçük eklemlerde deformite ve destrüksiyona neden olmaktadır. BH'nin bir seronegatif spondiloartrit olup olmadığı tartışmalıdır. Bu birlikteliği tesadüf olarak niteleyenler olduğu gibi, hastalığın bir belirtisi olduğunu ileri sürenler de vardır (1,2).

Eklem tutulması kaide olarak asimetrik olmakla birlikte simetrik tutulum da görülebilir. Tutulan eklem ödemli, sıcak, ağrılı ve kısıtlı olmakla birlikte eklem üzerindeki ciltte eritem yoktur. Ani başlayan ve şiddetli akut artrit ataklarına lökositoz, yüksek sedimentasyon ve C-reaktif protein, bazende ateş eşlik edebilir (6,12,61,72,73).

Sinovyal sıvı genelde inflamatuvar özelliktedir (6,13,72,73). Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı artmış (5 000-50 000) ve çoğunluğunu PMNL teşkil etmektedir. Sinovyal sıvı iltihaplı olmasına rağmen münin pıhtısı normaldir (6,12,13). Sinovyal biyopsi tanıya yardım etmez; sinovyumun üst tabakalarında iltihap, ülserasyon ve granülasyon dokusu görülürken derin tabakalarında tutulum yoktur (6,13). Kas iskelet sistemi bulgularından biri de steroid kullanımına bağlı olmaksızın gelişen aseptik kemik nekrozudur. Bu muhtemelen vaskülit ile ilişkilidir (12,13).

3.5.6. VENÖZ SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığında ven tutulumu, arter tutulumundan çok daha sıktır (45). Tüm hastaların %25'inde tromboflebit olur. Tromboflebit sıklıkla gezici ve yüzeysel karakterdedir ve alt ekstremitelerde sıktır. Bununla birlikte üst ekstremitelerde de görülebilir. Bacaklarda tromboflebit geçiren hastalarda uzun dönemde ödem, staz dermatiti ve ülserasyon gelişimi önemli bir sorun olabilir. Tanı ve tedavi amaçlı venlere yapılan girişimler, Behçet hastalarında tromboflebite neden olabilir (13,45,61). Büyük damar trombozları BH'de daha az görülür. Vena kava superior sendromu, suprahepatik venlerin trombozuna bağlı Budd-Chiari sendromu ve kafa içi basınç artışı ile sonuçlanan dural ven trombozu gelişebilir. Ciddi nörolojik ve göz tutuluşlarında olduğu gibi büyük damar trombozları da, özellikle erkek hastalarda daha sıktır ve prognozu kötüdür (13,45,61).

3.5.7. ARTERİYEL SİSTEM TUTULUMU

Hastalık koroner arterden aortaya kadar çap farkı gözetmeksizin tüm arterleri tutabilmektedir. Arter tutulumu venöz tutulumu göre daha seyrek olmakla birlikte sonuçları daha ciddidir. En sık aorta daha sonra sırasıyla pulmoner arterler, femoral,

popliteal, supklaviya ve karotis arterleri tutulur (6,71). Tüm ciddi komplikasyonlarda olduğu gibi arter tutulumu erkeklerde daha sıktır. Arter tutulumu anevrizma oluşumu veya arter tıkanması şeklindedir. Anevrizma oluşumu daha sık görülür ve gerek rüptür tehlikesi gerekse de cerrahi girişim sonrası nüksün sık olması nedeniyle daha tehlikelidir (61,71).

3.5.8. SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

Behçet hastalarında, nörolojik tutulum prevalansı düşük olmasına rağmen nörolojik tutulumun morbidite ve mortalitesi yüksektir (6,74). Serdaroğlu ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada Behçet hastalarının %5'inde nörolojik tutulum saptamışlardır (74). Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu hemen daima santral sinir sistemine sınırlıdır. Periferik sinirler nadiren tutulur (74). En ciddi santral sinir sistemi bulguları erkeklerde görülür (13,61,71). Tutulumun en sık olduğu yer beyin sapıdır. Hemisferik meningial ve spinalkord lezyonları da olabilir (74).

Santral sinir sistemi lezyonlarının histopatolojik görünümü nonspesifiktir. İnflamatuvar ve dejeneratif değişiklikler vardır. Alışılmış vasküler değişiklikler perivasküler infiltrasyon bazen de bu infiltrasyonla beraber perivasküler lameller fibrozis şeklinde olup, mikroapseler de gözlenebilir (74).

3.5.9. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU (GİS)

Behçet hastalığında GİS tutulumu dudaklardan anüse kadar tüm bölgelerde görülür. En sık tutulan bölgeler ise sırayla terminal ileum, çekum ve çıkan kolondur (75).

Behçet hastalığında GİS tutulumuna işaret eden belirti ve bulgular, tekrarlayan boğaz ağrısı, ağız kokusu, kulağa yansıyan ağrı, odinofaji, orofarinkste ağrı, iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi, regürjitasyon, sternum arkasında ağrı, karın ağrısı, mukuslu ve kanlı diare, kabızlık, tenezm, ağrılı defekasyon, anüste ağrı ve rektal kanama şeklinde olabilmektedir (75).

Temel patoloji mukozal ülserasyondur. Kolik şeklinde karın ağrıları ve melana ile kendini gösterebilir. Özefagusta ülserasyon ve striktürlere bağlı olarak disfaji gelişebilir. GIS tutulumu Japon'larda 1/3 iken, Akdeniz ülkelerinde nadirdir. Erkek hastaların %20'sinde hafif splenomegali görülebilir. Budd-Chiari sendromu dışında BH'de karaciğer tutulumu pek görülmez (13,61,71,75). Behçet hastalığı

bulunan 493 hastada yapılan bir çalışmada hepatik ven trombozu ile karakterize 14 vakada Budd-Chiari sendromu bulunmuştur (1).

3.5.10. PULMONER TUTULUM

Pulmoner tutulum BH'de çok nadirdir. Trakeobronşial ülserasyonlar, plörezi, embolizm, pulmoner arter anevrizması, parankimal değişiklikler, pnömoni ve fibrozis görülebilecek tutulum şekilleridir (1).

Behçet Hastalığı pulmoner arter anevrizmasına neden olan tek vaskülitir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Behçet Merkezi'nde geriye dönük bir araştırmada 2179 hastadan 24'ünde (%1.1) pulmoner arter anevrizması bulunmuştur. Hemen sadece erkeklerde görülür (71).

Hemoptizi, ilk ve tanıya götüren başlıca belirtidir. Çoğu hastada hemoptiziye ateş, terleme, halsizlik gibi sistemik belirtiler eşlik eder. Hemoptizi, genişleyen damarın komşu bronşu erode etmesi sonucunda oluşur. Pulmoner arter anevrizmaları ile tromboflebit arasında sıkı bir ilişki vardır. Pulmoner arter anevrizmalı hastalarda tromboflebit sıklığı %88 olarak bildirilmiştir. Tanı anjiyografi ile konur. Ponksiyon yerinde anevrizma gelişmesi riski nedeni ile venöz yoldan yapılması tercih edilir. Tıkanmış damarlarda anjiyografi ile beraber manyetik rezonans görüntüleme de önerilmektedir (71).

3.5.11. GENİTOÜRİNER SİSTEM TUTULUMU

Behçet Hastalığında üretrit, epididimit, orşit ve sistit görülebilir (75). Epididimit ağrılı veya ağrısız spontan şişlikle ortaya çıkar ve 1-2 hafta içinde düzelir. Orşit ağrılıdır, her iki testisi tutabilir ve çoğunlukla ateş tabloya eşlik eder. Mesanedeki ülserasyonlara bağlı olarak hematurisi ve idrar retansiyonu gelişebilir (75).

3.5.12. AMİLOİDOZ

Kronik inflamatuvar birçok hastalığın komplikasyonu olarak gelişen sekonder amiloidoz BH'de de görülür. En çok böbrek amiloidozu dikkati çekmekle birlikte dalak, barsak, meme, kalp, böbrek üstü bezleri, tiroid ve damar duvarlarında da amiloid depolandığı bildirilmiştir (75).

3.6. HİSTOPATOLOJİ

Behçet hastalığının histopatolojik bulguları vaskülit ve trombozla karakterizedir (1). Hastalık histopatolojik olarak vasküler, ekstrasvasküler (vasküler patoloji olsun veya olmasın) ve akneiform olmak üzere üç ana gruba ayrılır (76).

Kutanöz vaskülopatinin patolojik spektrumu; mononükleer hücre vaskülit ile değişken mural ve lüminal fibrin depozitleri, trombojenik vaskülopati ile birlikte her çaptan ven ve kapillerleri tutan nötrofilik vasküler reaksiyondur. Mononükleer hücre reaksiyonu, belirgin olarak granülamatöz olabilir ya da lenfositin ön planda olduğu lenfositik vaskülit şeklinde olabilir (76).

Aktif dönemdeki granülamatöz lezyon Takayasu arteritine benzerdir. Vasküler değişiklikler olsun veya olmasın dermiste ve/veya pannikulusta diffüz ekstra vasküler mononükleer hücre ve nötrofilik infiltrasyon oluşabilir (76).

Akneiform lezyonlar, vaskülitik lezyonlar olsun veya olmasın süpüratif veya mikssüpüratif ve granülamatöz follikülit ile karakterizedir. Akral purpurik papülonodüler lezyonlar lenfositik dermatit ile birlikte, lenfosit ekzositozu, diskeratoz ve perivasküler lenfositik infiltrasyon gösterir (76).

Oral aftöz ülserler epitelyumda santral nötrofilik infiltrasyon ile nekroz, dermiste periferik bir sınır gösteren yoğun lenfositik infiltrasyon, lenfositik ekzositoz ile birlikte dejeneratif değişiklikler gösterir. Yapılan çalışmalarda genital ülserlerin de benzer histolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (76).

Büyük damar arteriopatileri, hiperkoagulabl zeminde oluşan venöz tromboza bağlı mononükleer hücre vaskülit ve sonucunda vasavasorumda iskemi ile sonuçlanır (76).

Behçet hastalığının tüm klinik formlarında mural veya intraluminal fibrin depozitleri olsun veya olmasın lenfositik vasküler reaksiyon iskemi ile sonuçlanan histopatolojik bulgudur (76).

Merkezi sinir sisteminde gösterilmiş en erken lezyonlar, lenfosit ve histiositlerin oluşturduğu perivasküler infiltrasyon ve ardından da perivasküler fibrozis ve sinir lifi dejenerasyonudur. Gerçek fibrinoid nekroz ve mikrotrombüslerde oluşabilir (13).

Bu bulgulara göre BH'de karışık (mikst) bir hücre infiltrasyonunun olduğu, farklı lezyonlarda farklı hücrelerin rol oynayabileceği ve ayrıca lezyonların süresinin (yaşının) belki de hücre tipi ile ilişkili olabileceği söylenebilir (34).

