

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

***BEHÇET HASTALARINDA ICAM-1 DÜZEYLERİ  
VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ***

118 028

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. Özcan Aşçıoğlu

118628

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Borlu

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

KAYSERİ -2002

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>Behçet Hastalığı</b> .....	<b>3</b>
Tarihçe .....	3
Epidemiyoloji .....	4
Etyopatogenez .....	5
Klinik .....	14
Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	22
Hastalık Aktivitesinin Saptanması .....	26
Prognoz .....	30
Tedavi .....	30
<b>Adezyon Molekülleri</b> .....	<b>35</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>38</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>41</b>
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>55</b>
<b>SONUÇLAR</b> .....	<b>63</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>65</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>68</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>71</b>
<b>EK TABLOLAR</b> .....	<b>77</b>

## TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

- Tablo-1** : Hasta ve kontrol grubu demografik verileri
- Tablo-2** : Grup-1 (aktif hasta grubu) klinik verileri
- Tablo-3** : Grup-2 (inaktif hasta grubu) klinik verileri
- Tablo-4** : Grup 1 ve 2 klinik semptom sıklıkları ve yüzdeleri
- Tablo-5** : Grup-1 laboratuvar değerleri
- Tablo-6** : Grup-2 laboratuvar değerleri
- Tablo-7** : Kontrol grubu demografik verileri ve ICAM-1 değerleri
- Tablo-8** : Grup 1, 2 ve kontrol grubu ICAM-1 değerleri
- Grafik-1** : Hasta ve kontrol grubu demografik verileri
- Grafik-2** : Aktif ve inaktif lezyonların dağılımı
- Grafik-3** : Hasta ve kontrol grupları ICAM-1 değerleri
- Grafik-4** : Hasta grupları ICAM-1 ile sedimantasyon değerleri korelasyonu
- Grafik-5** : Hasta grupları ICAM-1 ile CRP değerleri korelasyonu
- Grafik-6** : Hasta grupları ICAM-1 değerleri ile hasta yaşı korelasyonu
- Grafik-7** : Hasta grupları ICAM-1 değerleri ile hastalık süresi korelasyonu
- Grafik-8** : Hasta grupları ICAM-1 ile beyaz küre değerleri korelasyonu
- Grafik-9** : Hasta grupları ICAM-1 değerleri ile EBDCAF skorları korelasyonu

## KISALTMALAR

<b>ICAM-1:</b>	Hücreler arası adezyon molekülü (Intercellular adhesion molecule)-1
<b>LFA-1:</b>	Lenfosit fonksiyonel antijen (lymphocyte functional antigen)
<b>S.:</b>	Streptokok (Streptococcus)
<b>HSV:</b>	Herpes simpleks virüs
<b>IFN:</b>	İnterferon (Interferon)
<b>PCR:</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
<b>CMV:</b>	Sitomegalovirus (Cytomegalovirus)
<b>İL:</b>	İnterlökin (Interleukin)
<b>PMNL:</b>	Polimorf nüveli lökosit (polymorphonuclear leucocytes)
<b>İŞP:</b>	Isı şoku proteini (Heat shock protein)
<b>Kd:</b>	Kilo dalton
<b>ANCA:</b>	Antinötrofilik sitoplazmik antikor (antineutrophil cytoplasmic antibody)
<b>AECA:</b>	Antiendotelial hücre antikor (antiendothelial cell antibody)
<b>ACA:</b>	Antikardiyolipin antikor (anticardiolipin antibody)
<b>ET-1:</b>	Endotelin-1(Endotelin-1)
<b>ANA:</b>	Antinükleer antikor (antinuclear antibody)
<b>SOD:</b>	Süperoksit dismutaz (superoxide dismutase)
<b>MRI:</b>	Manyetik rezonans görüntüleme (magnetic resonans imaging)

<b>GİS:</b>	Gastrointestinal sistem
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>BOS:</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>G-CSF:</b>	Granülosit koloni stimüle eden faktör (Granulocyte colony stimulating factor)
<b>NSAID:</b>	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
<b>SLE:</b>	Sistemik lupus eritematozus
<b>IBDDAM:</b>	İran Behçet Hastalığı Aktivite Değerlendirme Ölçümü (Iranian Behçet's Disease Dynamic Activity Measure)
<b>EBDCAF:</b>	Avrupa Behçet Hastalığı Aktivite Değerlendirme Formu (European Behçet's Disease Current Activity Form)
<b>MSS:</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>VLAs:</b>	Very late antijen
<b>VCAM-1:</b>	Vasküler CAM-1 (vascular CAM-1)
<b>PECAM:</b>	Platelet/endothelial CAM
<b>sICAM:</b>	Soluble ICAM
<b>sVCAM:</b>	Soluble VCAM
<b>mICAM:</b>	Membrane-associated ICAM

## GİRİŞ

Behçet hastalığı, klinik bulguları iyi tanımlanmış ancak etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir vaskülitir. Behçet hastalığı ile ilgili en önemli sorunlardan birisi hastalık aktivitesini yansıtacak 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 (1-4). Bu yüzden uluslararası kabul görmüş Behçet aktivite indekslerinde akut faz cevaplarına yer verilmemektedir. Hastalık aktivitesini güvenilir şekilde gösterecek laboratuvar göstergesinin olmaması, hastayı izlemede, seçilecek tedavinin

belirlenmesinde ve tedavi altındaki hastada tedaviye aldığımız cevabı anlamada, klinisyenin işini zorlaştırmaktadır.

Behçet hastalığında lenfosit, nötrofil ve endotel hücrelerinin rol oynadığı bilinmektedir (5-11). Behçet hastalığında Th1 sitokinler ön plandadır. Buna bağlı IL-2, TNF-alfa gibi sitokinler adezyon molekülü-1 (intercelluler adhesion molecule-1=ICAM-1) ekspresyonunu artırmaktadırlar. ICAM-1 lenfosit fonksiyonel antijen-1 (lymphocyte functional antigen-1=LFA-1) etkileşimi, antijen spesifik cevapta ve nötrofillerin endotele adezyonunda rol oynar. Bu nedenle hastaların özellikle aktif dönemlerinde ICAM-1 değerlerinde artış olacağı ve bu artışın aktivite göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla özellikle aktif Behçet hastalarında lenfositlerde ICAM-1 ölçümü hastayı takip ederken hastanın o anki durumunu değerlendirmede yararlı olabilir.

Bu amaçla çalışmamızda şu konulara açıklık getirilmek istenmiştir.

Behçet hastalarının lenfositlerdeki ICAM-1 ekspresyon düzeyi, sağlıklı kişilerden anlamlı şekilde yüksek midir?

Behçet hastalarında lenfositlerdeki ICAM-1 düzeyleri yüksek ise klinik açıdan aktif ve inaktif hastalar arasında fark var mıdır?

Aktif hastalardaki değerler anlamlı ise, klinik aktivite ile lenfositlerde ICAM-1 düzeyi arasında ilişki var mıdır ?

Bu çalışmada, bu düşünceden yola çıkılarak lenfositlerdeki ICAM-1 düzeylerinin Behçet hastalığında artıp artmadığı ve hastalık aktivite kriterleri ile ilişkisi, dolayısıyla ICAM-1'in hastalık aktivitesini gösteren bir laboratuvar göstergesi olup olmayacağı araştırılmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## 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 (12-16). 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 (12-18).

## EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı 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 (15). Amerika , İngiltere ve Kuzey Avrupa ülkelerinde çok daha az oranda görülmektedir (1/300.000) (15). Hastalığın başlama yaşı 20 ile 40 yaş arasındadır. Yapılan birçok çalışmada her iki cinsi de eşit olarak etkilediği saptanmış, bazı çalışmalarda da erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü ve ayrıca erkek ve genç yaştaki hastalarda daha şiddetli bir seyrin olduğu savunulmuştur. (12-16,19-25). Çocukluk çağında ve ileri yaşlarda daha nadirdir. Neonatal dönemde bildirilen vakalar da vardır (12, 26-29). Behçet hastalığı Afrikalı siyah ırkta az görülmekte ve daha fazla mukokütanöz semptomlarla seyretmektedir. Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konamasa da birçok ailevi olgu vardır veya en azından ailede tekrarlayan oral aft hikayesi saptanabilir (30, 31).

Toplumda tekrarlayan oral aft prevalansı % 5 - % 60 arasındadır. Bir veya birden fazla görülebilen ve hafta veya aylar içinde tekrarlayan ağrılı oral aftlar Behçet hastalığının habercisi olabilir. (12, 32).

## ETYOPATOGENEZ

Behçet hastalığında immünolojik faktörlerin, enflamasyon mediatörlerinin, streptokok (*Streptococcus=S.*) ve herpes gibi enfeksiyon ajanlarının, organik fosfat yapısındaki pestisitlerin patogeneizde rol aldığı savunulmuş ancak tam olarak rolleri açıklanamamıştır. Bir çok 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 (7, 8, 33).

### Genetik

Birçok ülkede yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında belirgin HLA-B51 pozitifliği saptanmıştır. Enflamatuvar barsak hastalığı ve Reiter hastalığında görülen HLA-B27 ile ilişkili görünmemektedir. HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise Behçet hastalığına karşı direnç olduğu düşünülmektedir (22, 33-35).

### Mikrobiyal etkenler

Behçet hastalığında viral etioloji ilk olarak Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüştür. Prof. Dr. Hulusi Behçet, hastalığı ilk tanımladığında viral bir hastalık olabileceği üzerinde durmuştur. Bunun üzerine yapılan bazı çalışmalarda göz ve beyin dokularında virüs izole edildiği bildirilmiş ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır (5, 12).

İmmünolojik çalışmalar 1970'li yıllarda viral çalışmaların önüne geçmiş ve viral çalışmalara uzun süre ara verilmiştir. Behçet hastalarında mitojenle uyarılan mononükleer hücre kültürlerinde Herpes simpleks virüs (HSV)'ünün replike olmadığı

gösterilmiştir. Behçet hastalarında artmış oranda bulunan interferon (Interferon=IFN)-alfa düzeyinin HSV enfeksiyonuna karşı koruyucu etki oluşturabileceği düşünülmüş ancak neden bu cevabın sadece HSV'üne karşı olduğu anlaşılamamıştır. Hastalarda anti HSV-1 antikoru normal kontrollere göre artmış oranda saptanmaktadır ve hastalarda HSV spesifik immün kompleksler artmış bulunmaktadır. Behçet hastalarında HSV uyarımına karşı CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> lenfosit proliferatif cevabında azalma vardır (5, 12-15).

Viral DNA problemleri kullanılarak 1982 yılında Behçet hastalarında periferik mononükleer hücrelerde ve lenfositlerde HSV'üne spesifik komplementer RNA in situ hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiş ve sonraki yıllarda periferik kan lökositlerinde polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction=PCR) ile HSV-1 DNA fragmenti tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda asiklovir ile tedavi edilen Behçet vakaları bildirilmişse de tam aksi yönde olan yayınlar da vardır (5). Son zamanlarda oral ülseri olan ve olmayan Behçet hastalarının tükürük salgılarında PCR ile HSV DNA'sı bakılmış ve aralarında fark tespit edilememiştir. Bir başka çalışmada ise oral ülserli 21 hastadan biyopsi yapılmış ve altısında HSV-6 tespit edilmiş, Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus=CMV) ve varicella virüsü bulunamamıştır (5). Hala HSV genomu taşıyan Behçet hastalarının oranı ve bu bulgunun spesifitesi tartışmalıdır. Bugün için Behçet hastalığında HSV'ünün yeri direkt olarak hastalığı oluşturmaktan çok T hücre immünregülasyonuna olan etkisi ile açıklanmaktadır (36-38).

Behçet hastalığı etyopatogenezinde streptokokların rolü üzerinde uzun yıllardır araştırma yapılmaktadır. *S. sanguis*' un oral aftöz ülserlerin nedeni olabileceği ileri sürülmüş ancak hastalarda organizmanın prevalansı ve immün cevabın normal popülasyondan farkı çok net olarak ortaya konamamıştır. *S.sanguis* ile oral mukoza antijenleri arasında antijenik çapraz reaksiyon olabileceği düşünülmüş ancak bu da uzun

yıllar kesin olarak gösterilememiştir. Hastalarda *S.sanguis*'un nadir serotipleri gösterilmiş ve artmış aglütinasyon antikor titreleri gösterilmiştir. Buna ek olarak *S.pyogenes*'e özgü antijenler üveitli olguların plazmasında artmış oranda gösterilmiş ve kontrollere göre antikor titrelerinde düşüklük saptanmıştır. Bu antikor düşüklüğünün ya hücre duvarı içermeyen L formundaki bakterilerin yeterli immün yanıt oluşturamaması ya da pirojenik ekzotoksinin lenfositlerde toksik etki oluşturarak antikor oluşumunu engellemesi ile ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Bunun yanında hastalarda IgA izotipi anti *S.pyogenes* antikorları ve immün kompleksler gösterilmiştir (5,12-15).

Behçet hastalarının lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inokülasyonu ile IFN-gama, interlökin (Interleukin=IL)-1, IL-6, IL-8 gibi polimorf nüveli lökosit (polymorphonuclear leucocytes=PMNL) aktive edici faktörlerin salgılandığı gösterilmiştir. *S.sanguis* ve beta-hemolitik streptokoklara ek olarak *S.faecalis* ve *S.salivarius* da etyolojide suçlanmıştır. Bu dört farklı grup streptokokla veya hücre duvarlarından hazırlanan preparatla yapılan deri testinde Behçet hastalarında 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanması ve test sonrası kısa dönemde oküler, mukokütanöz ve artritik semptomlarda artış olması da araştırmacılar tarafından çok anlamlı kabul edilmiştir. Ancak streptokokların dört farklı tipinin birden Behçet hastalığının etyopatogenezinde suçlanması çok anlamlı görünmemektedir. Ortak bir antijenik determinantın hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (39).

### **Stres Proteinleri**

Stres ya da ısı şoku proteinleri (heat shock protein=İŞP), mikroorganizmalarda ve hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. Isıya ek olarak anoksi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, DNA ve RNA virüsleri ile olan enfeksiyonlarda da İŞP artmaktadır. İŞP (65 kilodalton (kd)) özellikle mikobakterilerde gösterilmiş olmakla

birlikte, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde ortak olarak bulunmaktadır. Behçet hastalığı etyopatogenezinde üzerinde durulan dört farklı tip streptokokun da IŞP (65 kd) içerdiği gösterilmiştir. Immunoblotting ve radioassay yöntemleri ile IŞP (65 kd)'lerine karşı IgG ve IgA tipi antikolar gösterilmiştir. İnsan mitokondrial IŞP(60 kd)'nin streptokokal IŞP (65 kd) ile arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon vardır. Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta IŞP (65 kd)'ne karşı gelişen immün yanıtın zaman içinde kendi IŞP (60 kd)'ne yönelebileceğini ve otoimmün mekanizmayı başlatarak Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir. IŞP (65 kd)'nin 111-125, 154-172, 311-325, 219-233 peptidleri karıştırıldığında Behçet hastalarının %76'sında belirgin bir T hücre yanıtı oluşturmaktadır. Bu peptidlere karşılık gelen insan IŞP (60 kd) peptidleri daha kuvvetli reaksiyon oluşturmaktadır ve bunlardan 136-150 ve 336-351 peptidleri ile ratlarda deneysel olarak üveit geliştirilmiş ve retinal S antijenine benzer oranlarda üveit oluşturulduğu görülmüştür (5, 8, 12).

### **Hücrel İmmünite**

Behçet hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar T hücre bozukluğuna ait bilgiler ortaya çıkarmıştır. Araştırmaların çoğunda aktif dönemde dolaşımda toplam T hücre sayısında azalma saptanmaktadır. Toplam T hücre sayısında azalma olmakla birlikte dolaşımdaki T hücrelerinin CD25, HLA-DR (+) aktif T hücreleri olduğu saptanmıştır ki bu artış T hücrelerinin immunopatogenezde önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir. T hücre alt grupları değerlendirildiğinde genel olarak aktif dönemde CD4<sup>+</sup> T helper hücrelerde azalma, CD8<sup>+</sup> supresör/sitotoksik T hücrelerinde artış, CD4/CD8 oranında azalma saptanmaktadır. Supresör T hücrelerinde artış olmakla birlikte çalışmalar supresör hücre fonksiyonlarında defekt olduğunu ortaya çıkarmıştır. T helper

supresör/sitotoksik T lenfositlerini indükleyen hücrelerdir ve çalışmalarda Behçet hastalarında CD4CD45RA<sup>+</sup> T hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir. CD4CD45RA<sup>+</sup> hücrelerdeki azalmanın ise supresör T hücrelerinde saptanan fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde ise erken dönemde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmakta iken zamanla bu hücrelerin yerini nötrofillerin aldığı görülmektedir. Erken dönemde saptanan mononükleer infiltrasyonun immunohistokimyasal incelemesi ise infiltrasyondaki lenfositlerin başlıca CD4<sup>+</sup> T hücreleri olduğunu ortaya koymaktadır (5-9, 12, 34, 40, 41).

