

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**BEHÇET HASTALIĞI'NDA MEFV GENİNDEKİ  
MUTASYONLARIN SIKLIĞI VE KLİNİK BULGULARLA  
İLİŞKİSİ**

Uz Dr Ayten YAZICI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji Bilim Dalı

2009

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**BEHÇET HASTALIĞI'NDA MEFV GENİNDEKİ  
MUTASYONLARIN SIKLIĞI VE KLİNİK BULGULARLA  
İLİŞKİSİ**

Uz Dr Ayten YAZICI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç Dr Ayşe ERGÜNEY ÇEFLE  
Anabilim Dalı Başkanı: Prof Dr Ahmet YILMAZ

Etik Proje No: 2007/118

Karar No: İAEK 1/4

2009

Bu tez 2008/35 no'lu proje ile KOU Araştırma Fonu tarafından  
desteklenmiřtir.

*Romatoloji yan dalına başlamama vesile olan, tüm eğitimim süresince benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Doç Dr Ayşe ERGÜNEY ÇEFLE'ye,*

*Kocaeli Üniversitesi'nde geçirdiğim 11 yıl süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Ahmet YILMAZ, Prof Dr İtir YEĞENAĞA, Prof Dr Saadettin HÜLAGÜ, Prof Dr Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN, Prof Dr Ömer ŞENTÜRK, Doç Dr Betül KALENDER, Doç Dr Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç Dr Zeynep CANTÜRK, Doç Dr İlhan TARKUN, Yrd Doç Altay ÇELEBİ'ye,*

*Başta Yrd Doç Dr Hakan SAVLI olmak üzere tüm Genetik laboratuvar çalışanlarına,*

*Burada geçirdiğim süre zarfında benden sevgi ve yardımlarını esirgemeyen tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma*

*ve*

*Her zaman yanımda olan, bana sevgileri ile güç veren sevgili aileme*

*Teşekkür Ederim*

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<i>SIMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</i> .....	1
<i>ŞEKİLLER DİZİNİNİN</i> .....	3
<i>TABLolar DİZİNİ</i> .....	4
<b>1. AMAÇ ve KAPSAM</b> .....	5
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	6
<b>2.1. BEHÇET HASTALIĞI</b> .....	6
2.1.1. BEHÇET HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ.....	6
2.1.2. BEHÇET HASTALIĞI'NIN ETİYOLOGENEZİ.....	7
<b>2.1.2.1. Genetik Özellikler</b> .....	7
<b>2.1.2.2. Mikrobiyal Etkenler</b> .....	8
<b>2.1.2.3. Isı Şoku Proteinleri (Heat shock protein: HSP)</b> .....	9
<b>2.1.2.4. Retinal S Antijeni</b> .....	10
<b>2.1.2.5. Hücresel ve Hümorale İmmünite</b> .....	10
<b>2.1.2.6. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif Hasar</b> .....	14
<b>2.1.2.7. Otoantikolar</b> .....	15
2.1.3. BEHÇET HASTALIĞI'NIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	15
2.1.3.1. Deri ve Mukoza Tutulumları.....	16
2.1.3.2. Göz Tutulumu.....	19
2.1.3.3. Eklem Tutulumu.....	19
2.1.3.4. Nörolojik Tutulum.....	20
2.1.3.5. Damar Tutulumları.....	20
2.1.3.6. Gastrointestinal Sistem (GIS) Tutulumu.....	21
2.1.3.7. Pulmoner Tutulum.....	21
2.1.3.8. Böbrek Tutulumu.....	22
2.1.4. BEHÇET HASTALIĞI'NIN TANISI.....	22

2.1.5. BEHÇET HASTALIĞI'NIN PROGNOZU.....	23
2.1.6. BEHÇET HASTALIĞI'NIN TEDAVİSİ.....	23
2.1.6.1. Topikal Tedavi.....	24
2.1.6.2. Sistemik Tedavi.....	24
2.1.6.3. Cerrahi tedavi.....	26
2.2. MEFV MUTASYONLARI.....	27
2.2.1. MEFV ve Patogenez.....	28
2.2.2. BH ve MEFV Geni.....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1. İSTATİSTİKSEL İŞLEMLER.....</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>54</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>55</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>57</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$\alpha$	: alfa
$\beta$	: beta
$\gamma$	: gama
$\delta$	: delta
AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
ACA	: anti kardiyolipin antikorlar
AECA	: anti endotelyal hücre antikor
ANCA	: anti nötrofil sitoplazmik antikor
APC	: antijen sunan hücreler
ASC	: apopitozla ilişkili protein (Apoptosis associated speck like protein)
BH	: Behçet hastalığı
CARD	: caspase recruitment domain
CRP	: C-reaktif protein
DD	: ölüm domaini (death domain)
DED	: death effector domain
eNOS	: endotelyal nitrik oksit sentetaz
E	: erkek
ESH	: eritrosit sedimentasyon hızı
GIS	: gastrointestinal sistem
HLA	: insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen)
HSP	: ısı şok proteini (heat shock protein)
HSV	: Herpes simpleks virüsü
ICAM	: intersellüler adezyon molekülü
IFN	: interferon
IL	: interlökin
K	: kadın
kb	: kilobaz
kDa	: kilo dalton
KIR	: killer inhibitör reseptör
LPS	: lipopolisakkarit

MEFV	: Ailevi Akdeniz ateşi geni (MEditerranean FeVer)
MHC	: majör histokompatibilite kompleksi
MIC	: majör histokompatibilite kompleks sınıf I zincir-ilişkili gen
NFκB	: nükleer faktör κB
NK	: doğal öldürücü (natural killer)
NSAİİ	: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PAP	: plazmin α <sub>2</sub> -antiplazmin kompleksi
pyD	: pyrin parçası
sIL-2R	: soluble IL-2 reseptörü
Th	: yardımcı T hücreler (T helper)
TAT	: trombin-antitrombin III kompleksi
TGF	: transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor)
TNF	: tümör nekroz faktör
TNFR	: tümör nekroz faktör reseptörü
VCAM	: vasküler hücre adezyon molekülü



## ŞEKİLLER DİZİNİN

<u>No</u>	<u>Sekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	BH'nin immünopatogenezi.....	14
2	Pyrin (marenostriin) proteinin şematik görünümü.....	30
3	Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterilmesi.....	31
4	MEFV analizi için kullanılan test strip örneği.....	34
5	MEFV test striplerinin yorumlanması.....	34
6	BH grubunda semptomların sıklığı.....	38
7	BH'de cinsiyete göre semptomların karşılaştırılması.....	40

## TABLULAR DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Uluslararası Çalışma Grubu'nun BH Tanı Kriterleri.....	22
2	BH'nin tedavisi.....	26
3	MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar.....	27
4	MEFV test strip örneğinin yorumlanması.....	35
5	BH ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	36
6	BH grubunda akraba evliliği ve ailede BH öyküsü arasındaki ilişki.....	36
7	BH grubunda semptomların sıklığı.....	37
8	BH'de cinsiyete göre semptomların karşılaştırılması.....	39
9	MEFV mutasyonu tespit edilenlerin oranları.....	41
10	BH ve kontrol grubunda mutant allel sıklığı.....	41
11	Üveiti olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması.....	42
12	Damar tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması.....	42
13	Nörolojik tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması.....	42
14	GIS tutulumun olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması.....	43
15	Pulmoner tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması.....	43
16	Eklem tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması.....	43
17	BH grubunun demografik, klinik ve mutasyon verilerinin dökümü.....	45

## 1. AMAÇ ve KAPSAM

Behçet hastalığı (BH) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, tekrarlayan oral aftöz ülser, genital ülser ve üveit ile karakterize, her tipte ve çapta damarı etkileyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik, multisistemik bir vaskülitir (1).

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. 1997 yılında MEFV (MEDiterranean FeVer) geni adı verilen AAA geni iki uluslararası grup tarafından birbirinden bağımsız olarak aynı zamanda klonlanmıştır (2,3). Ailevi Akdeniz ateşinde, hastalar arasında farklı klinik özelliklerin olması ve hastalığın değişik şiddette seyretmesi, MEFV geninin klonlanması ve birçok mutasyonun saptanması fenotip-genotip korelasyonu kurulmasına yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur.

AAA ve BH'nin bazı klinik bulguları ve coğrafi dağılımları benzerlik göstermektedir. Literatürde AAA ve BH'nin klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte taşıyan hasta ve aileler rapor edilmiştir (4,5). Ancak ülkemizde ve İsrail'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AAA ile BH arasında birlikteliğin olmadığı gösterilmiştir (6). Bu nedenlerle BH patogenezinde dikkatler MEFV mutasyonlarına çekilmiştir. Yapılan çalışmalarda MEFV genindeki 4 mutasyon kontrollere göre BH'li hastalarda daha yüksek saptanmıştır (7). Diğer bir çalışmada ise sadece AAA fenotipini de taşıyan BH'li hastalarda tek allelde MEFV mutasyonu olduğu bildirilmiştir (8).

Diğer yandan bu mutasyonun BH kliniği ile ilişkili olup olmadığına yönelik araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Ben-Chetrit ve ark'ları heterozigot MEFV mutasyonu taşıyan BH'li hastalar ile mutasyon taşımayan hastalar arasında klinik bulgular arasında fark olmadığını bildirmiştir (9). Bununla birlikte BH'de özellikle vasküler tutulum ile MEFV mutasyonu arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (10). Fakat hem AAA hem de BH'nin klinik prezentasyon ve seyirleri, prognozları, kolşisine verdikleri yanıt gibi özellikleri oldukça farklıdır.

Bu çalışmada BH'li hastalarda MEFV mutasyon sıklığını ve bu mutasyonlar ile BH'nin klinik bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BEHÇET HASTALIĞI**

#### **2.1.1. BEHÇET HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ**

Behçet hastalığı (BH), etiyojisi tam olarak bilinmeyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik, multisistemik bir vaskülitir. İlk olarak 1937 yılında Profesör Doktor Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserasyonlar ve hipopiyonlu iridosiklit şeklinde tanımlanmıştır (11,12).

BH tüm dünyada görülebilmekle birlikte Akdeniz'den Japonya'ya kadar uzanan ve İpek yolu ülkeleri olarak adlandırılan ülkelerde daha sıktır (1,13). 80-420/100.000 görülme sıklığıyla en sık Türkiye'de görülürken 1-3/100.000 görülme sıklığıyla en az Amerika Birleşik Devletlerinde görüldüğü bildirilmiştir (14,15,16,17).

Epidemiyolojik faktörler, hastalığın sıklığını etkilediği gibi klinik seyir ve organ tutulumunu da etkiler. Örneğin, gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu Japonya'da sık görülmekte ve ciddi sorunlara yol açmakta iken Türkiye'deki olgularda nadir görülmektedir (12,14,18).

BH en sık 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmakta, tanı genellikle 3. dekada konulmaktadır. Daha genç ve daha ileri yaşlarda tanı konulması nadirdir. Ülkemizde ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak bildirilmiştir (1,15,18,19,20,21). BH'nin çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir. Çocuklarda çoğunlukla 7-13 yaş arasında klinik bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çocukluk çağında başlayan BH'de klinik bulgular erişkinlerden farklı değildir (19,22,23,24).

Önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken son dönemlerde hastalığın her iki cinsi de eşit oranda etkilediği bildirilmektedir. Bununla birlikte cinsiyet dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. İlk çalışmalarda ülkemizde erkeklerin daha sık etkilendiği bildirilmiş olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda erkek-kadın oranının neredeyse birbirine eşit olacak şekilde (E/K:1.03) değiştiği bildirilmiştir (20,25,26). Bununla birlikte Amerika kıtasında, Çin, Singapur ve özellikle Kore kaynaklı serilerde kadınların; Ortadoğu, Akdeniz ve Avrupa

kaynaklı serilerde ise erkeklerin daha fazla olduğu bildirilmektedir (20,25,26).

Cinsiyet, BH'nin klinik bulgularını ve prognozunu da etkileyen bir faktördür. Türkiye'den bildirilen serilerde eritema nodozumun kadınlarda daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir (15,26). Bunun yanında, hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkeklerde belirgin olarak artmıştır. Yine Türkiye'den bildirilen farklı serilerde, erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,27).

Hastalık aynı ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir. Ailevi olgular daha çok Türkiye ve Japonya'da bildirilmiş olup (19,28) aile hikayesi pozitifliği Türkiye ve Orta doğu ülkelerinde ortalama %8-34, Japon hastalarda %2-3 oranında görülmektedir (19). Çocukluk çağı olgularının ailevi olma ihtimali daha yüksektir (19,22,23,24).

BH'nin prevalansı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup bu yayınlarda etnik köken dışında genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığın sıklığını etkilediği bildirilmektedir. Ailevi olgular bildirilmesine rağmen Mendelyan genetik geçiş söz konusu değildir. Ama BH'nin insan lökosit kaynaklı antijen-B51 (Human leukocyte antigen: HLA) ile ilişkisi çok iyi bilinmektedir ve birçok etnik grupta araştırılmıştır. Hastalığın sık olduğu ülkelerde HLA-B51 sıklığı da artmıştır (15,19,29).

### **2.1.2. BEHÇET HASTALIĞI'NIN ETİYOPATOGENEZİ**

BH'nin etiopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörlerle tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıt sonucu hastalığın ortaya çıktığı yaygın olarak kabul edilen görüştür (29,30).

#### **2.1.2.1. Genetik Özellikler**

BH'nin patogenezinde rol oynadığı düşünülen HLA-B51, majör histokompatibilite kompleks sınıf I zincir-ilişkili gen A (MICA), TNF gibi genler majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde yer almaktadır (31,32).

HLA-B5 ve onun bir alt grubu olan HLA-B51 antijeni MHC 6. kromozomda yer alır. HLA-B51 antijeni, T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu çok sayıda

HLA'nın kodlanmasından sorumludur. BH ile sınıf I HLA kompleksine ait olan HLA-B5 arasındaki genetik ilişki ilk olarak 1982 yılında Ohno ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir (33). Etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte sağlıklı bireylerde %20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmaktadır. BH olan bireylerde ise bu oran %50-80'lere kadar ulaşmaktadır. BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmesine karşın bu genin patogeneizde doğrudan mı rol oynadığı, yoksa bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) şeklinde güçlü bir birliktelik mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir (30,34).

HLA-B51'in yanında diğer HLA-B genlerinin de BH ile olası birlikteliği araştırılmaktadır. Gül ve ark. HLA-B2702 ile BH arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (35).

İlk olarak 1994'te tanımlanan MICA gen ailesi, tümör nekroz faktör (TNF) ve HLA-B genleri arasında yer alır ve başlıca gastrointestinal epitel hücrelerinde eksprese olur. BH'de mukozal lezyonların sık olması ve genin yerleşim yeri nedeni ile MICA'nın BH patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (36,37). Bu ilişki ilk olarak 1997'de Japon BH'li hastalarda gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda MICA'nın BH patogenezinden doğrudan sorumlu olmadığı görülmüştür (29,38,39).

TNF inflamasyonla seyreden hastalıklarda rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. TNF loküsü HLA-B'ye yakın olan HLA sınıf 3 bölgesinde yer alır. TNF polimorfizmlerinin MHC ile ilişkili hastalıkların patogenezine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerden TNFB2'nin BH'li hastalarda daha sık olduğu ve göz tutulumunda kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak TNFB2'nin HLA-B51'den bağımsız olmadığı, güçlü bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) şeklinde birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (30,40).

Bunların dışında BH patogenezinde suçlanan interlökin 1 (IL-1), faktör V, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), killer inhibitör reseptör (KIR), endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS), MEFV gibi diğer genler ise MHC bölgesi dışında yer almaktadır (31).