3.7. TANI VE AYIRICI TANI

Behçet hastalığının tanısında patognomik veya sensitif test ve histolojik bulgu bulunmamaktadır (21). BH'nin tanısı, klinik olarak gözlenen bulgular doğrultusunda kriterlerle konulabilmektedir (1). Bu doğrultuda yıllar içerisinde Hewitt ve ark., Mason ve Barnes, Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi, O'Duffy ve Goldstein, Uluslararası Çalışma Grubu Behçet hastalığı tanı kriterleri bildirmişlerdir (1,21). Son zamanlarda uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri çok kullanılmaktadır. Bu kriterler 914 hastanın klinik bulgularının bilgisayar analizi ile değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkmıştır (6). Uluslararası Çalışma Grubunun tanı kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için, tekrarlayıcı oral aftöz ülserasyonlara ek olarak diğer dört bulgudan en az ikisi olmalıdır (1,6,13,77).

O'Duffy ve Goldstein tanı kriterlerine göre tekrarlayan oral veya genital aftlar mutlaka olmalıdır. Ayrıca 2 sistemik bulgunun da eşlik etmesi gerekmektedir. Oral veya genital aftlara, eşlik eden sadece 1 sistemik bulgu mevcut ise inkomplet Behçet formu olarak adlandırılır. Bu durumda inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, Reiter sendromu ve herpetik enfeksiyonlarda da aftlar ve romatolojik bulgular mevcut olduğu için mutlaka bu hastalıklar ekarte edilmelidir (1,21).

Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi'ne göre ise major semptomlardan 4 tanesinin (oral aft, genital ülser, üveit, deri lezyonları) bulunması gerekmektedir. (21). Behçet hastalığı tanısının konulmasında kullanılan tanı kriterleri Tablo-1'de verilmiştir (1, 6, 21).

Tablo 1. Behçet Hastalığında O’Duffy ve Goldstein, Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi ve Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

<i>O’Duffy ve Goldstein 1976</i>	<i>Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi 1989</i>	<i>Uluslararası Çalışma Grubu 1990</i>
<p>Kriter 1-Aftöz stomatit 2-Genital ülserler 3-Üveit 4-Kutanöz “püstüler” vaskülit 5-Sinovit 6-Meningoensefalit</p> <p>Tanı En az 3 kriterin varlığı (birinin tekrarlayan aftöz ülser olması)</p> <p>İnkomple Form 2 kriterin varlığı (birinin tekrarlayan aftöz ülser /genital ülser olması)</p> <p>Dışlanan durumlar İnflamatuvar barsak hastalığı, Sistemik lupus eritematosus, Reiter’s hastalığı, Herpetik enfeksiyonlar</p>	<p>Major Kriterler 1-Tekrarlayan oral aft 2-Deri lezyonları (eritema nodosum- benzeri lezyonlar, subkutan tromboflebit, folikülit, akne benzeri lezyonlar, deri hipersensitivitesi) 3-Göz lezyonları (tekrarlayan iridosiklit veya hipopiyonlu üveit, koryoretinit, retinoüveit) 4-Genital ülserler</p> <p>Minor kriterler 1-Ankiloz ve deformite olmaksızın artrit 2-Gastrointestinal lezyonlar (özellikle ilioçekal bölgede ülserler) 3-Epididimit 4-Vasküler lezyonlar (obliteratif tromboflebit, tıkaçıcı arter hastalığı, anevrizma) 5-SSS semptomları (beyin ve meningoensefalomyelitik sendrom, konfüzyonal tip, nöropsikiatrik semptomlar)</p> <p>Tanı 1-Kesin Tanı 4 major bulgunun bulunması veya hastalığın seyrinde oluşması 2-İnkomple Form a-3 major kriter b-2 major + 2minör c-Oküler tutulum + bir başka major kriter veya 2 minor kriter 3-Şüpheli Tanı a-2 major kriter b-1 major kriter + 2 minor kriter 4-Muhtemel Tanı 1 major kriter</p>	<p>Tekrarlayan Oral Ülserler Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından 12 ayda en az 3 kez tekrarladığı belirtilen minör, major veya herpetiform ülserler</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Aşağıdaki durumlardan 2’sinin varlığı 1-Tekrarlayan genital ülser: Hasta veya doktorun tanımladığı aftöz ülser veya sikatris 2-Göz lezyonları: Anterior/posterior üveit, göz doktorunun tespit ettiği retinal vaskülit, vitreusda hücre varlığı 3-Deri lezyonları: Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen eritema nodosum benzeri lezyonlar, psodofolikülit, doktor tarafından postadelosan dönemde kortikosteroid almamış hastalarda gözlenen papulopüstüler veya akneiform nodüller 4-Pozitif paterji testi: Önkola steril bir iğne ile uygulandıktan 24-48 saat sonra doktor tarafından okunan (prick alanında eritemden püstüler forma kadar gelişen aseptik nonspesifik aşırı duyarlılık)</p>

Behçet hastalığındaki oral aftlar, oral mukozada yerleşen pek çok hastalık ile karışır. Başta ilaçların yaptığı allerjik ve toksik reaksiyonlar sonucu oral mukozada aftlara çok benzeyen lezyonlar oluşur. Bazı ilaçların ağızda uzun süre tutulmasıyla gelişen ülserler, ağız antiseptiklerinin kullanılması sonucu gelişen oral ülserler ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca HSV'nin yaptığı herpetik aftöz stomatitler, sifiliz, gonore gibi venereal hastalıkların seyrinde gelişen oral mukoza ülserleri, derin mantarların oluşturduğu oral mukoza ülserleri, tüberküloz ülserleri, lösemi gibi kan hastalıklarında görülen oral ülserler ve vezikülo büllöz hastalıkların seyrinde görülen oral mukoza lezyonları (pemfigus grubu hastalıklar) ile karışabilir (62).

Behçet hastalığındaki genital lezyonlar özellikle bakteri ve virusların genital bölgede yaptığı hastalıklar ile karışır. Bunların başında sifiliz, ulkus molle, tüberküloz ve HSV'nin yaptığı genital ülserasyonlar gelir (62).

Behçet hastalığında HLA-B51'in pozitif oluşu, ailesel yatkınlık ve yaygın bir vaskülit olması spondiloartropatilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Ayrıca BH'nin klinik bulguları bu hastalıklardan farklıdır. Tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık ise oral ülserler, oküler inflamasyon ve genital lezyonlarla seyreden Reiter sendromudur, fakat Reiter sendromunda gözlenen oral ve genital lezyonlar BH'de görülenlerden daha az ağırlıdır. BH' de genital ülserasyonlar genellikle skrotaldır, konjonktivit ve üretrit Reiter sendromunda BH'ye göre daha fazladır, palmoplantar ve gövdede gözlenen psoriaziform değişiklikler ve tırnak değişiklikleri BH'de görülmez. Göz tutulumunun seyri ve doğası da tamamen farklıdır (6,12,21,61).

Stevens-Johnson sendromunda BH'yi taklit eden mukokutanöz lezyonlar olabilir fakat oküler tutulum, kronik tekrarlayıcı üveit olmaksızın konjunktival veya kornealdır. Tromboflebit veya arteriyal anevrizma oluşumu gözlenmez (13).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan bazı hastalıklarda oral ülserler, deri lezyonları ve episklerit olabilir ve BH'den ayrımında güçlük yaşanabilir (61) İnflamatuvar barsak hastalarında transvers ve inen kolon tutulumu sık görülmesine rağmen, BH'de terminal ileum ve çekum tutulumu daha sık görülür (61).

Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar ise multiple skleroz, Vogt-Koyanagi Harada sendromu, Hughes Stevein sendromu ve Crohn hastalığıdır (13,61,71).

3.8. TEDAVİ

Behçet hastalığının tedavisi semptomatik ve ampiriktir (21). Önerilen tedavi yaklaşımı şöyledir:

- 1- Mukokutanöz lezyonlarla ilişkili semptomların tedavisi ve kontrolü
- 2- Fonksiyon bozuklukları, konfor bozuklukları ve ağrının tedavisi
- 3- Aktif inflamasyonun kontrolü ve baskılanması
- 4- Rekürrenslerin sıklığı ve ciddiyetinin azaltılması
- 5- Son organ hasarının önlenmesi (21).

Bu amaçla kullanılan ilaçlar; topikal ve sistemik kortikosteroidler, dapson, kolşisin, antimetabolitlerden azatiopurin ve metotreksat, immunomodülatör olarak siklosporin, alkileyici ajan olarak da klorambusil, siklofosfamid kullanılmaktadır. Son tedavi seçenekleri olarak ise talidomid, FK-506 (takrolimus), IFN- α kullanılmaktadır (21).

3.8.1. TOPIKAL VE SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Behçet hastalığında, topikal ve sistemik kortikosteroidler antiinflamatuvar olarak sıklıkla kullanılmasına rağmen yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanımları sınırlıdır. Bu nedenle diğer immunosupresif ajanlarla beraber kullanıma ihtiyaç göstermektedir (21).

Kortikosteroidler lenfosit migrasyonunu ve kemotaksisini, sirkulasyondaki monositleri, makrofaj aktivitesini, kompleman ve interlökinleri azaltmaktadır (21). Oral aft ve genital ülser için genellikle topikal tedavi yeterlidir. Paliyatif tedavi için topikal kortikosteroidler ülserlere günde 3-4 kez uygulanabilir. Oral aftlarda iyi bir ağız hijyeni şarttır. Bu amaçla klorheksidin içeren gargaralar kullanılabilir. Tetrasiklin hem antibakteriyel, hem de antiinflamatuvar etkilerinden dolayı aftöz ülserlerde kullanılabilir. Difenhidramin hidroklorid, topikal anestezik etkisinden dolayı tedaviye eklenebilir. %2 lik lidokain jeli semptomatik tedavide kullanılabilir. Şiddetli ülserlerde triamsinolon 5 mg/ml intralezyonel kullanılabilir (1,6,21,41,61). Ciddi mukokutanöz hastalıkta ve artritte sistemik kortikosteroidler azotiopurinle kombine olarak tedavide kullanılabilir (21).

Nöropsikiyatrik BH'de sistemik yüksek doz oral (prednisolon 20-100 mg/gün) veya puls intravenöz kortikosteroidler (ardışık 3 gün boyunca metilprednisolon 1 gr/gün) kullanılabilir (21). Kortikosteroidler artmış intrakranial basınca bağlı baş ağrısında, gastrointestinal hastalıklarda (akut batın, kanamalarda) pulmoner arter anevrizmasında, aseptik akut menenjitte, renal hastalıklarda ve meningoensefalit oldukça etkilidir (21).

3.8.2. AZATIOPURİN

Azatiopurin, merkaptopurin derivativesidir ve purin halkasının sentezini inhibe eder. Azatiopurin (oral olarak 2.5 mg/kg/gün veya 50-150 mg/ gün günde bir kez ya da bölünmüş dozlarda) tek başına veya diğer immunsupresif ilaçlarla kombine verildiğinde hastalığın sıklığını, oküler hastalığın ciddiyetini azalttığı, artrit ve orogenital ülsere etkili olduğu bulunmuştur (12,21).

Hamuryudan ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, azatiopurinin göz tutulumuna olduğu kadar nörolojik tutulum, anevrizmalar ve venöz trombozlarda da etkili olduğu gösterilmiştir (78).

Azatiopurin ve kortikosteroid kombinasyonunun pulmoner arter anevrizmasına karşı etkili olduğu, klinik ve radyolojik olarak regresyon geliştiği gösterilmiştir (79). Azatiopurin, mukokutanöz hastalıkta monoterapi olarak nadiren endikedir. Papülopüstüler hastalığa etkinliği yoktur (80).

