



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİZ EKLEMİ TUTULUMU OLAN BEHÇET VE
OSTEOARTRİT HASTALARINDA SİNOVİAL CD30⁺ T
LENFOSİT SEVİYELERİ VE HASTALIK
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA DEVECİ

KAYSERİ-2006

2. 1. TEŞEKKÜR

Yapılan bu çalışmada yardımlarını ve zamanını esirgemeyen değerli hocam ve tez yöneticim sayın **Doç.Dr.Fuat Duygulu**'ya, eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanımız sayın **Prof.Dr.Mahmut Argün**'e, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz sayın **Prof.Dr. Ali Baktır**, sayın **Prof.Dr.C.Yıldırım Türk**, sayın **Doç.Dr.Mahmut Mutlu**, sayın **Doç.Dr. Şevki Erdem**, sayın **Doç.Dr.Mehmet Halıcı**'ya, ve sayın **Doç.Dr.Fuat Duygulu**'ya Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın **Yard.Doç.Dr.Murat Borlu**'ya, Pediatri Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın **Prof.Dr.Türkan Patıroğlu**'na ve İmmunoloji Laboratuvarı personeline, çalışmanın verilerinin değerlendirilmesinde **Dr. Ahmet Öztürk**'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

2. 6. ÖZET

Amaç: Diz eklemi tutulumu olan Behçet ve osteoartrit hastalarının sinoviyal sıvılarındaki CD30⁺ T lenfosit düzeylerinin ölçülmesi ve Behçet hastalığı aktivasyonu ile ilişkisi

Hastalar ve Yöntem: Çalışma toplam 70 denek üzerinde yapıldı. Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubu tanı kriterleri ile tanı konulan 30 Behçet hastası iki gruba ayrıldı. Hastalığın aktif evresinde bulunan 15 hasta Grup IA, hastalığın inaktif evresinde bulunan 15 hasta Grup IB'yi oluşturmaktaydı. ACR

kriterleri ile tanı konulan 20 primer diz osteoartriti bulunan hasta Grup II'yi oluşturmaktaydı. Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi Grup III'ü oluşturmuştur.

CD30⁺ T lenfosit ölçümleri için diz eklemlerinden EDTA'lı tüplere 2 ml sinoviyal sıvı alınıp akım sitometri yöntemi ile CD30⁺ T lenfosit hücre sayımı yapıldı.

Bulgular: Grup IA'da yer alan 15 hastanın 21 ekleminde tutulum gözlemlendi. 15 hastanın tamamında diz eklemi (%100) tutulumu, üç hastada ayak bileği (%20), bir hastada omuz (%6.6), iki hastada dirsek eklemi (%13.2) tutulumu vardı. 9 hastada mono artiküler tutulum (%60), 6 hastada oligo artiküler tutulum vardı (%40).

CD30⁺ T lenfosit düzeyi Grup IA'da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.05$). Grup II ve Grup III'de ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup IA'da hastaların yaşı ile CRP ve ESH değerleri arasında, ESH değerleri ile CRP, CD30⁺ T lenfosit değeri ile ESH değerleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcut idi ($p < 0.05$).

Sonuç: Diz eklemi tutulumu olan aktif Behçet hastalarında CD30⁺ T lenfosit hücreleri inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Behçet hastalığının aktivasyonunu değerlendirmede kullanılabilir laboratuvar göstergesi olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, CD30⁺ T lenfosit, Osteoartrit, Sinoviyal sıvı

SUMMARY

Aim: In this study we aimed to measure CD30 T lymphosites levels in synovial fluid and relationship with the disease activity in Behçet's disease and osteoarthritis with affected knee joint.

Patients and Methods: In this study 70 cases were used included. 30 patients with Behçet's disease were divided into two groups which recognised by diagnostic criterias of International Behçet's Disease Study Group. Group IA included 15 patients in active phase, and group IB included 15 patients in inactive phase. Group

II included 20 patients with primary knee osteoarthritis which diagnosed by ACR criterias. In control group there were 20 healthy people and they composed group III.

To measure the CD30⁺ T lymphocyte levels, 2 ml synovial fluid was taken from the knee joints and added to the tubes with EDTA and CD30⁺ T lymphocytes cells counted by the flow cytometry method.

Results: In group IA we observed that 15 patients had 21 affected knee joints. All of 15 patients had affected knee joints (%100), in 3 patient ankle joint (%20), in one patient shoulder joint and in two patients elbow joints were affected. There were mono articular affecting in nine patients (%60), and oligo articular affecting in six patients.

In group IA statistically CD30⁺ T lymphocyte levels were significantly higher than the others ($p < 0.05$). There was no significant difference seen between group II and III ($p > 0.05$). In group IA there was a correlation between CD30 T lymphocytes values and ESR, age of patients and CRP, ESR and CRP.

Conclusion: The knee joint affected patients with the active form of Behçet's disease, CD30⁺ T lymphocytes were significantly higher than the inactive Behçet's disease patients and control group. As a result, this can be a laboratory finding to measure the activation in Behçet's disease.

Key words: Behçet's disease, CD30⁺ T lymphocytes , Osteoarthritis, Synovial fluid

2. 2. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	II
KISALTMALAR	III
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	V
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
TARİHÇE	4
EPİDEMİYOLOJİ	5
ETYOPATOGENEZ	5
KLİNİK	10
TANI	12
AYIRICI TANI	14
PROGNOZ	14
T LENFOSİTLER VE CD30	14
OSTEOARTRİT VE T LENFOSİTLERİ	18
HASTALA VE YÖNTEM	21
İSTATİKSEL ANALİZ	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	46

KAYNAKLAR	48
EKLER.....	57
TEZ ONAY SAYFASI	60

3. 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), klinik bulguları iyi tanımlanmış ancak etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış organ ve dokuların perivasküler bölgelerindeki lenfosit ve mono nükleer hücrelerle infiltrate vaskülitidir. BH ile ilgili en önemli sorunlardan birisi hastalık aktivitesini yansıtabilecek güvenilir bir laboratuvar göstergesi olmayışıdır.

Bu nedenle Behçet hastalığında hastalık aktivitesinin belirlenmesi genelde klinik bulgulara dayanır. Birçok sistemik ve inflamatuvar hastalıkta klinisyene yol gösteren akut faz cevapları Behçet hastalığı aktivitesini yansıtmakta henüz yetersiz kalmaktadır (1).

Hastalık aktivitesini güvenilir şekilde gösterecek laboratuvar göstergesinin olmaması hastayı izlemede, seçilecek tedavinin belirlenmesinde ve tedavi altındaki hastada tedaviye alınan cevabı anlamada klinisyenin işini zorlaştırmaktadır.

Behçet hastalığı lenfosit, nötrofil ve endotel hücrelerinin rol oynadığı inflamatuvar bir hastalıktır ve bu inflamasyondan daha çok CD4⁺ T helper tip1 lenfositler (Th1) sorumlu tutulmuştur (2-4). Son yıllarda özellikle T helper tip 2 (Th2) lenfositlerinin de hastalığın etyopatogenezinde rol aldığı ve aktivasyonunu belirlemede önemli olduğu anlaşılmıştır.