#### **2.1.2.2. Mikrobiyal Etkenler**

Çevresel faktörler arasında en çok infeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır. BH

etiyojisinde hepatit viruslarından parvovirüs B19'a kadar birçok virüs suçlanmıştır. Ancak sadece Herpes simpleks virüsü (HSV) ile olası bir birliktelik gösterilmiştir. Serum anti-HSV-1 antikorları BH'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. BH'li hastaların genital ve intestinal ülserlerinde HSV-DNA varlığı gösterilmiştir (41).

BH'li hastaların %70'inde oral aftöz lezyonların ilk bulgu olması, dış tedavilerinden sonra lezyonların artması ve penisilin tedavisinden sonra bazı klinik bulguların azalmasından dolayı oral floranın patogeneizde rolü olabileceği düşünülmüştür. Streptokoklar (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus feacalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius*), *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, Mikobakteriler, *Saccharomyces cerevisiae* ve daha birçok sayıda bakteri araştırılmıştır (41,42,43). Ancak günümüzde viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'ye neden olmadığı düşünülmektedir.

### **2.1.2.3. Isı Şok Proteinleri (Heat shock protein: HSP)**

HSP, infeksiyon, hipoksi, travma, ilaç toksisitesi gibi stres durumlarında üretilen ve hücre içi proteinleri denatüre olmaktan koruyan, hem mikroorganizmalarda hem de hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. BH'li hastalarda eritema nodozum ve mükokutanöz üserlerler gibi aktif lezyonlarda epidermal bölgede yoğun şekilde HSP60'ın eksprese olduğu gösterilmiştir (44).  $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından belirli mikobakteriyel 65 kilo dalton (kDa) HSP'lerin tanınmasının BH patogeneizde önemli olabileceği öne sürülmüştür. Bugüne kadar BH'li hastalarda  $\gamma\delta$ T hücrelerinin proliferasyonunu uyaran 4 peptid saptanmıştır. BH etiopatogeneizde suçlanan mikrobiyal HSP65 (streptokokal ve mikobakteriyel) ile insan mitokondrial HSP60 arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon vardır (39,45). Hayvan modellerinde HSP'nin subkutan inokülasyonunun diğer semptomlar olmaksızın üveite neden olduğu gösterilmiştir. Buna benzer gözlemler sonucu BH patogeneizde T hücresi antijeni olarak HSP65'in olası rolünü gösteren bir immünolojik model öne sürülmüştür. Bu modele göre "HSP60 reaktif" T hücre klonları yüksek afiniteli klonal delesyondan kaçarlar. HSP60 self antijen olarak timusta bulunduğu için düşük

afinite ile pozitif seleksiyona uğrar ve anerjik formda dolaşımında bulunur. Mukoza ve olasılıkla deride, minör yaralanmalar ve oral ülserler geliştikten sonra streptokok ve insan HSP60 ekspresyonu “up-regüle” olur ve self HSP60 reaktif klonlarını stimüle eder. Daha sonra bu T hücreleri oküler kompartmana geçerek retinal HSP60 ile aktive olup Th 1 tip sitokin aktivitesi ile karakterize kronik oküler inflamasyona neden olur. Bu model son derece akla yatkındır; ama BH'nin tüm bulgularını açıklamaktan uzaktır (45).

HSP60 dışında diğer bazı HSP'lerin de BH patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.  $\alpha\beta$  kristalin omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokularda salgılanan küçük stres proteinidir. Yapılan araştırmalarda parankimal tipte beyin tutulumu olan BH'li hastalarda, serum ve beyin omurilik sıvısında anti- $\alpha\beta$  kristalin antikoları yüksek saptanmıştır. Beyin omurilik sıvısında HSP ve  $\alpha\beta$  kristaline karşı oluşmuş immün yanıtın paralellik göstermesi, her ikisinin de ortak mekanizmalar ile etkili olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde anti-HSP70 antikoları da BH'li hastalarda yüksek saptanmış ama patogenez ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır (45,46).

#### **2.1.2.4. Retinal S Antijeni**

Retinal S antijeni başlıca retinada bulunan ve olasılıkla immünolojik olarak “korunmuş” bir proteindir. Sadece üveite bağlı doku hasarından sonra bu proteine karşı immün yanıtın ortaya çıktığı gösterilmiştir. BH ve diğer birçok üveitte S antijenine karşı T hücre yanıtı vardır. S antijeninin bazı epitoplarının HLA-B51 ve HLA-B27 ile aynı aminoasit zincirine sahip olması, dikkatlerin bu antijene yönelmesine neden olmuştur (47).

#### **2.1.2.5. Hücresel ve Hümorale İmmünite**

##### **a) T hücreleri**

Histopatolojik incelemelerde, paterji reaksiyonunun geç döneminde olduğu gibi T hücresinden zengin infiltrasyonun izlenmesi, T helper (Th) 1 sitokin



ekspresyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak artması ve siklosporin A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması BH patogenezinde T hücrelerine bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada CD4+ T hücrelerindeki azalma ve CD8+ T hücrelerindeki artışa bağlı olarak CD4+/CD8+ T hücre oranının düşük olduğu bildirilmiştir (48). BH'li hastalarda  $\alpha\beta$ T hücrelerindeki bu sayısal değişiklik dışında  $\gamma\delta$ T hücrelerinde de artış bildirilmiştir.  $\gamma\delta$ T hücreleri normalde periferik T hücrelerinin sadece % 2-5'ni oluştururken BH'li hastalarda bu oranın arttığı, CD25, CD69, ve CD29 gibi aktivasyon markerlarını eksprese ettikleri ve interferon (IFN)  $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-8 sitokin ve kemokinleri salgıladıkları gösterilmiştir (15,26,39,45,49,50).

Doğal öldürücü (Natural killer: NK) ve NK-T hücreleri de hedef hücrelerdir; başlıca apoptoz yoluyla öldürmenin yanı sıra IFN- $\gamma$  ve IL-4 gibi sitokinleri salgılayarak kazanılmış immün yanıtın yönlendirilmesinde rol oynarlar. Bu nedenle BH'nin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak BH'li hastalarda bu hücrelerle yapılan bazı çalışmalarda NK ve NK-T hücrelerinde artış saptanırken bazı çalışmalarda normal ve hatta düşük olduğu bildirilmiştir (48). Bu nedenle NK ve NK-T hücrelerinin BH patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

## **b) Sitokin ve kemokinler**

BH'nin patogenezinin açıklamak ve hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek amacı ile günümüze kadar pek çok kemokin, sitokin ve bunların reseptörleri araştırılmıştır. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-8, IL-12, soluble IL-2 reseptörü (sIL-2R), TNF reseptörü (TNFR) bunlardan bazılarıdır. Hasta serumlarında özellikle aktif dönemde sIL-2R'nin artmış, T lenfositlerinde yüksek afiniteli IL-2 ekspresyonunun ise azalmış olduğu bildirilmiştir (51). Son yıllarda Hamzaoui ve ark'ları bu sitokinlerin yanı sıra Th1 polarizasyonunda rol oynayan serum IL-18 düzeyinin de yüksek olduğunu ve klinik bulgularla bu yüksekliğin korele olduğunu bildirmişlerdir (52). Musabak ve ark'larının çalışmaları da bunu destekler niteliktedir (53). Aynı yazarlar bronkoalveolar lavajda IL-18 mRNA düzeylerini ve IFN- $\gamma$  indüksiyonunu yüksek saptamışlar ve BH'nin lokal inflamasyonunda IL-18'in rol alabileceğini bildirmişlerdir (54). Bu sitokinler BH patogenezinde belirli oranlarda bir role sahip

olsalar da hepsi son derece nonspesifiktir ve immün bozuklukla seyreden pek çok hastalıkta serum düzeyleri yüksek saptanmaktadır. Bu nedenle günümüzde bu sitokin ve kemokinler tanı ya da takipte kullanılmamaktadır.

Aktif Behçet hastalarında Th1 hücre sıklığında artış olduğu ve bunun patogeneizde önemli bir rol oynadığı gösterilmekle birlikte Th2 kaynaklı IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokin düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Ancak bu Th1 polarizasyonunu dengeleme çalışmaları olarak yorumlanmaktadır (26,48,50,55).

IL-6 üzerinde önemle durulan bir sitokindir. IL-6 makrofajlardan, B ve T hücrelerinden salgılanmaktadır ve CD8+ hücrelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta ve nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir (51,52,56,57). Tüm bu bulguların Behçet hastalarında bulunması IL-6'nın immünopatogeneizde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Aktif nörobeçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyi artmış bulunmaktadır (58,59).

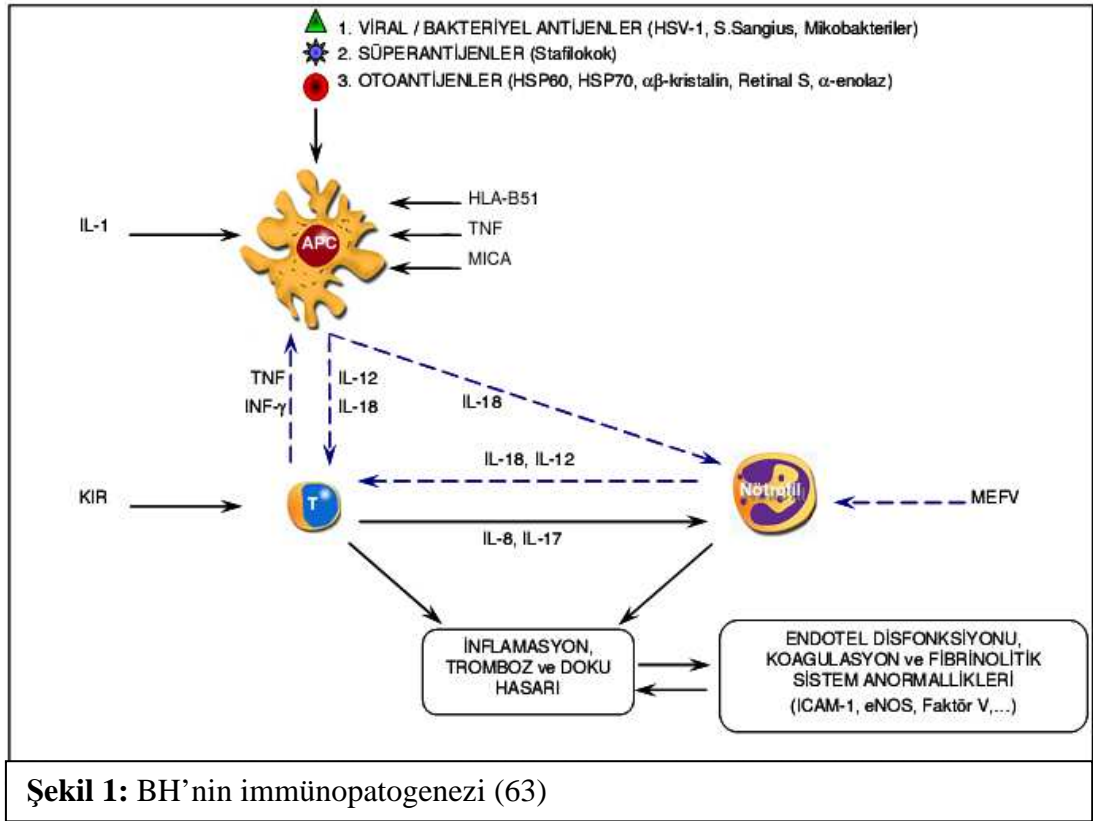
### **c) Antijen sunan hücreler (APC)**

BH patogenezinde HLA-B51'in kritik bir yeri vardır. HLA-B51'in bağladığı antijeni naive T hücrelerine sunamayıp sadece sitotoksik T hücrelerine sunabilmesi, BH'de  $\gamma\delta$ T hücrelerinin artması ve bunların Th1 polarizasyonunda rol alması, T hücrelerinin çeşitli viral ve bakteriyel antijenlere aşırı duyarlı olduğunun gösterilmesi BH patogenezinde T lenfositlerin başlıca rol oynadığını, APC'nin ise bu süreçte doğrudan yer almadığını düşündürmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda APC'nin pasif olmadığı gösterilmiştir. IL-12 başlıca APC'den salınan ve Th1 yanıtını yönlendiren bir sitokindir. Yine IL-18 de APC'den eksprese edilmekte ve özellikle IL-12 varlığında Th1 polarizasyonuna neden olmaktadır. BH'li hastalarda Th1 polarizasyonuna IL-12'nin eşlik etmesi, IL-18 düzeylerinin yüksek bulunması, IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması APC'nin de patogeneizde önemli olabileceğini düşündürmektedir (60).

#### d) Nötrofiller

Nötrofiller doğal immünitinin temel hücreleridir. BH'de gösterilen diğer bir immünolojik bozukluk da nötrofil hiperaktivasyonudur. BH'de nötrofil fonksiyonlarında (kemotaksis, fagositoz, serbest oksijen radikallerinin yapımı ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gibi..) artış ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon markerlarında up-regülasyon gösterilmiştir (48). BH'de nötrofil hiperaktivasyonunda T hücrelerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Th1 kaynaklı IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-8 ve TNF $\alpha$  gibi sitokin ve kemokinlerin nötrofil hiperaktivasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Başlıca aktif CD4+ ve CD8+ T hücrelerinden salgılanan IL-17'nin nötrofilleri inflamasyon bölgesine toplamada rol oynadığı, APC'lerden salgılanan IL-18 ve IL-12'nin ise bir yandan Th1 polarizasyonuna yol açarken diğer yandan da nötrofil fonksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (39,61,62).

BH'nin immünopatogenezi şekil 1'de özetlenmiştir. T hücrelerinin birçok antijene karşı aşırı duyarlılığı patogenezi de kritik rol oynamaktadır. Bu aşırı duyarlılığın T hücrelerindeki sinyal iletimindeki bozukluğa mı bağlı olduğu, yoksa APC disfonksiyonuna mı bağlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak birincil veya ikincil (Th1'lerden salgılanan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokin uyarıları ile) olarak bu sürece katılan APC ve monositler de salgıladıkları IL-12 ve IL-18 gibi sitokinlerle güçlü bir Th1 yanıtının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. APC'ler ve anormal T hücre aktivasyonu sonucu ortama salınan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-17 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinler nötrofil hiperaktivasyonuna yol açmaktadır. Aktiflenmiş nötrofiller de salgıladıkları IL-12 ve IL-18 ile hem kendilerini prime ederler hem de Th1 hücrelerini uyarırlar. APC, Th1 ve nötrofiller arasındaki bu ilişki BH'deki immün yanıtın temelini oluşturur (63).



### 2.1.2.6. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif Hasar

Damar tutulumu BH'nin önemli bir özelliğidir ve hastaların yaklaşık %40'ında görülür. Başlıca venöz sistemi tutması ve tromboza eğilim olması ile diğer vaskülitlerden ayrılır. BH'de gözlenen tromboz, inflamasyonlu damar duvarına yapışık şekildedir ve pulmoner emboli riski çok düşüktür. Yapılan çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodülin ve E-selektinin serum düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (48). Koagülasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin-antitrombin-III kompleksi (TAT) ve protrombin fragmant 1+2'nin yüksek saptanması, BH'de intravasküler trombin yapımının arttığını gösterir. Yapılan çalışmaların sonuçları farklı olmakla birlikte protein C, protein S, antitrombin-III yetersizliği, faktör V ve protrombin II mutasyonları, hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm edinsel ve kalıtsal prokoagulan durumların BH'de gözlenen tromboza katkıda bulunduğu bildirilmiştir. BH'de koagülasyon sisteminin yanında plazmin- $\alpha_2$ -antiplazmin kompleksi (PAP) gibi fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren

mediatörler de artmıştır. Ancak BH'de immün yanıtla bağlı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonun, tromboza eğilimde majör belirleyici olduğu, BH'ye spesifik başka bir bozukluğun olmadığı, daha önce bahsedilen faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (6,48,64,65).