3.8.3. METOTREKSAT

Metotreksat folat analogudur. Genel olarak BH'nın bulgularına etkili ve güvenlidir. Nörobeçette, ciddi mukokutanöz tutulumda ve anterior üveitte etkilidir. 7.5- 25 mg tek doz olacak şekilde haftada bir kez uygulanır (21).

3.8.4. SİKLOSPORİN-A

Siklosporin T lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. Temel olarak oküler hastalıklarda etkilidir. 2-16 mg/kg/gün ikiye bölünmüş olarak verilir (21).

Siklosporin, BH'de göz tutulumunda etkisi hızlı başlayan, oldukça etkili bir ilaçtır. Siklosporin tedavisinin maliyetinin yüksek oluşu, tedavinin kesilmesinden sonra nükslerin sık oluşu ve potansiyel nefrotoksik oluşu tek başına uzun süreli

kullanımını kısıtlamaktadır (12). Bu nedenle siklosporin tek başına değil de Azatropurin ve kortikosteroidle kombine tedavisi önerilmektedir (1).

3.8.5. DAPSON

Dapson antioksidan özellikleri ile birlikte nötrofil kemotaksisinde de değişiklikler yapan ve antienflamatuvar özellikleri olan antienfektif bir ilaçtır. Orogenital ülserler ve deri bulgularında 100 mg/gün uygulama ile tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (1,21,41).

3.8.6. KOLŞİSİN

Kolşisin mikrotübül fonksiyonunu inhibe ederek nötrofil kemotaksisini inhibe eden antienflamatuvar bir ajandır. Oküler ve major organ tutulumu olmayan BH'nin eklem ve aktif mukokutanöz lezyonlarında etkili olduğu bulunmuştur. 1-2 mg/gün dozunda iyi tolere edilmekte ve yan etkileri daha az olmaktadır (21).

Göker ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada kolşisinin 1-2 mg/gün dozda kullanımını oral ve genital ülserleri sadece bayanlarda önlemesine rağmen, erkeklerde etkili olmadığı, eritema nodozumu ise hem erkeklerde hem de bayanlarda önlediği gösterilmiştir (81). Aynı çalışmada kolşisinin 1-1.5 mg/gün dozda kullanılmasına ek olarak 3 haftada 1 kez 1.2 milyon ünite benzatin penisilin-G uygulanması hem oral ve genital aftlara hem de eritema nodozuma etkili olduğu gözlenilmiştir (81).

3.8.7. TALİDOMİD

Talidomid uygulanması ağır seyreden oral ve genital ülserlerde etkili bulunmuştur (1,82). Talidomidin günde 100 mg ile 300 mg kullanımı benzer sonuçlar vermiştir (1). Düşük doz talidomid (50 mg/gün) psödofolikülit ve orogenital ülserlerde etkili olduğu bulunmuştur. Fakat teratojenite ve periferik nöropati açısından dikkatli olunmalıdır (21).

3.8.8. FK-506 (TAKROLİMUS)

FK-506 kalsinörin inhibitörü olan makrolid potent bir immünsupresif ajandır. BH'nin göz tutulumunda tacrolimus (FK506) tedavisinin etkili olduğu rapor edilmiştir (61).

3.8.9. İNTERFERON- α

IFN 2 α 'nın haftada 3-12 milyon ünite subkutan uygulanması aft, püstüler lezyonlar, vaskülit ve artritde belirgin azalma yaptığı gözlenilmiştir. Fakat oküler ve serebral tutulumda önerilmemektedir (1).

3.8.10. DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Orogenital ülserlerde sükralfat kullanılabilir (21). Alpsy ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada topikal uygulanan sükralfatın, oral ve genital ülserlerde lezyonların çıkış sıklığını, ağrıyı ve iyileşme süresini kısalttığını bildirmişlerdir (83).

Bilen ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada famotidin (40 mg/gün dozunda)'in oral aftlarda iyileşme süresini kısalttığını göstermişlerdir (84). Ayrıca bir çalışmada antiviral ajanlardan famsiklovirin orogenital ülserlerin sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (85).

Göz tutulumunda özellikle sadece ön segment tutulumu mevcutsa topikal midriyatikler ve topikal kortikosteroidlerin kombine kullanımı önerilmektedir. Arka segment tutulumunda ise topikal tedavilerden ziyade sistemik immün süpresifler önerilmektedir (86).

GİS tutulumunda 2-6 gr/gün dozunda sülfasalazin kullanılabilir (12,82). Kontrolsüz çalışmalarda salazoprinin GİS tutulumuna iyi geldiği bildirilmiştir (82). Özellikle ileo-çekal bölgedeki ülserler perfore olmaya yatkındırlar. Böyle olgularda cerrahi girişim kaçınılmaz olur (82).

Tromboflebit tedavisinde ortak bir görüş birliği yoktur. Geleneksel tromboflebitten farklı olarak BH'deki tromboflebitte geniş damar segmentleri hastalıklı olup, oluşan trombus buraya yapışır. Olguların büyük bir kısmında kendiliğinden kollateral dolaşım olur. Akut olgularda heparinle antikoagulasyon yapılması önerilir. Ancak pulmoner arter anevrizmalı hastalarda fetal hemopitizi riskinden dolayı kaçınılmalıdır. Kronik olgularda ise antiagreganlar önerilir. Büyük damar tutulumu olduğunda ise tedaviye azatiopurin ve siklofosamid eklenmelidir. İmmün süpresif olan bu ilaçları kullanmaktaki amaç damar duvarındaki yaygın iltihaba engel olmaktır (82).

3.9. KEMOKİNLER

3.9.1. TANIMLAMA

Kemokinler, ilk olarak çeşitli lökosit gruplarında kemotaktik etkileri ile karakterize edilen, 6-14 kDa ağırlığında küçük proteinlerdir. **Kemo**atraktan sitokinler kelimelerinden türetilmiştir. Kırktan fazla kemokin bildirilmiş olup, inflamatuvar cevap sırasında birçok hücre tarafından üretilmektedir. Kemokinler genellikle birden fazla hücre tipine etkili olurlar. İnvitro etkileri kemotaksis, intraselüler depolardan enzim salınımı, oksijen radikal oluşumu, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ile oluşan şekil değişikliği, lipid mediatörlerin oluşumu, endotel veya ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanmanın sağlanması, adezyon molekülleriyle koordineli etkileşimi ile lökositlerin intraselüler alandan ekstraselüler bölgeye geçiş trafiğinin düzenlenmesi, anjiogenez ve sinir hücrelerinin kontrolü olabilir (87).

3.9.2. KEMOKİN AİLESİ

Yakın zamana kadar dört sistein aminoasidinin pozisyonuna göre iki ana grup kemokin tanımlanmıştır. Kemokinler N-terminallerindeki sistein aminoasidinin sayı ve lokalizasyonuna göre gruplandırılırlar. Kemokinler yapısal olarak ilişkili olmasına rağmen α (CXC) ve β (CC) ailesi olarak ayrılabilirler (88). Proteinin N-terminusuna yakın olan sistein rezidülerinin arasına bir aminoasidin varlığı (X) veya yokluğuna göre CXC veya CC başlığı altında iki ana grup altında toplanmışlardır (88). Buna ek olarak yeni bir kemokin olan lenfotaktin ayrı bir kemokin alt ailesinin prototipidir, α ve β kemokinlerine anlamlı homoloji göstermektedir ve sadece iki sistein rezidüsüne sahiptir (89).

Yapısal farklılıklar, kemokinlerin belirli lökosit alt gruplarına etki kabiliyetleri açısından önem kazanmaktadır. Bu yüzden, prototipini IL8'in oluşturduğu CC kemokinleri, nötrofiller üzerine etki etmekte; prototipini monosit kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) oluşturduğu CXC kemokinler, lenfositler, monositler, mast hücreleri ve eozinofiller üzerine etki etmektedir. Lenfotaktinin sadece lenfositler üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (90).

Kemokinler çok çeşitli hücre ve dokudan salınırlar, örnek olarak IL-8 ve MCP-1, lökositler, trombositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epitel hücrelerinden salgılanabilir. Kemokin sekresyonu tipik olarak IL-1, IL-2, TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler, bakteri ürünleri, lipopolisakkaritler tarafından

indüklenebilmektedir (89). Kemokin üretimi, transforming büyüme faktörü beta (TGF- β), IL-4, IL-10 gibi sitokinlerle inhibe olur. Etkileri kemokin ve hücre tipleriyle değişiklik göstermektedir. Kemokin aktivasyonunun nötralizasyonu kronik iltihabi cevapta kemokinlerle kompleks oluşturarak, kemokinlere karşı yüksek afinite de antikor üretimi ile olmaktadır (89).

Kemokinler değişik konsantrasyonlarda zıt etkiler oluşturmaktadır. Örnek olarak IL-8, 0.1-10 nmol/L konsantrasyonlarda nötrofil adezyonu ve transendotelyal migrasyon meydana getirebilmekte, bununla beraber bu fonksiyonlar yüksek konsantrasyonlarda inhibe edilmektedir. Bundan dolayı intravenöz IL-8 enjeksiyonu ile oluşan yüksek IL-8'in konsantrasyonlarının inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (91).

Kemokinler, G-proteinine bağlanarak, özgül hücre yüzeyi reseptörleri aracılığı ile etkilerini göstermektedirler. Bu reseptörler yedi transmembran geçişli ve özelleşmiş rodopsin süperfamilyasının bir üyesidir (92).

Kemokinlerin en önemli biyolojik fonksiyonu, lökosit migrasyonunu sürdürme yetenekleridir. Kemokinler lökosit migrasyonunu ilk olarak, lökositlerin üzerinde eksprese olan, endotelyal hücrelere ve ekstraselüler matris proteinlerine adezyonu sağlayan moleküller olan integrinleri aktive ederek, ikincil olarak da endotel yüzeyine tutunan lökositlerin endotelden ve ekstraselüler matris migrasyonlarını artırarak etkilerler (88,93). Dolaşan lökositlerin vasküler endotele adezyonu dinamik bir süreç olup endotel ve lökosit üzerindeki aktivasyon bağımlı moleküllerin ardışık etkileşimlerini içerir (88,93). Selektinler tarafından sağlanan primer adezyon molekülleri lökositleri geçici ve aktivasyondan bağımsız olarak damar ile temasa geçirmekte ve integrin aracılığıyla olan adezyonun ikinci safhası için endoteldeki faktörleri uyararak için olanak sağlamaktadır. Bu ikinci fazda lökositler, endotel hücreleri arasından, bazal membrandan dokunun ekstraselüler matrisine geçmeden damar duvarına sıkıca yapışmaktadır (94).

Kemokinler, yüksek afinite de ligand bağlanmasına olanak veren, integrin moleküllerindeki biçimsel değişikliği uyararak, adezyonu tetikler. IL-8 lökosit adezyonunu artırdığı kanıtlanmış olan ilk kemokindir. IL-8, nötrofiller üzerindeki integrin molekülü olan lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1) ile bunun endotel hücrelerindeki karşıt reseptörü olan ICAM-1'in bağlanmasını indüklemektedir (89). Makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α), MCP-1, normal T hücrelerinin ekspresyonu ve sekresyonunda aktivasyon düzenleyicisi [regulated on activation

normal T-cell expressed and secreted (RANTES)] ve interferon indükleyici protein-10 (IP-10) gibi çeşitli diğer kemokinlerin de benzer etkileri olduğu bildirilmiştir (95).