Pozitif paterji testinin histopatolojik incelenmesinde ise T lenfosit ve makrofajlardan oluşan infiltrasyon görülmektedir. T lenfositlerin büyük bölümü CD45RA<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> hücrelerdir ve yarısında HLA-DR ekspresyonu kuvvetli pozitif bulunmaktadır (5, 42).

Sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerin Behçet hastalarında ön planda olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalarının uyarılmış T lenfositlerinden IFN-gama salınımı artmış bulunmaktadır. Dolaşımında da IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler artmış düzeyde bulunmaktadır. TNF-alfa'nın lezyonlarda nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuvar doku hasarına yol açtığı ve bu şekilde Behçet hastalığının etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. TNF-alfa geni 6. kromozomda HLA genlerine yakın yer almaktadır ve bu nedenle Behçet hastalığı gibi HLA ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (10, 11, 34, 41, 43, 44).

IL-6 da üzerinde önemle durulan diğer bir sitokindir. CD8<sup>+</sup> hücelere etki ederek CD8<sup>+</sup> hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta, nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. Tüm bu bulguların Behçet hastalarında

nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. Tüm bu bulguların Behçet hastalarında bulunması IL-6'nın immunopatogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Aktif nörobeçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyi artmış bulunmaktadır. Ancak serum değerleri ile korelasyon göstermemesi nedeni ile bozulmuş kan beyin bariyeri ile açıklanamaz (45).

Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinde artış olduğunun gösterilmesi üzerine Th2 grubunda olan ve Th1 üzerine inhibisyon görevi yapan IL-10 ve IL-12 düzeyleri ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. IL-10 düzeyinin, artmış Th1 sitokinlerine karşı cevap olarak arttığı düşünülmüştür (41, 44).

Behçet hastalığında saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda CD4 ve CD8 hücrelerinin büyük bir kısmının TCR gama-delta reseptörü taşıdığıdır. TCR gama-delta pozitif T hücreler sadece dolaşımda artmış bulunmamakta ayrıca oral aftlarda mononükleer hücre infiltrasyonunda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda da artmış bulunmaktadır. TCR gama-delta reseptörü taşıyan T hücreleri mikrobiyal antijenlere özellikle de ısı şoku proteinlerine karşı immün yanıtta önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle mikrobiyal antijenler ve İŞP'ne Behçet hastalığı etyopatogenezinde önem verilmektedir. Gama-delta hücreleri genel olarak alfa-beta T hücrelerini kontrol ederler, sitotoksik hücre olarak görev yaparlar ve epitelde epitelyal hücre proliferasyonunu keratinosit büyüme faktörü salgılayarak artırırılar. Anti gama-delta antikoları kullanıldığında doz bağımlı olarak T hücre proliferasyonu inhibe olmaktadır (5, 8, 34, 40, 46).

### **Humoral İmmünite**

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunoglobulin düzeylerinde artış saptanmaktadır. Kompleman düzeyleri ise normal olarak kalmaktadır.



bulunmaktadır. Fakat spesifik antijene karşı değil heterojen yapıdadırlar. Anti HSV antikor ve streptokokal antijenlere karşı gelişen antikorlar dışında nonspesifikler. Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu, supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması sonucu olabilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (5, 7, 12, 41-43, 45).

Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etyopatogeneizde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Mukoza epitelinde IgA reseptörü olarak görev yapan sekretuar komponent düzeyi de azalmış bulunmaktadır. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir. Dolaşımda saptanan Ig'lerin büyük bir kısmı Ig A tipindedir. IgA+B hücreleri artmış bulunmakta ayrıca T hücrelerinde de IgA spesifik değişiklikler saptanmaktadır. Doğal öldürücü hücrelerle yapılan çalışmalarda, dolaşımda doğal öldürücü hücre sayısının arttığı ancak fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (5).

### **Otoantikorlar**

Primer vaskülitlerde üç önemli otoantikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti fosfolipid antikorlar, anti nötrofil sitoplazmik antikor (antineutrophil cytoplasmic antibody=ANCA)'lar ve anti endotel hücre antikor (antiendothelial cell antibody=AECA)'lardır. Behçet hastalığında gözlenen arteriyel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun anti fosfolipid antikorları ile açıklanabileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmıştır. Anti kardiyolipin antikor (anticardiolipin antibody=ACA)'larının IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili



olduğu görülmüştür. Behçet hastalarında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermemektedir (5, 7, 8, 47).

ANCA pozitifliği Behçet hastalarında son derece nadirdir ve patogeneizde rol oynamadığına inanılmaktadır (5, 48).

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 (5,47,48).

Endotelin-1 (endothelin-1=ET-1) endotel hücreleri tarafından üretilen güçlü vazokonstrktrdr. Aktif Behçet hastalarında yüksektir ve dolaşımdaki düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğu düşünülmektedir. Ancak ET-1 düzeyindeki artışın nedenden çok bir sonuç olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Behçet hastalarında artmış oranda saptanan IL-1, IL-6, TNF endotel hücrelerinde uyarıma neden olarak ET-1 ve Von Willebrand faktör antijeni artışına yol açabilmektedir. Behçet hastalarında ayrıca anti nükleer antikor (antinuclear antibody=ANA) ve anti düz kas antikorları az oranda da olsa bulunabilmektedir ve bu bulguların poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (5, 7, 8, 44, 45, 47, 48).

### **Endotel Hücreleri ve Nötrofiller**

Behçet hastalarında PMNL hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, (metiltransferaz, fosfolipaz A-2) kemotaksisde, fagositozda ve süperoksit salınımında normale göre artış saptanmaktadır. Behçet hastalarında plazma süperoksit dismutaz (superoxide dismutase=SOD) enzim düzeyleri ise yüksek oranda bulunmektedir ve bu artışın doku hasarı nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Ancak mononükleer

hücrelerde, T ve B lenfositlerde ise SOD düzeyi normale göre azalmış bulunmaktadır ki bu durum oksijen radikallerinin yeteri kadar ortadan kaldırılamamasına ve doku hasarının gelişimine neden olabilir. Süperoksit salınımında artış ile HLA-B51 pozitifliği arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. HLA-B51(+) sağlıklı bireylerde nötrofillerden TNF-alfa üretimi de artmış bulunmaktadır. Ancak HLA-B51(+) kişilerin sadece 1/1000'inde Behçet hastalığı gelişmektedir (5, 10, 11, 36, 43, 49, 50).

Nötrofillerin endotele adezyonu incelendiğinde Behçet hastalarında nötrofillerde LFA-1 (CD11aCD18) ekspresyonunda ve endotelde ICAM-1 ekspresyonunda artış saptanmıştır (5).

Sonuç olarak Behçet hastalığı tanımlandığı günden bu yana 60 yıl geçmesine ve immunolojik çalışmalar 35 yıldır yoğun olarak sürdürülmesine rağmen hala hastalığın immünopatogenezi ile ilgili kesin bilgilerin elde edildiğini söylemek güçtür. Bugün için Behçet hastalığı etyopatogenezi arayan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir.

## KLİNİK

### Oral Aft

Oral aft Behçet tanısı için gerekli olan ve genelde hastalığın başlangıcında görülen semptomdur. Hemen hemen tüm hastalarda görülür. Bununla birlikte bazı araştırmalarda % 1 - % 3 oranında oral aft olmadan diğer semptomların görüldüğü bildirilmiştir. Minör, major ve herpetiform olmak üzere üç tip aft gözlenir. Oral aft en sık olarak sırasıyla bukkal mukoza, dişeti, dil, dudak mukozası ve farinkste yerleşir. Tipik olarak 1-3 cm olabilen ağrılı, tabanında sarı- beyaz fibrin bulunan ülserlerdir. Ülserler tek veya çok sayıda olup 1-4 hafta kadar kalırlar. Rekürren aftöz stomatit gibi diğer hastalıklarda görülen lezyonlara benzeyebilirler ve genelde hiçbiri sikatris bırakmaz (7, 12-15, 20, 31, 51).

### Genital Ülser

Erkeklerde genital ülserler en sık skrotumda yerleşirler. Penis gövdesinde ve glans peniste daha nadir görülürler. Kadınlarda genellikle labialarda ve vulvada yerleşirler ve ağrılıdırlar. Genital ülserlerin görünüşü oral aftlara benzer fakat sikatris bırakma eğilimi gösterirler. Oral aft veya genital ülserasyon ilk görüldüğünde mutlaka herpes simpleks enfeksiyonu düşünülmeli ve olmadığı kanıtlanmalıdır. Bazen ekstragenital bölgelerde de benzer ülserler görülebilir. Jorizzo ve arkadaşlarının tanımladığı, sistemik bulguların eşlik etmediği yılda üçten fazla tekrarlayan oral aft veya oral aft ve genital ülser birlikteliği olarak bilinen kompleks aftozisin farklı bir hastalık olup olmadığı tartışmalıdır. Bu nedenle, bu tip şikayetleri olan hastaların Behçet hastası olarak kabul edilerek takibi gereklidir (7, 12-15, 20, 51).

## **Deri Lezyonları**

Birçok deri lezyonu görülebilir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler deri döküntüleri, apseler, piyoderma gangrenozum türü ülserler, nekrotizan vaskülitte görülen palpabl purpurik döküntüler ve paterji reaksiyonu sonucu gelişen lezyonlar bunlardandır. Ayrıca Sweet sendromunda görülen deri lezyonları da Behçet hastalığının seyrinde görülebilir. Histopatolojik incelemede Behçet hastalığında görülen eritema nodozumda nötrofilik vasküler reaksiyon veya dermis ve subkütan dokuda vaskülit, lenfohistiyositik septal ve lobüler pannikülit, granülamatöz pannikülit ve perivasküler lenfohistiyositik dermal infiltrasyon görülür. Uluslararası ve Japon Behçet Hastalığı Çalışma Grupları, folliküler papülopüstüler döküntüleri tanı kriterlerinden biri olarak kabul ederlerken, bu tür döküntülerin özellikle genç yetişkinlerde sık görüldüğünü ve spesifik olmadığını savunan birçok araştırmacı da tanı kriteri olarak kabul etmemektedirler. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 42 Behçet'li hastanın % 48'inde çeşitli deri lezyonları bulunmuş, bu lezyonların histopatolojik incelemesinde lenfohistiyositik veya lökositoklastik vaskülit saptanmıştır. (7, 12-15, 20, 51-53).

## **Göz Bulguları**

Behçet hastalarında göz tutulumunun % 40 - % 85 arasında olduğu bildirilmektedir. Gözde görülen lezyonlar sıklık sırasıyla posterior üveit, konjonktivit, korneal ülserler, papil ödemi ve arterittir (7, 12-15, 20, 51,54).

Posterior üveit Behçet'in en klasik ve en çok körlüğe neden olan göz lezyonudur. Arteryel ve venöz tıkanmayla beraber şiddetli vaskülit bulguları vardır. Behçet hastalığı ilk tanımlandığında ön kamarada hipopiyon ile körlüğe neden olduğu bildirilmiştir. Ancak günümüzde o kadar sık bir bulgu olmadığı görülmüştür. Diğer

komplifikasyonlar katarakt, glokom, retina ve iriste neovaskularizasyondur. Birçok Behçet hastasında benign kafa içi basınç artışı veya retinal vaskülit sonucu gelişebilen papil ödemi gösterilmiştir. Ayrıca iskemi, demiyelinizasyon, inflamasyon sonucu geliştiği düşünülen optik nöropati de görülebilmektedir. Üvea ve retinada başlayan lezyonların sekonder olarak optik sinire invazyonu da bu olaya neden olabilir. Behçet hastalığında görülen üveit uzun dönemde görme fonksiyonlarının kaybıyla beraberdir. Tanı konulan Behçet hastalarının birkaç yılda göz tutulumu olmazsa bir daha göz tutulumu olmayacağı ileri sürülmüş ve Behçet hastalığında göz tutulumunun ilk iki yılda ön ve arka segmentlerin birlikte etkilenmesiyle karakterize olduğu belirtilmiştir (12-15, 24).

Her iki gözü de etkilenen Behçet hastalarının çoğunda üç şekilde görme kaybı olmaktadır:

- 1- Yavaş ilerleyen sinsi görme kaybı;
- 2- Geri dönebilen hızlı görme kaybı;
- 3- Tek gözde hızlı geri dönüşü olmayan görme kaybı ve kısa zaman sonrasında diğer gözün de buna katılımı.

Retinal vaskülit ile antikardiyolipin antikorları arasında ilişki tespit edilememiştir. Deri lezyonu, artriti ve posterior göz tutulumu olanların görme kaybına yatkın olduğu, buna karşın kadınlarda, hastalığı uzun süre remisyonunda olanlarda ve anterior göz tutulumu olanlarda daha iyi bir görme prognozu olduğu ileri sürülmüştür (7, 12-15, 20, 24, 51).

## Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum Behçet hastalığında % 1 - % 45 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir (1,12-15,51). 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. Nörolojik bulgular tanıdan bir ile on yıl sonrasında ortaya çıkarlar. Beyin içi kanama ve damarlarda anevrizmalar nedeniyle ölüm görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic resonance imaging = MRI) beyin damarlarındaki vaskülit izlemek ve venöz tromboz tanısı koymak için girişimsel olmayan iyi bir metottur. Üniversitemizde yapılan bir çalışmada kognitif fonksiyonların fizyolojik göstergesi olan P-300 dalgasının nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastalarında değişiklikler gösterdiği bulunmuştur (55). Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada, normal kontrollerle kıyaslandığında % 27 oranında işitme azlığı saptanmıştır (12). Behçet hastalığı tanısı konulduktan sonra hastaların % 86'sında depresyon ve psikosomatik şikayetler görülmektedir (12-15, 56-60).

Behçet hastalığında nörolojik semptomların iki tür tutulum sonucu olduğu bildirilmektedir. Birinci tipte primer parankim tutulumu olduğu, ikinci tipte ise parankim dışı yani vaskülitik tutulum olduğu savunulmaktadır (61).

## Eklem Tutulumu

Behçet hastalarının % 50'sinde noneroziv inflamatuvar tipte artrit vardır. Diz ve ayak bileği en çok etkilenen eklemlerdir. Küçük eklemler de sıklıkla tutulur. Hastaların çoğunda tek eklem tutulumu vardır. Bazı hastalarda destrüktif tipte küçük eklem tutulumu, bazılarında da ankilozan spondilit ve sakroileit şeklinde tutulum görülmektedir. Buna rağmen sakroileit sıklığının normal popülasyondan farklı

olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. HLA-B27 pozitif hastalar Reiter hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı yönünden araştırılmalıdır (12-15, 62).

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

Behçet hastalığında GIS tutulumu % 0 - % 25 oranında değişmektedir (1, 13-15). Terminal ileum ve çekum başta olmak üzere özefagus dahil tüm gastrointestinal kanalda ülserler görülebilir. Ülserler oval, coğrafik şekilli, derin ve büyüme eğilimindedir. Behçet hastalığına bağlı GIS tutulumu olan hastaların % 30'unda apandisit, mide ülseri ve peritonitle karışan şiddetli karın ağrısı, ishal ve şişkinlik vardır. Ülserler sonucu oluşan perforasyonlar cerrahi olarak tedavi edilir ama diğer bölgelerde tekrarlama eğilimindedir. Behçet hastalığının inflamatuvar barsak hastalığından ayırımı zor ve tartışmalıdır. Behçet tanısı ancak inflamatuvar barsak hastalığı olmadığı kanıtlanarak konulabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 493 Behçet hastasının 14'ünde hepatik ven trombozu ile tanımlanan Budd-Chiari sendromu bildirilmiştir. Tekrarlayan vena kava inferior trombozları bu hastalarda yaşamın kısalmasına neden olmuştur (12, 63, 64).