### **2.1.2.7. Otoantikolar**

Primer vaskülitlerde üç önemli otoantikör üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti kardiyolipin antikolar (ACA), anti nötrofil sitoplazmik antikolar (ANCA) ve anti endotelyal hücre antikoları (AECA)'dır. BH'de gözlenen arteryel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun ACA ile açıklanabileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmış olup ACA'nın IgM izotipinin akut infeksiyonlarla, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür. Behçet hastalarında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermemektedir (41,59,66).

Endotel hücrelerine karşı oluşan non-litik antikolar hem damar tutulumu olan hem de damar tutulumu olmayan Behçet hastalarında sıklıkla gösterilmiştir. AECA Behçet hastalarında %17-50 arasında pozitifdir. Ayrıca EACA bulunan hastalarda %80, EACA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık bulunmuştur. EACA vasküler hasarın primer sorumlusu olabileceği gibi, vasküler inflamasyon sırasında ortaya çıkan yeni determinantlara karşı da oluşabilir. Ayrıca EACA ile birlikte endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda da artış gösterilmiştir (41,50,67,68,69,70).

### **2.1.3. BEHÇET HASTALIĞI'NIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

BH, klinik bulguları çok geniş bir yelpazede yer alan ve önceden tahmin edilemeyen alevlenme ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Klinik bulguların sıklıkları coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte oral aftöz ülserler, genital ülserler, deri belirtileri, göz belirtileri ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. BH'de görülebilecek klinik bulguların sıklığı şöyle bildirilmiştir (14,26);

- Oral aftöz ülserler (%97-99)
- Genital ülserler (%85)
- Papülopüstüler lezyonlar (%85)
- Eritema nodozum (%50)
- Paterji testi pozitifliği (%60) (Akdeniz ülkelerinde ve Japonlar'da daha sık)
- Üveit (%50)
- Artrit (%30-50)
- Yüzeysel tromboflebit (%25)
- Derin ven trombozu (%5)
- Arteriyel oklüzyon (anevrizma) (%4)
- Nörolojik tutulum (%5)
- Epididimit (%5)
- Gastrointestinal tutulum (%1-30) (Japonlar'da daha sık)

### 2.1.3.1. Deri ve Mukoza Tutulumları

Mukoza tutulum başlıca oral ve genital ülserler şeklinde ortaya çıkarken nadiren gastrointestinal sistemde ortaya çıkan ülserler şeklinde de görülebilir. BH tanısında Uluslararası Çalışma Grubu'nun 1990'da belirlediği kriterler kullanılır ve bu kriterlerin tamamına yakını deri ve mukoza belirtilerinden oluşur (71).

**a) Tekrarlayan oral aftöz ülserler:** BH'nin olmazsa olmaz bulgusudur. Genellikle ilk bulgu olarak karşımıza çıkar ve yıllarca tek bulgu olarak kalabilir. Bununla birlikte hastaların %1-3'ünde oral ülser olmaksızın diğer belirtiler görülebilir (1,15,72).

Oral aftöz ülserler lokalizasyon ve görünüm açısından klasik aftöz ülserlerden ayırt edilemez. Bu ülserler yüzeysel hafif kabarıklık, eritemli lezyonlar şeklinde belirir ve 48 saat sonra çeşitli büyüklükte ve sayıda, oval veya yuvarlak ülserlere dönüşür. En sık dille, dudaklara, gingiva ve yanak mukozalarına yerleşir. Daha nadir olarak da damak, tonsillalar ve farenkste görülür (15,72). Bu ülserler minör, majör ve herpetiform ülserler olmak üzere üçe ayrılır. En sık minör aftöz ülserler görülür (%85-90) ve çapları 10mm'den küçüktür. Üzerleri gri-beyaz bir psödomembranla

kaplıdır ve etrafları eritemli bir hale ile çevrilidir. Genellikle 2 haftada iz bırakmadan iyileşir (1,14,15).

Majör ülserler daha seyrek (37%). Klinik görünümü minör ülserlere benzer, fakat çapları 1-3cm civarındadır ve minör ülserlere göre daha ağırlıdır. Minör ülserlere göre daha sık nükseder, daha uzun sürede skatris bırakarak iyileşir (15,73).

Herpetiform ülserler sık görülmez; oral mukozaya dağılmış, 2-3cm çapında, birleşme eğiliminde olan geniş, yüzeysel erode alanlardır. Kısa sürede iz bırakmadan iyileşir (15,72).

Oral aftöz ülserler için en önemli tetikleyici faktörlerden biri travmadır, lezyonlar genellikle travma alanlarına yerleşir. Aftlarla sigara arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. BH'li hastalarda sigara bırakma ile oral ülserlerde artış gözlenir (15).

**b) Genital ülserler:** Genital ülserler genellikle asemptomatik papül veya püstül şeklinde başlayıp kısa süre içinde ağırlı ülserlere dönüşür. Genellikle yuvarlak, keskin sınırlı, kenarları ödemli, zemini gri-beyaz bir fibrin tabakası ile örtülü lezyonlardır. Oral ülserlere göre daha seyrek nükseder, fakat daha geç iyileşir. En karakteristik özellikleri skatris bırakarak iyileşmeleridir. Erkeklerde en sık skrotumda yerleşir, peniste nadir görülür. Epididimit de sık görülür. Kadınlarda sıklıkla labia major ve minörde yerleşir. Servikal ve vajinal yerleşim daha nadirdir. Her iki cinste de kasık, perianal ve perineal bölgelerde de ülserler görülebilir (1,15,64,74).

**c) Deri bulguları:** Deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir. Hastaların %80'inde deri tutulumuna rastlanmaktadır ve aynı hastada birden fazla bulgu bir arada görülebilir. BH'de görülebilecek deri bulguları

- Eritema nodozum benzeri lezyonlar
- Papülopüstüler lezyonlar
- Yüzeysel tromboflebit
- Diğer (Piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eritema multiforme)

olmak üzere dört ana başlıkta toplanabilir (15,72,74).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar, hastaların ortalama %50'sinde görülür ve kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Özellikle bacaklar ve ayak bileği çevresinde

görülmekle birlikte üst ekstremiteler, boyun, yüz ve kalçalarda da görülebilir (1,15). Klinik olarak genellikle nökslerle seyreden, birden fazla sayıda, subkutan yerleşimli, lokal ısı artışı gösteren, ağrılı, ülserleşmeyen, ortalama 2-3 hafta içerisinde iyileşen, iyileşirken pigmentasyon bırakabilen lezyonlardır. Klinik olarak diğer hastalıklara eşlik eden eritema nodozumdan ayırt edilemezler (26,72).

Yüzeysel tromboflebit sık gözlenir ve eritema nodozumun aksine erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha yüksektir. Klinik olarak eritema nodozuma benzemekle birlikte lineer yerleşimli ve migratuar olmaları eritema nodozumdan ayırt edilmelerinde önemlidir (26,75).

Papülopüstüler lezyonlar, genellikle eritemli papül olarak başlayıp 24-48 saat içinde çevresi püstül haline gelirler. Hastalığın tanı kriterlerinde yer alan bu püstüllerin steril olmaları önemlidir (26,76). Çoğunlukla sırt, yüz, ekstremiteler ve göğüste görülürler. Papülopüstüler lezyonun foliküler yerleşim göstermemesi, özellikle gövde ve ekstremitelerde lokalize olması ve histopatolojik bulguları akne vulgarisden ayırımında önemlidir (14,26,76).

Hastaların ortalama %3'ünde klinik olarak aftöz lezyonlara benzeyen, tekrarlayan ataklar gösteren ve skar bırakarak iyileşen ekstrasgenital yerleşimli ülserler görülebilir. Bunlara bacaklarda, aksillada, meme üzerlerinde, ayaklarda interdigital bölgelerde, inguinal ve boyun bölgesinde rastlanabilir (75).

**d) Paterji fenomeni:** BH'ye özgü bir bulgu olan paterji fenomeni, minör travma sonrası gelişen derinin nonspesifik hiperreaktivite reaksiyonudur. Klasik uygulama 20 guage'lik steril bir iğne ucuyla hastanın ön kol fleksör yüzünde 45 derecelik açı ile deriye en az 2 noktadan pikür yapılarak delik açılması şeklindedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar inmesi gerekmektedir. Pozitif reaksiyon durumunda test yapılan bölgede 24-48 saat sonra eritemli halo ile çevrili papül veya püstül oluşur. Papül veya püstül ilk 24 saat içinde belirmeye başlayıp 48 saatte maksimum boyuta ulaşır. Endurasyon olmadan görülen eritem negatif cevap olarak değerlendirilir (1,14,15,26,64,72,74,75). Bu testin pozitifliği coğrafi farklılıklar göstermektedir. Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerini içeren ipek yolu ülkelerinde en yüksek oranda pozitiflik görülürken diğer ülkelerde bu oran daha azdır. Bu ülkelerde paterji testi pozitifliği %60-80 iken, Avrupa, Amerika ve



İngiltere’de ise çok düşük oranda görüldüğü bildirilmektedir (1,14,26,75).

Paterji testinin değerlendirilmesini etkileyen pek çok faktör vardır. İğnenin kalınlığı, iğne ucunun sivriliği, batırılma açısı, testin değerlendirilme süresi test sonucunu etkiler. Paterji pozitifliği ayrıca hastalığın aktif dönemde olup olmamasına göre de değişir; genellikle ataklar sırasında pozitifken remisyon dönemlerinde negatif olabilir. Erkek hastalarda pozitiflik oranı daha yüksek olup hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkisizdir (75).

### **2.1.3.2. Göz Tutulumu**

BH’nin seyri sırasında göz tutulum oranları yayınlarda genellikle %40-60 arasında değişmektedir. Göz tutulumu genç erkeklerde daha sık ve daha ağır formda görülmektedir. Göz tutulumu genel olarak hastalığın başlangıcından itibaren ilk 3 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (1,15) ve ilk bulgu olarak görülmesi nadirdir (26).

BH’nin seyri sırasında görülebilecek göz tutulumu genellikle kronik, tekrarlayıcı bilateral panüveit şeklindedir ve en önemli morbidite nedenidir. Yoğun inflamasyonlu (hipopyon) ön üveit, göz tutulumu olanların %20’sinde görülür ve ağır prognoza işaret eder. Arka üveit retinal eksudaya, hemorajilere, papilödeme ve maküler hastalığa yol açabilir. Tekrarlayan ataklar şinerji ve retinal skar gibi yapısal değişikliklerle sonlanabilir. Bunun sonucunda arka üveit, retinal vaskülit ile birlikte hastaların %25’inden fazlasında görme kaybına yol açar (1,14,15).

### **2.1.3.3. Eklem Tutulumu**

Birçok sistemik hastalıkta olduğu gibi BH’de de eklem tutulumu gözlenmektedir. Eklem tutulumu artralji şeklinde olabileceği gibi başlıca artrit şeklinde kendini göstermektedir. Hastaların %50’sinde eroziv olmayan, deformite bırakmayan artrit görülmektedir. En sık mono veya oligoartrit şeklinde tutulum görülürken bazen simetrik poliartrit de görülebilir. En sık diz tutulumu görülür, bunu dirsek, el ve ayak bileği takip eder. Sinovyal sıvı örnekleri inflamatuvar karakterde olup müsin pıhtı testi normaldir. Nadiren kronik artrit de olabilir. Bazı çalışmalarda sakroiliak eklem tutulumu olduğu bildirilmiş ise de kontrollü çalışmalarda bu

gösterilememiştir. BH'li hastalarda lokal veya yaygın miyozit de görülebilir (1,14,15).

#### **2.1.3.4. Nörolojik Tutulum**

BH'de nörolojik tutulum oranı %5 olup hastalığın en ağır tutulum şeklidir. Nörolojik belirtiler ortalama ilk 5 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır ve erkeklerde daha sık görülür (15). Bu hastaların çoğunda (%80) parankimal tutulum görülür. Parankimal tutulumda daha çok beyin sapı etkilenir, fakat spinal kord tutulumu, hemisferik lezyonlar ve meningoensefalit de görülebilir. Hastalar çoğunlukla piramidal, serebellar ve duysal belirtilerle başvurur. Geri kalan %20 hastada ise baş ağrısı ve papilödeme neden olan dural sinüs trombozu vardır; prognozu parankimal tutulumu göre nisbeten daha iyidir. Her iki tutulum tipinin birlikte olması çok nadirdir (1,14,15,39).

BH'de baş ağrısı en sık görülen bulgudur ve hastaların yaklaşık yarısından fazlasında görülür. Baş ağrısı nörolojik tutulumu bağı olabileceği gibi nörolojik tutulumdan bağımsız da görülebilir (64).

#### **2.1.3.5. Damar Tutulumları**

BH çeşitli çaplardaki arter ve venleri tutan kronik, tekrarlayan, sistemik bir vaskülit olup hastaların %7-49'unda damar tutulumu izlenir. Çoğunlukla genç erkek hastalarda ortaya çıkar (14).

Her çaptaki damarları tutabilir. Venöz tutulum arteryel tutulumu göre daha siktir. Alt ekstremitte venleri en sık tutulan venlerdir. Yüzeysel ve derin ven trombozları olabilir. Venöz trombozların hastalarının %7-33'ünde görüldüğü ve derin ven trombozlarının daha çok erkeklerde ve paterji pozitifliği ile beraber olduğu bildirilmiştir (39). Trombozlar superior ve inferior vena kava, dural sinüs, femoral, subklavian, kommon iliak, hepatik ve büyük safen vende de görülebilir. Nadiren vena kava ve hepatik ven oklüzyonuna bağı Budd–Chiari gelişebilir ki bu hastaların prognozu daha kötü seyreder. Trombüsün hasta olan damar duvarına inflamasyondan dolayı sıkı yapışmış olması nedeniyle tromboemboli nadirdir (1,14,51).

Arteryel tutulum daha nadir görülmekle (<%5) birlikte daha fazla morbiditeye neden olur. Sırasıyla en sık pulmoner, femoral, popliteal, subklavian, karotid arterler daha nadiren de koroner arterler etkilenir. Arteryel tutulumda anevrizma oklüzyondan daha sık gözlenir (1,39,51). Pulmoner arter anevrizması özellikle çapı 3cm'in üzerinde olduğunda yüksek mortalite hızına sahiptir. Pulmoner anevrizmanın ana semptomu hemoptizi olup genellikle tromboflebit ile birlikte (1).

Behçet hastalarında kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte koroner vaskülit, perikardit, endokardit, kapak hastalıkları, intrakardiyak trombüs ve ventriküler anevrizma gelişen olgular bildirilmiştir (1,15).

#### **2.1.3.6. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu**

Etkilenme oranı coğrafi farklılıklar gösterir; en sık Japonlarda, en az ise Akdeniz ülkelerinde bildirilmiştir. GIS tutulumu mukozal ülserler şeklindedir. Ülserler çok sayıda, çeşitli boyut, görünüm ve derinlikte izlenir. Genellikle ileoçekal bölgede bulunmakla birlikte tüm gastrointestinal sistemde görülebilir. Bu ülserlerin lokalizasyonlarına göre disfaji, karın ağrısı, diare, intestinal perforasyon, perianal fistül gibi bulgular görülebilir (1,14).

#### **2.1.3.7. Pulmoner Tutulum**

İntratorasik tutulum nadir olmakla birlikte literatürde bildirilmiş 100'den fazla pulmoner tutulum olgusu bulunmaktadır. Pulmoner arter anevrizması dışında BH'de vaskülitte bağlı tekrarlayan organize pnömoni, pulmoner hemoraji, pulmoner infarktlar, pulmoner fibrozis, plörezi, obstrüktif akciğer hastalığı, hiler ve mediastinal lenfadenopatiler bildirilmiştir (51,77). Uzun ve ark'ları son çalışmalarında BH'de radyolojik olarak hiler dolgunluk, kitle lezyonlar, nodüler ve alveoler infiltrasyonlar, diyafragma elevasyonu ve plörezi gibi BH için nonspesifik görünümünün saptandığını, bunların vaskülitte bağlı pulmoner hemoraji ve infarktlara bağlı olabileceğini belirtmektedir (78).