Kemokinlerin, endotelde ve subendotelyal dokuda proteoglikanlara bağlanma özelliğinden dolayı, cevap veren hücrelerin iltihap odağına doğru ilerlemeleri için hareketsiz bir substrat sağladığı düşünülmektedir (88). Kemokinler lökositleri belirli bir bölgeye yönlendiren sinyal orkestrasyonunun bir parçasıdır. Kemokinler tarafından lökositlerin toplanmasının regülasyonu iltihabi cevabın hızlıca oluşturulması ve tehdit ortadan kalktığı zaman da baskılanıp, doku hasarının önlenmesine olanak vermektedir (96).

Lökositlerin iltihap bölgesine toplanmasının yanında, kemokinler aynı zamanda lökosit aktivasyonunun önemli düzenleyicileridir. Örnek olarak IL-8 nötrofillerin bakterileri öldürme kapasitelerini, fagositozu ve superoksit üretimini granül salınımını ilerleterek artırmaktadır (89). Böylelikle IL-8, nötrofillerin endotele adezyonlarını tetiklemekte, dokuya migrasyonunu yönlendirmekte ve sonrasında efektör mekanizmaları insitu olarak aktive etmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bütün lökosit alt gruplarının uygun kemokinler ile aktive edilebileceği ileri sürülmüştür. Örnek olarak monositler, MCP-1 ve MIP-1 α ile, eozinofiller, eotaksin, MIP-1 α ve RANTES ile aktive edilebilmektedir. Özellikle geniş yelpazede lökosit hedeflerini aktive edebilen MIP-1 α 'nın hematopoietik kök hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (97).

RANTES ve MIP-1 α , antijen sunan hücrelerdeki B7 salınımını ve aynı zamanda aktive T hücrelerinden IL-2 üretimini artırarak, T hücre çoğalmasını ve aktivasyonunu artırmaktadır (97,98). Ek olarak bu kemokinler, CD8 T hücreleri ve katil hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini stimule etmektedirler (99).

Kemokinlerin, romatoid artrit, psoriasis, glomerülonefrit gibi otoimmün hastalıklarda alerjide, kronik iltihabın oluşturulmasında kritik önemi olduğu bildirilmiştir (96). Kemokinler, enfeksiyona karşı konakçı savunmasının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda, istila eden patojeni karşılamak ve temizlemek için hızlı bir iltihabi cevap gerekmektedir ve bu bağlamda birkaç hayvan modelinde ve klinik çalışmada kemokin salınımının hızlı indüksiyonu gösterilmiştir (87).

3.9.3. MIP-1 α

Bir CC kemokini olan MIP-1 α , lipopolisakkarit ile aktive edilmiş makrofajlar, B ve T lenfositler, polimorfonükleer lökositler ve fibroblastlar tarafından üretilen 8 kD ağırlığında bir proteindir. Polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve T hücreleri için kemotaktik olup enflamasyonun olduğu bölgeye, lökositlerin toplanmasında rol oynar. MIP-1 α 'nın tavşanlarda endojen pirojen olduğu gösterilmiştir. RANTES ve MIP-1 α 'nın, T hücrelerinde kemokin reseptör aracılı transkripsiyon sinyalizasyonunu aktive edebileceği gösterilmiştir (100). MIP-1 α 'nın diğer hedefleri dentritik hücreler, NK hücreleri, eozinofiller ve daha zayıf olarak bazofillerdir (101).

3.9.4. EPİTELYAL NÖTROFİL AKTİVATÖR PROTEİN-78 (ENA-78, CXCL5)

ENA-78, β kemokin ailesine ait olup temel olarak epitel hücrelerinden salınır. Nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonundan sorumludur (102,103). ENA-78, IL-8 ve MCP-1'in aktif ülseratif kolit ve Crohn hastalığında intestinal mukoza epitelyumundan yüksek oranda salındığını gösteren çalışmalar mevcuttur (104). Ayrıca ENA-78 graft rejeksiyonuna katılmaktadır (102).

3.9.5. NÖTROFİL AKTİVATÖR PEPTİD-2 (NAP-2)

NAP-2, IL-8 benzer şekilde C-X-C subfamilyasına ait 70 aminoasitten oluşan bir α kemokindir (104). Her iki kemokinde yapı olarak birbiriyle ilişkili olup kemotaksis, granüllerin boşalması ve solunumsal patlama oluşmasında polimorfonükleer lökositler üzerinde benzer etkiye sahiptirler (105).

Diğer C-X-C kemokinlerden farklı olarak NAP-2, konnektif doku aktivatör protein III (CTAP III)'in N-terminusundan 15 aminoasidin ayrılmasıyla oluşur (105). NAP-2 temelde potansiyel bir proaterojeniktir ve trombositlerden salınır (106).

CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerini etkileyerek nötrofil kemotaksisi, monosit ve nötrofil degranülasyonuna neden olmaktadır. Birkaç çalışmada NAP-2'in aterogeneizde patolojik rolü olduğu ve bazı çalışmalarda ise insanlarda koroner arter hastalığına neden olabileceği ileri sürülmüştür (107).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların seçilmesi ve özellikleri:

Çalışma, Aralık 2006- Aralık 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Romatoloji kliniklerince takip edilen Behçet hastaları ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet özellikleri benzer sağlıklı bireylerde yapıldı.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerine (12) göre tanı konulan 27'si erkek, 37'si kadın toplam 64 olgu, hasta grubunu oluşturdu. Hastalarla birebir görüşme yapılarak; yaş, cinsiyet ve hastalık süreleri, kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Ayrıca hastalıkları ile ilgili semptom ve/veya bulgular (oral aft, genital ülser, göz tutulumu, artralji, artrit, akneiform deri döküntüleri, eritema nodosum, tromboflebit, gastrointestinal tutulum, nörolojik tutulum ve paterji testi sonucu) sorgulanarak kaydedildi. Anamnezlerinde son bir aydır steroid veya herhangi bir immunosupresif ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Atmışdört hastadan 46'sı aktif, 18'i ise inaktifdi. Aktivite kriterleri için ise yine Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (12) kullanıldı.

Kontrol grubu, benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir hastalığı bulunmayan ve hastanemize genel sağlık kontrolü nedeniyle başvuran, yapılan muayeneleri ve rutin tetkikleri normal olarak değerlendirilen (kronik bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan), 10'u erkek, 14'ü kadın toplam 24 olgudan oluşturuldu.

Çalışma ile ilgili olarak yerel etik komiteden gerekli izin alındı. Tüm olgulara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden onam formu alındı.

Serum Örneklerinin Hazırlanması:

Tüm hasta ve kontrol grubundan sabah saat 10.00'da oturur pozisyonda deri lokal olarak antiseptik solüsyonla silindikten sonra önkoldan 5cc kan alındı. Alınan kanlar biyokimya tüplerine konulduktan sonra Hettick Universal 32 (Almanya) marka santrifüj cihazında 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

Kemokinlerin Çalışılması:

Çalışmada MIP-1 α tayini için Biosource International Inc., California, USA firmasının Human MIP-1 α ELISA kiti kullanıldı. NAP-2 tayini için RayBiotech Inc.,

Georgia, USA firmasının RayBio Human NAP-2 ELISA kiti kullanıldı. ENA-78 tayini için R&D Systems Inc., Mineapolis, USA firmasının Human ENA-78 Quantikine® ELISA kiti kullanıldı. Analizler, immunoloji laboratuvarında Triturus Grifols (İspanya) tam otomatize ELISA cihazında, üretici firmaların önerdiği çalışma protokollerine uygun kontroller ve kalibrasyon kullanılarak yapıldı. Her bir kemokin için tüm hasta serumları aynı plate'de ve aynı çalışma prosedürüyle çalışıldı. Her bir plate'de sekiz kuyucuk kalibratörler için kullanıldı. Sonuçlar, spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutuldu. Çalışmanın sonuçları optik dansitelerine göre noktadan noktaya eğri çizimleri yapılarak hesaplandı. Kalite kontrol özellikleriyle örtüşmeyen veya eğri aralıklarının dışında kalan örnekler çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS v11.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tüm değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası cinsiyetlerin dağılımı için chi-square testi, hasta grubu ile kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Ayrıca aktif, inaktif hastalar ve kontrol olgularına ait verilerin üçlü karşılaştırılmasında önce Kruskal-Wallis testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerlerde grupların ikili karşılaştırılması Mann Whitney-U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafikler yine SPSS v11.0 programı kullanılarak çizdirildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 64 olgunun 27'si erkek, 37'si kadındı. Kontrol grubunu ise 10 erkek, 14 kadın oluşturdu. BH grubunun yaş ortaması 36.81 ± 11.65 yıl (yaş aralığı: 17-66 yıl) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 33.88 ± 9.51 yıl (yaş aralığı: 25-58 yıl) idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımında fark yoktu ($p>0.05$).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri'ne göre (12); çalışma grubunu oluşturan toplam 64 Behçet hastasından 46'sının aktif, 18'inin ise inaktif olduğu görüldü. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri ve hastalarda mevcut semptom ve bulguların dağılımı tablo-2 ve 3'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.

	<i>Hasta Grubu</i>	<i>Kontrol Grubu</i>	<i>p</i>
Olgu sayısı (n)	64	24	
Aktif hasta sayısı (n)	46		
Yaş ortalaması (yıl)	36.81 ± 11.65	33.88 ± 9.51	>0.05
Cinsiyet (E/K)	27/37	10/14	>0.05
Hastalık süresi (yıl)			
Aktif hastalarda	5.06 ± 6.31		
İnaktif hastalarda	6.63 ± 7.68		

Tablo-3: Behçet hastalarında semptom ve bulguların dağılımı.

<i>Semptom ve bulgular</i>	<i>Olgu sayısı (n)</i>
OA	30
GÜ	12
GT	6
Artralji	28
Artrit	16
ADD	16
EN	11
Tromboflebit	4
GİST	1
NT	5
PTP	8

OA: Oral aft, GÜ: Genital ülser, GT: Göz tutulumu, ADD: Akneiform deri döküntüsü, EN: Eritema nodosum, GİST: Gastrointestinal sistem tutulumu, NT: Nörolojik tutulum, PTP: Paterji testi pozitifliği.