### **Kalp ve Damar Tutulumu**

Kalp tutulumunda myokard infarktüsü, perikardit, endokardit, aort ve mitral kapakta kaçağa neden olabilen kapak tutulumları görülebilir. Endomiyokardiyal fibrozis vaskülit sonucu ventrikül içinde gelişen ve trombozlara neden olabilen diğer bir durumdur (12, 65-67). Damar tutulumları, arteryel ve venöz trombozlar, ayrıca anevrizmalar sonucu oluşur. Venöz tıkanmalar arteryel tıkanmalardan daha siktir ve en çok vena kava inferior ve süperiorda görülür. Portal ven trombozu ve portal hipertansiyon da Behçet hastalarında bildirilmiştir. Arteriel anevrizmalar arteriel

tıkanmalardan siktir. Aort, anevrizmaların en sık görüldüğü damardır. Ayrıca pulmoner, femoral, subklavian, popliteal ve karotid arterlerde de görülebilir. Histolojik incelemede arteriel lezyonlarda vazo vazorumda vaskülit, media tabakasında kalınlaşma ve anevrizma sonucu elastik fibrillerde ayrılma görülür. Vaskülitik lezyonların kortikosteroid tedavisi ile geri döndüğü gösterilmiştir. Genç yaşta Behçet hastalığından ölen bazı olgularda çıkan aortanın psödoanevrizması sonucu şiddetli hemoptizi görülmüştür. Protein S miktarı ve aktivitesi, 30 Behçet hastasında yapılan bir çalışmada düşük bulunmuştur. Protein S miktarının azalmasının oluşan otoimmün mekanizmalar sonucu trombüs oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Antifosfolipid antikollarının fonksiyonu ve rolleri açık değildir. Behçet hastalarında antikardiyolipin antikolları düzeyi ile trombüs oluşum sıklığı arasında ilişki bulunamamıştır (12, 68-70).

### **Akciğer Tutulumu**

Behçet hastalığında akciğer tutulumuna az rastlanmasına rağmen trakeobronşiyal ülser, plörezi, embolizm, pulmoner arter anevrizması, pnömoni ve parankimal değişiklikler görülebilmektedir. Pulmoner arter anevrizma rüptürüne bağlı hemoptizi, superior vena kava trombozu da bildirilmiştir. Akciğer grafilerinde perihiler opasite olarak görülebilen anevrizmalara bilgisayarlı tomografi ile tanı konulabilir. Akciğer lezyonlarının oluşumuna büyük ve küçük damarları tutan immün kompleks vaskülitini neden olmaktadır (12-15, 71, 72).

### **Böbrek Tutulumu**

Behçet hastalarında glomerülonefrit olguları bildirilmiştir. Bazı hastalarda yapılan biyopsiler sonucu böbrek fonksiyonlarında anormallik olmadan glomerüler anormallikler saptanmıştır. Ayrıca normal böbrek fonksiyonu olan Behçet hastalarında



proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir. Bir hastada Behçet hastalığı ile birlikte tekrarlayan IgA nefropatisi bildirilmiştir. Bazı hastalarda ise sistemik amiloidoza bağlı böbrek bulguları saptanmıştır (12-15, 73, 74).

### **Yenidoğan ve Çocukluk Çağı Behçet Hastalığı**

Yenidoğan döneminde bildirilen birçok Behçet olgusu vardır. Bu bebeklerin annelerinde de Behçet hastalığı saptanmaktadır. Doğumda oral ve genital ülser, periungual yerleşimli püstül ve nekrotik deri ülserleri bulunur. Bütün bebeklerde hastalık kendini sınırlar ve altı hafta içinde tamamen kaybolur (12-15, 28, 29, 54).

Bir yenidoğanda kanlı diyare, stridora yol açan şiddetli oral ve genital ülser yakın zamanda bildirilmiştir. Bebeğin annesine hamilelik döneminde Behçet hastalığı tanısı konulmuştur. Bebek sistemik steroid tedavisine iyi cevap vermiş ve hastalık sekiz haftada tamamen kaybolmuştur (75).

Hamilelik döneminde birçok kez şiddetli atak geçiren bir Behçet hastasının bebeğinde intrauterin gelişme geriliği bildirilmiştir (76). Behçet hastası annelerde çocuğun yakın takibi ve monitörizasyonu önerilmesine rağmen, birçok çalışmada Behçet hastası anne çocuklarında normal kontrollere göre doğum komplikasyonları ve konjenital anomali açısından farklılık saptanmamıştır. Çocukluk çağı Behçet hastalarında oral ve genital ülser, deri lezyonları, artrit ve üveitle ortaya çıkan birçok tutulum vardır. Diğer sistemik tutulumlar uzun zaman sonra ortaya çıktığı için bazen tanıda zorluk oluşturmaktadır (26, 27, 77).

### **Histopatoloji**

Behçet hastalığının histopatolojik bulguları vaskülit ve trombozlarla karakterizedir. Vaskülit; nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstrasvazasyonu,

postkapiller venüllerde fibrinoid nekrozun görüldüğü lökositoklastik vaskülit veya daha az oranda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon şeklindedir. Burada fibrinoid nekroz, nükleer ürünler ve eritrosit ekstrevasyonu yoktur. Deri lezyonlarının histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyonun daha belirgin olduğu yönünde bir fikir birlikteliği vardır. Bu nedenle folliküler lezyonların Behçet hastalığının deri bulgusu olarak tanı kriterleri arasında yer almaması gerektiği savunulmaktadır. Kronik lezyonlarda perivasküler lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Paterji reaksiyonunun histopatolojik incelemesinde lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon görülür. Histopatolojik bulgular Behçet hastalığının patogenezinde immün kompleks bağımlı vaskülitin rol oynadığını desteklemektedir (12-15).

## Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanısal laboratuvar veya histolojik bulgusu olmadığı için Behçet hastalığı klinik bulgularla teşhis edilir. Bu amaçla birçok ülke ve klinikte tanı kriterleri geliştirilmiştir (12-15, 17, 18).

Paterji testinde deriye uygulanan travmadan 24-48 saat sonra püstüler ve/veya papüler lezyon görülmesi pozitif kabul edilir. Bazı araştırmalarda diagnostik bir tanı kriteri olarak görülmesine rağmen Davies, Fordham ve Dirwan 19 İngiliz Behçet hastasının sadece birinde pozitif paterji saptamışlardır. Türkiye'deki Behçet hastalarında ise % 65 ile % 89,7 arasında değişen oranlarda paterji pozitifliği bulunmuştur (12, 78). Genç yetişkinlerde papülopüstüler lezyonların çok görülmesi sebebiyle bu tür hastalarda bu kriterin dışlanması daha uygun görülmüştür. Jorizzo histamin enjeksiyonu sonrası histopatolojik incelemenin paterji uygulanan bölgenin değerlendirilmesinden daha tanısal olduğunu ileri sürmüştür. Dokuz aktif Behçet'li hastaya histamin enjeksiyonu yapılmış ve histopatolojik incelemede hepsinde nötrofilik vaskülit veya lökositoklastik vaskülit bulunmuştur (12-15).

Birçok laboratuvar çalışması yapılmasına rağmen Behçet hastalığına spesifik bir laboratuvar bulgu bulunamamıştır. Lökositoz, sedimantasyon hızında artış, IgG, IgA, IgM, C-reaktif protein (CRP) ve gama-globulin düzeylerinde artış hastalığın alevlenme dönemlerinde sıklıkla tespit edilir. Nörolojik bulguları olan Behçet hastalarında beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda protein ve hücre artışı da görülebilir (1-5, 12, 44).

Tekrarlayan oral aftlar B1, B2, B6, B12 vitaminleri, folat, demir ve çinko eksikliğinde de görülebilir. Eksikliklerin yerine konmasıyla da tedavi edilebilir. Oral aftlarla ilgili diğer kan hastalıkları siklik (periodik) nötropeni ve agranülositozdur. Bu

durumda granülosit koloni stimüle eden faktör (*granulocyte colony stimulating factor* = G-CSF) tedavide etkilidir. İnek sütü, gluten, yiyeceklerde kullanılan boyalar ve korucuyular gibi bir çok besin maddesi de allerjik mekanizmalarla oral aftlara neden olabilirler.

Bazı araştırmacılar ağız içine uygulanan küçük travmaların paterji yolu ile afta neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sigara kullanımının oral aftta koruyucu etkisi vardır, bu etkinin keratinizasyonu sağlayarak mukozal koruyuculuğu artırma yoluyla olduğu düşünülmektedir (12). Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (nonsteroidal anti-inflammatory drugs=NSAİD) da tekrarlayan oral aftla ilişkili olabilirler. Sodyum lauril sülfat diş hekimliğinde kullanılır ve oral aft sıklığını artırdığı düşünülmektedir. Stres ve menstruasyonun oral aft üzerine etkileri ise tartışmalıdır. Enflamatuar barsak hastalığı, Sweet sendromu, AIDS gibi birçok sistemik hastalıkla beraber oral aft görülebilir. AIDS'te en sık görülen oral lezyon kandidiazistir ama hücrel immünitedeki bozukluk aftların da sıkça görülmesine sebep olabilmektedir. Oral aftı bulunan hastada en sık sebeplerden biri olan herpes enfeksiyonunu ekarte etmek için viral kültür hatta PCR yapılabilir. Kan hastalıkları için tam kan sayımı, serum vitamin B<sub>12</sub> ,folat, demir düzeyleri araştırılmalıdır (7, 12-15, 20, 36, 38, 51-53).

Behçet hastalığında böbrek tutulumu sık olmasa da proteinüri ve mikroskopik hematüri için rutin idrar muayenesi yapılmalıdır. Hasta göz, eklem, nörolojik ve GIS tutulumu açısından sistemik olarak ve bir çok uzman hekimin işbirliğiyle değerlendirilir. Ailevi otoimmün hastalık hikayesi olanlarda sistemik lupus eritematozus (SLE) araştırılabilir. Reiter hastalığı veya inflamatuvar barsak hastalığı düşünülenlerde özellikle HLA-B27 bakılabilir. Şüpheli deri lezyonlarında histopatolojik inceleme yararlı olabilir. Üç haftadan fazla sebat eden oral aftlarda, SLE, liken planus, eritema multiforme, büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris gibi oral kavite

hastalıklarından ayırım için histopatolojik inceleme yapılmalıdır (12-15, 22, 33-35, 62, 79).

Behçet hastalığı tanısında en sık kullanılan tanı kriterleri Uluslararası Behçet Çalışma Grubu ve O'Duffy-Goldstein tanı kriterleridir (12-18).

### **Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri**

#### **Tekrarlayan oral aft**

Bir yıl içinde üçten fazla tekrarlayan, doktor veya hasta tarafından belirtilen minör, majör veya herpetiform ülserasyon varlığı. Kesin ve mutlak olması gereken bulgudur.

Bu bulguya ek olarak aşağıdaki bulgulardan iki tane bulunması tanı koydurur

#### **Tekrarlayan genital ülserasyon**

Doktor veya hasta tarafından belirtilen genital ülser veya skarı

#### **Göz bulguları**

Doktor tarafından saptanan Anterior üveit, posterior üveit, vitreusta hücre görünümü veya retinal vaskülit.

#### **Deri lezyonları**

Doktor veya hasta tarafından belirtilen eritema nodozum, psödofollikülit, papülopüstüler döküntü veya erişkin dönemde ve kortikosteroid tedavisi almayanlarda doktor tarafından saptanan akneiform papül ve nodüller.

#### **Pozitif paterji testi**

Doktor tarafından 24. veya 48. saatte okunur (12-18).

## **O'Duffy - Goldstein'in Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri**

**Aftöz stomatit**

**Genital ülserasyon**

**Üveit**

**Kütanöz püstüler vaskülit**

**Sinovit**

**Meningoensefalit**

Bir tanesi tekrarlayan oral aft olmak üzere üç kriterin varlığı tanı koydurur.

Eğer tekrarlayan oral aft ile beraber bir tanı kriteri varsa **inkomplet** form olarak değerlendirilir. İnflamatuar barsak hastalığı, SLE, Reiter hastalığı ve herpes enfeksiyonlarında da aftlar ve romatizmal bulgular olabileceği için bu hastalıklarla kesin ayırıcı tanı yapılmalıdır (12-18).

## Behçet Hastalığında Hastalık Aktivitesinin Saptanması

Behçet hastalığının klinik aktivitesini değerlendirmede en önemli kriter klinik bulgulardır. Hastalık aktivitesini hesaplamak için yapılan indeksler genelde klinik özelliklere dayanmakta iken bazıları buna ek olarak laboratuvar bulguları, ateş ve kilo kaybını da değerlendirmeye katmışlardır. Ateş ve kilo kaybı hastalık aktivitesini yansıtmaktan uzaktır. Sedimantasyon ve CRP değerleri her zaman klinik bulgularla uyum göstermez. Buna rağmen Behçet hastalığında bu değerlerdeki yükseklik ileri araştırmaların yapılmasını gerektirebilir. Sonuçta aktivitenin saptanmasında klinik bulgular ve süreleri en önemli özelliklerdir (1-5, 12, 17, 18, 44).

Behçet hastalığının aktivitesini değerlendirmeye yönelik iki önemli indeks vardır.

1- İran Behçet Hastalığı Aktivite Değerlendirme Ölçümü (Iranian Behçet's Disease Dynamic Activity Measure=IBDDAM)

Klinik bulgular, göz tutuluşu ve paterji testinin kombinasyonu olan bir indekstir. Oral aft, genital ülserasyon, psödo-folikülit, eritema nodozum, artralji, monoartrit, poliartrit, tromboflebit, büyük damar trombozu, GIS ve nörolojik bulgular parametre olarak kullanılır. Bir yıldan daha uzun olmamak üzere geçmiş dönemde yeni lezyonların ortaya çıkması dikkate alınır. Hastanın anamnezi önemlidir. Her bir atak ve bulgu skorlanır. Nörolojik ve GIS tutulumları hafif-ılımlı-şiddetli olarak kaydedilir ve skorlanır. Büyük damar trombozu gibi bulgular daha önemli oldukları için bunlara daha fazla skor verilir. Toplam skor içerdiği ay sayısına bölünerek aylık skor hesaplanır. Göz tutuluşunun değerlendirilmesinde, o anda ön ve arka üveit ve retinal vaskülit olup

olmadığı kaydedilir. Her iki göz ayrı ayrı değerlendirilir. Paterji testi de değerlendirme günü bir kez yapılır.

## 2) Avrupa Behçet Hastalığı Aktivite Değerlendirme Formu (European Behçet's Disease Current Activity Form=EBDCAF)

İngiltere'den Chamberlain, Barnes ve Silman tarafından geliştirilmiş ve son zamanlarda Türkiye'den Yazıcı'nın geliştirdiği kriterleri de içine almıştır. Yalnızca klinik bulguları içeren bir indekstir. Oral aft, genital ülserasyon, eritema nodozum, tromboflebit, papülopüstüller, artralji ve artrit, GİS tutulumu, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ve büyük damar tutulumu dikkate alınır. EBDCAF hastanın farklı zamanlardaki aktivitesini karşılaştırmak, dolayısıyla hastalığın gidişini ve tedaviye yanıtı izlemeye yönelik bir aktivite indeksidir. Her değerlendirmede, hastanın son bir aylık durumu ve bu sürede ortaya çıkan yeni bulgular değerlendirilir. Gözle ilgili bağımsız bir indeks (Behçet's Oculopathy Index) de göz uzmanı tarafından değerlendirilip dahil edilir. Hastanın kendi değerlendirmesi de dikkate alınır. Klinik bulguların süreleri skorlamayı belirler. MSS veya büyük damar tutulumunda tutulan yer skorlamayı belirler. GİS tutulumunda skorlama semptomlara göre yapılır. Her organ sisteminin skorlaması standart sorular sorularak yapılır. Gerekirse fizik muayene de yapılır. Her sistemin ağırlığı aynıdır. Sonuçta skor olarak tek bir değer elde edilir.

IBDDAM'ın uzun dönemdeki semptomlara hasta anamnezi ile ulaşması, doğruluk ve güvenilirliğini azaltır. EBDCAF'nin tersine IBDDAM skorlama semptomların sürelerinden çok oluş sayısını dikkate alır. Bu nedenle IBDDAM'ın en önemli eksiği süreyi göz önüne almamasıdır (12-15, 80).

EDDCAF'de ise oral aft, genital ülserasyon ve deri lezyonlarının büyüklüğü ve sayısı dikkate alınmaz, sadece süre değerlendirilir. Klinik aktivitenin yansımada



lezyon sayısı da önemlidir. Ayrıca deri lezyonlarındaki vaskülitin derecesi lezyon sayısı kadar yüzey ve hacmine de bağlıdır. IBDDAM'de lezyonların oluş sayısını kaydetmektedir ama süreç uzun olduğu için hasta anamnezi güvenilir değildir. Ayrıca gözlemciler arasında sonuçlar değişkenlik gösterir (2, 17, 18, 80).

IBDDAM'de kullanılan paterji testinin tanıda yararı vardır fakat hastalık aktivitesiyle ilişkisi açık değildir. Paterjide iğne tipi pikür sayısı ve yapılış tekniği standart değildir ve hastalık aktivitesiyle ilişkisi gösterilememiştir (2, 12-15).