### 2.1.3.8. Böbrek Tutulumu

Eski olgu serilerinde bildirilmemiş olmasına rağmen son dönemde BH'de böbrek tutulumunun da olabileceği gösterilmiştir. BH'deki böbrek tutulumu beş başlık altında toplanabilir; 1-glomerulonefrit, 2-amiloidoz, 3-renal vasküler tutulum, 4-interstisyel nefrit, 5-tedavide kullanılan ilaçlara bağlı komplikasyonlar şeklinde olabilir (26,79). Böbrek tutulum sıklığı %0-55 arasında değişmektedir ve en sık rastlanan renal problem asemptomatik hematüri ve proteinüridir. Glomeruler lezyonlar en sık görülen böbrek tutulum şeklidir. İmmünkompleks birikimi, IgA depolanması ve ANCA aracılı mekanizmalarla gelişir. Amiloidoz AA tipinde olup damar tutulumu olan ve erkek hastalarda daha fazla bildirilmiştir (26,79).

### 2.1.4. BEHÇET HASTALIĞI'NIN TANISI

Kabul edilmiş spesifik bir diagnostik laboratuvar testi veya histolojik bulguları olmayan BH'de tanı, Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun 1990'da kabul edilen tanı kriterleri esas alınarak konulur (Tablo 1). Bu kriterlerin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise % 96'dır (71).

**Tablo 1:** Uluslararası Çalışma Grubu'nun BH Tanı Kriterleri (71).

<b>Tekrarlayan oral aftöz ülserler</b>	Yılda en az 3 kez tekrarlayan, doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen minör, majör veya herpetiform aftlar
<b>Tekrarlayan genital ülserler</b>	Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen ülser veya skatris
<b>Göz lezyonları</b>	Oftalmolog tarafından tanı konmuş inflamatuvar göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusda hücre görülmesi veya retinal vaskülit)
<b>Deri lezyonları</b>	Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen eritema nodozum, psödofolikülit, steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen papülopüstüller lezyonlar veya akneiform nodüller
<b>Pozitif paterji testi</b>	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

ISG kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için tekrarlayan oral aftöz ülserlere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir. Fakat hastaların %3 kadarında oral aft olmayabileceği akılda tutulmalıdır (80).

Hastalığa spesifik laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte hafif derecede kronik hastalık anemisi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP)'de artma gibi nonspesifik laboratuvar aktivite bulguları da tespit edilebilir. Düşük özgüllük ve duyarlılık nedeni ile tanıda HLA tiplemesinin kullanılması faydalı değildir. Ancak tanıda ortada kalınmış bazı vakalarda ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak amacı ile yapılabilir (1,81).

### **2.1.5. BEHÇET HASTALIĞI'NIN PROGNOZU**

BH önceden tahmin edilemeyen nüksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Genellikle ilk 4. dekattan sonra klinik aktivitesinde ve tekrarlama sıklığında azalma görülür. Birçok hastada zamanla tam remisyon gözlenir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyretme eğilimindedir (1,14,26).

Morbidite göz ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında oldukça yüksektir. Yapılan bir çalışmada BH'de mortalite %9.8 olarak bildirilmekte (15,27) ve bu mortalite başlıca büyük damar tutulumuna ve nörolojik tutulumuna bağlı olarak görülmektedir (26,27,82).

### **2.1.6. BEHÇET HASTALIĞI'NIN TEDAVİSİ**

BH'nin tedavisinde amaç semptomların ortadan kaldırılması, inflamasyonun erken dönemde baskılanarak kalıcı organ hasarının önlenmesidir. Uygulanacak tedavi tutulan organa, yaşa ve cinse göre değişir. Erkeklerde özellikle genç yaşta BH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle özellikle damar ve göz tutulumu gibi ciddi organ tutulumlarında daha agresif tedavi önerilmektedir (1,14,83).

### 2.1.6.1. Topikal Tedavi

Topikal veya intralezyoner kortikosteroidler, antimikrobiyal ajanlar (heksetidin gibi antiseptikler ve tetrasiklin gibi antibiyotikler), sukralfat, antiinflamatuvar preparatlar, anestetikler, gümüş nitrat ve Burow solusyonu gibi topikal ajanlar başta oral ve genital ülserler olmak üzere bazı deri lezyonlarının semptomatik tedavisinde kullanılabilir. Ön üveit gibi göz inflamasyonu durumlarında da kortikosteroidler topikal miyotiklerle birlikte kullanılmaktadır (15).

### 2.1.6.2. Sistemik Tedavi

**a) Kortikosteroidler:** İntravenöz olarak özellikle akut üveit, vasküler tutulum ve nörolojik tutulumda genellikle diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılırlar. Orta dozlarda özellikle kadınlarda eritema nodozum tedavisinde faydalıdır. Yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılamaması ve hastalığın gelişebilecek ataklarını ve sekellerini önleyememesi dezavantajlarıdır (14,15,74).

**b) Kolşisin:** En sık kullanılan ilaçtır. Nötrofillerin migrasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Günlük kullanım dozu 1-2 mg'dır. Yapılan çalışmalarda eritema nodozum ve artraljide etkili olduğu, fakat oral ve genital ülserler ile göz tutulumuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir (15). Plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise kadınlarda genital ülser, eritema nodozum ve artrit, erkeklerde ise sadece artrit yararlı olduğu bildirilmiştir (1,14,39). Oligozospermi, amenore, dismonore, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve saç dökülmesi gibi yan etkileri bulunmaktadır.

**c) Azatiyoprin:** Hümorale ve hücreli immüneyi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Tek başına veya diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte önemli bir hastalık modifiye edici ilaçtır. Günlük 2.5 mg/kg dozunda kullanılır. Oral aftöz ülser, genital ülser, artrit, göz belirtileri ve tromboflebit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Göz tutulumunun sıklığını, şiddetini ve oluşumunu engelleme özelliğine sahiptir. Bu

nedenle azatiyoprin ile tedaviye erken başlamak uzun süreli prognozda anlamlı bir iyileşmeye neden olur (1,14,15,83). Sterilite, miyelotoksisite, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer hastalığı gibi yan etkiler bildirilmiştir.

**d) Siklosporin A:** T lenfositleri inhibe ederek etki eder. Günlük 2-5 mg/kg dozunda kullanılır. Özellikle akut üveit ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşmeye yol açar; ancak ilaç kesildiğinde hastalığın tekrarlaması, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutizm, gingival hiperplazi ve nörotoksisite gibi yan etkiler uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. BH'de siklosporin kullanımının nörolojik tutulumu önemli ölçüde arttırdığı, bu nedenle de özellikle nörolojik tutulumu olanlarda siklosporinden kaçınmak gerektiği bildirilmektedir (15,39,83).

**e) Takrolimus:** Siklosporin ile benzer mekanizma ile etki eder. Özellikle dirençli arka üveiti olanlarda kullanılmaktadır. Takrolimus da siklosporin gibi böbrek yetmezliğine, hipertansiyon ve nörotoksisiteye yol açabilir. Fakat hirsutizm ve gingival hiperplaziye neden olmaz (15).

**e) Siklofosfamid:** Üveit tedavisinde intravenöz pulse siklofosfamid verilebilse de infertilite, hematolojik yan etkiler ve malignite riski kullanımını kısıtlamaktadır. Daha çok ağır tutulumlarda kullanılır (15). Hayati tehlikesi olan pulmoner anevrizma veya nörolojik tutulumlu hastalarda kullanımı hayat kurtarıcı olabilir (14).

**f) Dapson:** Antiinflamatuvar özelliği de olan anti-infektif bir ajandır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nötrofil kemotaksisi ve fonksiyonunu modifiye ederek, dönüşümlü miyeloperoksidaz aktivitesini inhibe ederek, nötrofillerdeki lizozomal aktiviteyi inhibe ederek etki gösterir. Günlük 100-150 mg'lık dozları özellikle mukokütanöz semptomlar üzerine etkili bulunmuştur. Hemolitik anemi, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkileri vardır (15,74).

**g) İnterferon  $\alpha$ :** Bir biyolojik ajan olan interferon BH'de mukokütanöz, göz ve

eklem tutulumlarında haftada üç kez 6 mU subkutan olarak denenmiş ve faydalı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada eritema nodozum ve tromboflebit atak sıklığını ve süresini de azalttığı belirtilmiştir. Ancak lökopeni, alopesi, karaciğer hasarı, grip benzeri semptomlar, depresyon, psikoz gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı ağır olgularla kısıtlıdır (1,15,31,83,84).

**h) TNF- $\alpha$  inhibitörleri:** Başka bir biyolojik ajan grubu olan TNF- $\alpha$  inhibitörlerinden özellikle infliksimab ve etanersept ile birçok olgu sunumları bildirilmiştir. Oral ve genital ülserleri, gastrointestinal tutulumu, göz tutulumu ve tromboflebiti olan BH'li hastalarda belirgin iyileşme olduğu gözlenmiştir. Tüberküloz gibi ciddi infeksiyonlar, malignite ve dermatolojik yan etkiler nedeni ile tedaviye dirençli ağır olgularda kullanılması önerilmektedir (1,13,31,74,83,84).

**i) Diğer:** Levamizol, talidomid, metotreksat, pentoksifilin, aspirin, penisilin, minosiklin, sülfasalazin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) BH'nin semptomatik tedavisinde kullanılacak diğer ilaçlardır (1,15).

**Tablo 2:** BH'nin tedavisi (83).

<b>Klinik</b>	<b>Tedavi</b>
Deri ve mukoza tutulumu	Kolşisin, Azatiyoprin, Siklosporin, Dapson, Talidomid, İnterferon
Eklem tutulumu	Kolşisin, NSAİİ, Sülfasalazin, Kortikosteroid, Azatiyoprin, İnterferon, TNF- $\alpha$ inhibitörleri
Göz tutulumu	Topikal kortikosteroid, Sistemik kortikosteroid, Siklosporin, Azatiyoprin, TNF- $\alpha$ inhibitörleri, İnterferon
GIS tutulumu	Sülfasalazin, Azatiyoprin, Kortikosteroid, Talidomid, TNF- $\alpha$ inhibitörleri, Cerrahi
Büyük damar ve nörolojik tutulum	Sistemik kortikosteroid, Sikofosamid, Azatiyoprin, TNF- $\alpha$ inhibitörleri

### 2.1.6.3. Cerrahi tedavi

Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistüller gibi ağır klinik tablolar



cerrahi tedavi gerektirebilecek durumlardır (16). Pulmoner arter anevrizmalarında cerrahi tedavi yüksek mortalite riskine sahiptir (83). Periferik arter anevrizmalarında cerrahi tedavi sonrası %30'a yakın tekrarlama riski bildirilmiştir (16).

Klinik bulgulara göre uygulanabilecek tedavi ajanları tablo 2'de özetlenmiştir

## 2.2. MEFV MUTASYONLARI

İlk defa 1997 yılında pozisyonel klonlama ile uluslararası AAA konsorsiyomu tarafından 16. kromozomda (16p) AAA'dan sorumlu genin yer aldığı bölgenin belirlendiği açıklandı. Bu bölgedeki 3.7 kb (kilobaz)'lık bir genin (MEFV geni) kodladığı 781 aminoasitlik proteine, ateşle ilişkisinin olduğunu ima ederek “pyrin” adı verildi. Eş zamanlı olarak Fransız AAA konsorsiyomu 16. kromozomda MEFV genini içeren bölgeyi belirledi. Bu grup bu genin üretmiş olduğu aminoasit birimine Akdeniz anlamına gelen “Mare Nostrum”dan esinlenerek “marenostin” adını verdiler. Uluslararası AAA konsorsiyomu MEFV geninin 10. ekzonunda 3 nokta mutasyon tanımlamıştır. Fransız AAA konsorsiyomu tarafından ise 4 farklı sekans varyasyonu bildirilmiştir (2,3).

**Tablo 3:** MEFV geninde tespit edilen mutasyonlar (85).

Exon	1	2	3	5	8-9	10
	R42W	T267I S141I	P369S	F479L	I591T	R761H M680I*
	A89T	E230K E163A	R408Q	E474K	G632S	V726A* M680L
		E167D L110P	E319K	H478Y	I640M	V704I S675N
		E148Q* E148V	R329H	V487M	P646L	M694V* M694I*
		S179I E251K	R354W	R501G	L649P	162del K695R
		T267I A268V			R653H	Y688X R653H
		C390-391ins			E656A	T681I G678E
		P283R G304R			G678E	E656A
		A289V P283L			M680L	
					M680I G-C	
					M680I G-A	
					T681I	
					Y688X	

\*En sık görülen mutasyonlar

O dönemden günümüze 150'nin üzerinde mutasyon tespit edilmiştir (<http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>). Tespit edilen mutasyonlar egzon 1,2,3,5,9 ve 10 üzerinde gösterilmiştir (Tablo 3).

Onuncu ekzonda ilk tanımlanan ve hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmış 4 önemli mutasyon tek nükleotid değişimine bağlı olup, pyrinin B30.2 domaininde yer almaktadır. Bunlardan ikisi 694. aminoasidi etkilemektedir. M694V ve M694I mutasyonlarında 694. aminoasitte sırası ile metiyonin yerine valin ya da izolösin değişimi söz konusudur. Diğer iki mutasyon 680. aminoasitte metiyonin yerine izolösin geçmesi (M680I), 726. aminoasitte valin yerine alanin geçmesi (V726A) ile gerçekleşmektedir. 10. eksondaki M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonları, hastalığın yaygın olarak görüldüğü etnik gruplarda taşıyıcı ya da hasta kromozomlardaki AAA mutasyonlarının %85'ini oluşturur (86,87,88). İkinci ekzonda yer alan, 148. aminoasitte glutamik asit yerine glutamin geçmesi ile gerçekleşen E148Q mutasyonu Akdeniz toplumunda sık görülen bir varyant olup, nonpatojen olduğu veya E148Q mutasyonu varlığının daha hafif hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. E148Q mutasyonunu homozigot taşıyan bireylerin %55'i asemptomatiktir ve bu hastalarda amiloidoz gelişimi bildirilmemiştir (89). Ancak homozigot E148Q taşıyıcılarında AAA klinik bulguları görülebilmektedir. E148Q bazen tek bir ekzon 10 mutasyonu taşıyan AAA hastalarında "trans" halinde saptanabilmektedir. Bazı ekzon 10 mutasyonları ile "cis" şeklinde görülebilmektedir. Bazı hastalarda E148Q kompleks alleli taşıyıcılığı, tek başına E148Q mutasyonu taşıyıcılığından daha ağır seyirli fenotiple ilişkili bulunmuştur (90).

### **2.2.1. MEFV ve Patogenez**

MEFV sağlıklı kişilerde inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan, pyrin adlı bir proteini kodlamaktadır. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar, pyrinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur (91).