CD30 molekülü CD4⁺ Th2 hücrelerden eksprese edilen TNF (Tumor Necrosis Factor) ailesinin hücre yüzey antijeni olup Th2 lenfositlerin aktivitesini gösteren önemli bir belirleyici olarak değerlendirilmektedir (5).

CD30⁺ T lenfositlerin antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-4 ve IL-10 salmaları antiinflamatuvar rollerinin olduğunu göstermektedir. IL-4 ve IL-10 inflamatuvar sitokinlerin potansiyel inhibitörü olup, aynı zamanda sinovyal fibroblastların çoğalmalarını da durduran sitokinler olduğu gösterilmiştir. CD30⁺ T lenfositlerin, Th1 lenfositlerin rol aldığı hastalıklarda antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle inflamasyonun lokal karşıt düzenleyicisi olarak rol oynadığı belirtilmiştir (6).

BH etyopatogenezinde aktive T lenfositlerinin rol aldığı ve CD30⁺ lenfositlerin bu aktivasyonla ilişkili olması nedeni ile de Behçet hastalarının özellikle aktif dönemlerinde CD30⁺ T lenfosit değerlerinde artış olacağı ve bu artışında aktivite göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla aktif Behçet hastalarında CD30⁺ T lenfosit düzeylerinin ölçümü hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

Osteoartrit (OA) en sık görülen eklem hastalığıdır. OA ile ilgili histopatolojik çalışmaların çoğu eklem kıkırdağı ve kemik dokusu üzerine yoğunlaşmıştır. Sinoviyal reaksiyonlar ve T lenfositler ile ilgili çalışmalar ise oldukça azdır. OA noninflamatuvar hastalık olarak kabul edilmekle birlikte romatoid artrit (RA) hastaları

kadar belirgin olmasa da sinoviyalarında fokal lenfosit infiltrasyonu olduğu saptanmıştır (7).

T hücrelerinin bu infiltrasyondaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. OA'ın patogeneğinde çoğunlukla mekanik değişiklikler ön planda tutulmuş ve çalışmalarda bu doğrultuda yoğunlaşmıştır. Th1 ve Th2 sitokinler ile yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, Behçet hastalarının sinoviyal sıvılarındaki CD30⁺ T lenfosit düzeyleri ile sağlıklı kişilerin sinoviyal sıvılarındaki CD30⁺ T lenfosit düzeyleri arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca aktif ve inaktif Behçet hastalarının sinoviyal sıvılarındaki CD30⁺ T lenfosit düzeyleri arasında fark olup olmadığı incelenmiştir. Aktif Behçet hastalarında hastalık aktivite kriterleri ile ilişkisi, dolayısıyla CD30⁺ T lenfositlerinin hastalık aktivitesini gösteren bir laboratuvar göstergesi olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır ve CD30⁺ T lenfosit düzeyi ile akut faz cevapları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Ayrıca OA hastalarında antiinflamatuvar özellikleri de bulunan CD30⁺ T lenfositlerinin düzeyi ile sağlıklı kişilerin sinoviyal sıvılarındaki CD30⁺ T lenfositlerinin düzeyleri arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

3.2. GENEL BİLGİLER

3. 2. 1. TARİHÇE

Behçet hastalığı dünyada ilk kez 1937 yılında bir Türk dermatolog olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu sendroma 1947 yılında Behçet Sendromu, Morbus Behçet veya Behçet hastalığı denilmiş ve tıp literatürüne geçmiştir. Hastalık; oral aft, genital ülser, deri döküntüleri, artrit, göz, gastrointestinal ve nörolojik bulguların görülebildiği kronik multisistemik bir hastalıktır (2, 4, 8). Behçet hastalığı tanısı birçok ülkeye kliniğe göre farklılıklar gösterebilen tanı kriterleri ile konulmaktadır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu ve O'Duffy-Goldstein tanı kriterleri tüm dünyada en çok kabul edilen kriterlerdir (9, 10).

3. 2. 2. EPİDEMİYOLOJİ

BH Ortadoğu ve Japonya'da sık görülmektedir ve sıklığı yaklaşık 1/10.000 oranındadır. İpek yolu üzerinde bulunan coğrafi konumlarda belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda sıklığının 8-37/10.000 olduğu bilinmektedir (11-13).

Hastalığın başlama yaşı 20 ile 40 yaş arasındadır. Yapılan birçok çalışmada her iki cinsi de eşit olarak etkilediği saptanmış, bazı çalışmalarda ise erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Çocukluk çağında ve ileri yaşlarda daha nadirdir. Neonatal dönemde bildirilen vakalar da vardır. Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konamasa da birçok ailevi olgu vardır veya en azından ailede tekrarlayan oral aft hikayesi saptanabilir (11-14).

Toplumda tekrarlayan oral aft prevalansı % 5 - % 60 arasındadır. Bir veya birden fazla görülebilen ve haftalar veya aylar içinde tekrarlayan ağrılı oral aftlar Behçet hastalığının habercisi olabilir (4, 13).

3. 2. 3. ETYOPATOGENEZ

Birçok sistemi tutabildiği için hastalığın oluşumunda altta yatan immünolojik bozukluğun rolü olabileceği düşünülmektedir. Bugün için üzerinde durulan hipotez; genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı mikrobiyal etkenler sonucunda immünite bozukluğunun olduğu ve gelişen immünolojik değişikliklerin hastalıkta gözlenen sistemik tutulumu neden olduğu yönündedir (4, 15) (Şekil 1).

Genetik

Birçok ülkede yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında belirgin HLA-B51 pozitifliği saptanmıştır. HLA-B51 Behçet hastalığına yakalanma riskini artırmaktadır. BH'nın dağılımında HLA-B51'in coğrafik dağılımına uyum göstermektedir. HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise Behçet hastalığına karşı direnç olduğu düşünülmektedir (15).

Mikrobiyal etkenler

Behçet hastalarının mono nükleer ve lenfosit hücrelerinde Herpes simpleks virüsüne (HSV) spesifik komplementer ribonükleik asit (RNA) in situ hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiş ve sonraki yıllarda periferik kan lökositlerinde HSV-1 DNA (Deoksiribonükleik asit) fragmanları tespit edilmiştir (4, 16, 17).

Streptococcus sanguis ile oral mukoza antijenleri arasında antijenik çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak Streptococcus pyogenes'e özgü antijenler üveitli olguların plazmasında artmış oranda gösterilmiştir. Streptococcus faecalis ve Streptococcus salivarius da etyolojide suçlanmıştır. Bu dört farklı grup streptokokla veya hücre duvarlarından hazırlanan preparatla yapılan deri testinde Behçet hastalarında 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanmış ve test sonrası kısa dönemde oküler, mukokütanöz ve artritik semptomlarda artış gözlenmiştir (18).