Belirli sistemlerin tutulmasında skorlamada zorluklar vardır. Tüm indekslerde göz tutulumu için ayrı bir skala vardır. Nörolojik tutulumlarda multipl sklerozda kullanılan kriterler örnek alınmıştır. Hastanın değerlendirme anındaki nörolojik sekel ve sorunları, hastalık aktivitesini yansıtmaz. Nörolojik lezyonun lokalizasyonuna göre skorlama yapılabilir. Ancak meningeal, hemisferik, beyin sapı, bazal ganglion, omurilik gibi lokalizasyonlardan hangisinin daha fazla veya az aktiviteyi yansıtacağı iyi bilinmemektedir. Küçük nörolojik lezyonların daha az, büyük lezyonların ise daha fazla sekel bırakacağı ve bunun klinik aktiviteyi yansıtabileceği düşüncesi de yanlıştır. Nörolojik olarak asemptomatik bireylerde de MRI bulguları saptanabildiği için Behçet'de MRI gibi görüntüleme yöntemleri nörolojik aktiviteyi değerlendirmekten uzaktır.

Behçet hastalığında kullanılan tüm aktivite indekslerinde, GİS lezyonlarında aktivite skorları GİS semptomlarına göre belirlenmektedir. Semptomlar ise aktivitenin şiddetinden çok lokalizasyona bağlıdır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında da aktivite kriteri yine GİS semptomlarıdır.

Damar tutulumu aktivite değerlendirmesinde en büyük zorluk, görülemeyen damar lezyonlarının olmasıdır.

Sadece tek bulgu örneğın oral aflarda süre, sayı, lokalizasyonun kaydedildiğı özel indeksler de kullanılabilir ve genel hastalık indeksi ile beraber yorumlanabilir (17, 18, 80).



## PROGNOZ

Behçet hastalığı tekrarlayan ataklar ve dinlenme dönemleriyle seyrettiği için prognoz hakkında karar vermek çoğu zaman zordur. Başlangıçta oral ve genital ülser, artrit ve deri lezyonları bulunurken, aylar veya yıllar içinde göz, ve nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Oral aft ve genital ülseri bulunanlar yakın takibe alınmalı sistemik tutulum açısından belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Hastalığa bağlı ölüm oldukça nadirdir ve genelde santral sinir sistemi tutulumu, pulmoner kanama veya barsak perforasyonu ve amiloidoz ile ilgilidir. Ayrıca şiddetli oral ve genital ülserler hastayı düşük duruma getirebilir. Hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyrettiği yönünde genel bir inanış vardır. İlk beş yılında göz tutulumu olan hastalarda körlüğe ilerleme şansı daha fazladır. (3, 12-15, 19, 22, 24, 25, 32, 54, 63).

## TEDAVİ

### Deri ve Mukoza Lezyonlarının Tedavisi

Behçet hastalığında kesin tedavi yönteminin olmaması ve klinik gidişe göre farklılıklar göstermesi, tedavi yöntemlerinde karışıklık ve tartışma yaratmaktadır. Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, oral ve genital ülserleri kontrol etmek için kullanılabilir. Birinci ve ikinci sınıf yüksek potensli steroidlerin jel içinde günde beş, on kez uygulanması önerilen bir yöntemdir. İntralezyonel triamnisolon 5 mg/ mL dozla şiddetli ülserlerde kullanılabilir. Oral ülserler nedeniyle yemek yerken duyulan ağrıyı azaltmak için visköz lidokain yararlı olabilir. Klorheksidin glukonat gargaralar da oral ülserlerde faydalıdır. Amlexanos % 5 krem kullanımı hafif bir irritasyonla hem oral aftların iyileşmesini hızlandırmış, hem de duyulan ağrıya etkili olmuştur. Oral gargara

şeklinde uygulanan tetrasiklin birçok oral ülser tedavisinde faydalıdır. Etkisinin hem antibakteryel hem de antikemotaktik özelliklerinden olduğu düşünülmektedir (12-15, 32, 39, 73).

Günde üç kez 0,6 mg kolşisin kullanımı ile oral ülserlerin boyut, sıklık ve süre yönünden % 50 azaldığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada kolşisinin deri lezyonlarını iyileştirdiği bildirilirken, çift kör bir çalışmada bunun tersi savunulmuştur (6,12-15,81).

Behçet hastalığında oral ülserlere etkili olan diğer bir ilaç da 100 mg/gün dozunda dapsondur. Lizozomal membran ve enzim aktivitesini, kemotaktik uyarılara karşı nötrofil cevabını inhibe ettiği, kompleman aktivasyonu ve depolanmasını engellediği bilinmesine rağmen buradaki etki mekanizması açık değildir. Normal glukoz 6 fosfat dehidrogenazı olanlarda anemi görülebilmesi ve yorgunluğa neden olması nedeniyle doz 50 mg/gün şeklinde önerilmektedir.

Oral aft ve genital ülserlerin topikal klobetazol ve buna ek olarak günde üç kez 0,6 mg kolşisin kullanımına çoğu kez cevap verdiği, dirençli olgularda da 100 mg/gün dozla dapsonun eklenebileceği bildirilmektedir. Kolşisin kullanan hastalarda bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgular olabilir ve bu durumda kolşisin dozu günde bir veya iki kez 0,6 mg' a azaltılmalıdır (6,12-15,81,82).

Tedaviye dirençli oral ve genital ülserlerde hastaların iyi takip edilmesi şartıyla oral talidomid birçok çalışmada kısmen etkili ve güvenilir bulunmuştur. Behçet hastalığı patogenezinde dolaşan immün kompleks ve nötrofil bağımlı sitotoksitite bozukluğunun olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada talidomid tedavisi alan dört hastanın üçünde bu yolla oluşan dermal vasküler immün depozitlerin kaybolduğu görülmüştür. Teratojen etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı olan bir ilaç olmasına karşın, talidomid halen Behçet hastalığı tedavisinde önerilen bir ilaçtır. Sadece erkekler ve

histerektomi veya tüp ligasyonu olan bayanlarda kullanımı önerilmektedir. Bütün hastalar altı ayda bir kez periferik motor nörotoksisite açısından nörolojik muayene ile kontrol edilmelidir. Talidomid tedavisi alan (200 mg/gün) Behçet hastalarında oral ve genital ülserlerde belirgin iyileşme olmuş, semptomatik nörotoksitite % 13,5 bulunmuştur. Behçet hastalarında 100 mg/gün ve 300 mg/gün talidomid tedavisi benzer sonuçlarla etkin bulunmuştur. AIDS ve kompleks aftozisli hastalarda plasebo kontrollü çalışmada 200 mg/gün talidomid etkili bulunmuştur. Behçet hastalığına bağlı ileokolik ülserasyonda da 100 mg/gün talidomid belirgin iyileşme sağlamıştır. Aynı doz şiddetli oral ülserlerde de etkili bulunmuştur. Bu çalışmalarda bildirilen yan etkiler ise sedasyon, polinöropati ve eritema nodozum benzeri lezyonlarda alevlenmedir (6, 12-15, 27, 81-83).

Karaciğer bozukluğu olmayan hastalarda küçük doz metotreksat (7,5-20 mg/hafta) dirençli mukokütanöz lezyonlarda etkili bir tedavidir. Hastalar tedavi süresince karaciğer ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmelidir (6, 7, 12-15, 81).

Dirençli semptomların kontrol altına alınmasında IFN-alfa iyi bir alternatiftir. Haftada üç kez 3-12 milyon ünite dozla subkutan uygulanan IFN-alfa aft, püstüler vaskülit ve artritte oldukça etkilidir. Bilinen yan etkileri ise gribal enfeksiyona benzer belirtiler, psikoz, psöriazis ve hipertroidizmdir. Oküler ve serebral hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (81, 84, 85).

### **Sistemik Tutulum Tedavileri**

Klasik tedavilere cevap vermeyen ve sürekli şikayeti olan hastalarda immünosupresifler kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidler Behçet hastalığının bütün tutulumlarında kullanılabilir, fakat göz ve nörolojik komplikasyonları önlemek için kullanılmamalıdır. Pulmoner tutulumlu bir neonatal Behçet hastasında sistemik steroid

tedavisi hayat kurtarıcı olmuştur (75). Akut alevlenmelerde 1 mg/kg/gün prednizon doz yeterlidir. Retinitli bir Behçet hastasında 1 gr/gün metil prednizolon ile üç gün uygulanan pulse tedavi başarılı sonuç vermiştir (86).

Azatiyoprin 1-2 mg/kg/gün göz ve diğer sistemik tutulumlarda etkilidir ama hematolojik toksisiteler yakından takip gerektirir. Göz komplikasyonları erken başlanan azatiyoprin kullanımı ile önlenmektedir (6, 7, 12-15, 81).

Oral klorambusil de tedavide başarılı bulunmuştur fakat kromozomal etkileri ve infertiliteye yol açması nedeniyle kullanımı çok sınırlıdır (6,7,12-15,81).

Birçok çalışmada siklosporin etkili bulunmuştur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada siklosporin kullanımı ile mukokütanöz semptomlarda belirgin iyileşme görülmüştür (87). Yapılan çalışmalar siklosporinin hem mukokütanöz semptomlara hem de göz tutulumuna etkili olduğunu ve belirgin iyileşmeye yol açtığını göstermiştir. Şiddetli tutulumu olan hastalarda, nefrotoksisiteyi önlemek amacıyla tek başına yüksek doz siklosporin yerine düşük doz siklosporin ve oral kortikosteroid kombinasyonu önerilmektedir. Azatiyoprin, siklosporin ve kortikosteroid kombinasyonu üveit ataklarını % 66 oranında geriletmiştir. Siklosporin, nefrotoksik etkilerinden dolayı dirençli hastalara saklanmalıdır (6, 7, 12-15, 81).

Takrolimus tedavisi uygulanan üveitli sekiz Behçet hastasının beşinde başarılı sonuç alınmıştır. Takrolimus tedavisi alan hastalar böbrek fonksiyonları, elektrolit bozuklukları ve glikoz intoleransı açısından yakından izlenmelidir (6, 12).

Siklofosfamid, anevrizma ve vaskülit bulguları olan Behçet hastalarında yararlı olabilir. Oral veya aylık pulse dozlar verilebilir. Kortikosteroidlerle de kombine edilebilmektedir. Kullanım sırasında hastalar hematopoetik süpresyon ve hemorajik sistit açısından izlenmelidir (12).

Benzatin penisilin profilaksisinin artrit ataklarını azalttığı bildirilmiştir (88).

Yan etkiler düşünöldüğünde ve yarar zarar oranı göz önüne alındığında, sadece mukökütanöz lezyonları olan hastalarda tek başına veya ilk seçenek olarak immunosüpresifler kullanılmamalıdır. Hastalara ilk olarak topikal ve intralezyonal steroidler uygulanmalı ve kolşisinle kombine edilmelidir. Dirençli vakalarda Dapson eklenebilir. Bu tedavi başarısız olursa talidomid, haftalık düşük doz metotreksat veya kademeli olarak azaltılan dozlarla sistemik steroid tedavilerinden biri seçilmelidir. Sadece şiddetli göz tutulumu veya sistemik tutulumu olanlarda siklosporin, azotiyoprin veya interferon kullanılabilir (6, 7, 12-15, 20, 73).



## ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücreler arası ve hücre madde adezyonu, hücre membranının başlıca görevlerindedir. Adezyon molekülleri hücrelerin tüm fonksiyonları ile ilgilidirler. Bazen trombositlerde olduğu gibi hücre aktive olana kadar gizli kalırlar, bazen lökosit ve endotelyum arasındaki selektinler gibi çok kısa süreli ortaya çıkarlar, bazen de bazal keratinositler ve bazal membran arasında bulunan integrinler gibi uzun süreli olabilirler. Doku büyümesi, differansiasyonu ve tamiri adezyon molekülleri tarafından düzenlenir. Lökosit fonksiyonları da adezyon moleküllerine bağlıdır. Adezyon molekülleri ekspresyonu oldukça karmaşıktır ve indükleyen hücre veya madde grubuna bağlıdır. Adezyon molekülleri integrinler, selektinler ve immünglobulin süper ailesi olarak başlıca üç gruptur (89, 90).

**İntegrinler:** Alfa ve beta olmak üzere 2 tip polipeptid içerirler. Beta zincirlerine göre sınıflandırılırlar.

Beta-1 integrinler hücre ile ekstrasellüler matriks bağlantısını sağlarlar. “very late antigen” (VLAs) olarak da bilinirler ve lökositlerin dokulara migrasyonunu kolaylaştırırlar.

Beta-2 integrinler immünglobulin süper ailesi ile etkileşirler ve lökositlerin endotelle birleşmesini kolaylaştırırlar. LFA-1 bu gruba en iyi örnektir.

Beta-3 integrinler esas olarak trombositler ve nötrofiller arası etkileşimlerde görevlidirler.

**Selektinler:** Uç kısmında bulunan lektin ile diğer hücrelerdeki karbonhidratlara bağlanan glikoproteinlerdir. Genel olarak lökositler ve endotel hücreleri arasında geçici bağlar oluştururlar. E-selektin endotel hücreleri üzerinde bulunur ve lökositleri bağlar. L-selektin lökositler üzerindedir ve endotel hücrelerine



bağlanır. P-selektin hem trombositler hem de endotel hücreleri üzerinde bulunur ve bu hücrelerin birbirleriyle bağlanmasını kolaylaştırır.

**İmmüoglobulin Süper Ailesi:** Hücre adezyon molekülleri olarak adlandırılırlar ve integrinlerin bağları veya karşı reseptörleridir. Lökositlerin hücreye bağlanmasında hücre yüzeyinde eksprese olurlar. Vasküler migrasyonda endotelde, sitokinlerin aktive ettiği fibroblast ve keratinositlerde, inflamasyonda lökosit agregatlarında görülürler (89-92).

ICAM-1, 85-110 kd ağırlığında hücre membranında bulunan bir transmembran glikoproteindir. Endotel hücreleri, fibroblastlar, timik epitel, astrositler, aktive edilmiş lökositler ve az miktarda da istirahat halindeki T ve B lenfosit ile monositlerde eksprese edilir. Fakat IL-1 alfa ve beta, TNF alfa, IFN gama ve C5a stimülasyonu ile yüksek miktarda saptanır. Lenfositlerin hedef hücrelere yapışmasında, lökositler üzerindeki LFA-1 (beta-2 integrin) ile etkileşerek hücre-hücre iletişiminin sağlanmasında ve ayrıca lökositlerin antijen sunumunda, lenfositlerin aktivasyonunda, T hücre bağımlı hücre yıkımında, T lenfosit bağımlı humoral immün cevapta immüoglobulin üretiminde görevlidir. Rinovirüs ve Plasmodium falciparum enfeksiyonlarında ICAM-1'in reseptör olarak görev aldığı belirtilmektedir.

ICAM-2 endotelde yapısal olarak bulunur ve inflamasyonla artmaz.

Vasküler CAM-1(vascular CAM-1 =VCAM-1) endotel hücrelerinde sitokin stimülasyonu ile eksprese olur ve integrinlerle etkileşerek monosit ve eozinofillerin ekstraselüler migrasyonunda rol alır.

Platelet/endothelial CAM-1 (PECAM-1) = CD31 trombositlerde ve endotel hücreleri arasındaki köprülerde bulunur. Bu köprüler lökositlerin damar dışına geçişinde görevlidir.

ICAM-1 ve VCAM-1'in çözümlür formları da vardır. (Soluble ICAM-1, VCAM-1 (sICAM-1, sVCAM-1)). sVCAM-1 normal insan serumunda ve artmış olarak kanserli hastalarda, sistemik lupus eritematozuslu, polimyozit ve dermatomyozitli hastalarda ve romatoid artritlilerin sinoviyal sıvısında saptanabilir. ICAM-2 ve ICAM-3 ün çözümlür formları bulunmamıştır. Serumdaki sICAM-1 düzeyi mononükleer hücre kaynaklıdır, epitel, fibroblast veya endotel hücrelerinin katkısı yoktur. sICAM-1 normal insan serumunda saptanabilir ama diabet, idiyomatik pulmoner fibrozis, karaciğer hastalıkları, böbrek transplant reddi ve atopik astım gibi inflamatuvar durumlarda miktarı oldukça yükselir. Malign melanoma hücrelerinin yüksek miktarda sICAM-1 eksprese ettikleri görülmüştür. Her ne kadar sICAM-1'in görevi tam bilinmese de fonksiyonel olarak aktif olduğu düşünölmektedir. Malign melanoma hücrelerinin sICAM-1 ile ICAM-1/LFA-1 bağlantılı doğal öldürücü hücrelerin direkt sitotoksik etkilerinden kurtulduğu öne sürölmüştür. Buna ek olarak sICAM-1 T hücreleri üzerindeki LFA-1 ile bağlanınca T hücre aktivasyonunda azalma tespit edilmiştir. sICAM-1'in "membrane-associated" ICAM-1'in (mICAM-1) yıkım ürünü olduğunu savunanlar da vardır. İnflamasyon bölgesinde çok miktarda sICAM-1 saptanmıştır ve bunun lökosit adezyonunu bloke edebileceği savunulmuştur. Sonuç olarak ICAM-1'in immünolojik cevapta modölatuar etkilerinin olduğu ileri sürölmektedir (89-97).

## MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet Polikliniği'ne başvuran ve dermatoloji servisinde yatırılarak tedavi gören, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri ile tanı konulan 50 Behçet hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar klinik bulgularına göre 25' i aktif (Grup-1) , 25'i inaktif (Grup-2) Behçet hastası olarak iki gruba ayrılmıştır.

Çalışmaya alınan Behçet hastalarında detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile oral aft, genital ülserasyon, eritema nodozum, papülopüstüler döküntüler, göz tutulumu, tromboflebit, artrit, artralji, damar hastalıkları, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulumlar araştırılmış, semptomların ilk oluş tarihleri ve sıklıkları

kaydedilmiştir. Bütün hastalarımıza her gün bir kez olmak üzere üç gün üst üste steril 12 gauge enjektör iğnesi ön kol derisine batırılarak paterji testi uygulanmıştır. Her olgu Behçet hasta takip formuna kaydedilerek (ek tablo-2) takip edilmiştir. Her hasta için EBDCAF' ye göre skorlama yapılmıştır.

Oral aft ile birlikte genital ülserasyon, üveit, eritema nodozum, tromboflebit, artrit veya diğer akut sistemik tutulumların varlığına bakılarak hastanın aktif veya inaktif olduğuna karar verilmiş, hastanın kendi durumunu değerlendirmesi ve laboratuvar bulguları da dikkate alınmıştır. Oral aft ile birlikte genital ülserasyon ve/veya deri lezyonları akut olarak tespit edilmişse, göz, nörolojik, GİS tutulumu gibi sistemik tutulumlardan biri akut olarak ortaya çıkmışsa hasta aktif kabul edilmiştir. Aktif kabul ettiğimiz hastalar Grup-1'i oluşturmuşlardır. Oral aft haricinde aktif bulgusu olmayan veya uzun süredir stabil lezyonları olan Behçet hastaları da Grup-2'ye dahil edilmiştir.

Klinik veriler tablo 2 ve 3'de sunulmuştur. Verilerin kaydedilmesinde ve sunumunda tarafımızdan şu şekilde bir kodlama sistemi kullanılmıştır.

Organ-sistem tutulumu hiç olmamışsa "0" olarak kodlanmıştır.

Organ-sistem tutulumu olmuş ancak yeni bulgu yok ise "1" olarak kodlanmıştır.

Organ-sistem tutulumu akut olarak var ise "2" olarak kodlanmıştır.

Kontrol grubu olarak, Behçet hastalarına yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 25 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Behçet hastalarında başlangıç şikayeti, bulguların sıklığı, aile hikayesi ve ailede oral aft oranları sorgulanmıştır. Aktif ve inaktif Behçet hastalarımızın klinik muayene bulguları ve EBDCAF skorları her hasta için kaydedilmiştir.

Hastalarımızda tam kan sayımı, biyokimyasal değerler, sedimentasyon ve CRP ölçümleri lenfositlerde ICAM-1 ölçümü ile aynı günde yapılmış, HLA-B51 pozitifliği herhangi bir zamanda araştırılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının lenfositlerinde ICAM-1 ölçümü için EDTA'lı tüplere 2 ml kan alınmış ve 2 saat içerisinde hastanemiz İmmunoloji Laboratuvarı'nda Coulter multi-Q-Prep cihazı kullanılarak flov sitometri yöntemiyle ölçüm yapılmıştır. DAKO firmasının ICAM-1 CD54/FITC clone 6.5B5 Code no F7143 kiti ve mouse IgG1/FIT Code no. X0927 negatif kontrolü ölçüm için kullanılmıştır. Sedimentasyon ölçümü, modifiye Westergreen yöntemiyle (Grenier Labotechnic otomatize sedimentasyon cihazı), CRP, nefelometrik prensiple (Dade Behring), hemoglobin ve beyaz küre Coulter Max M cihazı ile ölçüldü. HLA ise Terasaki serolojik yöntemi ile bakıldı.

Grup-1, Grup-2 ve kontrol grubu tüm istatistikleri SPSS 8.0 Windows programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile değerlendirilmiştir. Lenfositlerde ICAM-1 değerleri one way anova yöntemi ile karşılaştırıldı ve post hoc olarak da scheffe yöntemi kullanıldı. Paterji ve HLA-B51 pozitifliği ile ICAM-1 korelasyonu unpaired T test ile değerlendirildi. EBDCAF skoru, CRP, sedimentasyon değerleri, hasta yaşı ve hastalık süresi ile ICAM-1 değerleri arasındaki ilişki ise regresyon test ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

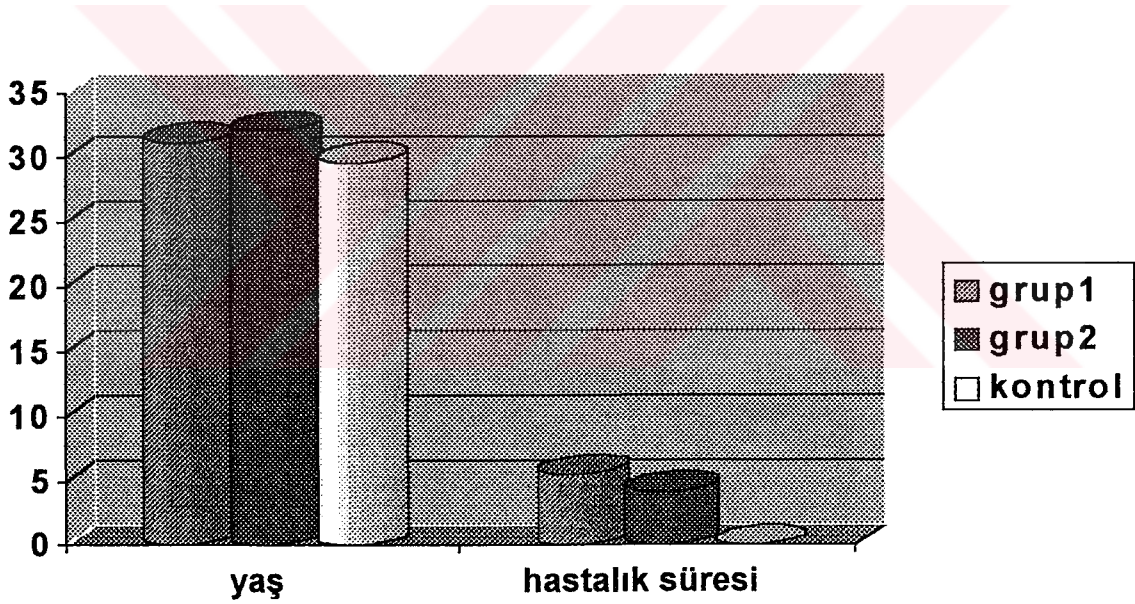
## BULGULAR

Aktif ve inaktif Behçet hastaları 10'u erkek 15'i kadın olmak üzere 25 kişilik gruplardan oluşmaktaydı. Behçet hastalarımızın yaşları 17-54 arasındaydı. Grup-1'de yaş ortalaması 31.12 yıl, Grup-2'de 32 yıl olarak bulundu. Kontrol grubumuzdaki 25 sağlıklı kişiden 10'u erkek, 15'i kadındı ve yaş ortalamaları 29,60 yıl idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hastalarımızın demografik verileri tablo-1' de özetlenmiştir.

**Tablo-1** (Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri)

	Yaş (yıl)			Hastalık süresi (yıl)			Erkek		Kadın		
	n	min	mak	ort	min	mak	ort	N	%	n	%
Grup-1	25	20	51	31,12	0,6	17	5,48	10	40	15	60
Grup-2	25	17	54	32	0,6	13	4,16	10	40	15	60
Kontrol	25	17	42	29,60	-	-	-	10	40	15	60

**Grafik-1** Hasta ve kontrol grubu demografik verileri



Aktif Behçet hastalarımızın çoğunda aktif oral aft, genital ülser, göz tutulumları, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, tromboflebit, artrit ve bunların çeşitli kombinasyonları saptanmıştır. Grup-1’de aktif oral aftı saptanmayan iki hastamız bulunmaktaydı. Bunlardan birisinde şiddetli üveit atağı diğerinde çok sayıda ve ağrılı eritema nodozumla birlikte şiddetli kas ve eklem ağrıları vardı. Grup-2’de bulunan

hastalarımızda aktif olarak göz ve nörolojik tutulum gibi sistemik bulgular yoktu. Grup-2'de bulunan hastalarımızın çoğunda oral aft dışında aktif muayene bulgusu saptanmadı. Bir hastamızda iyileşme sürecinde olan genital ülserasyon ve oral aft, bir hastamızda yine akut bulguları azalmış artrit ve oral aft, bir hastamızda da papülopüstüler lezyonlar saptanmasına rağmen, bu hastalar inaktif gruba (Grup-2) dahil edildi.

Aktif ve inaktif kabul ettiğimiz Behçet hastalarında pulmoner arter ve diğer büyük damar tutulumu, GİS tutulumu saptanmazken, nörolojik tutulum sadece, aktif gruptaki iki bayan hastamızda mevcuttu. Her iki hastamızda nörolojik tutulumla bağlı konuşma bozukluğu, fasial paralizi, tek taraflı kuvvet azlığı ve buna bağlı yürüme bozukluğu, ayrıca kraniyal MRI'da tipik vaskülitik tutulumu gösteren bulgular vardı. Bu hastaların her ikisinde aynı zamanda oral aft ve eritema nodozum bulunurken, birinde artrit ve tromboflebit, diğerinde ise genital ülserasyon bulunmaktaydı.

Hastalarımızın klinik bulguları tablo 2 ve 3'de sunulmuştur.



**Tablo-2 (Grup-1 klinik bulguları)**

İsim	Yaş	Cins	OA	GÜ	Göz tut.	EN	PPL	YT	ARJ	ART	NT	EBD CAF	Paterji
İT	35	E	2	2	0	1	2	2	2	0	0	27	+
İK	25	E	2	2	0	0	0	0	1	1	0	20	+
EA	20	E	2	2	0	0	1	0	0	0	0	18	-
FS	25	K	2	2	0	1	2	0	1	0	0	22	-
RÖ	44	K	2	1	0	2	1	1	2	2	2	37	-
MC	30	E	2	2	1	0	0	2	0	0	0	16	+
SD	23	K	2	2	0	1	1	0	0	0	0	18	-
ŞK	51	K	1	1	2	1	1	0	1	0	0	20	-
FŞ	22	K	2	1	1	1	2	0	1	0	0	14	-
MK	41	E	2	1	1	1	1	0	2	2	0	22	-
MA	20	E	2	2	1	0	0	0	1	0	0	20	-
ÖÖ	36	E	2	0	0	2	1	2	1	0	0	14	-
AÇ	30	K	2	2	0	1	1	0	1	1	0	15	-
VS	35	K	1	1	1	2	1	0	1	0	0	21	-
SK	38	K	2	1	1	2	1	0	1	0	0	17	+
ZŞ	20	E	2	2	0	1	0	0	1	0	0	20	+
ZG	50	K	2	2	0	0	1	0	1	0	0	14	-
AS	20	E	2	2	1	1	2	0	1	0	0	22	-
FB	37	E	2	1	2	0	0	0	1	0	0	22	+
BŞ	20	K	2	1	1	0	1	0	2	2	2	32	+
AB	38	K	2	1	2	0	1	0	2	0	0	24	-
FS	35	K	2	2	0	0	0	0	2	2	0	27	+
UG	34	K	2	1	2	1	2	0	2	0	0	21	-
HO	39	K	2	2	0	2	1	0	0	0	0	24	+
ES	29	K	2	2	0	0	0	0	1	0	0	22	-

Oral aft (OA), genital ülser (GÜ), göz tutulumu (Göz tut.), eritema nodozum (EN), papülopüstüler lezyon (PPL), yüzeysel tromboflebit (YT), artralji (ARJ), artrit (ART), nörolojik tutulum (NT)

**Tablo-3 (Grup-2 klinik bulguları)**

İsim	Yaş	Cins	OA	GÜ	Göz tut.	EN	PPL	YT	ARJ	ART	NT	EBD CAF	Paterji
ŞT	27	K	2	1	0	1	2	0	1	0	0	20	+
ŞB	29	K	2	1	0	2	0	0	0	0	0	17	-
ŞÇ	46	E	1	0	0	1	0	0	2	2	0	12	+
HA	21	E	1	1	1	0	1	0	2	0	0	17	+
EY	29	K	2	1	0	0	0	0	1	0	0	12	+
HD	33	K	1	2	0	1	1	0	0	0	0	13	-
EC	17	E	2	1	0	0	1	0	2	0	0	18	-
BS	33	K	1	1	1	1	1	0	0	0	0	15	+
HY	40	K	2	1	0	0	0	0	2	0	0	17	+
SD	34	K	1	0	0	2	2	0	2	0	0	12	-
İO	54	K	1	1	0	0	0	0	2	0	0	14	-
GK	39	K	1	1	0	2	0	0	2	0	0	20	+
ZS	40	E	1	1	1	1	0	1	2	0	0	15	-
AG	36	K	2	1	0	0	1	0	1	0	0	15	-
NY	40	K	2	0	0	1	1	0	1	1	0	12	+
HK	36	K	1	1	1	1	1	0	2	2	0	17	-
AB	19	E	1	1	0	0	2	0	0	0	0	10	+
FC	28	E	2	2	1	0	0	0	1	1	0	21	-
FA	35	K	1	1	0	2	1	0	1	1	0	18	-
MÇ	27	K	2	1	0	2	1	0	1	0	0	19	+
YÇ	21	E	2	1	1	2	1	0	1	1	0	20	+
RL	37	K	1	0	1	1	0	0	1	0	0	12	+
MK	31	E	2	1	0	0	0	0	0	0	0	14	-
OD	22	E	1	1	0	0	0	0	0	0	0	18	-
SA	26	E	2	1	1	0	1	0	0	0	0	16	-

Aktif veya inaktif hastalarımızın hepsinde oral aft bulunurken, genital ülserasyon Grup-1’de 24 (%96) hastada, Grup-2’de 21 (%88) hastada saptandı.

Göz tutulumu Grup-1’de 12 (%48), Grup-2’de 8 (%32) hastada mevcuttu.

Eritema nodozum Grup-1’de 15 (%60), Grup-2’de 14 (%56) hastada bulundu.

Papülopüstüler lezyonlar Grup-1’de 18 (%72), Grup-2’de 14 (%56) hastada saptandı.

Artralji Grup-1 hastalarımızın 21 (%84)’inde, Grup-2 hastalarımızın 18 (%72)’inde mevcuttu.



Artrit ise, her iki grupta da 5 (%20) hastada bulunmaktaydı.