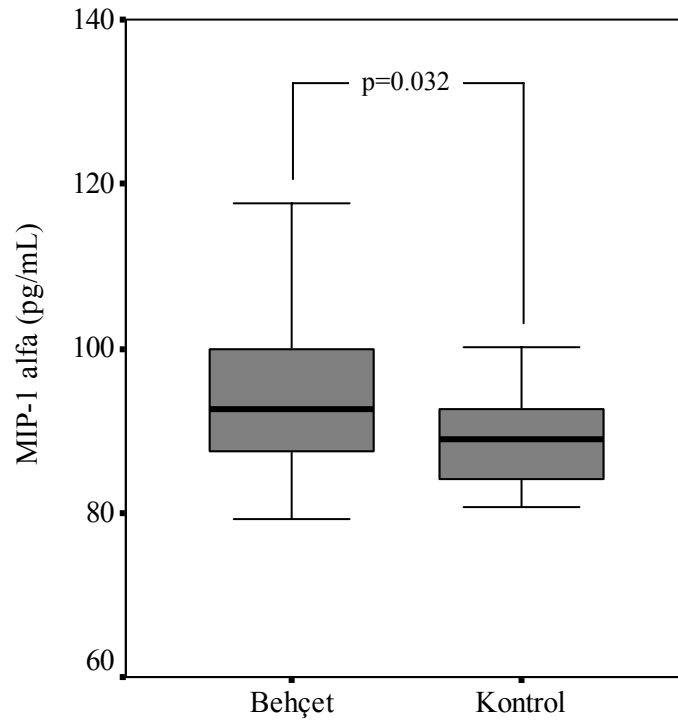
Çalışılan üç kemokininin ortalama serum düzeyleri Tablo-4'de sunulmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubunun değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında ortalama

serum MIP-1 α ve ENA-78 değerlerinin Behçet hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p=0.032 ve p=0.023). Ortalama serum NAP-2 düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p>0.05) (Şekil 1-3).

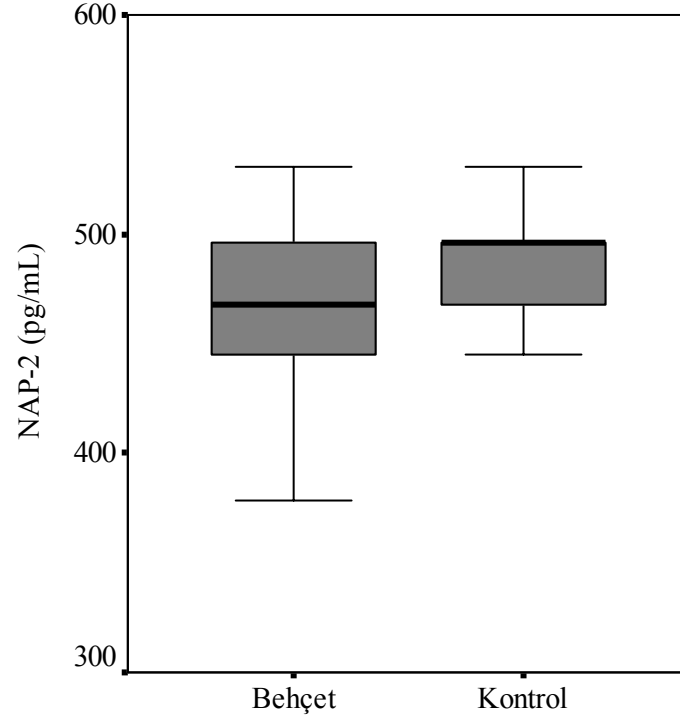
Tablo-4: Çalışılan üç kemokinin ortalama serum düzeyleri.

	Hasta Grubu (n=64)		Kontrol Grubu (n=24)
	Aktif Hasta Grubu (n=46)	İnaktif Hasta Grubu (n=18)	
MIP-1α (pg/mL)	96.10 \pm 15.21 ^a		88.92 \pm 5.32
	95.23 \pm 13.93	98.32 \pm 18.33	
ENA-78 (pg/mL)	1274.80 \pm 686.45 ^b		926.12 \pm 558.33
	1373.17 \pm 651.90 ^{c,d}	1023.41 \pm 726.79	
NAP-2 (pg/mL)	470.13 \pm 47.85		492.05 \pm 54.12
	470.26 \pm 48.65	469.81 \pm 47.13	

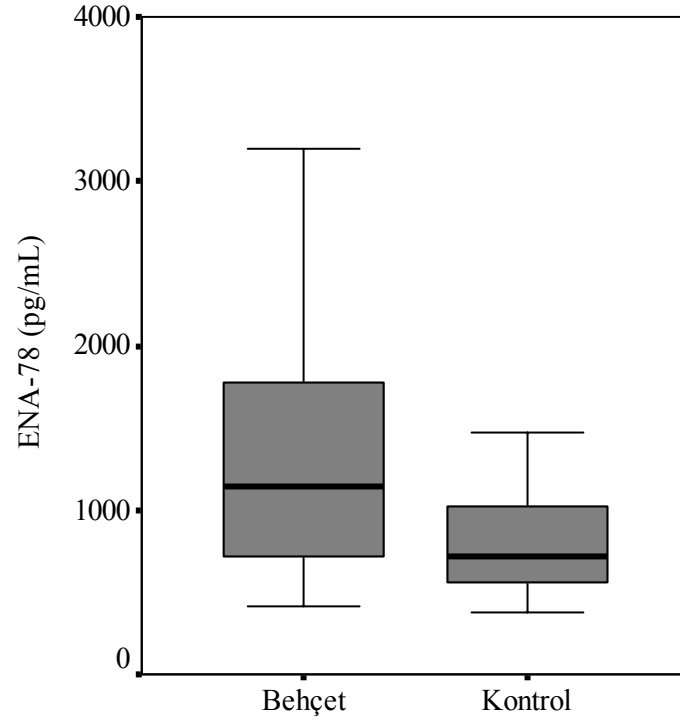
- a: Kontrol grubuna göre p=0.032
b: Kontrol grubuna göre p=0.023
c: Kontrol grubuna göre p=0.003
d: İnaktif gruba göre p=0.029



Şekil-1: Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama serum MIP-1 α düzeyleri (p=0.032).

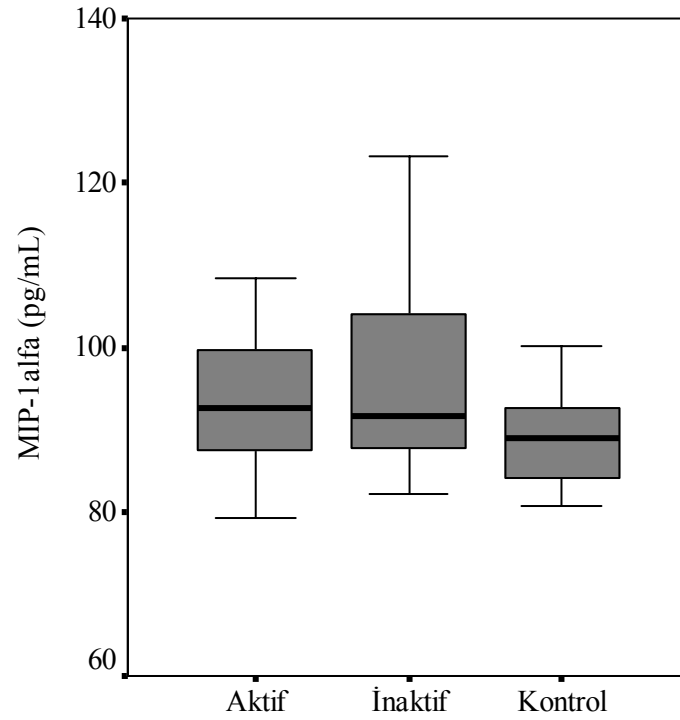


Şekil-2: Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama serum NAP-2 düzeyleri ($p > 0.05$).

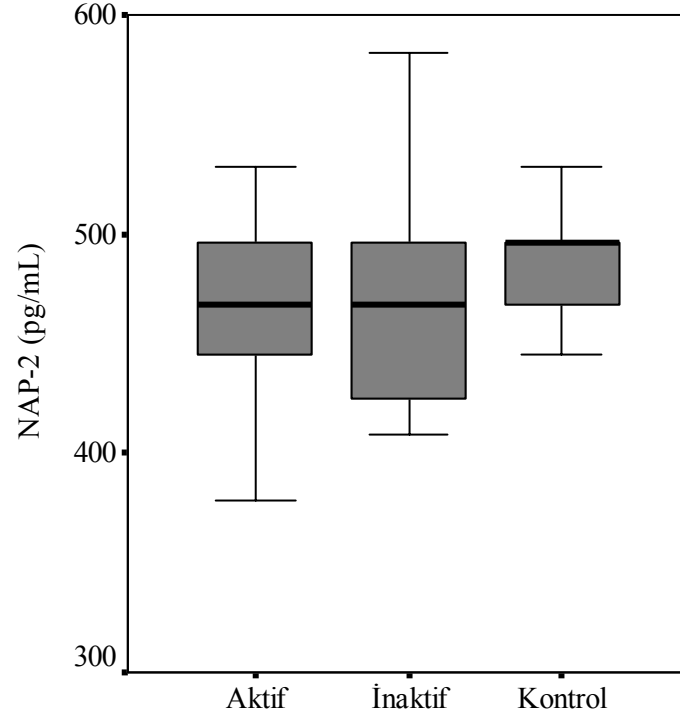


Şekil-3: Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama serum ENA-78 düzeyleri ($p = 0.023$).

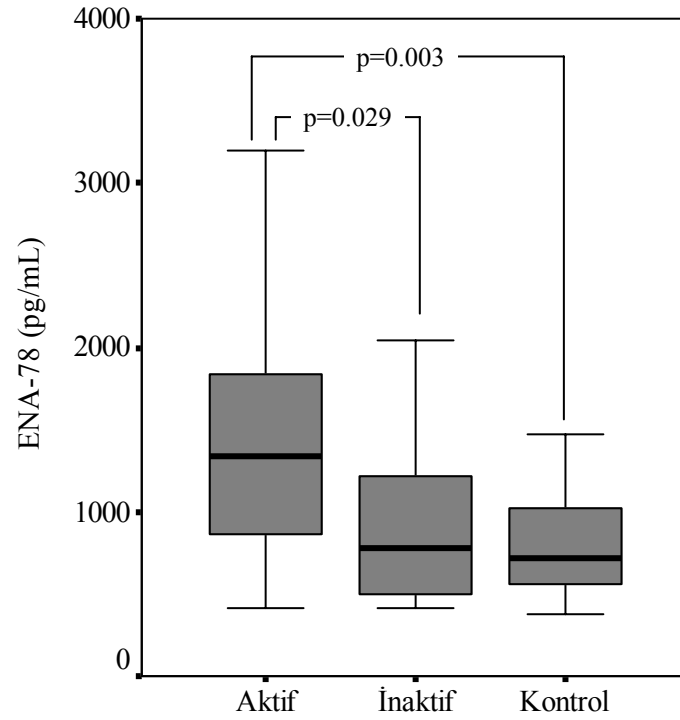
Behçet hastaları aktif ve inaktif olarak gruplandırıldığında sadece ortalama serum ENA-78 değerinin aktif hasta grubunda, inaktif ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p=0.029$ ve $p=0.003$). Ortalama serum MIP-1 α ve NAP-2 değerlerinde ise aktif, inaktif ve kontrol grupları arasında fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$) (Şekil 4-6).



Şekil-4: Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunda ortalama serum MIP-1 α düzeyleri (tüm gruplar arası $p>0.05$).



Şekil-5: Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunda ortalama serum NAP-2 düzeyleri (tüm gruplar arası $p>0.05$).



Şekil-6: Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunda ortalama serum ENA-78 düzeyleri (aktif-kontrol gruplar arasında $p=0.003$ ve aktif-inaktif gruplar arasında $p=0.029$).