MEFV geni 16. kromozomun 15 kilo bazlık genomik DNA'sını kapsayan bir bölgede yer alır ve 10 ekzon içermektedir. Bu genin kodladığı 3.7 kb'lik transkriptin oluşturduğu protein ürünü olan "pyrin/ marenostrin" 86 kDa'luk, 781 aminoasitten oluşan, arginin ve lizin aminoasitlerince zengin, pozitif yüklü bir proteindir. Pyrinin

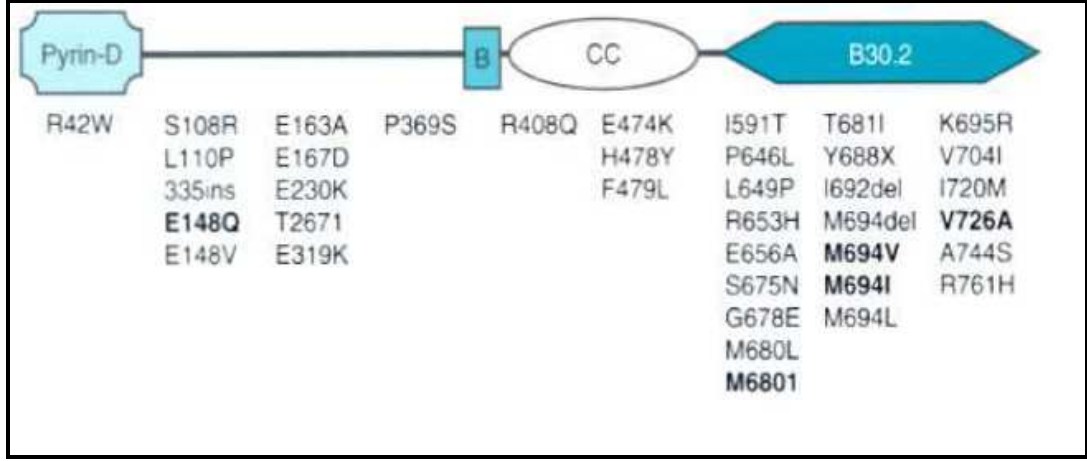
monositlerde sitoplazmada; sinovyal fibroblastlar, dentritik hücreler ve nötrofillerde ise çekirdekte lokalize olduğunu gösterilmiştir (92,93). Pýrinin, bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek farklı fonksiyonları üstlenebileceği düşünölmüştür.

MEFV cevabı hücreden hücreye veya türler arasında farklılık gösterebilmektedir. İnsan monositlerinde lipopolisakkarid (LPS), TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  ile inkübasyon sonucu 24. saatte MEFV geni ekspresyonu artmakta, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-10 ve transforming growth faktör (TGF)- $\beta$  ile ekspresyon düşmektedir. Nötrofillerde IFN- $\gamma$  MEFV gen ekspresyonunu artırırken LPS, TNF- $\alpha$ , IL-4 ve IL-10'un MEFV gen ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamaktadır (94,95).

Pýrin proteini, dört fonksiyonel domain (bölge) içermektedir (Şekil 2) (96).

1. Amino (N) ucu PYRIN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir)
2. "B box zinc finger" domain (BB-ZF)
3. "Coiled coil" domain (CC)
4. Karboksi (C) ucu B30.2 domain

Pýrinin N-terminalinin ilk 92 aminoasitlik bölgesinde yer alan bir motife "pýrin domain" adı verilmiştir. Bu motif son zamanda klonlanan bazı proteinlerin yapısında da yer almaktadır. Pýrin domaininin görevi sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda rol oynayan proteinlerin etkileşimini kolaylaştırmaktır. Pýrin domaini adı verilen bu N-terminal domaini, pýrin proteinin "pýrin parçası" (pyD) olarak adlandırılan bölümü, özellikle apoptozisde görev alan ölüm domainlerine (DD: death domain), ölüm efektör domainlerine (DED: death effector domain) ve kaspaz toplama domainlerine (CARD: caspase recruitment domain) yapısal olarak benzemektedir (90).

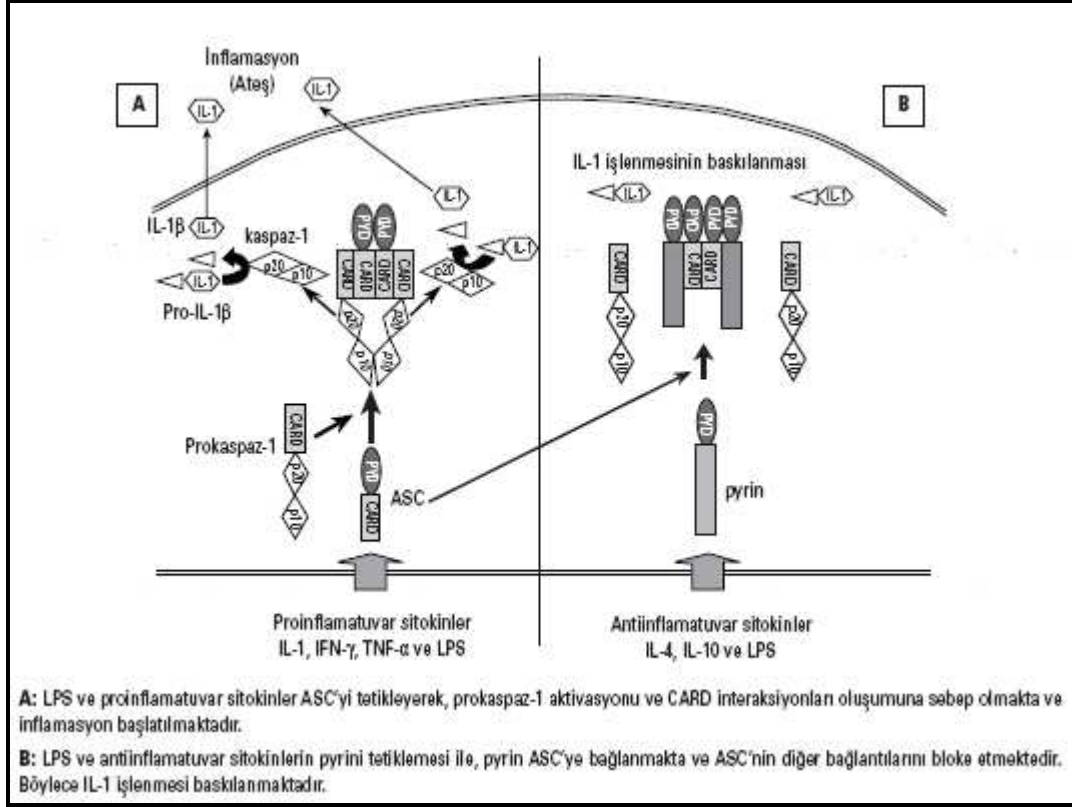


**Şekil 2:** Pyrin (marenostin) proteinin şematik görünümü. Pyrin Domaini dahil 4 korunmuş domain, bir koil halinde domain ve B30.2 domaini, koyu renkli bölgeler 5 en sık mutasyonları göstermektedir (97).

Pyrinin C-terminal kısmında yer alan “B-box” ve “coiled coil” proteinleri birçok proteinde olduğu gibi multimerizasyonda rol oynar.

Yine C-terminal kısmında yer alan B30.2 domainin fonksiyonu ise protein/protein etkileşimine katkıda bulunmaktadır. AAA ile ilgili mutasyonların büyük çoğunluğu bu bölümde meydana gelmektedir.

Pyrin, N-terminalinin pyrin domaini aracılığı ile “ASC” proteinine (Apoptosis associated speck like protein with a CARD) bağlanır. ASC; amino ucunda pyrin domaini, karboksi ucunda CARD içeren adaptör bir proteindir. Nötrofillerde ve monositlerde eksprese edilir. ASC’nin üç önemli görevi; apoptoz, IL-1β’nin salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1’in oluşturulması ve aktivasyonu, inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli olan nükleer faktör kappa-B (NFκ-B) aktivasyonudur (98). Ağır inflamasyonun olduğu bölgelerde nötrofil içi ASC düzeyi yükselmiştir. ASC prokaspaz-1’e (IL-1 β dönüştürücü enzim) bağlanarak onun agregasyonu ve otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1 pro-IL-1β’yı IL-1β’ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 inflamasyonu başlatmaktadır. Kaspaz-1 ve “ASC” ilişkisini önleyerek pyrin, IL-1β molekülünün aktifleşmesini engeller (Şekil 3) (99). Ayrıca pyrin “ASC” ve “kaspaz 8” arasındaki ilişkiyi bozarak NFκ-B aktivasyonunu ve apoptosisi önler (100). Mutasyona uğramış pyrin, IL-1 üretimini artırır, lökositlerin apoptozisini geciktirerek kontrolsüz inflamasyona neden olur.



**Şekil 3:** Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterilmesi (96,101)

### 2.2.2. BEHÇET HASTALIĞI ve MEFV Geni

AAA ve BH'nin bazı klinik bulguları ve coğrafi dağılımları benzerlik göstermektedir. Her iki hastalıkta da tekrarlayan ateş, cilt bulguları, serozite bağlı karın ve eklem bulguları olabilmektedir. Her iki hastalığın da fizyopatolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte her ikisinde de serum IL-8 düzeylerinin ve nötrofil kemotaksisinin artmış olduğu bildirilmektedir (7,9). Ayrıca literatürde AAA ve BH'nin klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte taşıyan hasta ve aileler rapor edilmiştir (4,5). Bunun üzerine BH ile AAA'nın birbiri ile ilişkili olabileceğini belirten yayınlar yapılmıştır (9,102). Bunun yanında ülkemizde ve İsrail'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AAA ile BH arasında birlikteliğin olmadığı gösterilmiştir (6). Bunlardan biri Fresko ve ark'larının 344 hasta içeren bir BH kohortu üzerinde yaptıkları araştırma olup bu grupta artmış bir AAA prevalansının olmadığı belirtilmiştir (103).

Bunun üzerine AAA patogenezinde rol oynadığı bilinen MEFV mutasyonları BH patogenezinde de sorgulanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda MEFV genindeki 4 mutasyon (M694V, V726A, E148Q ve L110P mutasyonu) kontrollere göre BH'li hastalarda daha yüksek saptanmıştır (7). Çalışmalarda BH'de MEFV mutasyon sıklığı %25-40 arasında bildirilmektedir (9,10,104,105,106). Bunun yanında sadece BH ve AAA fenotipini birlikte taşıyanlarda MEFV mutasyonunun saptandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (8).

Diğer yandan bu mutasyonun BH kliniği ile ilişkili olup olmadığına yönelik araştırmalar da yapılmıştır. Ben-Chetrit ve ark'ları heterozigot MEFV mutasyonu taşıyan BH'li hastalar ile mutasyon taşımayan hastalar arasında klinik bulgular arasında fark olmadığını bildirmiştir (9). Bununla birlikte BH'de özellikle vasküler tutulum ile MEFV mutasyonu arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (10).

Hem BH hem de AAA'nın tedavisinde mikrotübülleri inhibe ederek nötrofil kemotaksisi ve migrasyonunu baskılayan kolşisin kullanılmaktadır. Ancak her iki hastalığın klinik prezentasyon ve seyirleri, prognozları, kolşisine verdikleri yanıt oldukça farklıdır (107).

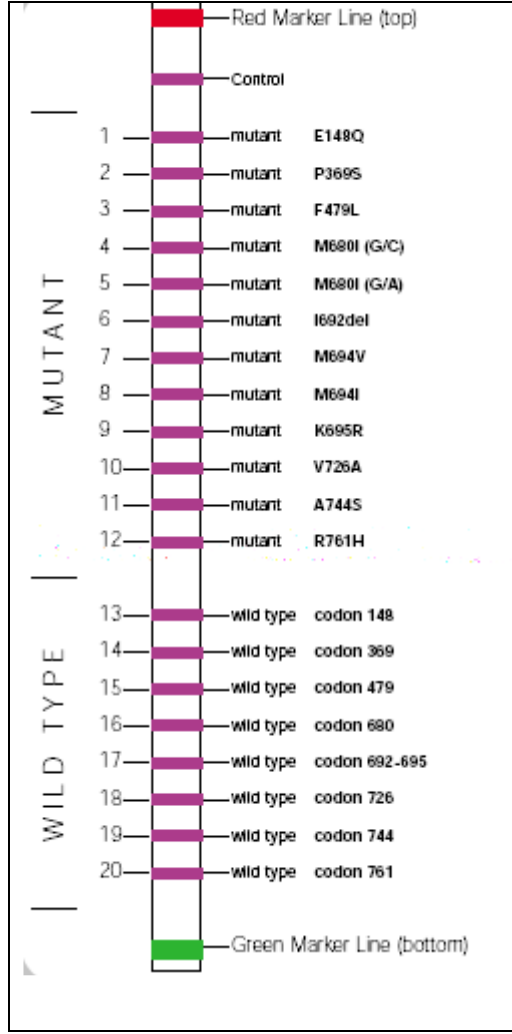
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı'nda Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak yapıldı.

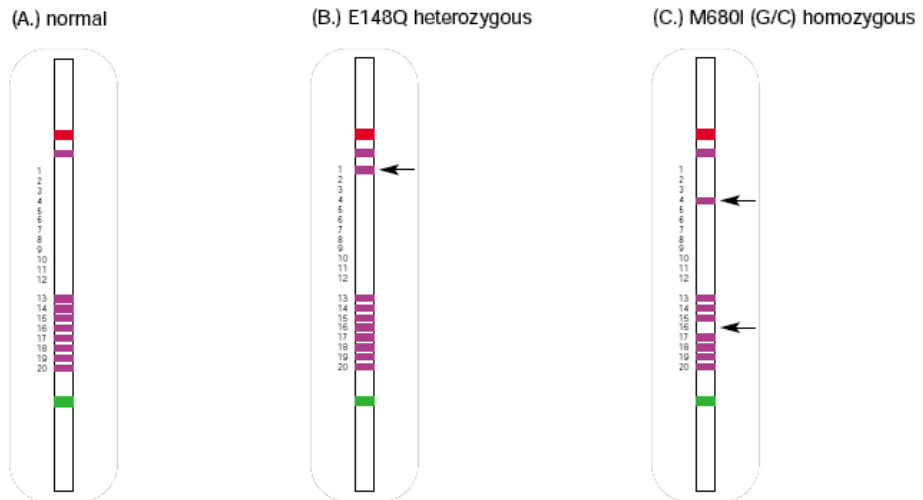
Ocak-Aralık 2008 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları AD Romatoloji BD polikliniğine başvuran ve ISG 1990 kriterlerine göre BH tanısı konan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu herhangi bir hastalığı olmayan 18-65 yaş arası 100 sağlıklı gönüllü bireyden yaş ve cinsiyet farkı gözetilmeksizin seçildi. Çalışmaya alınanlardan AAA öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara hastalıkları ile ilgili bir form dolduruldu. Demografik bulgular, aile öyküleri, klinik bulguları ve tedavi özellikleri kaydedildi. Hasta ve kontrollere onam formu imzalatıldı.

BH olgularından ve sağlıklı kontrol grubundan MEFV mutasyon analizi için alınan 2 ml kan EDTA'lı (ethylene diamine tetraacetic acid) tüplere konuldu. Periferik kandan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında Roche Mag-Na Pure Compact Nucleic Acid İsolation Kit ile DNA ekstrakte edildi. Mutasyonlar ters hibridizasyon yöntemi ile (FMF StripAssay, Viennalab Labordiagnostika GmbH) araştırıldı. Ekzon 2, 3, 5 ve 10 amplifikasyonu için biyotinillenmiş primerler kullanılarak multipleks PCR yapıldı. PCR ürünleri allel spesifik oligonükleotid problemleri ile hibridize edildi. Bu problemler 12 MEFV mutasyonunu içermektedir [E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H]. Hibridizasyonlar streptavidin alkalın fosfataz ve renk substratı reaksiyonu ile görünür hale getirildi (Şekil 4-5, Tablo 7). Sonuçlar hastaların takip dosyalarına kaydedildi.



Şekil 4: MEFV analizi için kullanılan test strip örneği (www.viennalab.com'dan alınmıştır)



Şekil 5: MEFV test striplerinin yorumlanması (www.viennalab.com'dan alınmıştır)



**Tablo 4:** MEFV test strip örneğinin yorumlanması (www.viennalab.com'dan alınmıştır)

Genotip	Wild Tip	Mutant
Normal	(+)	(-)
Heterozigot	(+)	(+)
Homozigot	(-)	(+)

### 3.1. İSTATİKSEL İŞLEMLER

Bu çalışmada istatistiksel analizler “SPSS (Statistical Package for Social Science) 11,5 for Windows Version” paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmış, göreceli orantı (Odds Ratio) hesaplanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (2007/118 - İAEK 1/4).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan BH grubunda ortalama yaş  $35.6 \pm 10.7$  yıl (min-max: 17-62, median: 34), kontrol grubunda ortalama yaş  $29.5 \pm 6.2$  yıl (min-max: 19-57, median: 28.5) olarak bulundu. BH grubunda K/E oranı 43/57 iken kontrol grubunda bu oran 51/49 idi. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark saptanırken cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 5).