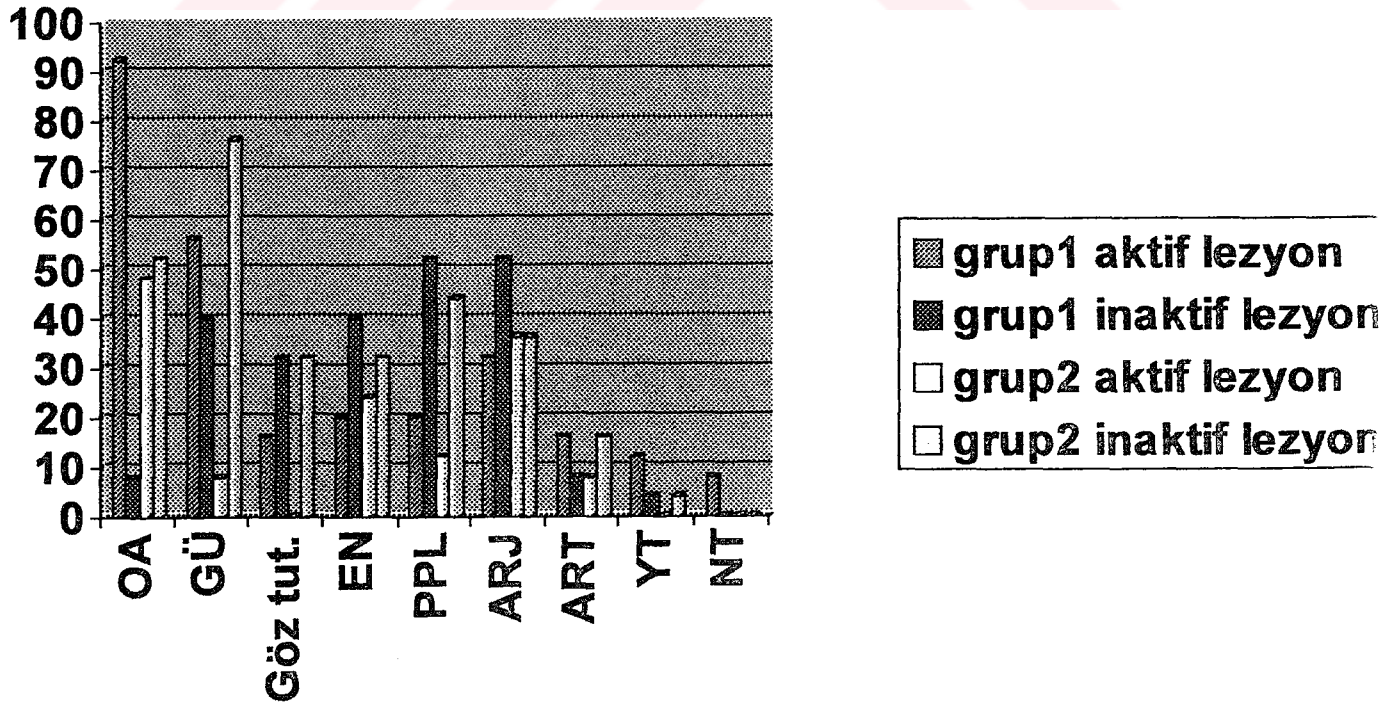
Paterji Grup-1'de 8 (%32), Grup-2'de 12 (%48) hastada pozitif.

Laboratuar çalışmaları anında saptanan muayene bulguları aktif lezyon, daha önce saptanan bulgular ise inaktif lezyon kabul edilerek her iki grubun bulguları aşağıdaki tablo-4 ile gösterilmiştir.

**Tablo-4** (Grup-1 ve Grup-2 klinik semptom sıklığı ve yüzdeleri)

	Grup-1						Grup-2					
	Aktif		İnaktif		Toplam		Aktif		İnaktif		Toplam	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Oral aft	23	92	2	8	25	100	12	48	13	52	25	100
Genital Ü	14	56	10	40	24	96	2	8	19	76	21	88
Göz T.	4	16	8	32	12	48	0	0	8	32	8	32
E.N.	5	20	10	40	15	60	6	24	8	32	14	56
P.P.	5	20	13	52	18	72	3	12	11	44	14	56
Artralji	8	32	13	52	22	84	9	36	9	36	17	72
Artrit	4	16	2	8	6	24	2	8	4	16	6	24
Y.T.	3	12	1	4	4	16	0	0	1	4	1	4
N.T.	2	8	0	0	2	8	0	0	0	0	0	0
Paterji	Pozitif				8	32	Pozitif				12	48

**Grafik-2** Aktif ve inaktif lezyonların dağılımı



Aktif ve inaktif hastalarımızda sedimentasyon, CRP, hemoglobin, beyaz küre, HLA-B51 pozitifliği ve lenfositlerde ICAM-1 düzeyi bakılmıştır. Grup-1 bulguları tablo-5, Grup-2 bulguları tablo-6’ da sunulmuştur. Kontrol grubunun yaşları ve ICAM-1 değerleri ise tablo-7’ de gösterilmiştir.

**Tablo-5 (Grup-1 laboratuvar değerleri)**

n	Sedim (mm/h)	CRP (mg/L)	Hemoglobin (mg/dl)	Beyaz küre (mg/dl)	HLA-B51	ICAM-1 (%)
	20	8	14,2	11000	+	7,3
	45	22	13,5	9900	0	50,3
	14	73	13,7	7800	0	9,6
	20	0	13,2	5000	+	11,9
	10	8	14,0	14500	+	16,3
	45	22	14,2	7000	+	9,6
	20	0	13,5	9600	+	11,7
	7	39	15,6	9900	0	14,6
	40	21	12,3	7500	0	13,1
	12	9	14,7	11000	+	19,7
	35	20	14,6	7300	+	14,1
	18	17	14,4	14600	0	14,6
	14	0	9,9	7500	+	14,3
	23	28	12,8	8000	+	18
	20	12	12,3	7000	0	13,5
	10	8	14,5	6800	0	20,5
	20	8	12,5	7800	+	19,5
	15	87	13,0	8500	+	25,4
	3	13	15,7	6000	+	20,3
	20	22	12,9	9200	+	21,0
	15	0	10,9	8800	0	32,9
	60	18	13,5	16500	+	45,0
	22	0	13,1	6400	+	19,8
	38	27	13,1	7000	+	26,3
	20	0	9,7	7000	+	22,5



**Tablo-6 (Grup-2 laboratuvar değerleri)**

İsim	Sedim (mm/h)	CRP (mg/L)	Hemoglobin (mg/dl)	Beyaz küre (mg/dl)	HLA-B51	ICAM-1 (%)
BT	6	16	14,2	8800	0	8,3
BB	13	0	12,0	8000	0	8,2
BC	5	13	15,3	7800	+	6,1
BA	10	0	14,2	11000	+	7,6
BY	20	0	10,7	6400	+	8,3
BD	35	4	12,1	6700	+	7,8
BC	17	0	13,0	6100	+	6,7
BS	10	0	12,5	5500	0	9,2
BY	9	0	12,9	6500	+	9,1
BD	2	0	14,3	7200	0	9,4
BÖ	27	11	12,4	6200	0	9,3
BK	15	10	15,7	9400	+	7,8
BS	20	0	14,0	4600	0	10,6
BG	10	0	13,5	5400	0	10,3
BY	10	7	12,7	7900	+	9,4
BK	54	51	12,8	9700	+	11,0
AB	17	39	15,3	9300	0	5,0
BC	50	16	13,8	6900	0	5,1
BA	23	0	13,7	5600	+	6,0
AC	34	38	12,0	7200	+	9,5
BC	7	20	16,0	5800	+	9,0
RL	22	3	14,2	5000	+	8,3
BK	11	5	15,6	8900	0	9,7
BD	1	0	17,1	9300	0	14,4
BA	20	6	14,4	13100	+	7,8

**Tablo-7** (Kontrol grubu demografik verileri ve ICAM-1 değerleri)

İsim	Cinsiyet	Yaş	ICAM-1 (%)
HS	E	32	2,2
HD	K	34	2,2
SK	E	27	5,5
NS	K	34	10,3
ÇA	K	28	14,9
MB	E	29	10,7
KO	E	28	11,1
TY	K	24	11,4
HS	K	23	9,7
EK	E	23	17,1
GO	K	24	16,6
SF	E	42	4,4
FŞ	K	37	11,1
SA	E	34	7,4
HT	E	17	5,8
TS	K	37	2,7
TD	K	34	3,2
KK	K	22	4,0
HS	E	32	4,7
KO	K	28	11,4
KÇ	K	37	9,7
FL	K	19	8,2
YA	K	40	11,8
SK	E	18	8,4
VT	K	37	9,7

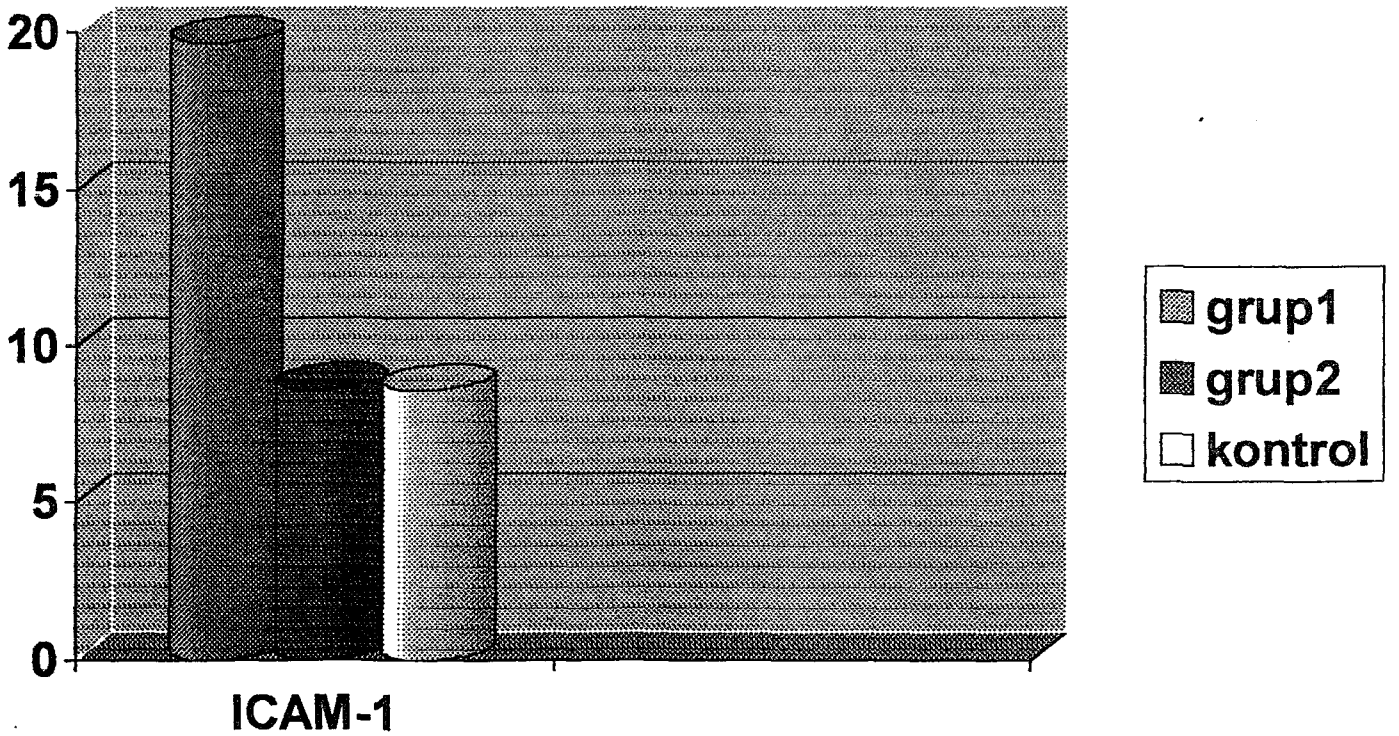
Tüm grupların ICAM-1 değerleri tablo-8’de gösterilmiştir. Grup-1 ICAM-1 değerleri ( $19,672 \pm 10,2651$ ) sırası ile Grup-2 ve kontrol grubu değerlerinden ( $8,5720 \pm 1,9993$  ve  $8,5560 \pm 4,2844$ ) farklı bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi. ( $F=24152$ ,  $p<0,05$ , Scheffe=Grup-1) (grafik-1). Grup-2 ile kontrol grubu arasında klinik ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Grupların ICAM-1 değerleri tablo-8’de verilmiştir.



**Tablo-8 (Grup-1,Grup-2 ve kontrol grubu ICAM-1değerleri)**

Gruplar	n	ICAM-1(%)				F=24,152 P<0,05 Scheffe=Grup-1
		Ortalama	Min	Mak	Standart sapma	
Grup-1	25	19,6720	7,30	50,30	10,2651	
Grup-2	25	8,5720	5,00	14,40	1,993	
Kontrol grubu	25	8,5560	2,20	17,10	4,2844	

**Grafik-3 Hasta ve kontrol grubu ICAM-1 değerleri**

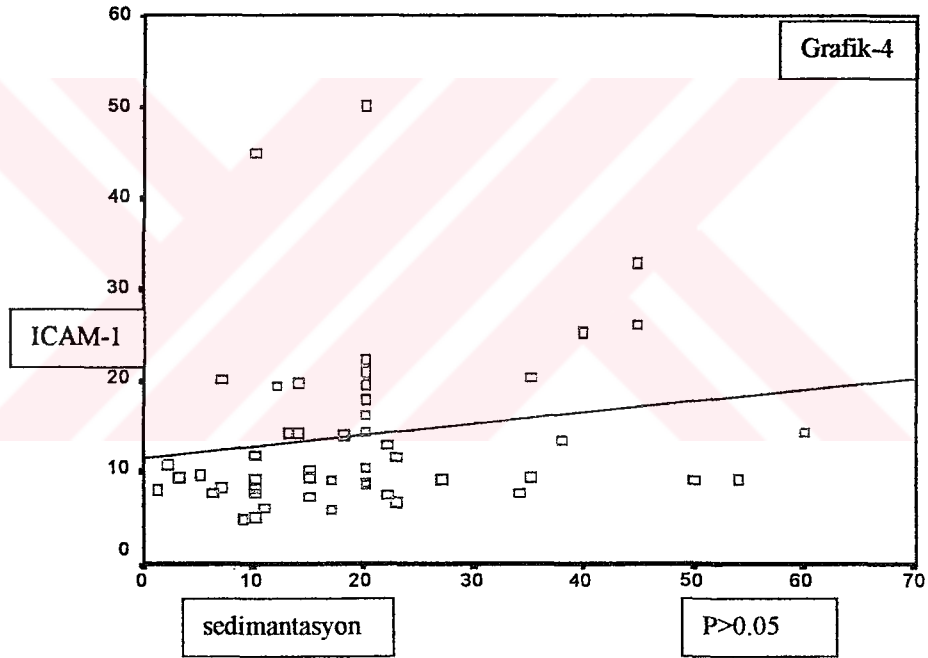


Behçet hastalarında paterji pozitif olanların ICAM-1 değerleri ( $11,3572 \pm 5,1505$ ) ile negatif olanların ICAM-1 değerleri ( $16,1241 \pm 10,9506$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $t=1,848, p>0,05$ ).

HLA-B51 pozitif olanlarda ICAM-1 değerleri ( $14,9032 \pm 106536$ ), HLA-B51 negatif olanların ICAM-1 değerlerinden ( $12,8474 \pm 6,2813$ ) istatistiksel olarak farklı değildi ( $t=0,762, p>0,05$ ).

Hasta ICAM-1 değerleri ile sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (grafik-4).

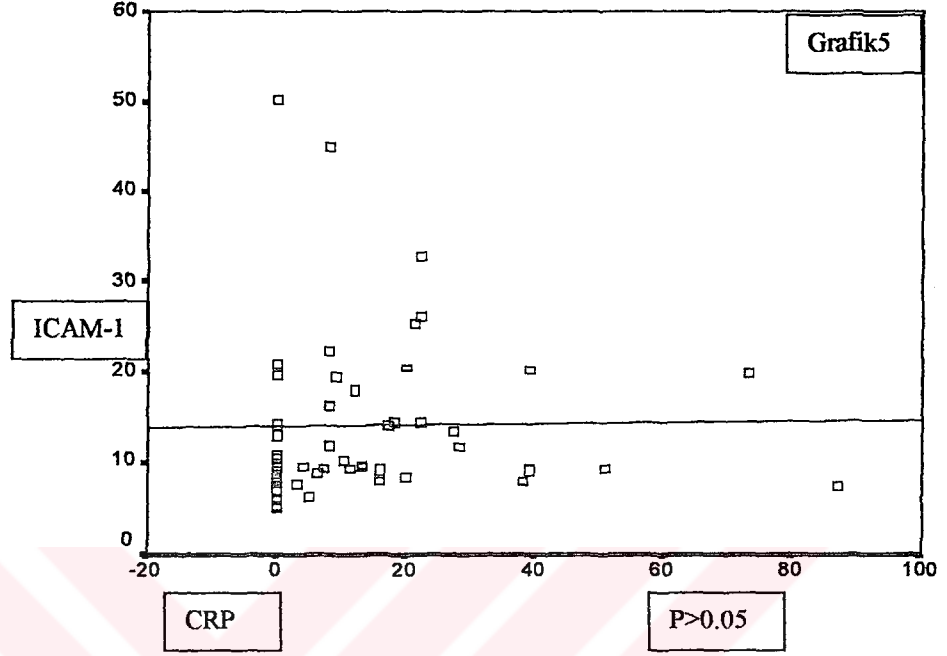
**Grafik-4** Hasta grupları ICAM-1 ile sedimantasyon değerleri korelasyonu





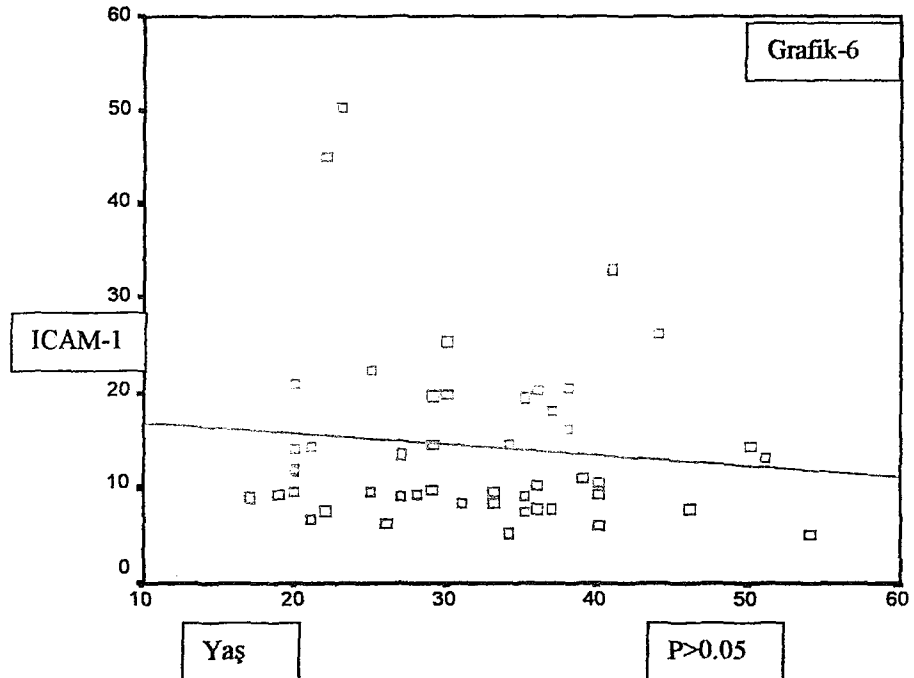
Hasta ICAM-1 değerleri ile CRP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ( $p>0,05$ ) (grafik-5).