6. TARTIŞMA

Behçet hastalığı etyolojisi tam olarak bilinmeyen, çeşitli organlarda vaskülit ile seyreden, aktive lökositlerin önemli bir rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik BH lezyonlarında belirgin nötrofil infiltrasyonu mevcuttur (4, 32). Behçet hastalığının patogenezinde immünolojik mekanizmaların oldukça önemli bir yeri vardır. Hastalık belirti ve bulgularından, immün mekanizmalarla tetiklenen inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (46). Bundan dolayı son yıllarda immün mekanizmaların hastalığın patogenezindeki rolünü araştıran çalışmalarda artış mevcuttur (51,53,58).

CD4+ T hücreleri ürettikleri lenfokine göre iki ayrı grupta incelenebilirler. Th1 hakim olarak hücre aracılı immün cevabı kontrol etmekte, oysa Th2 IgE üretimini düzenlemekte ve alerjik hastalıkların patogenezinde belirgin rol oynamaktadır (108).

İnsan Th1 ve Th2 hücrelerinin farklı kemokin reseptörü eksprese ettiği ve değişik kemokinlere cevap olarak farklı şekilde migrasyon yaptığı bildirilmiştir. Bu yüzden kemokinlerin polarize Th1 ve Th2 aracılı immün cevapta efektör mekanizmaların bir parçası olduğu bildirilmiştir. Kemokin reseptörlerinin Th1 veya Th2 göstergesi olarak işlev gördüğü ve T hücre bağımlı immünitinin selektif modülasyonu için hedef oluşturduğu gösterilmiştir (108).

İnflamatuvar bir tetikleyici, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin oluşumuyla başlayan bir dizi olayları başlatmakta, bunun sonucunda lökositlerin inflamasyon yerinde toplanmasını sağlayan çeşitli kemokinlerin sentezine ve salgılanmasına yol açmaktadır. Kemokinler, lökositlerin endotelial hücrelere kuvvetlice adezyonunu, buradan interstisyel dokuya geçişlerini ve aktivasyonunu sağlamaktadır (109). Kemokinler, aynı zamanda ilgili hücre gruplarının iltihap ortamına farklı zamanlarda çekilmesinde rol oynarlar. Zira BH'de gözlenen lezyonların ve damar biyopsilerinin histolojik incelemelerinde karışık bir hücre infiltrasyonunun olduğu, farklı lezyonlarda farklı hücrelerin rol oynayabildiği bildirilmiştir. Ayrıca lezyon yaşının hücre tipini etkileyebildiği belirtilmiştir. Mukokutanöz lezyonların erken döneminde lenfosit ve monositler baskınken, tam gelişmiş lezyonlarda nötrofiller hakimdir. Paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içerisinde nötrofillerin egemen hücre grubu olduğu, 24 saat sonrasında ise monosit ve mast hücrelerinin hakim hücreler olduğu bildirilmiştir. Yine santral sinir sisteminde erken lezyonlarda perivasküler

lenfosit/histiosit infiltrasyonu olduğu, bunu perivasküler fibrozis ve sinir liflerindeki dejenerasyonun izlediği belirtilmiştir. Eritema nodozum benzeri lezyonlarda erken dönemde perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekmiştir (110).

Behçet hastalığında çeşitli sitokin profilleri ve yükselmiş lenfosit popülasyonu gösterilmiştir. BH'de immun cevap oluşurken Th1 veya Th2 arasında dengesizlik bulunmaktadır (21). Behçet hastalarında, Th1 lenfositlerin ortama çağırđıđı IL-2, IL-8, IL-12, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler artmaktadır. Bu durum mukokutanöz BH lezyonlarında yapılan sitokin gen analizlerinde tespit edilmiştir. BH lezyonları, normal deriyle karşılaştırıldığında özellikle IL-8 ve MCP-1, IFN- γ ve IL-12 mRNA'nın arttığı bulunmuştur. Bu nedenle BH patogenezinde Th1 lenfositlerin direk rol oynadığı ileri sürülmüştür (111).

MIP-1 α reseptörü olan CCR1, Th1 ve Th2 hücrelerinde eşit miktarlarda eksprese olmaktadır. RANTES, MIP-1 α ve MIP-1 β reseptörü olan CCR5'in ise Th1 hücrelerinde Th2'ye göre 4.9 kat daha fazla eksprese olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada MIP-1 α ve MCP-1'in, Th1 ve Th2 hücreleri üzerinde benzer kemotaktik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (87).

MIP-1 α 'nın başlıca hücre kaynakları, aktive T hücreleri, monositler, makrofajlar, eozinofiller, dentritik hücreler ve NK'dir (112). MIP-1 α , inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu yanında çeşitli hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında regülatör görevi yapar. Ayrıca monosit ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterir (102).

Özer ve ark. Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre tanı almış 21 Behçet hastasında, kemokinlerin inflamasyondaki rollerini belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, serum MIP-1 α , RANTES ve MCP-1 düzeylerini incelemişlerdir. Aktif Behçet hastalarını kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, serum MIP-1 α ve MCP-1 düzeylerini yüksek bulmuşlar, RANTES düzeyinde ise fark saptamamışlardır. Sonuç olarakta, BH'de kemokinlerin önemli rol oynadıklarını ve Th1 aktivitesinin aktif BH'de arttığını ileri sürmüşlerdir (113).

Kim Wu ve ark. Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre tanı almış 67 Behçet hastasında yaptıkları bir çalışmada, serum MIP-1 α , RANTES, IL-8, MCP-1 düzeylerine bakmışlar, aktif Behçet hastalarında bu kemokinlerin tümünün arttığını tespit etmişlerdir. Hasta grubunda, MIP-1 α 'nın ortalama serum konsantrasyonunun sağlıklı kontrollerden 2.6 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Artmış serum MIP-1 α düzeyinin lökosit aktivasyonu ve migrasyonuna öncülük ettiğini, RANTES, IL-8,

MCP-1 gibi diğer kemokinlerin yanı sıra MIP-1 α 'nında BH'nin patogenezinde önemli rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (114).

Miyagishi ve ark. multipl skleroz ve diğer inflamatuvar nörolojik hastalıklarda kemokin düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarının beyin omurilik sıvılarında MIP-1 α düzeyleri yüksek bulunmuştur (115).

Çalışmamızda, BH grubunda ortalama serum MIP-1 α düzeyleri yüksek bulundu, aktif ve inaktif hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. MIP-1 α 'nın hem Th1 tarafından eksprese edilen reseptör CCR5'e hem de Th1 ve Th2 tarafından eksprese edilen CCR1'e bağlanması ağırlıklı olarak Th1 aktivitesini uyardığını göstermektedir. Bulunan yüksek MIP-1 α düzeyleri bu vaskülitteki artmış Th1 aktivitesiyle ilişkili olabilir.

ENA-78, yapısal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri IL-8 ile benzer olan kemotaktik sitokinlerin bir üyesidir. C-X-C kemokinler adı verilen bir kemokin ailesinin üyesidir. C-X-C kemokin ailesinden olan büyüme ilişkili onkojen- α,β,γ (Growth-related Oncogene- α,β,γ (GRO- α, β, γ)), NAP-2, Granülosit kemotaktik protein-2 (GCP-2) ve ENA-78 potent nötrofil aktivatörleridir (116-118). Yaptığımız literatür taramalarında çalıştığımız kemokinlerden ENA-78'in BH patogenezindeki rolünü araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

ENA-78, temel olarak epitelyal hücrelerden 78 aminoasit olarak sekrete edilir ve molekül ağırlığı 8,357 kD'dir. Aminoasit yapısı %77 GCP-2, %53 NAP-2 ve %52 GRO- α 'ya benzerdir. IL-8'e ise benzerlik %22'dir. ENA-78'in nötrofil kemotaksis potansiyeli IL-8'e eşdeğerdir, ancak nötrofillerden granüllerin salınımını indüklemeye daha az etkili olmaktadır (119).

ENA-78 spesifik mRNA, IL-1 β ile stimule edilmiş tip2 alveoler epitelyal hücrelerde, intestinal epitelyal hücrelerde, monositlerde, endotelde ve mezotel hücrelerinde saptanmaktadır. Ayrıca LPS ile stimule edilmiş monositlerde de bulunmaktadır (119).

ENA-78 proteini *Pasteurella multocida* ile infekte akciğer makrofajlarında ve romatoid artritli hastaların sinovyal makrofajlarında immunohistokimyasal olarak saptanmıştır (120,121).

Sugiyama ve ark. yaptıkları bir çalışmada pulmoner sarkoidozun farklı evrelerinde bulunan 41 hastanın bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvılarında ve serumlarında ENA-78 ve IP-10 düzeyini ölçmüşlerdir. IP-10'un sağlıklı kontrol grupla karşılaştırıldığında hem serumda hem de BAL sıvısında kontrol grubuna göre

yükseldiğini, ENA-78'in ise sadece evre 3 sarkoidozda arttığını bulmuşlardır. Sonuç olarak, IP-10'un lenfositler için kemotaktik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fibrozisin görüldüğü evre 3'de ENA-78'in yükselmesinin ise, bu kemokinin fibrojenetik bir faktör olarak fonksiyon görmesinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (122).

Akut solunum yetmezliği ve akut akciğer hasarı bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada epitel yüzey sıvısında ENA-78 düzeylerinin seruma göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak BAL sıvısında seruma göre yüksek değerler saptanmamıştır. Bununla birlikte akciğer hasarı nedeniyle ölen hastaların BAL sıvısında ENA-78 düzeyleri, yaşayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (123).

Olszyna ve ark. kemokinlerin ve bu arada ENA-78'in sarkoidoz gibi kronik seyirli bir hastalık dışındaki enfeksiyonlarda da rolünün olup olmadığını araştıran bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada 33 kültür pozitif ürosepsisli hastada, 31 sağlıklı kontrol olgusu ve 11 intravenöz endotoksin enjekte edilmiş gönüllü olguda idrar ve plazma örneklerinde nörofiller üzerine etkili çeşitli C-X-C kemokin düzeylerine bakmışlar. Hasta grubunun idrar örneklerinde kemokinlerin (ENA-78 dahil) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını fakat plazmada artış saptamamışlar. İlginç olarak endotoksin uygulanan sağlıklı gönüllülerde plazmada geçici bir kemokin konsantrasyonu artışı olduğunu, idrarda ise IL-8 ve ENA-78'de hafif bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular sonucunda ürosepsisli olgularda C-X-C kemokinlerin primer olarak üriner kanaldan üretildiği ve böylece nötrofillerin üriner bölgede toplandığı sonucuna varmışlardır (124).

Suzimori ve ark. ise endometriyozisi bulunan kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, endometriyozisli kadınların peritoneal sıvılarında ENA-78 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Özellikle evre 3 ve 4'deki peritoneal sıvı ENA-78 konsantrasyonundaki yükselmenin, erken evre endometriyozise göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (125). Mueller ve arkadaşları da yaptıkları benzer çalışmada endometriyozisli kadınların peritoneal sıvı ENA-78 konsantrasyonunu sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (126). Endometriyozisli hastalardaki peritoneal sıvı ENA-78 konsantrasyonunun ölçüldüğü son çalışmalar doğrultusunda, ENA-78'in endometriosisli hastalarda non-invaziv tanı koydurucu bir belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir (127).

Z'Graggen ve ark. ise, Crohn ve ülseratif kolitli hastalarda barsak epitel hücrelerinde ENA-78 mRNA gen ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (128).

Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda, çalışılan hastalıklardaki hedef doku veya sıvılarda ENA-78 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da BH'de ve özellikle aktif hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek ENA-78 düzeylerini saptadık. BH'nin bir vaskülit olduğu düşünülürse bu sonucun, yapılan diğer çalışmalarla uyumluluk gösterdiği düşünülebilir.

Yine C-X-C kemokin ailesinden olan ve nörofil kemotaksisi ile aktivasyonundan sorumlu olan NAP-2'nin BH'nin patogenezdaki rolünü araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamızda, Behçet hastalarında NAP-2'nin serum düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Aktif ve inaktif hastalar arasında da anlamlı bir fark görülmedi. ENA-78'de olduğu gibi yaptığımız literatür taramalarında BH'de NAP-2 serum düzeylerinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. NAP-2 esas olarak trombosit kaynaklı bir kemokin olduğundan yapılan çalışmaların çoğu patogenezinde trombositlerin rol aldığı bilinen veya düşünülen hastalıklarla ilgilidir (129).

Smith ve ark. koroner arter hastalığının patogenezinde NAP-2'nin rolünü tespit etmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, plazma NAP-2 düzeylerinin stabil ve özellikle unstabil anjina kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulurlarken, beraberinde monositlerdeki CXCR2 reseptörlerinde arttığını göstermişlerdir. Ayrıca trombositler ve periferik kan mononükleer hücrelerinin büyük miktarda NAP-2 salgıladığını saptamışlardır. NAP-2 proteininin makrofajlar, aterosklerotik plaktaki düz kas hücreleri ve koroner trombüslerdeki monositler ve trombositlerde bulunduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarında invitro olarak hem rekombinant hem de trombosit kaynaklı NAP-2'nin endotelial hücrelerdeki kemokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığını bulmuşlardır. Ayrıca statin tedavisinin, trombosit ve lökositleri etkileyerek NAP-2 düzeylerini artırdığını, aspirinin ise plazma NAP-2 düzeyini düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Sonuç olarak çalışmalarında NAP-2'nin potansiyel olarak aterosklerotik plaktaki enflamatuar cevabı indüklediğini belirtmişlerdir. Ek olarak, lökosit ve endotel hücre aktivasyonunun olduğu durumlarda, yönettiği inflamasyon sonucu, akut koroner sendrom ve plak rüptürüne neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (107).

Kastenbauer ve ark. bakteriyel ve viral menenjitin patofizyolojisinde kemokinlerin rolünü belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, pnömokok ve viral menenjitli bulunan hastaların serebrospinal sıvılarında çeşitli kemokinlerin düzeyine bakmışlardır. Bu kemokinler arasında bulunan NAP-2'nin pnömokok

menenjitinde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Hastaların takiplerinde de aynı kemokinlerin düzeyini ölçmüşler ve NAP-2'deki yüksekliğin devam ettiğini bulmuşlardır. Sonuç olarak NAP-2'nin nötrofiller için kuvvetli kemoatraktan ve aktivatör olduğunu bildirmişlerdir (130).

Kronik yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada NAP-2'nin ülser kenarından ve yara sıvısından alınan örneklerde yüksek olduğunu bulunmuştur. Ancak, ülser merkezi, plazma ve normal deride kontrol grubuna göre fark olmadığını gösterilmiştir (131).

NAP-2'nin hepatit B'den kaynaklanan hepatosellüler karsinomu bulunan hastalarda biomarkır olarak kullanılabilceği ileri sürülürken, diğer nedenlerden kaynaklanan tümörlerde NAP-2'nin eksprese olmadığı gösterilmiştir (132).

Yapılan çalışmalara göre NAP-2 aktive trombositlerden salgılanan PBP ve/veya CTAP III'den oluşmakta ve trombosit kümelerine nötrofillerin toplanmasına neden olmaktadır (133). Behçet hastalığının patogeneziinde esas olarak trombositler aktive olmadığından, NAP-2 düzeylerinin bu hastalık grubunda artmadığı düşünülebilir ve bu yargı çalışmamız sonucu ile uyumludur.

Sonuç olarak nötrofil kemotaksisinde rol oynayan kemokinlerden MIP-1 α ve ENA-78'in Behçet hastalarının serumlarında yükselmiş olduğu gözlemlendi. Bu bulgunun hastalığın patogenezi ile ilgili çalışmalara yön vereceğini düşünmekteyiz. Ancak, kemokinler etkilerini mikroçevrede gösterdiğinden ve serum konsantrasyonları gelişen iltihabi süreçleri dolaylı olarak yansıttığından, bu kemokinlerin dokudaki düzeylerine ve hastalık aktivasyonu ve/veya tedaviye cevapla korelasyonuna bakılması ek bilgiler sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ghate JV, Jorizzo J. Behçet's disease and complex aphthosis. *J. Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
2. Freysdottir J, Lav SH, Fortune F. $\gamma\delta$ T cells in Behçet's disease and recurrent, aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-457.
3. Barnes CG, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Br Society Rheumatol* 1999; 1171-1174.
4. Jorizzo JL. Behçet's disease. Freedberg IM, Ersen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5. Baskı, New York: Mc Graw-Hill, 1999: 2161-2165.
5. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 62-65.
6. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Katogyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler). *Dermatoloji*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 393-399.
7. Erdi H, Gürler A. Juvenil dönem Behçet hastalarının klinik özellikleri. *T Klin Dermatol* 1994; 4: 75-80.
8. Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evereklioglu C. Clinical features of Behcet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006; 45: 713-716.
9. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, Bernard JL. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-725.
10. Tuzun Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tuzun B, Yazici H. Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35: 618-620.
11. Tutkun IT, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373-80.

12. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). Oxford Textbook of Rheumatology. 2. Baskı, Oxford: Oxford University Press 1998: 1394-1402.
13. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome Klippel JH, Dieppe PA (eds). Textbook of Rheumatology. 2. Baskı, London: Mosby, 1998: 26: 1-6.
14. Gürler A, İdil A, Boyvat A, Çalışkan D. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinse göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. T Klin Dermatol 2000; 10: 83-86.
15. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1984; 43: 783-789.
16. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. Curr Opin Rheumatol 1999; 11: 393-398.
17. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. Int J Dermatol 2003; 42: 346-351.
18. Acar MA, Akbaba M, Yalaz M. Çukurova bölgesinde Behçet hastalığı prevalansı. IX. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu 1989: 272-275.
19. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir Ö, Işık A ve ark. Park Sağlık Ocağı bölgesinde 10 yaş üzeri nüfusta Behçet prevalans çalışması. T Klin Dermatol 1999; 9: 221-224.
20. Gül A. Behçet's disease an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: 6-12.
21. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. Surv Ophthalmol 2005; 50: 297-350.
22. Tursen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. T Klin Dermatol 2000; 10: 37-43.
23. Fresko İ. Behçet hastalığı ve genetik Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 68-69.

24. Chajek-Shaul T, Pisanty S, Knobler H, Matzner Y, Glick M, Ron N, Rosenman E, Brautbar C. HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behçet's syndrome. *Am J Med* 1987; 666-72
25. Zouboulis C C. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999 ; 488-498.
26. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-427.
27. Hamuryudan V, Yurdakul S, Özbakır F, Yazıcı H, Hekim H. Monozygotic twins concordant for Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1071-1072.
28. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 333-349.
29. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, et al. HLA-B 5101 in Greek Patients with Behcet's Disease. *Human Immunology* 1998; 250-255.
30. Sarıcaoğlu H, Özyıldırım R, Kahveci Z, Tunalı Ş, Yücel A, Dilek K ve ark. Behçet hastalarında langerhans hücrelerinin özellikleri. *Turk J Dermatopath* 1997; 1-2: 103-107.
31. Direskeneli H. Stres proteinleri ve Behçet hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 72-75.
32. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.
33. Çalikoğlu E, Gürler A. Stres proteinleri ve Behçet hastalığı. *T Klin Dermatol* 1998; 8: 189-193.
34. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 80-86.
35. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* 1991; 59: 1434-1441.

36. Taşçi B, Direskeneli H, Serdaroglu P, Akman-Demir G, Eraksoy M, Saruhan-Direskeneli G. Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients. *Clin Exp Immunol* 1998;100-104.
37. Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904-909.
38. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247: 935-939.
39. Haznedaroğlu İC, Özcebe IO, Dündar SV. Behçet's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 587-589.
40. Dündar SV. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozuklukları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 70-71.
41. Onder M, Gurur MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 126-136.
42. Direskeneli H. Behçet immünolojisi: enfeksiyöz etyoloji, yeni otoantijenler ve HLA-B51. XVI. Ulusal İmmünoloji Kongresi Özet Kitabı 2001: 32-33.
43. Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 540-545.
44. Gül Ü, Bayram F, Küçükterzi V, Gürsoy G, İkinci G. Behçet hastalığında endokrin fonksiyonlar *T Klin Dermatol* 1996; 6: 62-64.
45. İnanç M. Behçet hastalarında venlerin tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 95-96.
46. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 76-79.
47. Aktaş E, Deniz G. Behçet hastalığı ve NK sitotoksitesitesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1999; 4: 296-300.

48. Bahadır S, Apaydın R, Çimşit G, Tekelioğlu Y, Parlat P, Bozok F, et al. The evaluation of T lymphocytes and subsets, B lymphocytes, and natural killer (NK) cells in Behçet's disease T Klin Dermatol 2000; 10: 7-12.
49. Bukulmez G, Akan T, Ciliv G. Serum adenosine deaminase levels in patients with psoriasis: a prospective case-control study. Eur J Dermatol 2000; 10: 274-276.
50. Köse K, Yazıcı C, Aşçıoğlu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease. Clin Biochemistry 2001; 54: 125-129.
51. Erkilic K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F, Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. Mediators Inflamm 2003; 12: 107-16.
52. Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behcet's disease. Arthritis Rheum 1986; 29: 212-9.
53. Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoğlu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: 19-24.
54. Şahin Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. Br J Rheumatol 1996; 35: 424-429.
55. Azizerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 94-96.
56. Pronai L, Ichikawa H, Nakazawa H, Animeri S. Enhanced superoxide generation and decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1991; 9: 227-233.
57. Orem A, Değer O, Cimşit G, Karahan SC, Akyol N, Yıldırım S. Plasma Lipoprotein (a) and its relationship with disease activity in patients with Behçet's disease. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33: 473-478.

58. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1967-1974.
59. Lee KH, Bang D, Choi ES, Chun WH, Lee ES, Lee S. Presence of circulating antibodies to a disease-specific antigen on cultured human dermal microvascular endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 374-381.
60. Şahan F, Özdemir Ş, Karakuzu A, Aktaş A, Kızıltuna A. Behçet hastalığında serum nitrik oksit seviyeleri. *T Klin Dermatol* 2001; 11: 77-80.
61. Kastner DL. Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes. Kopmen WJ (editor). *Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology*. 14. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1420-1441.
62. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 87-88.
63. Escudier M, Bagan J, Scully C. Number VII Behcet's disease (Adamantiades syndrome). *Oral Dis* 2006; 12: 78-84.
64. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (editors). *Dermatology*. 2. Baskı, Berlin: Springer-Verlag, 2000:1164-1194.
65. Tutkun İT. Göz tutulumunun immünolojisi ve klinik özellikleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 89-93.
66. Özyazgan Y, Pazarlı H, Yazıcı H, Yurdakul S, Müftüoğlu A. Behçet hastalığının seyrinde göz tutulmasının şiddeti. *Türk Oftal Gazet* 1987; 17: 538-551.
67. Sakamota M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 1995; 102: 317-321.
68. Akmaz O, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of patchy test in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2000; 39: 121-125.
69. Barnes CG, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Br Society Rheumatol* 1999; 1171-1174.

70. Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2002; 146: 155-174.
71. Hamuryudan V. Behçet hastalığında arter tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 97-98.
72. Aral O. Behçet hastalığında eklem tutulması. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 99-100.
73. Artüz F, Lenk N, Karakayalı G, Allı N. Behçet hastalığında simetrik küçük eklem tutulumu. *I. Çukurova Dermatoloji Günleri Bildiri Kitabı* 1996; 279-282.
74. Serdaroğlu P, Akman-Demir G. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 101-103.
75. Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 104.
76. Magro C, Crowson AN, Mihm M. Cutaneous manifestations of nutritional deficiency states and gastrointestinal disease. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B (editors). *Lever's Histopathology of the Skin*. 8. Baskı, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 359-361
77. Dilşen N. behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 108-111.
78. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hızlı N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 769-774.
79. Acican T, Gürkan OU. Azathioprine-steroid combination therapy for pulmonary arterial aneurysms in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2001; 20: 171-174.
80. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-285.
81. Göker B, Göker H. Current Therapy for Behçet's Disease. *Am J Ther* 2002; 9: 465-470.
82. Yazıcı H. Behçet hastalığı tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 116-118.

83. Alpsoy E, Er H, Durusoy Ç, Yılmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ülseration of Behçet disease. *Arch Dermatol* 1995; 195: 529-532.
84. Bilen N, Gürler A. Mukokutanöz Behçet olgularında famotidin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1999; 9: 121-125.
85. Sohn S, Bang D, Lee ES, Kwon HJ, Lee SI, Lee S. Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behçet's disease symptoms in ICR mice. *Br J Dermatol* 2001; 145: 799-804.
86. Meador R, Ehrlich G, Von Feldt JM. Behçet's disease: immunopathologic and therapeutic aspects. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 47-54
87. Ward SG, Westwick J. Chemokines: understanding their role in T-lymphocyte biology. *Biochem J* 1998; 333: 457-470.
88. Adams DH, Lloyd AR. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997; 349: 490- 495.
89. Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol.* 1995; 17: 103-108.
90. Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB, Kleyensteuber S, Largaespada DA, Jenkins NA, et al. Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine. *Science* 1994; 266: 1395-1399.
91. Van Zee KJ, Fischer E, Hawes AS, Hebert CA, Terrell TG, Baker JB, Lowry SF, Moldawer LL. Effects of intravenous IL-8 administration in nonhuman primates. *J Immunol* 1992; 148: 1746-1752.
92. Ben-Baruch A, Michiel DF, Oppenheim JJ. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 11703-11706.
93. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301-314.
94. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272: 60-66.

95. Taub DD, Conlon K, Lloyd AR, Oppenheim JJ, Kelvin DJ. Preferential migration of activated CD4⁺ and CD8⁺ T cells in response to MIP-1 alpha and MIP-1 beta. *Science* 1993; 260: 355-358.
96. Furie MB, Randolph GJ. Chemokines and tissue injury. *Am J Pathol* 1995; 146: 1287-1301.
97. Graham GJ, Wright EG, Hewick R, Wolpe SD, Wilkie NM, Donaldson D, Lorimore S, Pragnell IB. Identification and characterization of an inhibitor of haemopoietic stem cell proliferation. *Nature* 1990; 344: 442-444.
98. Bacon KB, Premack BA, Gardner P, Schall TJ. Activation of dual T cell signaling pathways by the chemokine RANTES. *Science* 1995; 269: 1727-1730.
99. Taub DD, Ortaldo JR, Turcovski-Corrales SM, Key ML, Longo DL, Murphy WJ. Beta chemokines costimulate lymphocyte cytotoxicity, proliferation, and lymphokine production. *J Leukoc Biol* 1996; 59: 81-89.
100. Wong M, Fish EN. RANTES and MIP-1alpha activate STATs in T cells. *J Biol Chem* 1998; 273 : 309-314.
101. Qin S, Rottman JB, Myers P, Kassam N, Weinblatt M, Loetscher M, et al. The chemokine receptors CXCR3 and CCR5 mark subsets of T cells associated with certain inflammatory reactions. *J Clin Invest* 1998; 101: 746-54.
102. Kılıçturgay K. Sitokinler. *İmmunoloji* 2000. 2. Baskı. Adilna-Sanovel İlaç A.Ş. 2000; 175-215.
103. Wolf M, Delgado MB, Jones SA, Dewald B, Clark-Lewis I, Baggiolini M. Granulocyte chemotactic protein 2 acts via both IL-8 receptors, CXCR1 and CXCR2. *Eur J Immunol* 1998; 28: 164-170.
104. MacDermott RP. Chemokines in the inflammatory bowel diseases. *J Clin Immunol* 1999; 19: 266-272.
105. Godaly G, Proudfoot AE, Offord RE, Svanborg C, Agace WW. Role of epithelial interleukin-8 (IL-8) and neutrophil IL-8 receptor A in Escherichia coli-induced transuroepithelial neutrophil migration. *Infect Immun* 1997; 65: 3451-3456.

106. Samanta AK, Dutta S, Ali E. Modification of sulfhydryl groups of interleukin-8 (IL-8) receptor impairs binding of IL-8 and IL-8-mediated chemotactic response of human polymorphonuclear neutrophils. *J Biol Chem* 1993; 268: 6147-6153.
107. Smith C, Damås JK, Otterdal K, Øie E, Sandberg WJ, Yndestad A, et al. Increased levels of neutrophil-activating peptide-2 in acute coronary syndromes: possible role of platelet-mediated vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1591-1599.
108. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998; 187: 129-134.
109. Boiardi L, Macchioni P, Meliconi R, Pulsatelli L, Facchini A, Salvarani C. Relationship between serum RANTES levels and radiological progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 419-425.
110. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. In: Gümüşdüş G, Doğanavşargil E. Eds. *Klinik Romatoloji*, İstanbul: Deniz matbaası, 1999: 423-439.
111. Bouloumié A, Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1999 ;41: 773-780.
112. Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
113. Ozer HT, Erken E, Gunesacar R, Kara O. Serum RANTES, MIP-1alpha, and MCP-1 levels in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 487-488.
114. Kim WU, Do JH, Park KS, Cho ML, Park SH, Cho CS, Kim HY. Enhanced production of macrophage inhibitory protein-1alpha in patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 129-135.
115. Miyagishi R, Kikuchi S, Fukazawa T, Tashiro K. Macrophage inflammatory protein-1 alpha in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological diseases. *J Neurol Sci* 1995; 129: 223-227.

116. Walz A, Burgener R, Car B, Baggiolini M, Kunkel SL, Strieter RM. Structure and neutrophil-activating properties of a novel inflammatory peptide (ENA-78) with homology to interleukin 8. *J Exp Med* 1991; 174: 1355-1362.
117. Peveri P, Walz A, Dewald B, Baggiolini M. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1988; 167: 1547-1559.
118. Moser B, Clark-Lewis I, Zwahlen R, Baggiolini M. Neutrophil-activating properties of the melanoma growth-stimulatory activity. *J Exp Med* 1990; 171: 1797-1802.
119. Walz A, Strieter RM, Schnyder S. Neutrophil-activating peptide ENA-78. *Adv Exp Med Biol* 1993; 351:129-137.
120. Allmann-Iselin I, Car BD, Zwahlen RD, Mueller-Schüpbach R, Wyder-Walther M, Steckholzer U, et al. Bovine ENA, a new monocyte-macrophage derived cytokine of the interleukin-8 family. Structure, function, and expression in acute pulmonary inflammation. *Am J Pathol* 1994; 145: 1382-1389.
121. Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, Mazarakis DD, Haines GK, Burdick MD, et al. Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis. *J Clin Invest* 1994; 94: 1012-1018.
122. Sugiyama K, Mukae H, Ishii H, Kakugawa T, Ishimoto H, Nakayama S, et al. Elevated levels of interferon gamma-inducible protein-10 and epithelial neutrophil-activating peptide-78 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2006; 11: 708-714.
123. Wiedermann FJ, Mayr AJ, Kaneider NC, Fuchs D, Mutz NJ, Schobersberger W. Alveolar granulocyte colony-stimulating factor and alpha-chemokines in relation to serum levels, pulmonary neutrophilia, and severity of lung injury in ARDS. *Chest* 2004;125: 212-219.
124. Olszyna DP, Opal SM, Prins JM, Horn DL, Speelman P, van Deventer SJ, van der Poll T. Chemotactic activity of CXC chemokines interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and epithelial cell-derived neutrophil-activating protein-78 in urine of patients with urosepsis. *J Infect Dis* 2000;182: 1731-1737.

125. Suzumori N, Katano K, Suzumori K. Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil-activating peptide-78 correlate with the severity of endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81: 305-308.
126. Mueller MD, Mazzucchelli L, Buri C, Lebovic DI, Dreher E, Taylor RN. Epithelial neutrophil-activating peptide 78 concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79: 815-820.
127. Gupta S, Agarwal A, Sekhon L, Krajcir N, Cocuzza M, Falcone T. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers. *Minerva Ginecol* 2006; 58: 527-551.
128. Z'Graggen, Walz A, Mazzucchelli L, Streiter RM, Mueller C: The C-X-C chemokine ENA-78 is preferentially expressed in intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 808-816.
129. Brandt E, Petersen F, Ludwig A, et al. The β -thromboglobulins and platelet factor 4: blood platelet-derived CXC chemokines with divergent roles in early neutrophil regulation. *J Leukoc Biol* 2000; 67: 471-478.
130. Kastenbauer S, Angele B, Sporer B, Pfister HW, Koedel U. Patterns of protein expression in infectious meningitis: a cerebrospinal fluid protein array analysis. *J Neuroimmunol* 2005; 164:134-139.
131. Fivenson DP, Faria DT, Nickoloff BJ, Poverini PJ, Kunkel S, Burdick M, Strieter RM. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. *Wound Repair Regen* 1997; 5: 310-322.
132. Min H, Qin J, Zhai R, Wei X, Wang Q, Rong M, et al. Detection and identification of NAP-2 as a biomarker in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma by proteomic approach. *Proteome Sci* 2008; 6:10 [Epub ahead of print].
133. Walz A, Dewald B, von Tscharner V, Baggiolini M. Effects of the neutrophil-activating peptide NAP-2, platelet basic protein, connective tissue-activating peptide III and platelet factor 4 on human neutrophils. *J Exp Med* 1989; 170: 1745-1750.

8. ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 1988 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 1994 yılında mezun oldum. Daha sonra sırasıyla Elazığ Merkez Kültür ve Rüstempaşa sağlık ocakları ile Elazığ Verem Savaş Dispanseri'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003 nisan tıpta uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ihtisasını kazanarak 2003 yılı temmuz ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk annesiyim.