BH grubunda semptomların başlangıç yaşı ortalaması  $24.7 \pm 9.8$  yıl (min-max: 2-49, median: 25), tanı yaşı ortalaması  $30.8 \pm 9.3$  yıl (min-max: 11-57, median: 29), toplam hastalık süresi ortalaması ise  $136.3 \pm 89.8$  ay (min-max: 18-432, median: 114) idi.

**Tablo 5:** BH ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	<b>BH (n=100)</b>	<b>Kontrol (n=100)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	$35,6 \pm 10,7$	$29,5 \pm 6,2$	<b>0,000</b>
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	43/57	51/49	>0,05

BH grubunun aile öyküsü incelendiğinde %14'ünde ailede BH olduğu görüldü. Hastaların ikisi kardeşti. BH grubunda akraba evliliği oranı ise %13 idi. Akraba evliliği ile ailede BH öyküsü arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 6).

**Tablo 6:** BH grubunda akraba evliliği ve ailede BH öyküsü arasındaki ilişki

	<b>Akraba Evliliği</b>		<b>P</b>
	<b>Var</b>	<b>Yok</b>	
<b>Ailede BH öyküsü</b>	% 1	%13	>0,05

BH grubundaki hastaların tamamında oral aft mevcuttu. Hastalar diğer deri bulguları açısından incelendiğinde %78 hastada genital ülser, %76 hastada folikülit, %57 hastada eritema nodozum ve %9 hastada yüzeysel tromboflebit öyküsü olduğu görüldü. 37 hastada (%37) deri paterji testi pozitif saptandı. Hastaların %38'inde geçirilmiş üveit atağı vardı ve bunların 6'sı ön üveit, 9'u arka üveit, biri sadece

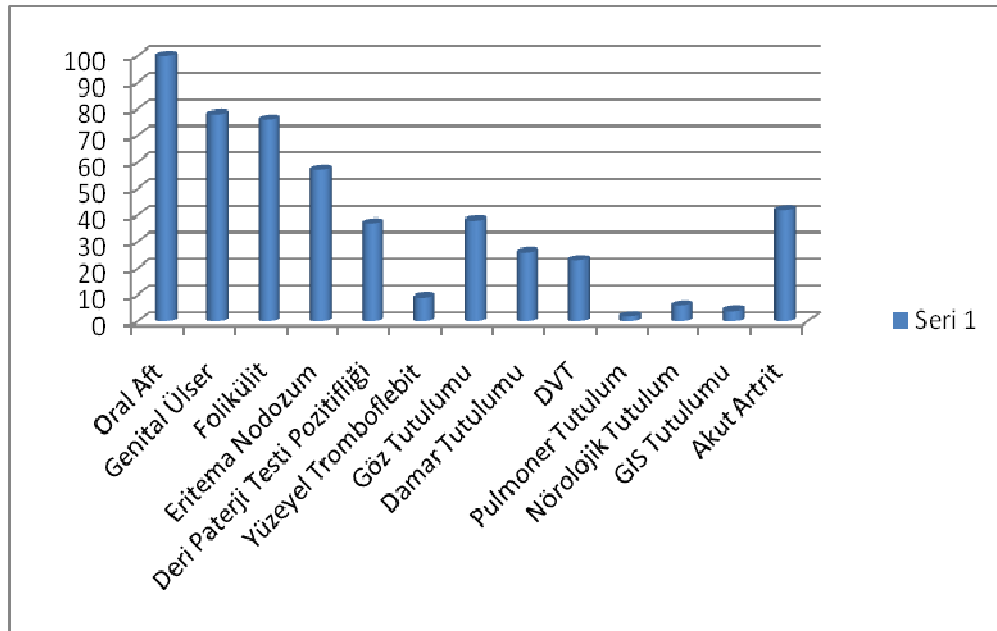
retinal tutulum şeklinde idi. Geri kalan 22 hastada üveit atakları panüveit tarzındaydı (Tablo 7).

Hastalık başlama yaşı ile klinik bulgular arasında pearson korelasyon testi ile ilişki saptanmadı.

**Tablo 7:** BH grubunda semptomların sıklığı

Semptomlar	%
Oral Aftöz Ülserler	100
Genital Ülser	78
Folikülit	76
Eritema Nodosum	57
Yüzeysel Tromboflebit	9
Deri Paterji Testi Pozitifliği	37
Göz Tutulumu	38
Ön üveit	6
Arka üveit	9
Panüveit	22
Retinal tutulum	1
Damar Tutulumu	26
Venöz tutulum	24
DVT	23
Diğer ven tutulumu	5
İntrakardiyak trombüs	2
Nörolojik Tutulum	6
Parankimal tutulum	5
Dural sinüs trombozu	1
GIS tutulumu	4
Pulmoner tutulum	2
Akut Artrit	42
Oligoartrit	28
Monoartrit	14
Kronik Artrit	3
Sakroiliit	2
Periferik artrit	1
Epididimit	1

Damar tutulumu %26 hastada mevcuttu; bunların %24'ü venöz tutulum olup 19 hastada sadece DVT, 4 hastada DVT ile birlikte büyük ven tutulumu ve 1 hastada sadece büyük ven tutulumu (sol supklavian ven, v.cava superior, sağ brakiosefalik ven ve sağ juguler vende trombus) mevcuttu. DVT ile birlikte büyük ven tutulumu olan hastaların birinde iliak ven, birinde v.cava inferior, birinde v.cava superior ve hepatic ven, diğerinde ise sol brakiosefalik ven ile juguler vende trombus mevcuttu. İki hastanın EKO'sunda intrakardiyak trombus tespit edilmiş olup bu hastaların birinde aynı zamanda dural sinüs trombozu, diğerinde ise pulmoner tutulum mevcuttu. Her ikisi de erkek hastalardı. Hastaların sadece 4'ünde gastrointestinal tutulum ve 2'sinde pulmoner tutulum mevcuttu (birinde kaviter lezyon, diğerinde kavite ile birlikte pulmoner hemoraji vardı). Altı hastada nörolojik tutulum saptandı ve bunların 5'inde parankim tutulumu, bir tanesinde ise dural sinüs trombozu vardı. Akut artrit %42 hastada mevcuttu; bunlar 28 hastada oligoartriküler, 14 hastada ise monoartriküler tutulum şeklinde idi. Ayrıca 2 hastada sakroiliit ve bir hastada da kronik periferik artrit tespit edildi. Bir hastada diğer semptomlara ek olarak epididimit mevcuttu (Tablo 7, Şekil 6).



**Şekil 6:** BH grubunda semptomların sıklığı

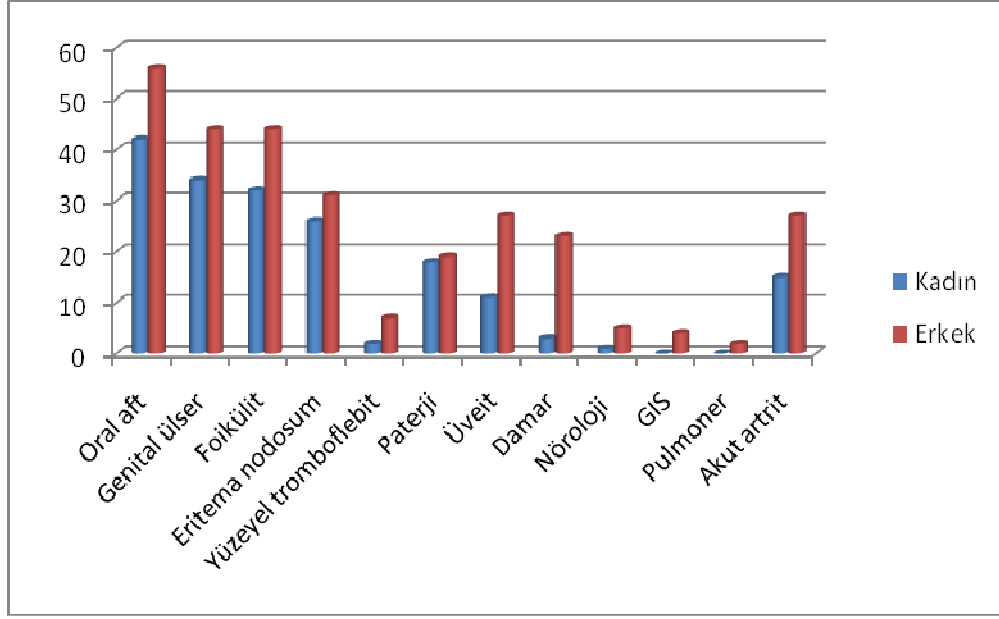
BH grubunda mevcut bulgular cinsiyet açısından karşılaştırıldığında deri bulguları açısından her iki grupta fark saptanmazken göz tutulumu, özellikle de

panüveit şeklindeki tutulum sıklığı erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.029). Pulmoner ve GIS tutulumu sadece erkek hastalarda mevcuttu. Damar tutulumu yine erkeklerde anlamlı oranda daha sık (p=0.000) görülürken intrakardiyak trombus sadece erkek hastalarda mevcuttu. Akut artrit ise sadece monoartriküler tipinde erkeklerde anlamlı oranda yükseklik saptandı (p=0.021). Diğer bulguların görülme sıklığında cinsiyet açısından bir farklılık saptanmadı (Tablo 8, Şekil 7).

**Tablo 8:** BH’de cinsiyete göre semptomların karşılaştırılması

Semptomlar	Kadın (%) n=43	Erkek (%) n=57	P
Oral Aftöz Ülserler	43	57	>0,05
Genital Ülser	34	44	>0,05
Folikülit	32	44	>0,05
Eritema Nodosum	26	31	>0,05
Yüzeysel Tromboflebit	2	7	>0,05
Deri Paterji Testi Pozitifliği	18	19	>0,05
Göz Tutulumu	11	27	<b>0,026</b>
Ön üveit	1	5	>0,05
Arka üveit	5	4	>0,05
Panüveit	5	17	<b>0,03</b>
Damar Tutulumu	3	23	<b>0,000</b>
DVT	3	20	<b>0,001</b>
Nörolojik Tutulum (parankim)	1	4	>0,05
GIS tutulumu	0	4	*
Pulmoner tutulum	0	2	*
Akut Artrit	15	27	>0,05
Oligoartrit	13	15	>0,05
Monoartrit	2	12	<b>0,021</b>
Kronik Artrit	1	2	*
Sakroiliit	1	1	
Periferik artrit	0	1	

\* İstatistiksel değerlendirme yapılamadı.



**Şekil 7:** BH'de cinsiyete göre semptomların karşılaştırılması

BH grubunda 27 hastada (%27) bir veya birden çok bölgede mutasyon tespit edildi. 25 hastada heterozigot ve 2 hastada ise bileşik heterozigot mutasyon (M680I-V726A ve M694V-A744S) vardı. 10 hastada M694V, 6 hastada E148Q, 4 hastada V726A, 4 hastada M680I (G/C), 2 hastada P369S, 2 hastada A744S, 1 hastada ise K695R heterozigot pozitif saptandı. Kontrol grubunda da benzer şekilde 27 (%27) kişide MEFV analizinde mutasyon tespit edildi ve allel sıklığı %14 bulundu. En sık rastlanan mutasyon E148Q mutasyonu olup 16 kişide E148Q heterozigot mutasyon saptandı. 6 hastada M694V, 3 hastada V726A, 1 hastada M680I (G/C), 1 hastada P369S, ve 1 hastada K695R heterozigot pozitif saptandı. Bir kişide ise bileşik heterozigot mutasyon (E148Q-M694V) mevcuttu (Tablo 9).

BH grubunda en sık rastlanan mutasyon M694V mutasyonu olup allel sıklığı %5 idi. E148Q, M680I (G/C) ve V726A için allel sıklıkları sırasıyla %3, %2 ve %2 olarak bulundu. P369S, A744S ve K695R için allel sıklıkları ise sırasıyla %1, %1 ve %0.5 idi. Kontrol grubunda ise E148Q, M694V, V726A, M680I (G/C) mutasyonları için allel sıklıkları sırasıyla %8, %3, %1.5 ve %0.5 bulundu. K695R ve P369S mutasyonu için allel sıklıkları ise %0.5 ve %0.5 idi. Her iki grup MEFV mutasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında E148Q mutasyonu kontrol grubunda anlamlı olarak daha sıkı, diğerlerinde farklılık saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9:** MEFV mutasyonu tespit edilenlerin oranları

	<b>BH (n=100)</b>	<b>Kontrol (n=100)</b>	<b>P</b>
<b>M694V</b>	% 10	% 6	>0,05
<b>E148Q</b>	% 6	% 16	<b>0,028</b>
<b>V726A</b>	% 4	% 3	>0,05
<b>M680I (G/C)</b>	% 4	% 1	>0,05
<b>P369S</b>	% 2	% 1	>0,05
<b>A744S</b>	% 2	-	*
<b>K695R</b>	% 1	% 1	>0,05
<b>Bileşik mutasyon</b>	% 2	% 1	>0,05

\* İstatistiksel değerlendirme yapılamadı.

**Tablo 10:** BH ve kontrol grubunda mutant allel sıklığı

<b>ALLEL</b>	<b>BH</b>		<b>KONTROL</b>		<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>%95 CI</b>
	<b>n</b>	<b>allel sıklığı</b>	<b>n</b>	<b>allel sıklığı</b>			
<b>E148Q</b>	6	3	16	8	<b>0,028</b>	0,356	0,14-0,93
<b>M694V</b>	10	5	6	3	0,307	1,702	0,61-4,775
<b>V726A</b>	4	2	3	1,5	0,703	1,34	0,30-6,07
<b>M680I(G/C)</b>	4	2	1	0,5	0,177	4,061	0,45-36,66
<b>M680I(G/A)</b>	0	0	0	0	*		
<b>M694I</b>	0	0	0	0	*		
<b>I92DEL</b>	0	0	0	0	*		
<b>K695R</b>	1	0,5	1	0,5	1,0	1,0	0,062-16,10
<b>P369S</b>	2	1	1	0,5	0,562	2,01	0,18-22,35
<b>F479L</b>	0	0	0	0	*		
<b>A744S</b>	2	1	0	0	*		
<b>R761H</b>	0	0	0	0	*		

\* İstatistiksel değerlendirme yapılamadı.

BH'nin ciddi organ tutulumları ile mutasyonlar arasındaki ilişki araştırıldı. Organ tutulumu ile MEFV mutasyonları arasında bir ilişki bulunmadı (Tablo 11, Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

**Tablo 11:** Üveiti olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması

	Üveit		P
	Var (n=38)	Yok (n=62)	
M694V allel sıklığı	1,5	3,5	>0,05
E148Q allel sıklığı	1	2	>0,05
V726A allel sıklığı	-	2	*
M680I (G/C) allel sıklığı	0,5	1,5	>0,05
P369S allel sıklığı	-	1	*
A744S allel sıklığı	-	1	*
K695R allel sıklığı	0,5	-	*

**Tablo 12:** Damar tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması

	Damar Tutulumu		P
	Var (n=26)	Yok (n=74)	
M694V allel sıklığı	0,5	4,5	>0,05
E148Q allel sıklığı	-	3	*
V726A allel sıklığı	-	2	*
M680I (G/C) allel sıklığı	-	2	*
P369S allel sıklığı	-	1	*
A744S allel sıklığı	-	1	*
K695R allel sıklığı	-	0,5	*

**Tablo 13:** Nörolojik tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması

	Nörolojik Tutulum		P
	Var (n=6)	Yok (n=94)	
M694V allel sıklığı	0,5	4,5	>0,05
E148Q allel sıklığı	-	3	*
V726A allel sıklığı	-	2	*
M680I (G/C) allel sıklığı	-	2	*
P369S allel sıklığı	-	1	*
A744S allel sıklığı	-	1	*
K695R allel sıklığı	-	0,5	*

\* İstatistiksel değerlendirme yapılmadı.