Isı şok proteinleri (IŞP)

Isı şok proteinleri (heat shock protein); mikroorganizmalarda ve hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. Isıya ek olarak anoksi, H₂O₂, viral enfeksiyon geçirilmesi sonucunda da IŞP artmaktadır. İnsan mitokondrial IŞP (60 kd)'nin etyolojide suçlanan streptokokal IŞP (65 kd) ile arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyonu vardır. Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta streptokokal IŞP (65 kd)'ne karşı gelişen immün yanıtın zaman içinde kendi mitokondrial IŞP (60 kd)'ne yönelebileceğini ve otoimmün

mekanizmayı başlatarak BH'daki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir. Bu dört farklı grup streptokokla veya hücre duvarlarından hazırlanan preparatlarla yapılan deri testlerinde Behçet hastalarında 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanması ve test sonrası kısa dönemde artritik semptomlarda artış olması da araştırmacılar tarafından çok anlamlı kabul edilmiştir (4, 18).

Hücrel İmmünite

BH'nın aktif döneminde dolaşımda toplam T hücre sayısında azalma saptanmaktadır. T hücre alt grupları değerlendirildiğinde genel olarak aktif dönemde CD4⁺ T helper (Th) hücrelerde azalma, CD8⁺ T supresör/sitotoksik (Ts) hücrelerinde artma, CD4/CD8 oranında azalma saptanmaktadır. Ts hücrelerinde artma olmakla birlikte çalışmalar Ts hücre fonksiyonlarında defekt olduğunu ortaya çıkarmıştır. Th hücrelerinin fonksiyonel alt grubu CD4⁺CD45RA⁺ Th hücreleri, Ts lenfositlerini indükleyen hücrelerdir ve çalışmalarda Behçet hastalarında CD4⁺CD45RA⁺ T hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir. CD4⁺CD45RA⁺ hücrelerdeki azalmanın ise Ts hücrelerinde saptanan fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Hastaların lezyonlarından elde edilen lenfositlerin başlıca CD4⁺ T hücrelerden oluştuğu ve bunlarında büyük bölümünün CD45RA⁺ CD4⁺ hücreler olduğu gösterilmiştir (4, 19, 20).

Sitokinler

Sitokinler immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20–30 kD ağırlığına sahip peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir.

Aktive olmuş T lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokin, aktive monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenenlere monokin ve lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokinlere de interlökin denir. Bu sitokinler içerisinde kemotaktik etkiye sahip sitokinler ise ayrıca kemokin olarak adlandırılır. Temel proinflamatuvar sitokinler: IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α dir. Temel antiinflamatuvar sitokinler ise; IL-1RA, IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13'dür (19, 20).

Sitokinler üzerinde yapılan çalışmalar Th1 sitokinlerinin Behçet hastalarında ön planda olduğunu düşündürmektedir. Behçet hastalarının uyarılmış T

lenfositlerinden IFN- γ (İnterferon-gama) salınımı artmış bulunmaktadır. Dolaşımda da IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler artmış düzeyde bulunmaktadır. TNF- α 'nın lezyonlarda nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuvar doku hasarına yol açtığı, endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınımını arttırdığı ve inflamasyonu indükleyerek Behçet hastalığının etyopatogenezinde rol oynadığı konusunda görüşler bulunmaktadır (19-21). Bununla birlikte Th2 grubunda olan ve Th1 üzerine inhibisyon görevi yapan IL-10 ve IL-12 düzeyleri ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur (22).

BH'da saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda bulunan CD4 ve CD8 hücrelerinin büyük bir kısmının TCR gama-delta reseptörü (TCR $\gamma\delta$) taşıdığıdır. TCR $\gamma\delta$ reseptörü taşıyan T hücreleri mikrobiyal antijenlere özellikle de İŞP'nine karşı immün yanıtta önemli rol oynamaktadır. $\gamma\delta^+$ TCR hücreleri genel olarak alfa-beta T hücrelerini kontrol ederler ve derinin epitel tabakasında epitelyal hücre proliferasyonunu keratinosit büyüme faktörü salgılatarak artırır. (4, 22).

Humoral İmmünite

BH'da genellikle poliklonal olarak IgG, IgA ve IgM tipinde immünglobulin düzeylerinde artış saptanmaktadır. Fakat bu immünglobulinler spesifik antijenlere karşı oluşmayıp heterojen ve nonspesifik bir özellik göstermektedirler (20, 22).

Otoantikolar

Primer vaskülitlerde üç önemli oto antikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti fosfolipid antikor, anti nötrofil sitoplazmik antikor ve anti endotel hücre antikorlarıdır. Behçet hastalığında gözlenen arteriyel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun anti fosfolipid antikorları ile açıklanabileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmıştır. Anti kardiyolipin antikorlarının IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür (3, 4, 23, 24).

Endotel hücre antikorları vasküler hasarın primer sorumlusu olabileceği gibi vasküler inflamasyon sırasında ortaya çıkan yeni determinantlara karşı da oluşabilir (23).