**Grafik-5** Hasta grupları ICAM-1 ile CRP değerleri korelasyonu



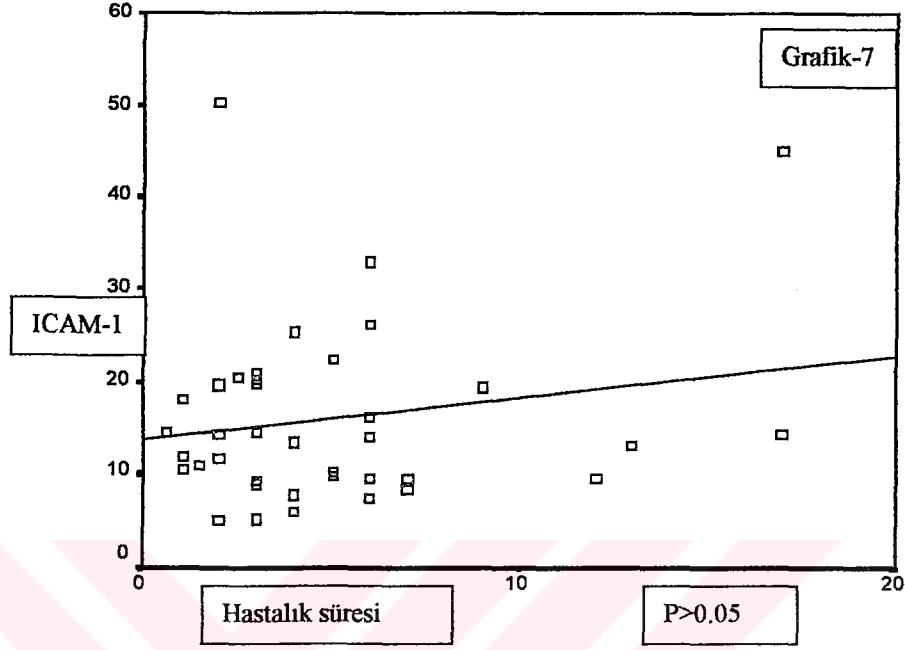
Hasta ICAM-1 değerleri ile hastaların yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (grafik-6).

**Grafik-6** Hasta grupları ICAM-1 değerleri ile hasta yaşı korelasyonu



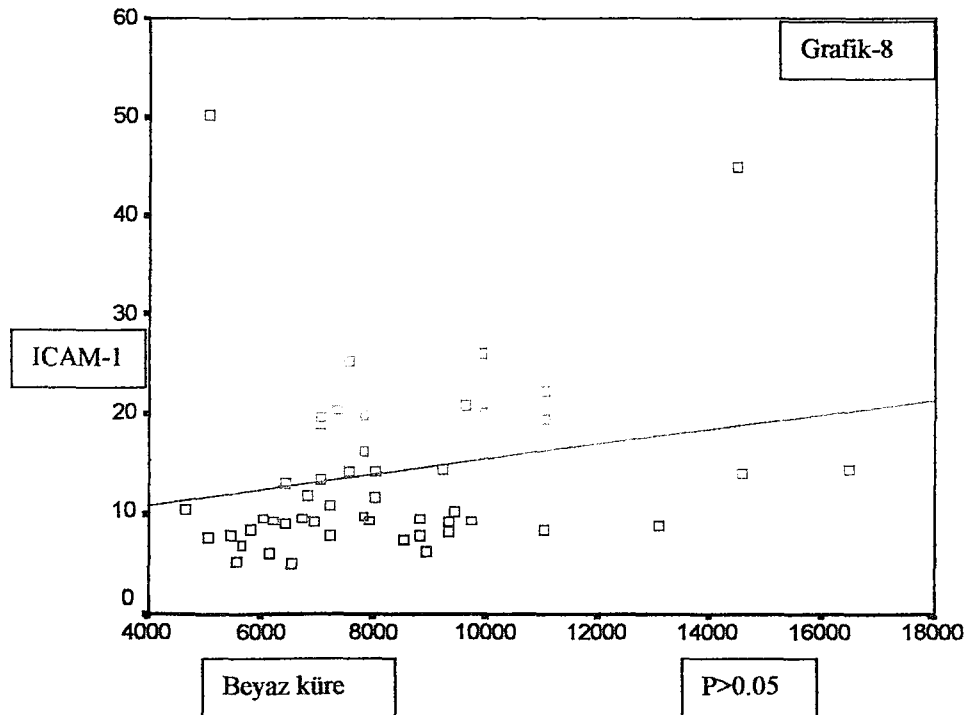
Hasta ICAM-1 değerleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon gözlenmedi. ( $p>0,05$ ) (grafik-7)

**Grafik-7** Hasta grupları ICAM-1 değerleri ile hastalık süresi korelasyonu



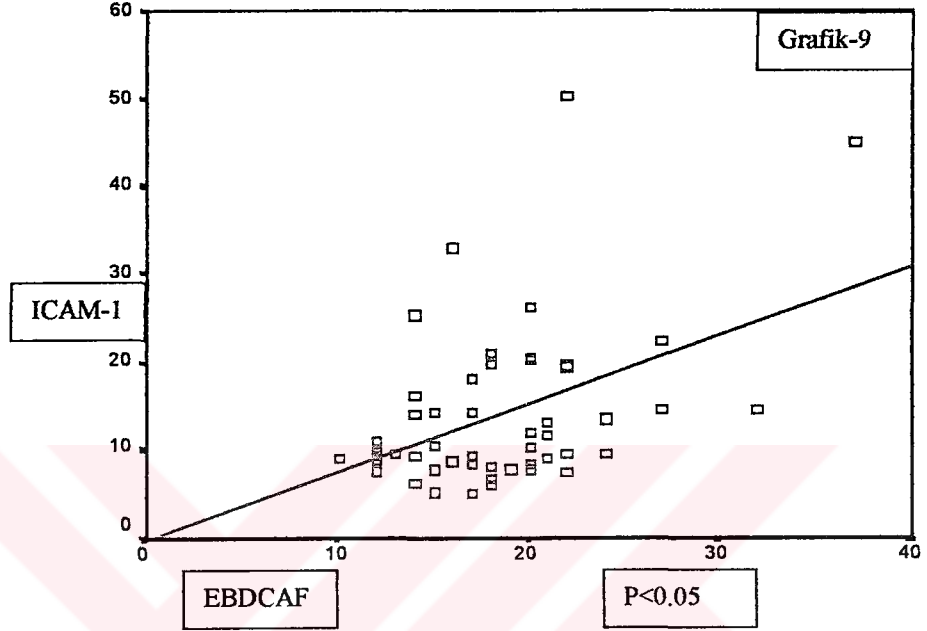
Hasta ICAM-1 değerleri ile beyaz küre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ( $p>0,05$ ) (grafik-8).

**Grafik-8** Hasta grupları ICAM-1 ile beyaz küre değerleri korelasyonu



Hasta ICAM-1 değerleri ile EBDCAF skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (grafik-9).

**Grafik-9** Hasta grupları ICAM-1 değerleri ile EBDCAF skorları korelasyonu



## TARTIŞMA

Adezyon moleküllerinin hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli görevleri vardır. Hücreler arası iletişim, hücre matris etkileşiminin yanı sıra lökosit fonksiyonları da adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşir. ICAM-1 immunoglobulin süper ailesi içinde yer alır ve integrinlerin karşı reseptörü olarak görev yapar. Endotel hücreleri, fibroblastlar, timik epitel, astrositler, aktive edilmiş lökositler ve az miktarda da istirahat halindeki T ve B lenfosit ile monositlerde eksprese edilir. Keratinositlerde normalde bulunmazken sitokin uyarımı ile eksprese edilirler. Tüm hücrelerde IL-1 alfa ve beta, TNF alfa, IFN gama ve C5a tarafından stimülasyon sonucu miktarları oldukça artar. ICAM-1'in karşı reseptörleri LFA-1 ve Mac-1 dir.

artar. ICAM-1'in karşı reseptörleri LFA-1 ve Mac-1 dir. LFA-1 hem ICAM-1'e hem de ICAM-2'ye bağlanırken Mac-1 sadece ICAM-1'e bağlanır (89-92).

İnflamatuar bir uyarı sonucu ICAM-1'in 4-24 saat içinde ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu nedenle inflamatuar dokuya nötrofil göçünün ICAM-1 aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. ICAM-1'in fagositlerin damar duvarına tutunması ve göçündeki rolleri nedeniyle anti ICAM-1 tedavisi, böbrek transplantasyonunun akut reddinin önlenmesinde ve şiddetli romatoid artrit olgularında denenmektedir. ICAM-1'in soluble formu sICAM-1, ICAM-1 ile LFA-1 ilişkisini önleyerek nötrofil aktivasyonunu önleyebilmektedir. Malign melanom hücrelerinin bu yöntemle immün sistemden korundukları gösterilmiştir (92-97).

Romatoid artritli hastalarda ICAM-1 ile ilgili birçok çalışma vardır. Serum ICAM-1 değerleri romatoid artritlilerde yüksek bulunmuş ve miktarının hastalık aktivitesini yansıttığı belirtilmiştir (98). Yine romatoid artritte sinovial sıvıda ICAM-1 miktarında artış olduğu ve ICAM-1 pozitif hücrelerin apoptotik hücreler olduğunu gösteren bir çalışma vardır (99). Bir başka çalışmada ICAM-1'i kodlayan R 241 gen frekansının romatoid artritlilerde yüksek olduğu ve bunun hastalığın şiddeti ve eklem dışı tutulum yoğunluğu ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (100).

Sarkoidozlu hastalarda yapılan bir çalışmada bronko alveoler lavajda flov sitometrik ölçümle bulunan ICAM-1 değerleri ile ELISA yöntemiyle bulunan sICAM-1 değerlerinin paralellik gösterdiği ve hastalık aktivitesini yansıttığı bildirilmiştir (101).

İnflamatuar barsak hastalığı olan 91 hastada sICAM-1 yüksek bulunmuş fakat hastalık aktivitesini CRP ve mikroalbuminüri kadar iyi yansıtmadığı sonucuna varılmıştır (102).

Multipl sklerozlu 49 hastada yapılan bir çalışma sonucunda sICAM-1 değerlerinin klinik aktivitenin iyi bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (103).

ICAM-1 allerjik inflamasyon sonucu da artmaktadır. Astımlılarda allerjen maruziyeti sonucu bronş epiteli ve eozinofillerde ICAM-1 ekspresyonunun arttığı immünohistolojik olarak gösterilmiştir (104). Yine allerjik kişilerde allerjen uygulanması sonucu konjonktiva epiteli ve nazal epitelden alınan biyopsilerde ICAM-1 artışı gösterilmiştir (105, 106). Astım tedavisinde kullanılan bir steroid olan deflazakort ve antihistamin setirizinin ICAM-1 ekspresyonunu inhibe ettiğini bildiren yayınlar vardır (107, 108). Ancak IL-1 ve TNF alfa hem ICAM-1'i hem de VCAM-1'i artırırken, eozinofilleri uyaran IL-4 sadece VCAM-1'in artışına sebep olmaktadır. Bu nedenle VCAM-1 artışı allerjik olaylarda daha önemli olabilir (106).

Bu bilgiler ışığında ICAM-1 ekspresyonunun inflamatuvar değişikliklerde ve vaskülitlerde duyarlı bir gösterge olduğu düşünülebilir. Çünkü ICAM-1 ekspresyonu inflamasyon bölgesinde olayın şiddetine paralel olarak artmaktadır. Dolayısıyla ICAM-1 varlığı hem inflamasyon bölgesini göstermekte hem de miktarı ile inflamatuvar olayın şiddetini yansıtmaktadır (104, 105, 109).

Behçet hastalığı etyopatogenezinde lenfosit, nötrofil ve endotel hücrelerinin rolü bilinmektedir. Ayrıca ICAM-1 artışına neden olan IL-1, TNF alfa ve IFN-gama gibi sitokinlerin miktarının Behçet hastalarında arttığı bilinmektedir (10, 11, 34, 41, 43, 44, 110). Bu nedenle Behçet hastalarında serum ICAM-1 düzeylerinde artış beklenmesi doğaldır. Behçet hastaları üzerinde ICAM-1 ile ilgili yapılan birçok çalışma vardır. Verity ve arkadaşları aktif göz tutulumu olan Behçet hastalarında sICAM-1 düzeyinin arttığını ve immünosüpressif tedaviyle de bu miktarın azaldığını bildirmişlerdir (111). Uchio ve arkadaşları aynı özellikte olan bir çalışmada benzer sonuçlar bulmuşlardır (112). Aydınтуğ ve arkadaşları sICAM-1 düzeyinin aktif Behçet hastalarında inaktif

Behçet hastalarına ve kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirirken, inaktif hastalarla kontroller arasında fark tespit edememişlerdir. Ayrıca aktif hastalarda sICAM-1 düzeyi ile , hastalık aktivitesi, CRP ve sedimentasyon düzeyleri arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (113). Şahin ve arkadaşları Behçet hastalarında umbilikal damar endotelinde artmış ICAM-1 ekspresyonu bulmuşlar ve monoklonal anti ICAM-1 reseptörleri kullanılarak nötrofil adezyonunun inhibe edilebildiğini savunmuşlardır (114). Tugal ve arkadaşları göz tutulumu olan Behçet hastalarında konjonktivadan biyopsi almışlar ve ICAM-1 ekspresyonunun başka nedenlerden üveiti olan hastaların konjonktiva biyopsilerinden elde edilen ICAM-1 değerlerinden yüksek olduğunu bulmuşlardır (115). Gül ve arkadaşları paterji reaksiyon bölgesinden biyopsi almışlar ve ICAM-1 ekspresyonunun arttığını gözlemlemişlerdir (116). Şentürk ve arkadaşları Behçet hastalığına bağlı eritema nodozum ile sebebi bilinmeyen eritema nodozum olguları arasında ICAM-1 ekspresyonu açısından fark olmadığını belirtmişlerdir (117). Zoubolis ve arkadaşları ise diğer çalışmaların aksine aktif Behçet hastaları sICAM-1 değerleri ile inaktif ve kontrol grubu değerleri arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (118). Behçet hastalığı etyolojisinde suçlanan herpes virus enfeksiyonunun ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığını savunan Kim ve arkadaşlarının bir çalışmaları vardır (119). Boiardi ve arkadaşları ICAM-1'i kodlayan R241 gen frekansının Behçet hastalarında kontrollerden daha fazla olduğunu göstermişler, benzer bir çalışmada Verity ve arkadaşları ise kontrol grubu ile fark tespit edememişlerdir (120, 121).