**Tablo 14:** GIS tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması

	GIS Tutulumu		P
	Var (n=4)	Yok (n=96)	
M694V allel sıklığı	-	5	*
E148Q allel sıklığı	-	3	*
V726A allel sıklığı	-	2	*
M680I (G/C) allel sıklığı	-	2	*
P369S allel sıklığı	-	1	*
A744S allel sıklığı	-	1	*
K695R allel sıklığı	-	0,5	*

**Tablo 15:** Pulmoner tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması

	Pulmoner Tutulum		P
	Var (n=2)	Yok (n=98)	
M694V allel sıklığı	-	5	*
E148Q allel sıklığı	-	3	*
V726A allel sıklığı	-	2	*
M680I (G/C) allel sıklığı	-	2	*
P369S allel sıklığı	-	1	*
A744S allel sıklığı	-	1	*
K695R allel sıklığı	-	0,5	*

**Tablo 16:** Eklem tutulumu olan hastalarda mutant allel sıklığının karşılaştırılması

	Eklem Tutulumu		P
	Var (n=42)	Yok (n=58)	
M694V allel sıklığı	-	5	*
E148Q allel sıklığı	-	3	*
V726A allel sıklığı	-	2	*
M680I (G/C) allel sıklığı	-	2	*
P369S allel sıklığı	-	1	*
A744S allel sıklığı	-	1	*
K695R allel sıklığı	-	0,5	*

\* İstatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Hastaların %63'ü kolşisin, %55'i azatioprin, %58'i kortikosteroid, %7'si siklosporin A ile tedavi edilmekte idi. Ayrıca hastalardan 4 tanesi siklofosfamid pulse ve bir tanesi de IFN tedavisi almakta idi.

BH hastalarının demografik verileri, klinik bulguları ve MEFV mutasyon sonuçları Tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 17:** BH grubunun demografik, klinik ve mutasyon verilerinin dökümü

## 5. TARTIŞMA

BH etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, oral aftöz ülser, genital ülser ve üveit ile karakterize remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik, multisistemik bir vaskülitir.

BH en sık 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmakta, tanı genellikle 3. dekatta konulmaktadır. Ülkemizde ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak bildirilmiştir (1,15,18, 19,20,21). Bu çalışmada hastaların yaş ortalamaları 35.6±10.7 yıl olup başlangıç yaşı ve tanı yaşı ortalamaları literatür verileri ile uyumlu olarak sırası ile 24.7±9.8 yıl (median: 25 yaş) ve 30.8±9.3 yıl (median: 29 yaş) bulundu.

Önceleri BH'nin erkeklerde daha sık olduğu söylenirken son dönemlerde hastalığın her iki cinsi de eşit oranda etkilediği bildirilmektedir. Bununla birlikte cinsiyet dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. İlk çalışmalarda ülkemizde erkeklerin daha sık etkilendiği bildirilmiş olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda erkek-kadın oranının neredeyse birbirine eşit olacak şekilde (E/K:1.03) değiştiği bildirilmiştir (20,25,26). Bu çalışmada da E/K oranı bildirilen orana yakın (1.33) bulundu.

Hastalık aynı ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir. Ailesel olgular daha çok Türkiye ve Japonya'da bildirilmiş olup (19,28) aile hikayesi pozitifliği Türkiye ve Orta doğu ülkelerinde ortalama %8-34, Japon hastalarda %2-3 olarak bildirilmiştir (19). Bu çalışmadaki hastalarda ailede BH anamnez oranı %14 olup hastalardan ikisi kardeşti.

BH'de %97-99 oranında oral aftöz ülser, %85 oranında genital ülser, %85 oranında papülopüstüler lezyonlar, %50 oranında eritema nodozum ve %25 oranında da yüzeysel tromboflebit bildirilmektedir. Deri Paterji testi ise Akdeniz ülkelerinde ve Japonlar'da daha sık olmak üzere yaklaşık %60 hastada pozitif saptanmaktadır (14,26). Çalışmadaki hastaların tamamında oral aftöz ülser mevcuttu. Genital ülser %78 hastada, folikülit %76 hastada, eritema nodozum %57 hastada ve yüzeysel tromboflebit %9 hastada mevcuttu. Deri Paterji testi pozitifliği ise 37 hastada saptandı.

Yayınlarda üveit sıklığı %50 olarak bildirilmektedir. Bu hastaların da %20'sinde hipopyonlu üveit görülmektedir (14,15,26). Bu çalışmada hastaların

%38'inde geçirilmiş üveit atağı vardı ve bunların %16'sı ön üveit, %24'ü arka üveit, %58'i ise panüveit şeklinde idi.

BH'li hastaların %7-49'unda damar tutulumu izlenir. Hastaların %7-33'ünde venöz trombozlar, %5'inden azında arteriyel tutulum görülmektedir. Derin ven trombozu görülme oranı ise %5'tir (1,14,26,39). Behçet hastalarında kardiyak tutulum oldukça nadirdir. Olgu sunumu şeklinde koroner vaskülit, perikardit, endokardit, kapak hastalıkları, intrakardiyak trombus ve ventriküler anevrizma bildirilmiştir (1,15). Çalışmaya alınan hastalarda damar tutulumu %26 oranında mevcuttu; bunların %24'ü venöz tutulum idi. İki hastada intrakardiyak trombus saptandı. Bu oranlar literatürdekilerle benzerdi. Çalışmaya alınan hastalarda derin ven tromboz oranları bildirilenlerden oldukça yüksekti (%23). Bu durum damar tutulumu olan hastaların daha çok Romatoloji Polikliniği'ne başvurması ve takip edilmesi ile ilişkili olabilir.

Nörolojik tutulum %5 oranında bildirilmekte olup bu hastaların %80'ninde parankimal, %20'sinde ise dural sinüs trombozu vardır (1,14,15,39). Bu çalışmada benzer şekilde 6 hastada (%6) nörolojik tutulum vardı ve bunların 5'inde (%83) parankim tutulumu mevcuttu.

Yayınlarda GIS tutulum oranı %1-30, artrit oranı %30-50 arasında bildirilmektedir (14,26). Bu çalışmaya alınan hastalarda da benzer oranlarda tutulum gözlenmiştir (GIS tutulumu %4, artrit %42).

Cinsiyet, BH'nin klinik bulgularını ve prognozunu etkileyen bir faktördür. Türkiye'den bildirilen serilerde eritema nodozumun kadınlarda daha sık gözlendiği bildirilmektedir (15,25). Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyretme eğilimindedir (1,14,26). Damar tutulumu çoğunlukla genç ve erkek hastalarda ortaya çıkar (15). Bu çalışmada deri bulguları açısından cinsiyetler arasında fark saptanmazken göz tutulumu ve damar tutulumunun sıklığı erkeklerde kadınlara göre anlamlı oranda yüksekti (sırası ile  $p=0.026$ ,  $p=0.000$ ). İntrakardiyak trombus, pulmoner tutulum ve GIS tutulumu sadece erkek hastalarda mevcuttu.

AAA ve BH'nin bazı klinik bulguları ve coğrafi dağılımları benzerlik göstermektedir. Ayrıca literatürde AAA ve BH'nin klinik bulgularını birlikte taşıyan hasta ve aileler rapor edilmiştir (4,5). Bunun üzerine yapılan çalışmalarda MEFV genindeki 4 mutasyon (M694V, V726A, E148Q mutasyonu ve P706 polimorfizmi)

kontrollere göre BH'li hastalarda daha yüksek saptanmıştır (7). Bunun yanında sadece AAA fenotipini de taşıyan BH'li hastalarda tek allelde MEFV mutasyonu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (8). BH'de MEFV mutasyon sıklıkları çalışmalarda %25-40 arasında değişmektedir. Bu amaçla yapılan ilk çalışma farklı etnik kökenli 38 BH'li hasta üzerinde Touitou ve ark'larının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda bir tanesi bileşik mutasyon olmak üzere 13 hastada 4 farklı mutasyon (5'i M694V, 4'ü E148Q, 3'ü V726A, 1'i L110P, bir tanesi de L110P/P706) ve 4 hastada da P706 polimorfizmi saptandığı bildirilmiştir (7). Ayesh ve ark'nın Filistinli 42 BH'li hastada buldukları MEFV mutasyon sıklığı %40.5 olup 9 farklı mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık rastlanan mutasyon E148Q olup %38.1 sıklığında saptanmıştır. Bunu %4.8 oranlarında M694V, V726A, M694I, A744S, P369S, R408Q ve F479L'nin izlediği bildirilmektedir (106). İsrail'den bildirilen başka bir çalışmada ise MEFV mutasyon sıklığı %39 olarak bildirilmektedir. Bu çalışmaya alınan 54 hastanın 14'ünde M694V, 6'sında E148Q, 1 tanesinde V726A heterozigot mutasyonu ve bir hastada da M694V/E148Q bileşik mutasyon saptandığı belirtilmektedir (105). Bu konuda ülkemizden bildirilen iki farklı çalışma mevcuttur. Atagunduz ve ark'nın 57 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada MEFV mutasyon taşıyıcılığını %26, görülen mutasyonlar ise M694V (biri homozigot olmak üzere 12 hastada) ve V726A (3 heterozigot) olarak belirtilmektedir (10). Diğer çalışma ise Imırzalıoğlu ve ark'nın 42 hasta üzerinde yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada %36 oranında MEFV mutasyonu saptandığı (9'u M694V, 5'i E148Q, biri M680I) ve bu oranın kontrolden yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (104).

Bu çalışmada 27 hastada (%27) bir veya birden çok bölgede mutasyon tespit edildi. Bu oran yayınlarda bildirilen oranlara benzemektedir. 25 hastada heterozigot ve 2 hastada ise bileşik heterozigot mutasyon (M680I-V726A ve M694V-A744S) vardı. En sık rastlanan mutasyon Ayesh ve ark'nın çalışması hariç diğer 4 çalışmaya benzer şekilde M694V (%10 hastada) mutasyonu idi. Bunu sırası ile E148Q, M680I (G/C), V726A P369S, A744S ve K695R izlemekte idi (%6, %4, %4, %2, %2 ve %1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (MEFV mutasyon sıklığı %27) E148Q sıklığı hariç hiçbir mutasyonda anlamlı fark saptanmadı.

BH'de MEFV mutasyonunun varlığı saptandıktan sonra BH kliniği ile bu

mutasyonlar arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ben-Chetrit ve ark'ları heterozigot MEFV mutasyonu taşıyan 16 BH'li hasta ile mutasyon taşımayan 37 hasta arasında klinik bulgular arasında fark olup olmadığını araştırmış ve anlamlı bir fark saptanmadığını bildirmiştir (9). Rabinovich ve ark'lar ise kendi grubunda mutasyon taşıyan BH'li hastalarda trombozun 2 kat fazla (%54'e %27), üveit (%21'e %40) ve nörobeçetin (%13'e %37) ise nerede ise yarı yarıya daha az olduğunu bildirmiştir (105). Ülkemizde bu konuda yapılan tek çalışma Atagunduz ve ark'larının çalışması olup MEFV mutasyonları ile damar tutulumlarının ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada damar tutulumlu 20 hastanın 11'inde (%55) mutasyon görülürken damar tutulumu olmayanlarda bu oranın kontrol grubundan (%11-%4.5) farklı olmadığı bildirilmektedir (10). Bu çalışmada BH grubunda 26 hastada damar tutulumu vardı ve bu hastaların sadece bir tanesinde, damar tutulumu olmayan 74 hastanın ise 28'inde mutasyon mevcuttu. Yine 38 hastada göz tutulumu mevcuttu ve bunların 7'sinde, göz tutulumu olmayanların ise 22'sinde mutasyon vardı. Mutasyon saptanmayan hastalarda üveit, damar tutulumu, nörolojik ve GIS tutulumu gibi ciddi organ tutulumlarının daha fazla olduğu görüldü. Ciddi tutulum olanlardan mutasyon saptanan hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

MEFV mutasyonu taşıyıcı oranı Türklerde %20, Ermenilerde %37, Askenaz Yahudilerde %21, Irak Yahudilerinde %39 olarak bildirilmiştir (108,109,110). Yapılan bir çalışmada taşıyıcılık sıklığı açısından MEFV mutasyonları incelendiğinde M694V % 3, M680I % 5, V726A % 2, M694I % 0 ve E148Q % 12 oranlarında bulunmuştur (109). Bu çalışmada taşıyıcılık oranı %27 tespit edilmiştir. En sık rastlanan mutasyon E148Q mutasyonu olup 15 (%15) kişide (E148Q heterozigot mutasyon) tespit edildi. Bu oran literatürde verilen oranlarla uyumludur. Hastaların 5'inde (%5) M694V mutasyonu, 3'ünde (%3) V726A mutasyonu, 1'inde (%1) M680I (G/C) mutasyonu, 1'inde (%1) K695R mutasyonu, 1'inde (%1) P369S mutasyonu saptanmış olup hepsi heterozigot mutasyon şeklinde idi. Ayrıca 1 (%1) hastada da bileşik mutasyon (E148Q- M694V) tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda literatürdeki oranlara benzer şekilde MEFV mutasyonları tespit edildi. Klinik tutulumlarla bu mutasyonlar arasında bir ilişki saptanmadı. Bu çalışmada damar tutulumu olguları hastaların

yaklaşık 1/4'ünü, göz tutulumu olguları ise hastaların yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktaydı. Fakat diğer ciddi organ tutulumu olan olguların sayısı oldukça azdı. Bu nedenle ağır organ tutulumu olan olguların çoğunlukta olduğu daha geniş çalışmalarla bu verilerin tekrar değerlendirilmesi uygun olabilir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

BH etiyojisi tam olarak bilinmeyen, her çapta damarı etkileyen remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik, multisistemik bir vaskülitir. BH en sık 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmakta, tanı genellikle 3. dekatta konulmaktadır.

Bu çalışmada BH'li hastalarda MEFV mutasyonu saptananların oranı %27 olup kontrol grubundan farklı değildi. MEFV mutasyon varlığı ile klinik bulgular arasında ilişki tespit edilmedi. Bu çalışmada damar tutulumu olguları hastaların yaklaşık 1/4'ünü, göz tutulumu olguları ise hastaların yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktaydı. Fakat diğer ciddi organ tutulumu olan olguların sayısı oldukça azdı. Bu nedenle daha fazla sayıda olgu ile bu verilerin tekrarı uygun olabilir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Çalışmada MEFV genindeki mutasyonlarla Behçet Hastalığı'nın (BH) klinik bulguları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak–Aralık 2008 yılları arasında Romatoloji Polikliniği'ne başvuran ve Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı konulan 100 hastanın klinik ve demografik özellikleri incelendi. BH'li hastaların kendisinde ve ailesinde AAA anamnezi yoktu. Kendisinde ve ailesinde BH veya AAA anamnezi olmayan 100 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında Roche Mag-Na Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit ile DNA ekstrakte edildi. Tüm hastalara ve kontrol grubuna MEFV gen mutasyon (12 farklı bölgeye ait) taraması yapıldı.

**Bulgular:** BH grubunda (K/E: 43/57) ortalama yaş  $35.6 \pm 10.7$  yıl, semptomların başlangıç yaşı  $24.7 \pm 9.8$  yıl, toplam hastalık süresi ise  $136.3 \pm 89.8$  ay idi. Kontrol grubunda (K/E: 51/49) ortalama yaş  $29.5 \pm 6.2$  yıl olarak bulundu.