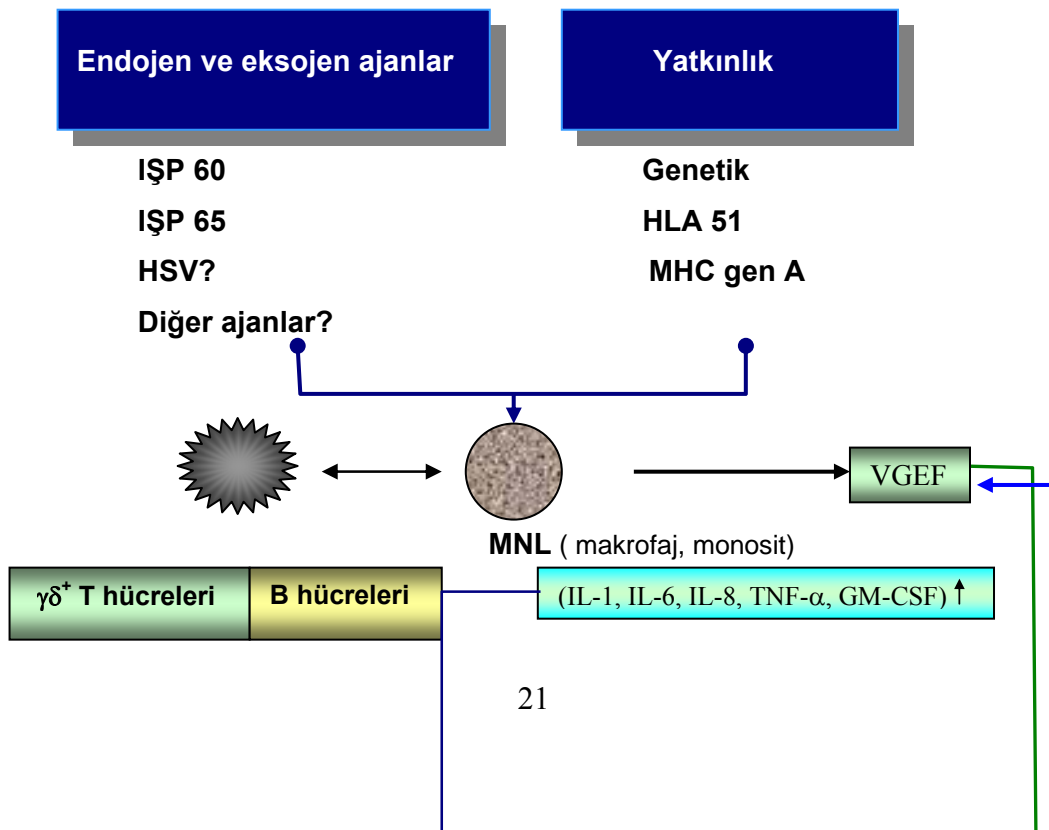
Endotel Hücreleri ve Nötrofiller

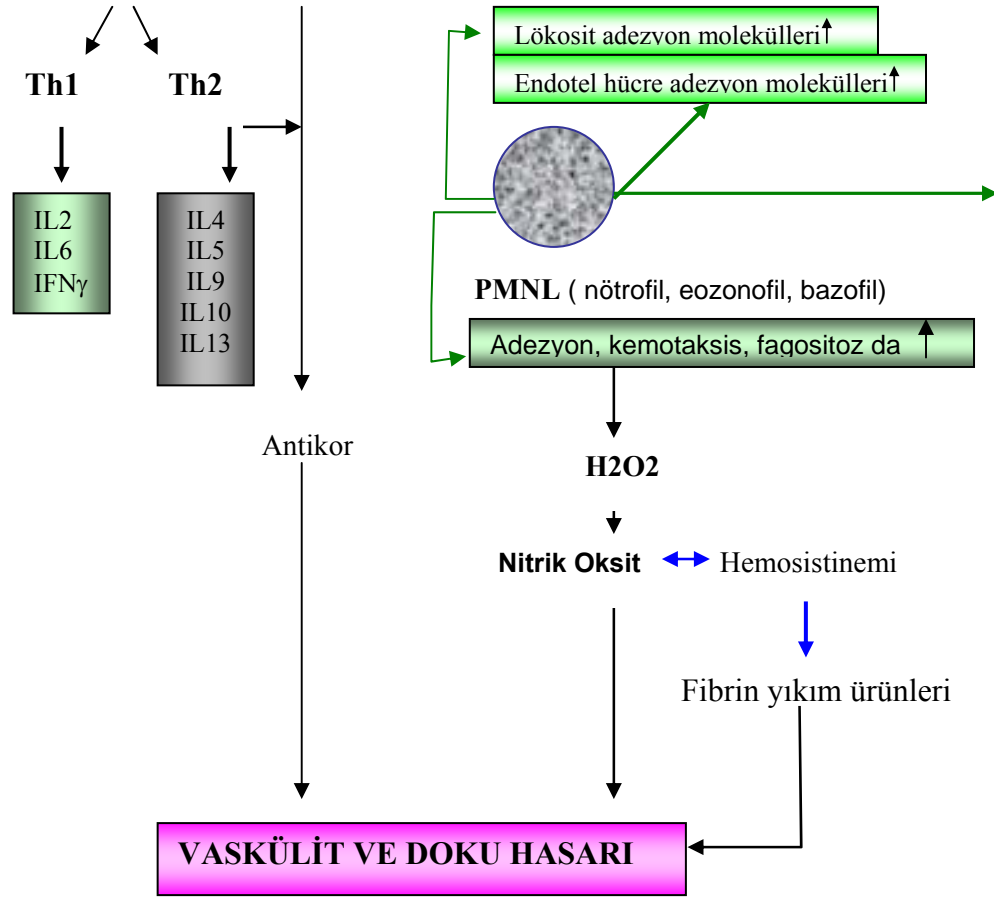
BH'da endotel hücrelerinde enzimatik aktivitede, kemotaksisde, fagositozda ve süperoksit salınımında normale göre artış bulunmaktadır. Aynı zamanda plazma süperoksit dismutaz enzim düzeyleride yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu artışın doku hasarı nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte T ve B lenfositlerinde süperoksit dismutaz enzim düzeylerinin normale göre azalmış bulunması serbest oksijen radikallerinin yeteri kadar ortamdan uzaklaştırılmamasına ve doku hasarına neden olmaktadır. HLA-B51(+) olan sağlıklı bireylerde nötrofillerden TNF- α üretimi de artmış bulunmaktadır (25).

Sonuç olarak Behçet hastalığının tanımlandığı günden bu yana 60 yıl geçmesine ve immünolojik çalışmaların yoğun olarak sürdürülmesine rağmen hala hastalığın immünopatogenezi ile ilgili kesin bilgilerin elde edildiğini söylemek güçtür. Behçet hastalığı etyopatogenezi hala araştırılan hastalıklardan bir tanesidir.

3. 2. 4. HİSTOPATOLOJİ

BH'nın histopatolojik bulguları vaskülit ve trombozlarla karakterizedir. Vaskülit; nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstravazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekrozun görüldüğü lökositoklastik vaskülit veya daha az oranda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon şeklindedir. Kronik lezyonlarda perivasküler lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Histopatolojik bulgular BH'nın patogenezinde immün kompleks bağımlı vaskülitin rol oynadığını desteklemektedir (3, 4).





Şekil 1. Behçet hastalığının etyopatogenezi

GM-CSF= Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, VEGF= Vascular endothelial growth factor

3. 2. 5. KLİNİK

Oral aft

Oral aft BH tanısı için gerekli olan ve genelde hastalığın başlangıcında görülen semptomdur. Hemen hemen tüm hastalarda görülür. Oral aft görülme sıklığına göre bukkal mukoza, dişeti, dil, dudak mukozası ve farinkste bulunur. Minör, major ve herpetiform olmak üzere üç tip aft gözlenir. Tipik olarak 1-3 cm çapında, ağrılı ve tabanında sarı-beyaz fibrin bulunan ülserlerdir. Genelde 1-4 hafta kadar kalır ve hiçbirisi skar bırakmadan iyileşir (2, 4, 11, 26).

Genital ülser

Erkeklerde genital ülserler en sık skrotumda, penis gövdesinde yerleşirler. Kadınlarda ise genellikle labialarda ve vulvada yerleşirler ve ağrılıdırlar. Genital

ülserlerin görünüşü oral aftlara benzemekle birlikte skar bırakma eğilimi gösterirler (2, 4, 11).

Deri lezyonları

Eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler deri döküntüleri, apseler, piyoderma gangrenozum türü ülserler, nekrotizan vaskülitte görülen palpabl purpurik döküntüler ve paterji reaksiyonu sonucu gelişen lezyonlar BH'da görülen deri bulgularıdır. Histopatolojik incelemelerde bu lezyonlarda lenfositohistiyositik vaskülit saptanmıştır (2, 4, 11, 27).

Göz bulguları

Gözde görülen lezyonlar sıklık sırasıyla posterior üveit, konjonktivit, korneal ülser, papil ödemi ve arterittir. Deri lezyonu, artrit ve posterior göz tutulumu olan BH'larının görme kaybına daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda, hastalığı uzun süre remisyonda olanlarda ve anterior göz tutulumu olanlarda daha iyi görme prognozu olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalığında göz tutulumu sıklıkla ilk yıllarda ortaya çıkmaktadır (4, 28).

Nörolojik tutulum

Behçet hastalarında en sık görülen nörolojik bulgular; baş ağrısı, ani nöbetler, meningoensefalit ve beyin damarlarında venöz tromboz, kranial sinir felçleri, serebellar ataksi, hemipleji ve benign kafa içi hipertansiyonudur (4, 29, 30).

Gastrointestinal sistem(GİS) tutulumu

Terminal ileum ve çekum başta olmak üzere özefagus dahil tüm GIS'de ülserler görülebilir. Tekrarlayan vena kava inferior trombozları bu hastalarda yaşamın kısalmasına neden olur. (4, 31).

Kalp ve damar tutulumu

Myokard infarktüsü, perikardit, endomiyokardiyal fibrozis ve endokardit gibi kalp tutulumları, aort ve mitral kapakta kaçağa neden olabilen kapak tutulumları görülebilir (4, 32).

Trombüs, emboli ve anevrizma gibi damar tutulumları da gözlenmektedir. Venöz tıkanmalar arteryel tıkanmalardan daha siktir . En sık vena kava inferior ve vena kava superiorda görülür. Portal ven tombozu ve portal hipertansiyon da Behçet hastalarında bildirilmiştir. Arteryel anevrizmalar arteryel tıkanmalardan daha siktir. Anevrizmalar en sık aort'ta görülmekle birlikte ayrıca pulmoner, femoral, subklavian, popliteal ve karotid arterlerde de rastlanabilmektedir. Histopatolojik

incelemelerde arteriyel lezyonlarda vazo vazorumlarda vaskülit, media tabakasında kalınlaşma ve anevrizma sonucu elastik fibrillerde ayrılma gözlenmiştir (4, 33, 34).

Akciğer tutulumu

BH'da akciğer tutulumuna az rastlanır. Trakeobronşiyal ülser, plörezi, embolizm, pulmoner arter anevrizması, pnömoni ve parankimal değişiklikler görülebilmektedir. Akciğer lezyonlarına büyük ve küçük damarları tutan immün kompleks vaskülitinden dolayıdır (4, 35).

Böbrek tutulumu

Bazı hastalarda yapılan biyopsiler sonucu böbrek fonksiyonlarında anormallik olmadan glomerüler anormallikler gelişebileceği saptanmıştır. Ayrıca normal böbrek fonksiyonu olan Behçet hastalarında proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir. Bazı hastalarda sistemik amiloidozaya bağlı böbrek bulguları saptanmıştır (36).

Eklemler tutulumu

Behçet hastalarının % 16-84'ünde non-eroziv inflamatuvar tipte artrit vardır. Behçet hastalığında gözlenen artrit sıklıkla monoartiküler ve oligoartiküler tarzda olup nadiren poliartikülerdir (26, 37).

Diz eklemi en sık tutulan eklem olup ayak bileği ve dirsek gibi büyük eklemlerde oldukça sık tutulan eklemlerdendir. Küçük eklemler de sıklıkla tutulabilmektedir. Tutulan eklemlerde hareketle artan ağrı ve şişme ile başlayan sinsi bir başlangıç vardır. Vakaların %80'inde sabah sertliği bulunur. Artrit gezici tipte değildir, tipik olarak subakut ve kronik tipte olup 2 aydan fazla sürmemektedir. Kendi kendini sınırlamakta ve eklemlerde kalıcı hasara neden olmamaktadır. Tekrarlayan ataklar sonrası sinoviyal hipertrofi kalıcı olabilir ve buna bağlı olarak kalıcı eklem sertliği gelişebilir (37).

BH'nın başlangıç bulgusu olarak oral aft haricinde artrit, genital ülser ve göz tutulumu şeklinde de gözlenebilmesi bu bölge tutulumlarının önemini artırmaktadır. Behçet hastalarının % 6-10'un da ilk belirti eklem tutulumu olmaktadır (38).

Bazı hastalarda destrüktif tipte küçük eklem tutulumu ve sakroiliak eklem tutulumu görülmektedir. Sakroiliak eklem tutulumu konusunda farklı görüşler mevcuttur. Sakroileit sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığını bildiren çalışmaların yanında hiç sakroileit gözlenmediğini veya normal popülasyondan daha sık gözlendiğini belirten çalışmalar da vardır (4, 37, 39).

Artrit ataklarına beyaz küre (BK), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein artışı (CRP) sıklıkla eşlik etmekle birlikte romatoid faktör (RF) negatiftir. Sinoviyal sıvı analizi genellikle inflamatuvar özelliktedir. Görünümü bulanık, polimorfonükleer lökositler artmış ve glukoz seviyesi serum glukoz seviyesinden düşüktür. BH non-eroziv tipte artrit neden olduğu için radyolojik değişikliklere de sık rastlanılmaz. Aynı eklemi çok sayıda tekrarlayan ataklarla tutması neticesinde nadiren eroziv değişikliklere neden olabilir (4, 38).

Papulopüstüler lezyonu olanlarda ve vasküler tutulumu olanlarda eklem tutulumu daha sık olmaktadır (40).

Reiter sendromunda da artrit ve oral ülserlere rastlansa da üretrit ile birlikte sıklıkla ayak bileği tutulumunun olması, diz eklemine nadiren tutulması Behçet hastalığının Reiter sendromundan ayırımını kolaylaştırır. Bununla birlikte HLA-B27 pozitifliği olan hastalar Reiter sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığı yönünden araştırılmalıdır (4, 8).

3. 2. 6. TANI

Behçet hastalığı tanısını koymaya yarayacak patognomonik bir tanısal laboratuvar veya histolojik bulgu olmadığı için hastalık klinik bulgularla teşhis edilir. Bu amaçla birçok ülkede çeşitli kliniklerde BH tanı kriterleri geliştirilmiştir (3, 4, 9, 10).

Birçok laboratuvar çalışması yapılmasına rağmen Behçet hastalığına spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunamamıştır. BK, CRP, sedimentasyon hızında artış, IgG, IgA, IgM, ve gama-globulin düzeylerinde artış hastalığın alevlenme dönemlerinde sıklıkla tespit edilir. Nörolojik bulguları olan Behçet hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) protein ve hücre artışı görülebilir (4, 8).

Hastalara paterji testi uygulanabilir. Bu testin değerlendirilmesinde deriye uygulanan travmadan 24-48 saat sonra püstüler ve/veya papüler lezyon görülmesi pozitif kabul edilir. Türkiye'deki Behçet hastalarında % 65 ile % 89,7 arasında değişen oranlarda paterji pozitifliği bulunurken batı ülkelerinde bu oran oldukça düşüktür (4, 8).

Behçet hastalığı tanısında en sık kullanılan tanı kriterleri Uluslararası Behçet Çalışma Grubu ve O'Duffy-Goldstein tanı kriterleridir (4, 9, 10).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri (UBHÇG):

Tekrarlayan oral aft: Bir yıl içinde üçten fazla tekrarlayan, klinisyen veya hasta tarafından belirtilen minör, majör veya herpetiform ülserasyon varlığıdır. Kesin ve mutlak olması gereken bulgudur.