BH grubunda oral aft %100, genital ülser %78, folikülit %76, eritema nodozum %57 ve yüzeysel tromboflebit %9 hastada mevcuttu. 37 hastada deri paterji testi pozitif saptandı. Hastaların %38'inde geçirilmiş üveit atağı vardı. %26 hastada damar tutulumu mevcuttu; bunların %24'ü venöz tutulum idi, iki hastada intrakardiyak trombüs mevcuttu. Hastaların 4'ünde gastrointestinal tutulum ve 2'sinde pulmoner tutulum vardı. Altı hastada nörolojik tutulum saptandı ve bunların 5'inde parankim tutulumu, bir tanesinde ise dural sinüs trombozu vardı. Akut artrit %42 hastada mevcuttu; 2 hastada sakroiliit ve bir hastada da kronik periferik artrit tespit edildi.

BH grubunda 27 hastada (%27) bir veya birden çok bölgede mutasyon tespit edildi. 25 hastada heterozigot ve 2 hastada ise bileşik heterozigot mutasyon (M680I-V726A ve M694V-A744S) vardı. En sık rastlanan mutasyon M694V mutasyonu olup allel sıklığı %5 idi. E148Q, M680I (G/C) ve V726A için allel sıklıkları sırasıyla %3, %2 ve %2 olarak bulundu. P369S, A744S ve K695R için allel sıklıkları ise sırasıyla %1, %1 ve %0.5 idi. Kontrol grubunda ise 27 (%27) kişide MEFV analizinde mutasyon tespit edildi ve allel sıklığı %14 bulundu. En sık rastlanan mutasyon E148Q mutasyonu olup 15 kişide E148Q heterozigot mutasyon saptandı.

Bir kişide ise bileşik heterozigot mutasyon (E148Q-M694V) mevcuttu. E148Q, M694V, V726A ve M680I mutasyonları için allel sıklıkları sırasıyla %8, %3, %1.5 ve %0.5 bulundu. K695R ve P369S mutasyonu için allel sıklıkları ise %0.5 ve %0.5 idi.

**Sonuç:** BH grubundaki mutant allel sıklığı kontrol grubu ile benzerdi. BH grubunda tespit edilen MEFV mutasyonları ile klinik bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, Ailevi Akdeniz ateşi, MEFV mutasyonu

## 8. ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to analyse the association between MEFV gene mutations and clinical symptoms of Behçet's disease (BD).

**Material and Methods:** The features of clinical and demographic of a hundred patients with BD which diagnosed according to the International Study Groups criteria for BD and visited Rheumatology outpatients clinic in January-December 2008 were examined. There were no family history for FMF in BD patients. In control group, 100 healthy individuals that had no FMF and BD, and no family history for FMF and BD were included. DNA was extracted with Roche Mag-Na Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit in Genetic Laboratory of Kocaeli University Medical Faculty. The MEFV gene mutations (belongs 12 different areas) were screened in all patients and control group.

**Results:** In BD group (F/M: 43/57), the mean age was  $35.6 \pm 10.7$  years, the onset age of symptoms was  $24.7 \pm 9.8$  years and the total disease duration was  $136.3 \pm 89.8$  months. The mean age of control group (F/M: 51/49) was found  $29.5 \pm 6.2$  years.

In BD group, there were oral aphthae in 100% patients, genital ulcers in 78% patients, folliculitis in 76% patients, erythema nodosum in 57% patients and subcutaneous thrombophlebitis in 9% patients. Pathergy test was found positive in 37 patients. 38% patients had uveitis. There was vascular involvement in 26% patients, and 24% of these were venous involvement, and 2 patients had intracardiac thrombosis. There were gastrointestinal involvement in 4 patients and pulmonary involvement in 2 patients. Neurological involvement was found in six patients, and parenchymal involvement was in 5 of these, dural sinus thrombosis was in one of these. There was acute arthritis in 42% patients. Sacroiliitis was determined in 2 patients and chronic peripheral arthritis in one patient.

In one or more regions, mutations were determined in 27 patients (27%) in BD group. There were heterozygous mutations in 25 patients and compound heterozygous mutations (M680I-V726A and M694V-A744S) in 2 patients. The most common mutation was the M694V mutation and the frequency of allele was 5%. The frequency of allele for E148Q, M680I (G/C) and V726A were found 3%, 2% and 2% respectively. The frequency of allele for P369S, A744S and K695R were 1%, 1%

and 0.5% respectively. In MEFV analyses, mutation was determined in 27 (27%) individuals in control groups and the frequency of allele was found 14%. The most common mutation was E148Q mutation and E148Q heterozygous mutation was found in 15 individuals. There was compound heterozygous mutation (E148Q-M694V) in one individual. The frequency of allele for E148Q, M694V, V726A and M680I mutations were found 8%, 3%, 1.5% and 0.5% respectively. The frequency of allele for K695R and P369S mutations were 0.5% and 0.5%.

**Conclusion:** In BD group, the frequency of mutant allele was similar with control group. No significantly association was determined between clinical symptoms and finding MEFV mutations, in BD group,

**Key Words:** Behçet disease, Familial Mediterranean fever, MEFV mutation

## 9. KAYNAKLAR

1. Yurdakul S. Behçet's syndrome. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2008;**22(5)**:793-809.
2. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the Roret gene family cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; **90**:797-807.
3. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997; **17(1)**:25-31.
4. Birlik M, Tunca M, Hızlı N, Soytürk M, Yeniçerioglu Y, Özcan MA, et al. Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behçet's disease: A rare occurrence. *Clin Rheumatol* 1998;**17**:397-9.
5. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;**29(5)**:286-95.
6. Yazici H. Behçet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;**5(3)**:195-9.
7. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quéllec AL, Picco P, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat* 2000;**16(3)**:271-2.
8. Livneh A, Aksentijevich I, Langevitz P, Torosyan Y, G-Shoham N, Shinar Y, et al. A single mutated MEFV allele in Israeli patients suffering from familial Mediterranean fever and Behçet's disease (FMF-BD). *Eur J Hum Genet* 2001;**9**:191-6.
9. Ben-Chetrit E, Cohen R, Chajek-Shaul T. Familial Mediterranean fever and Behçet's disease-Are they associated? *J Rheumatol* 2002;**29(3)**:530-4.
10. Atagunduz P, Ergun T, Direkeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;**21(suppl.30)**:35-7.
11. Behçet H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;**105**:1152-7.
12. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;**16(1)**:38-42.
13. Sfikakis PP, Markomichelakis E, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease – review and basis

for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;**46(5)**:736-41.

14. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Prac Rheumatol* 2007;**3(3)**:148-55.
15. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004;**18(3)**:291-311.
16. Seyahi E, Fresko I, Melikoglu M, Yazici H. The management of Behçet's syndrome. *Acta Rheum Port* 2006;**31(2)**:125-31.
17. Azizlerli G, Akdağ-Köse A, Sarıca R, Gül A, Tutkun-Tuğal I, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;**42(10)**:803-6.
18. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;**17(2)**:209-23.
19. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;**59(8)**:622-5.
20. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet's disease. *Acta Medica Iranica* 2005;**43(4)**:233-42.
21. Ziade N, Awada H. Late onset Behçet's disease. *Joint Bone Spine* 2006;**73(5)**:567-9.
22. Treudler R, Orfanos CE, Zoubolis ChC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behçet's disease in Germany. *Dermatology* 1999;**199(1)**:15-9.
23. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;**132(4)**:721-5.
24. Kone-Paut I, Gorchakoff-Molinas A, Weschler B, Touitou I. Paediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis* 2002;**61(7)**:655-6.
25. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;**42(5)**:346-51.
26. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet' disease: A review. *J Dent Res* 2005;**84(3)**:209-22.
27. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet's disease: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at dedicated

center. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82(1)**:60-76.

**28.** Srivastava N, Chand S, Bansal M, Srivastava K, Singh S. Familial Behçet's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;**73(4)**:260-1.

**29.** Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2005;**52(6)**:1836-42.

**30.** Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gul A, Ohno S, Mizuki N. Association of histocompatibility complex class I chain-related gene A and HLA-B alleles with Behçet's disease in Turkey. *Jpn J Ophthalmol* 2007;**51(6)**:431-6.

**31.** Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004;**4(2)**:183-8.

**32.** Günesacar R, Erken E, Bozkurt B, Ozer HT, Dinkci S, Erken EG, et al. Analysis of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet* 2007;**34(1)**:45-9.

**33.** Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;**100(9)**:1455-8.

**34.** Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, Shiina T, Mizuki N, Ohno S, et al. The absence of disease-specific polymorphisms within HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001;**58(2)**:77-82.

**35.** Gul A, Uyar FA, Inanc M, Ocal L, Barrett JH, Aral O, et al. A weak association of HLA-B\*2702 with Behçet's disease. *Genes Immunol* 2002;**3(6)**:368-72.

**36.** Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko I, Ota M, et al. MIC-A allele profile and HLA class I associations in Behçet's disease. *Immunogenet* 1999;**49**:613-7.

**37.** Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis* 2002;**61(2)**:157-60.

**38.** Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;**42(9)**:1961-6.

**39.** Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003;**5(3)**:139-46.



40. Verity DH, Wallace GF, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1999;**54(3)**:264-72.
41. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;**60(11)**:996-1002.
42. Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaaslan Y, Çelik I. The effect of prophylactic penicilin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996;**39(12)**:2062-5.
43. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol* 2003;**192(3)**:149-55.
44. Ergun T, İnce U, Eksioğlu-Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;**45(6)**:904-9.
45. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;**21(suppl.30)**:S44-8.
46. Birtas-Atesoğlu E, İnanc N, Yavuz S, Ergun T, Direskeneli H. Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HSP70 are elevated in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;**26(suppl.50)**:S96-8.
47. Kurhan-Yavuz S, Direskeneli H, Bozkurt N, Özyazgan Y, Bavbek T, Kazokoglu H, et al. Anti-MHC autoimmunity in Behçet's disease: T cell responses to an HLA-B-derived peptide cross-reactive with retinal-S antigen in patients with uveitis. *Clin Exp Immunol* 2000;**120**:162-6.
48. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8+ and  $\gamma\delta$  T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol* 2008;**26(suppl.50)**:S59-63.
49. Kalaycıyan A, Zouboulis CC. An update on Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;**21(1)**:1-10.
50. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;**60(9)**:1903-22.
51. Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004;**3**:10-20.
52. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002;**31(4)**:205-10.
53. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, et al. Serum IL-18

levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentation? *Rheumatol Int* 2006;**26**:545-50.

**54.** Hamzaoui A, Ghrairi H, Ammar J, Zekri S, Guemira F, Hamzaoui K. IL-18 mRNA expression and IFN-gamma induction in bronchoalveolar lavage from Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;**21(suppl.30)**:S8-14.

**55.** Raziuddin S, Al-Dalaan A, Bababri S, Siraj AK, Al-Sedairy S. Divergent Cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th 1 / Th 2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 1998;**25**:329-33.

**56.** Hamzaoui K, Hamzaoui A, Kahan A, Hamza M, Chabbou A, Ayed K. Interleukin-6 in peripheral blood and inflammatory sites in Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 1992;**1(4)**:281-5.

**57.** Yamakawa Y, Sugita Y, Nagatani T, Takahashi S, Yamakawa T, Tanaka S, et al. Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behçet's disease. *J Dermatol Sci* 1996;**11(3)**:189-95.

**58.** Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;**82(1)**:12-7.

**59.** Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;**10(6)**:599-602.

**60.** Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;**42(7)**:860-4.

**61.** Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol* 2000;**165(10)**:5814-21.

**62.** Leung BP, Culshaw S, Gracie A, et al. A role for IL-18 in neutrophil activation. *J Immunol* 2001;**167**:2879-86.

**63.** Pay S. Behçet Hastalığı: Etiyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;**1(25)**:10-8.

**64.** Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008;**20(1)**:82-7.

65. Gül A, Özbek U, Öztürk C, Inanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;**35(11)**:1178-80.
66. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997;**38(6)**:350-8.
67. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;**14(1)**:55-61.
68. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al. Human  $\alpha$ -enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;**48(7)**:2025-35.
69. Cervera R, Navarro M, Lopez-Soto A, Cid MC, Font J, Esparza J, et al. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis* 1994;**53(4)**:265-7.
70. Aydintug AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;**67(2)**:157-62.
71. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; **335**:1708-1080.
72. Yazıcı H, Fresko I, Tunç R, Melikoglu M. Behçet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: Ball GV, Bridges SL, ed. *Vasculitis*. Oxford: University Press, 2002:406-32.
73. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous ulcerations. *Dermatol Ther* 2002;**15**:185-205.
74. Lin P, Liang G. Behçet's disease: Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006;**12(6)**:282-6.
75. Alpsoy E, Zouboulus CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007;**48(4)**:573-85.
76. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;**32**:968-76.
77. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmoner vasculitis in Behçet's disease: A

cumulative analysis. *Chest* 2005;**127(6)**:2243-53.

**78.** Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atıcı AG, Akpolat T. Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration* 2008;**75**:310-21.

**79.** Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;**31(5)**:317-37.

**80.** Shimizu S, Chen KR, Ikemoto K, Han-Yaku H. Abrupt onset of severe Behçet's disease: preceding oral ulceration is not essential for diagnosis. *Br J Dermatol* 1998;**139(1)**:160-1.

**81.** Oztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci* 2005;**1(25)**:55-8.

**82.** Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;**26(suppl.51)**:S138-40.

**83.** Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2008;**67(12)**:1656-62.

**84.** Kurokawa MS, Yoshikawa H, Suzuki N. Behçet's disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;**25(5)**:557-68.

**85.** Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol.* 2006 ;**6(3)**:183-95.

**86.** Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000; **92**:241-246.

**87.** Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Genotype– phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;**39**:67-72.

**88.** Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics* 1999;**103(5)**:e70.

**89.** Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; **9(7)**:473-83.

**90.** Erken E. Ailevi Akdeniz ateşinin genetiği ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int*

*Med Sci* 2006;**2(8)**:9-11.

**91.** Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998; **27(2)**:92-7.

**92.** Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004; **50(11)**:3679-89.

**93.** Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001 ;**98(1)**: 851–859.

**94.** Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, *MEFV*, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;**95(10)**:3223-31.

**95.** Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; **4(1)**:67-76.

**96.** Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe tıp dergisi* 2006;**37(4)**:223-9. Chae JJ 2004

**97.** Simon A, Van der Meer JWM, Drenth JPH. Familial Autoinflammatory Syndromes. In: Harris ED, Budo RC, Firestein GS, Genovese MC, Ruddy S, Sledge CB, ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology* **Vol:2** [7th ed]. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005:1773-88.

**98.** Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, et al. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20(suppl.26)**:45-53.

**99.** Srinivasula SM, Poyet JL, Razmara M, Datta P, Zhang Z, Alnemri ES. The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem* 2002; **277(24)**:21119–22.

**100.** Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, Chen FF, Ogura Y, Li M, et al. ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem*

*Biophys Res Commun* 2003; **303**(1):69–73.

**101.** Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular Cell* 2003; **11**(3):591-604.

**102.** Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yagüe J, et al. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: Casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2005;**23**(suppl.38):64-6.

**103.** Fresko I, Masatlioglu S, Melikoglu M, et al. The frequency of familial Mediterranean fever among patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2000;**18**:300 (abstract).

**104.** Imırzalıoğlu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakıcıer MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scan J Rheumatol* 2005;**34**(1):56-8.

**105.** Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behçet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scan J Rheumatol* 2007;**36**(1):48-52.

**106.** Ayesh S, AbuüRmaileh H, Nassar S, Al-Shareef W, Abu-Libdeh B, Muhanna A, et al. Molecular analysis of MEFV gene mutation among Palestinian patients with Behçet's disease. *Scan J Rheumatol* 2008;**37**(5):370-4.

**107.** Takeno M, Ishigatsubo Y. Behçet's disease and familial Mediterranean fever. *Int Med* 2000;**45**(13):805-6.

**108.** Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; **84**(1):1-11.

**109.** Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**:553-5.

**110.** Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Komon S, Oron A, et al. Higher than expected carrier rates for familial Mediterranean fever in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000; **8**:307-10.