Bu bulguya ek olarak aşağıdaki bulgulardan iki tanesinin bulunması tanı koydurur;

Tekrarlayan genital ülserasyon: Klinisyen veya hasta tarafından belirtilen ülser veya skarı

Göz bulguları: Klinisyen tarafından saptanan anterior üveit, posterior üveit, vitreusta hücre görünümü veya retinal vaskülit

Deri lezyonları: Klinisyen veya hasta tarafından belirtilen eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler döküntü veya erişkin dönemde ve kortikosteroid tedavisi almayanlarda klinisyen tarafından saptanan akneiform papül ve nodüller

Pozitif paterji testi: Klinisyen tarafından 24. veya 48. saatte okunur

O'Duffy- Goldstein tanı kriterleri:

- Tekrarlayan oral aft
- Tekrarlayan genital ülserasyon
- Üveit
- Kutanöz püstüler vaskülit
- Sinovit
- Meningoensefalit

Bir tanesi tekrarlayan oral aft olmak üzere üç kriterin varlığı tanı koydurur. Eğer tekrarlayan oral aft ile birlikte bir tanı kriteri varsa imkomplet form olarak değerlendirilir (4, 8-10).

3. 2. 6. AYIRICI TANI

Tekrarlayan oral aftlar; B1, B2, B6, B12 vitaminlerinin, folik asitin, demir ve çinko gibi elementlerin eksikliğinde de görülebilir. Periodik nötropeni ve agranülositoz gibi kan hastalıklarında da oral aft görülebilir. Bunun yanında inek sütü, gluten ve yiyeceklerde bulunan boyar maddeler de alerjik mekanizmalarla oral aftlara neden olabilmektedir. Ayrıca Reiter sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları ve AİDS gibi birçok sistemik hastalıkta da oral aft görülebilmektedir (2, 4, 14, 16).

Üç haftadan fazla süren oral aftlarda; Sistemik lupus eritematozis (SLE), liken planus ve pemfigus vulgaris gibi oral kavite hastalıklarının ayırımı için histopatolojik inceleme yapılması gerekebilir (2, 4, 28).

3. 2. 7. PROGNOZ

Behçet hastalığı tekrarlayan ataklar ve remisyon dönemleriyle seyrettiği için prognoz hakkında karar vermek çoğu zaman zordur. Başlangıçta oral ülserler, genital ülserler, artrit ve deri lezyonları bulunurken, aylar veya yıllar içinde göz ve nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Hastalığa bağlı ölüm oldukça nadirdir ve genellikle santral sinir sistemi tutulumu, pulmoner hemoraji, barsak perforasyonu ve amiloidoz gelişimi ile ilgilidir. Hastalık erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir. İlk beş yılda göz tutulumu olan BH'ında görme kaybına daha çok rastlanılır (2, 4, 8, 28).

3. 2. 8. T LENFOSİTLER VE CD 30 RESEPTÖRÜ

Behçet hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte en yaygın patolojik bulgu tutulan organ ve dokuların perivasküler bölgelerindeki lenfomononükleer hücrelerle infiltrate vaskülitidir. Son yıllarda elde edilen bulgular bu inflamasyonun sebebinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Yapılan immünohistopatolojik çalışmalar bu bölgelerdeki inflamatuvar hücrelerin T lenfosit kökenli olduğunu ortaya koymuştur. Perivasküler alanlarda CD4⁺ T lenfositler gösterilmiştir (41).

T lenfositler hücresel tipte bağışıklık yanıtından sorumludur. Kemik iliğinde yapılan T öncü hücreler timusta olgun T lenfositler haline gelirler. Bu olgunlaşma sırasında T lenfositlerin yüzeyinde pek çok reseptör yerleşir. Bu yüzey reseptörleri CD (clusters of differentiation) ile ifade edilir ve numaralandırılır (CD2, CD4, CD8 gibi). T hücrelerinin antijen tanıma görevli yüzey molekülleri, T hücre reseptörü (TCR) molekülleridir. İşlevleri antijene spesifik hücresel immün yanıt oluşturmak veya humoral immün yanıt indüklemektir. TCR'nin aktive olması için mutlaka CD3 kompleksi olmalıdır. TCR yapısına göre T hücreleri Tip 1 ($\gamma\delta$) TCR ve Tip 2 ($\alpha\beta$) TCR içerenler olarak iki alt gruba ayrılırlar. Bir T lenfositinde sadece tek bir çeşit antijen için TCR taşır ve B lenfositlerinde olduğu gibi immün sistemde zaman içinde karşılaşma ihtimali olan binlerce çeşit antijene yanıt verebilecek binlerce çeşit T lenfositinde bulunur (42).

T lenfositler immün sistemin en önemli hücreleridir ve doğrudan antikora bağımlı olmayan hücrelerin yönettiği ve katıldığı özgül immüniteyi oluştururlar. Bağışıklık sistemindeki rolleri açısından T hücre topluluğu homojen (tek tip) olmayıp yapı ve işlev özellikleri farklı olan alt gruplardan oluşmaktadır. Tüm T lenfositlerde bulunan ortak yüzey moleküllerinin (CD2, CD3, CD5 gibi) yanında bu alt gruplardaki farklı yüzey molekülleri onların ayırt edilmesinde kullanılır (43).

T lenfositleri başlıca iki alt gruba ayrılırlar:

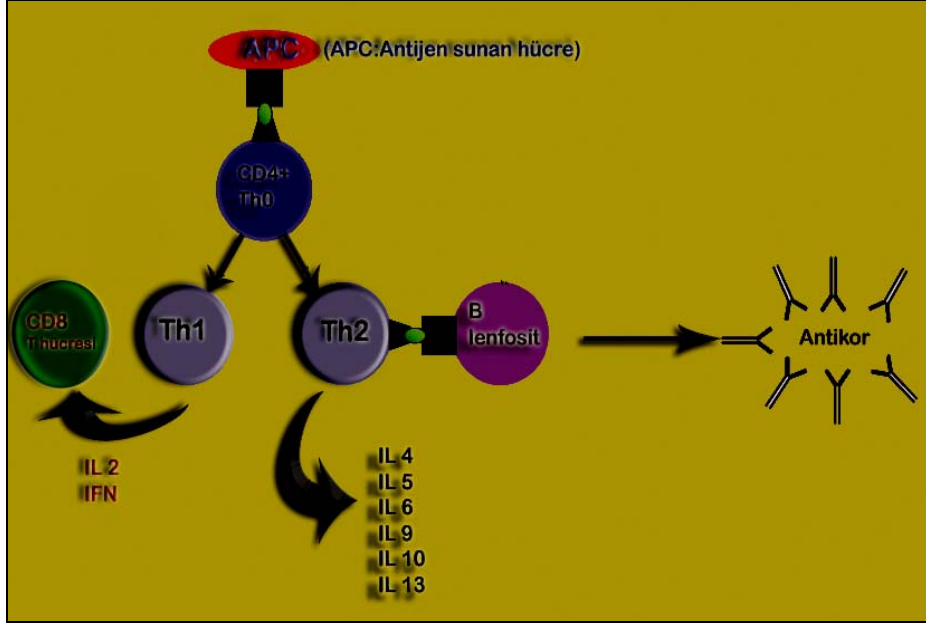
- 1) Th lenfosit (T helper ; yardımcı T lenfosit)
- 2) Tc/s lenfosit (T cytotoxic / supressor ; sitotoksik / baskılayıcı T lenfosit)

Th lenfosit (T helper ; yardımcı T lenfosit): Yardımcı ve uyarıcı rolü olan lenfositlerdir. CD4 yüzey molekülü taşırlar. (CD4⁺, CD8⁻). Th lenfositler; B lenfositlerini ve Tc/s lenfositlerinin aktivitelerini şiddetlendirirler. Th hücre azalmasında B ve T hücrelerinin antijene yanıtı zayıflayarak bozulur. Ayrıca çeşitli sitokinler salgılayarak T hücresi, monosit-makrofaj ve diğer bazı hücrelerin sayı ve aktivite açısından güçlenmelerini sağlarlar. Bu özellikleri ile Th lenfositler immün sistemin orkestra şefi durumundadırlar (44).

T sitotoksik / baskılayıcı Lenfosit (Tc/s): Öldürücü ve baskılayıcı rolü olan lenfositlerdir. CD8 yüzey molekülü taşırlar (CD4⁻, CD8⁺) T sitotoksik olanlar virus, bakteri ve parazit ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, transplante doku ve organ hücreleri gibi organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere saldırarak öldüren hücrelerdir.

T supressor ; baskılayıcı olanlar ise sitotoksik ve yardımcı T hücre etkinliğini baskılayarak bağışık yanıtın aşırıya kaçmamasını ve dengede kalmasını sağlarlar (44).

Organizmada bağışık yanıtın düzenli bir şekilde işleyebilmesi için Th /Tc/s lenfosit oranının belirli bir dengede olması gerekir. Normalde bu oran 1.7 civarındadır. Th / Tc/s oranı, Th lenfosit sayısının artması sonucu bozulursa allerjik olaylar gibi gereğinden fazla bağışık yanıt oluşumuna yol açabilir. Tc/s lenfosit sayısının artmasıyla bu oran bozulacak olursa bağışık yanıtta aşırı bir baskılanma olacağı için immünite düşüklüğü meydana gelir (45, 46).



Şekil 2. CD4⁺ T lenfosit tipleri

CD4⁺ T lenfositleri de salgıladıkları sitokin profiline göre alt gruplara ayrılırlar (Şekil 1). Th1 hücreler; IL2, IL6, IFN γ ve lenfotoksin salgılayarak hücrel immün yanıtta rol alır. Th2 hücreler; IL4, IL5, IL9, IL10, IL13 ve antikor salınımını artırır (45, 46).

CD30; Ki-1 veya BerH2 olarak bilinen hücre yüzey antijenidir ve TNF (Tumor Necrosis Factor) ailesinin bir üyesidir. Son çalışmalarda TNF reseptör süper ailesine ait sitokin reseptörü olduğu gösterilmiştir (47).

TNF ailesi transmembran glikoprotein yapısında sisteinden zengin ~40 aminoasitlik tekrarlayan ekstrasellüler zincirlerden oluşur. Bazı üyeleri intrasellüler bölgelerinde apoptozdan sorumlu ölüm bölgesi içermekte olup CD30'da bu ailenin sekiz numaralı üyesidir (TNFRSF8). CD30 ilk defa 1982 yılında tespit edilmiş olup, başlangıçta Hodking lenfomadaki Red-Steinberg hücrelerinde tümör markırı olarak tanımlanmıştır (48).

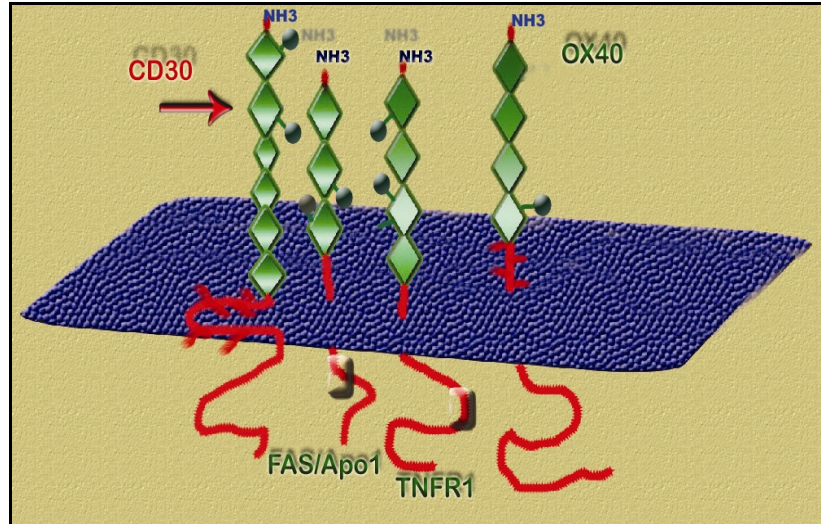
CD30'un 120 kD'luk glikoprotein yapısında zinciri mevcut olup immatur prekürsör formu golgi kompleksinde 84 kD iken glikolizasyonla 120kD'luk matur hale dönüşür. CD30 ve TNF ailesi üyelerinin ekstrasellüler parçaları birbirine benzemektedir (Sisteinden zengin ~40 aminoasitlik tekrarlardan oluşur) fakat intrasellüler kısımları birbirine benzemez. CD30'da katalitik kinaz aktivitesi yoktur. CD30'un ekstra sellüler 88Kd'luk kısmının proteolitik yıkım ile solubl form oluşur (Şekil 2) (48, 49).

CD30 geni 1p36 kromozomunda bulunmaktadır ve bu kromozom tarafından şifrelenmektedir. Diğer TNF üyelerinin genleri de yine bu kromozomda yer alır ve CD30 geniyle yakın ilişki içindedirler (50).

CD 30 reseptörü aktive olmuş T lenfositlerinin hücre yüzeyinde yer almaktadır. Aktive olmamış T lenfositlerde ise CD30 reseptörü izlenmemektedir (47-49).

CD30 reseptörünün bilinen görevlerinden bazıları şunlardır: Th2 hücrelerinin proliferasyonunu, aktivasyonunu ve sitokin salınımını artırdığı bilinmektedir. Antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-4 ve IL-10 salınımını artırarak inflamatuvar hastalıklarda karşıt düzenleyici olarak rol almaktadır. Programlı hücre ölümü ve immün sistem üzerinde kontrol edici özellikleri vardır (6, 51, 52).

Hodking lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfomalarda CD30 aktivasyonu hücre çoğalmasını azaltmaktadır (53).



Şekil 3. CD30 ve TNF üyelerinin bir kısmı

3. 2. 9. OSTEOARTRİT VE T LENFOSİTLERİ

Osteoartrit hastalığı ACR (The American College of Rheumatology) tarafından eklem kıkırdağının bozulmuş yaplanması nedeni ile eklem semptomlarına yol açan, ilave olarak eklem kenarlarındaki kemiklerde değişiklikler yapan durumların heterojen bir grubu olarak tanımlanmaktadır (54). Osteoartrit tanısı ACR kriterlerine göre konmaktadır (Ek 1).

Osteoartritte eklem kıkırdağında yumuşama, yük taşıyan yüzeylerde zamanla kıkırdağın erozyonu ve subkondral kemiğin açığa çıkması, ilerleyen evrelerde ise subkondral kemikte erozyon ve kalınlaşma ile karakterize patolojik değişiklikler

olmaktadır. Yaşamın 7 ve 8. dekatlarında erkeklerin %60'ında, kadınların %70'inde kıkırdak erozyonları, subkondral reaksiyon ve osteofit tespit edilmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzaması, şişmanlığın yaygınlaşması ve bazı travmaların (spor yaralanmaları gibi) giderek daha sık görülmesi gibi nedenlerle prevalansı artmaya devam etmektedir. OA en sık görülen eklem hastalığı olup fiziksel özürülülüğün de en önemli nedenlerindendir. Her iki cinsiyeti ve tüm ırkları etkileyen evrensel bir hastalıktır. Semptomatik olarak en sık diz osteoartriti gözlenmektedir (54, 55).

OA'in moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte patogenezele ilgili görüşlerde her geçen gün değişmektedir. Yakın zamana kadar OA yaşlanmanın kaçınılmaz sonucu olarak gelişen, temel patolojisinin aşınma ve yırtılma olduğu öne sürülen dejeneratif bir hastalık olarak değerlendirilirken, günümüzde çeşitli moleküler ve mekanik nedenlerle tetiklenen yıkım ve onarımın bir arada olduğu metabolik olarak aktif dinamik bir süreç olduğu düşünülmektedir (54).

OA'te kıkırdak kaybının mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber bu süreçte rol olan nedenler arasında; metalloproteazlar, büyüme faktörleri, sistemik hormonlar, nitrik oksit, substance P ve genetik yatkınlık sayılabilir (54) (Şekil 3).

OA noninflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir. Ancak OA'li hastaların çoğunda fokal veya yaygın sinoviyal inflamasyon saptanmıştır. İnflamasyon daha çok kıkırdağa komşu sinoviyal dokuda ortaya çıkmaktadır. İnflamasyonun OA'teki rolü tam olarak bilinmemekle beraber mikro kristallere bağlı sinovite veya kıkırdak yıkım ürünlerine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sinoviyal membranda vasküler hiperplazi ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmektedir. İnflamasyonun şiddeti ile kıkırdak yıkımı arasında yakın ilişki vardır. Sıklıkla makrofaj ve T lenfosit kaynaklı inflamasyon sinovial membranın özellikle perivasküler bölgelerinde gösterilmiştir. İnflamasyon ile birlikte IL-1 sentezi artmakta ve stromelizin, kollejenaz gibi metalloproteazlar ile birlikte prostoglandinlerin salınımını artırmaktadır (54-58).

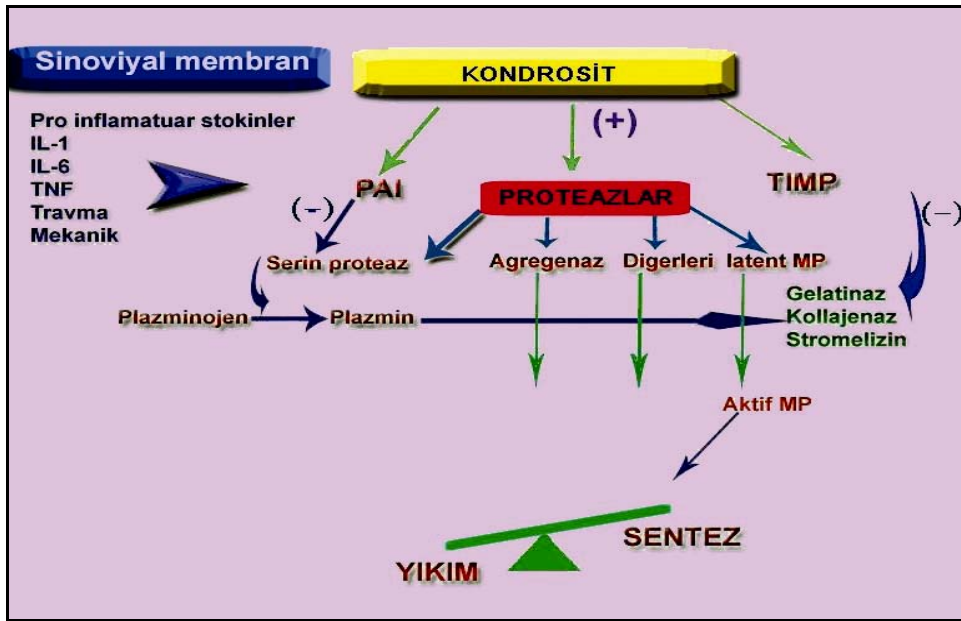
T hücrelerinin bu infiltrasyondaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. OA'in patogenezinde çoğunlukla mekanik değişiklikler ön planda tutulmuş ve çalışmalarda bu doğrultuda yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte osteoartritte Th1 ve Th2 sitokinler ile yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. OA hastalarının sinovial sıvılarında IFN- γ ve Th1 sitokinlere vakaların yarısında rastlanmış ve Th1 lenfositlerin sinoviyal membranda kollejenaz üretimini artırdıkları tespit edilmiştir. IFN- γ en önemli makrofaj uyarıcı sitokin olup CD4⁺ Th1 ve CD8⁺ T lenfositlerinden salınır. CD4⁺ T

lenfositlerin Th1 lenfositlere farklılaşmasına neden olur ve Th2 proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca APC hücrelerdeki MHC sınıf I ve II moleküllerinin salınımını artırır (7).

OA patogenezinde sitokinler de (özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α) önemli rol oynamaktadırlar. İmmunohistokimyasal çalışmalar ile normal eklem kıkırdağının yalnızca yüzeysel tabakasındaki çok az sayıdaki kondrositte IL-1 gösterilmiştir. Oysa OA'li hastalarda kıkırdağın üst yarısına kadar olan kısımda kondrositlerin çoğunda ekstrasellüler matrikste stromelizin dağılımına benzer şekilde IL-1 ve TNF- α tespit edilmiştir (54, 59, 60).

IL-1'in başlıca etkileri şunlardır:

- I. Kollajen tip II ve IX liflerinin sentezini azaltır.
- II. Matriks makro moleküllerinin sentezini ve kondrosit proliferasyonunu inhibe eder.
- III. Plazminojen aktivatör sistemini stimüle eder.
- IV. Metalloproteaz aktivasyonu ve inhibisyonu arasındaki dengeyi sitokinlerden özellikle IL-1 ayarlar. MP sentezini artırırken PAI sentezini azaltır.
- V. Osteoblast benzeri hücreleri stimüle ederek osteofit gelişimini hızlandırır.



Şekil 4. Osteoartritte kıkırdak yıkımının patogenezi

PAI= Plasminojen aktivatör inhibitör, TIMP= Tissue inhibitör metalloproteaz

MP= Metalloproteaz