Bizim çalışmamızda flov sitometrik yöntemle periferik kanda lenfositlerdeki ICAM-1 pozitifliği tespit edilmiştir. Aktif hasta grubumuzdaki değerler inaktif ve kontrol grubu değerlerinden anlamlı şekilde yüksektir. Bu sonuç çalışma yöntemleri ve dokuları farklı olsa da literatürdeki diğer çalışmalarla paraleldir. İnaktif

grup ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Bu sonuç Aydınтуğ ve arkadaşlarının sICAM-1 ölçümleri ile benzerlik göstermektedir. Farklı olan nokta ise bizim çalışmamızda Behçet hastalarında ICAM-1 değerleri ile sedimantasyon ve CRP değerleri arasında paralellik gözlenmemesidir. Ayrıca beyaz küre değerleri, paterji ve HLA-B51 pozitifliği, hastalık süresi, hastaların yaşı ile de ilişki bulunamamıştır. Hastalık aktivitesini yansıtmak için kullanılan EBDCAF skorları ile ICAM-1 değerleri arasında pozitif ilişki gözlenmiştir.

Behçet hastalığında klinik aktiviteyi yansıtacak güvenilir bir laboratuvar testi olmadığı için, bizim çalışmamızda aktif Behçet olgularını belirlemede, klinik bulguların varlığı ve EBDCAF skorları esas alınmıştır. Bu kriterlere göre, aktif gruba dahil ettiğimiz Behçet hastalarının çoğunda, çalışmaya alındıklarında oral aft, genital ülser, göz tutulumu olanlarda yeni lezyon veya belirti, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, tromboflebit, artralji ve artrit gibi klinik bulguların çeşitli kombinasyonları vardı (tablo 2, 3). Bununla birlikte arteriel anevrizma, gastrointestinal tutulum, büyük damar tutulumu gösteren hastamız yoktu. Aktif gruptaki hastalarımızdan yalnızca ikisinde nörolojik tutulum vardı. Bu iki hastamızda fasial paralizi, konuşma bozukluğu ve MRI'da tipik vaskülitik tutulum ek olarak oral aft ve eritema nodozum, ayrıca birinde artrit ve tromboflebit, diğerinde genital ülserasyon aktif olarak bulunmaktaydı. Bu klinik görüntülerine rağmen hastalarımızın ICAM-1 değerleri beklenildiği kadar yüksek değildi (16.3 ve 21.0). Ancak hastalarımıza bu dönemde yoğun immünosüpresyon tedavisi uygulanmaktaydı. Bu nedenle sonuçların tedaviden etkilenmiş olabileceği düşünülebilir. En yüksek ICAM-1 değerlerine bakıldığında biri erkek biri kadın olan hastalarımızın ikisinde de aktif ve çok sayıda oral aft ve genital ülserasyon bulunmaktaydı. Ayrıca kadın hastamızda artralji ve artrit aktif olarak tespit edildi. Her iki hasta da hiçbir tedavi almıyordu.



Behçet hastalığında temel sorun klinik bulguların çok çeşitli olması ve bunu değerlendirecek belirli bir sistemin olmamasıdır. Biz hastalarımızı değerlendirirken oral aft ve genital ülserasyonu saptanan hastaları aktif olarak kabul ettik. Behçet tanısı almış bir hastada başka hiçbir bulgu olmaksızın üveit atağı olanlar varsa bizce aktiftir. Damar tutulumu, nörolojik tutulumun akut dönemleri de başka bulgu olmadan hastayı aktif kabul etmemiz için yeterlidir. Çalışmada aktif hastalar tanımlanırken tüm klinik bulguların saptanması isteniyorsa, değerlendirmede önemli sorunlar ortaya çıkacaktır.

EBDCAF sistemi o hastanın son bir aydaki durumunun değerlendiren ve daha çok aynı hastayı farklı zamanlarda gören hekime, hastayı izleme ve eski durumuyla karşılaştırma fırsatı veren bir aktivite indeksidir. Ancak bu indeks, değerlendirildiği anda hastalığın kantitatif olarak ne kadar aktif olduğunu belirtme amaçlı değildir. Bir hastanın hangi şartlarda (hangi skorda) aktif kabul edilmesi gerektiğini belirtmez ve değişik sistem tutulumları arasında bazılarına ağırlık vermez. Örnek olarak, son dört hafta boyunca sürekli oral aftları olan bir hastaya dört puan verilmektedir. Aynı hastada son dört haftadır ek olarak genital ülser veya artralji bulgularından birisi varsa dört puan daha almaktadır. Oysa , son dört haftadır derin ven trombozu veya tromboflebit atağı geçiren hastaya yalnızca bir puan verilmektedir. Hastanın aynı zamanda periferik veya pulmoner arter anevrizması da varsa, her biri için bir puan olarak ancak dört puana ulaşmaktadır. Sonuçta sürekli oral aftları olan bir Behçet hastası ile, olabilecek tüm damar komplikasyonları olmuş bir hastanın puanları aynı olacaktır. Yine herhangi bir nörolojik tutulum ve buna bağlı semptomu olan hastanın alacağı puanlar hastanın kendini kötü hissetmesi veya bitkinliğinin olmasından dolayı alacağı puanlardan daha azdır. Bunun gibi örnekler çoğaltılabilir (2, 17, 18, 80).

Bizim aktif Behçet hastası olarak çalışmaya aldığımız olguların çoğunda dermatolojik bulgular ön plandaydı. Diğer sistemlere ait bulguların çoğu literatürdeki

oranlardan daha az oranda görülmüş veya hiç görülmemiştir (7, 12-15, 20, 51). Ancak diğer kliniklerin çalışmalarında da kendi alanları ile ilgili bulguları yüksek oranda, dermatolojik bulguları düşük oranda bulmaları muhtemeldir.

Aktif hastalarımızın ICAM-1 değerlerinin inaktif hastalarımızdan ve kontrol grubundan yüksek olması bizce anlamlıdır ve hastadaki inflamasyonun şiddetini yansıtmaktadır. Bununla birlikte etkilenen sistem veya dokunun tutulum derecesini veya önemini yansıtamaz. ICAM-1 değerleri en yüksek olan hastalarda beklenildiği gibi EBDCAF skorları en yüksek değildir. EBDCAF skorlarının klinik aktiviteyi yansıtmada sorunları olsa da EBCDF skorları ile ICAM-1 değerleri arasındaki korelasyon bizce önemli görülmüştür. Bu nedenle lenfositlerdeki ICAM-1 düzeyinin klinik aktiviteyi gösterebileceği düşünülmektedir. İnaktif kabul ettiğimiz hasta grubu ICAM-1 değerlerinin kontrol grubu ile yakın değerler göstermesi, akut inflamasyonun olmamasına veya Behçet hastalığı için kullanılan sistemik ilaçlara bağlanabilir. Fakat bu ilaçlardan çoğunun ICAM-1 üzerine etkisini araştıran bir çalışma yoktur.

ICAM-1 düzeylerinin Behçet hastalığında artan sitokinler (IL-1, TNFalfa, IFN- gama, C5) tarafından artırıldığı bilinse de, hem bu sitokinlerin hem de ICAM-1'in artışı Behçet hastalığına spesifik değildir. Allerjik reaksiyonlarda da doku düzeyinde ICAM-1'in arttığı gösterilmiştir.

Hastalık aktivite kriterilerini değerlendirmek için tüm sistem tutulumlarının takip edildiği, klinik bulgu çeşitliliğinin doğru yansıtıldığı Behçet merkezlerinde yapılan geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalık patogenezindeki ICAM-1'in rolü tam açıklığa kavuştuğunda, bazı hastalıklarda yeni denenmekte olan anti ICAM-1 tedavisi gibi seçenekler Behçet hastalığında da ümit verici olabilir (93).

Bizim alışmamızda ICAM-1 artışına sebep olabilecek diğer nedenlerin olmadığı Behçet hastalarında hastalığın o anki durumunu belirlemede ICAM-1 düzeyinin değerli olduğu ve hastalık aktivitesini yansıtabileceği gösterilmiştir.



## SONUÇLAR

- Behçet hastalarında oral aft, genital ülserasyon, artralji ve papülopüstüler lezyonlar en sık görülen klinik bulgulardı.
- Oral aft, hastalığın aktif ve inaktif dönemlerinde tespit edilmiştir.
- Behçet hastalığında aktif dönemde genital ülserasyon, göz tutulumu, akut artrit, eritema nodozum, nörolojik tutulum semptomları ve bunların çeşitli kombinasyonları izlenmiştir .
- Aktif Behçet hastalarında lenfositlerde ICAM-1 değerleri, inaktif Behçet hastalarının ICAM-1 değerlerinden yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).
- Aktif Behçet hastalarında lenfositlerde ICAM-1 değerleri, kontrol grubunun ICAM-1 değerlerinden yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).
- İnaktif Behçet hasta grubu ICAM-1 değerleri ile kontrol grubu ICAM-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

- Behçet hastalarında paterji pozitif olanlar ile negatif olanların ICAM-1 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).
- Behçet hastalarında HLA-B51 pozitif olanlar ile negatif olanların ICAM-1 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).
- Behçet hastalarının lenfositlerde ICAM-1 değerleri ile sedimantasyon, CRP, beyaz küre değerleri arasında korelasyon gözlenmedi ( $p>0.05$ ).
- Behçet hastalarının lenfositlerde ICAM-1 değerleri, hastaların yaşı ve hastalık süreleri ile ilişkili değildi ( $p>0.05$ ).
- Behçet hastalarının EBDCAF aktivite indeksine göre aldığı puanlar ile lenfositlerde ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon görüldü. Korelasyon istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0.05$ ).
- Hastalık aktivite kriterlerini değerlendirmek için Behçet merkezlerinde yapılan geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Behçet hastalığında anti ICAM-1 tedavisi ümit verici olabilir.
- Behçet hastalarında hastalığın o anki durumunu belirlemede ICAM-1 düzeyinin değerli olduğu ve hastalık aktivitesini yansıtabildiği saptanmıştır.



## ÖZET

Behçet Hastalığı kliniği uzun zamandır çok iyi bilinmesine rağmen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış sistemik bir hastalıktır. Behçet hastalığı ile ilgili en önemli sorunlardan biri de hastalık aktivitesini yansıtacak güvenilir bir laboratuvar göstergesi bulunmamasıdır. Birçok inflamatuvar hastalıkta kullanılan hemoglobin, beyaz küre sayısı, CRP ve sedimantasyon değerleri Behçet hastalığında aktiviteyi yansıtmakta yetersizdir. Bu nedenle aktivite, klinik bulgulara dayanan çeşitli hesaplamalarla değerlendirilmektedir.

Behçet hastalığında genetik faktörler, mikrobiyal etkenler, stres proteinleri, hücrel ve humoral immünite, otoantikorlar, nötrofiller ve damar endoteli etyopatogenezi de rol oynamaktadır. Sonuç olarak bilinmeyen bir mekanizma ile immün sistemde çeşitli değişiklikler olmakta ve damar endoteli ile etkileşim sonrası vaskülit tablosu ortaya çıkmaktadır. Etiyopatogenezi tam açıklanamayan Behçet hastalığının kliniğinde de çok çeşitli semptomlar ve her hastaya özgü değişik kombinasyonlar karşımıza çıkmaktadır. Oral aft, genital ülserasyon, deri lezyonları, göz tutulumu ve eklem tutulumuna sık rastlanırken, nörolojik tutulum, GİS tutulumu, kalp-büyük damar tutulumu ve akciğer tutulumu daha nadirdir.

Behçet hastalığında Th1 sitokinler ön plandadır. Buna bağlı olarak IL-2, TNF-alfa gibi mediatörlerin düzeyleri artmaktadır. Bu sitokinler ICAM-1'in ekspresyonunu artırmaktadırlar. ICAM-1 LFA-1 etkileşimi antijen spesifik cevapta ve nötrofillerin endotele adezyonunda rol oynarlar. Dolayısıyla özellikle aktif Behçet hastalarında lenfositlerde ICAM-1 ekspresyon düzeyinde artış olabilir.

Bizim çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet Polikliniği'nde takip edilen 25 aktif, 25 inaktif kabul ettiğimiz ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri ile tanı konulan Behçet hastalarında lenfositlerde ICAM-1 ekspresyon düzeyi araştırılmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Aktif hasta grubumuzun değerleri inaktif hasta grubu ve kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. İnaktif hasta grubu ve kontrol grubu arasında ise fark görülmemiştir. ICAM-1 değerleri ile sedimantasyon, CRP, beyaz küre sayısı, paterji reaksiyonu pozitifliği, HLA-B51 pozitifliği, hastalık süresi ve hasta yaşı arasında ilişki bulunamamıştır. Hastalık aktivitesini hesaplamak için kullanılan EBDCAF değerleri ile hasta ICAM-1 değerleri arasında paralellik gözlenmiştir.

ICAM-1 artışı Behçet hastalığına spesifik değildir. Romatoid artrit, multipl skleroz gibi hastalıklarda sICAM-1'in hastalık aktivitesini yansıtabileceği belirtilmiştir. Behçet hastalığı aktivitesi hesaplanmasında objektif bir değerlendirme sistemi yoktur. Ayrıca klinik bulguların çeşitliliği, araştırma yapan kliniğe ve coğrafi özelliklere göre de farklı sonuçlar alınmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hastaların kliniğinde dermatolojik bulgular ön plandadır. Diğer kliniklerin değerlendirmelerinde de benzer problemler olabilir.

Bu nedenle hastalık aktivite kriterlerini değerlendirmek için tüm sistem tutulumlarının takip edildiği, klinik bulgu çeşitliliğinin doğru yansıtıldığı Behçet merkezlerinde yapılan geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda ICAM-1 artışına sebep olabilecek diğer nedenlerin olmadığı Behçet hastalarında hastalığın o anki durumunu belirlemede ICAM-1 düzeyinin değerli olduğu ve hastalık aktivitesini yansıtabileceği gösterilmiştir.





## SUMMARY

Behçet's Disease is a multisystem disorder in which the clinic symptoms have been well known for a long time, but the aetiopathogenesis is still confluent. One of the most important problems about the Behçet's disease is that there is no reliable laboratory markers which will contribute the disease activity.

Leucocyte counts, and the rates of hemoglobin, CRP, erithrocyte, sedimentation rate can be used to show the activity of many inflammatory disease, but they are not usable for Behçet's disease activity. That's why the activity is appraised by the clinical findings. Many factors such as genetic, microbial effects, stress proteins, cellular and humoral immunity, otoantibodies, neutrophils and vascular endothelial cells

may act in aetiopathogenesis of Behçet's disease. Behçet's disease content many different symptoms and specific different combination for every patients. Oral aphthae, genital ulcers, skin lesions, ocular involvements and arthritis are usual symptoms, but neurological, gastrointestinal tract, heart, aorta, vessels and pulmonary involvements occur rarely.

Th1 cytokines play the main role in aetiopathogenesis of Behçet's disease. In this fact the mediators like IL-2 and TNF- $\alpha$  can increase. These cytokines also increase ICAM-1 expression. Interaction with ICAM-1 and LFA-1 play role in antigen specific reaction and the adhesion of neutrophils to endothelial cells. So that ICAM-1 levels may be increased in especially active Behçet's patients.

In our study we investigated the ICAM-1 expression levels on lymphocytes of Behçet's patients who are diagnosed by International Behçet's Disease Study Group Criteria and Followed by Erciyes University Department of Dermatology Behçet's Center. 25 of them active while 25 of them inactive. The results were compared with control group. The active patients levels of ICAM-1 expression were statistically higher than inactive patients and control group. There was no difference between inactive patients levels of ICAM-1 expression and control group. There was no relation between the ICAM-1 levels and sedimentation rates, CRP, leucocyte counts, pathergy reactions, existence of HLA-B51, disease periods and the ages of patients. There was positive correlation between EBDCAF scores, which are used for disease activity, and the patient's ICAM-1 levels.

The increased of ICAM-1 is not specific for Behçet's disease. The level of sICAM-1 also shows activity of rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. There is no objective systems to appraise the Behçet's disease activity. Also the clinical findings

results change according to verity of geography and clinic center. Dermatological findings are significant in patients of this study.

For accesing current activity criteria of Behçet's disease, there should be large studies. All symptoms of systems should be included in those studies.

In this study, the increasing of ICAM-1 expression may correlate with activity of Behçet's disease in patient who have no another reason for ICAM-1 increasing.



## KAYNAKLAR

1. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999; 38 (8): 728-33
2. Rigby AS, Chamberlain MA, Bhakta B. Behçet disease. Classification and assesment of rheumatic diseases. *Bailliere Clin Rheum* 1995; 9 (2): 375-95
3. Lee LA. Behçet disease. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20 (1): 53-7
4. Keser G, Öksel F, Aksu K, Kabasakal Y, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Sin A. Serum Neopterin Levels in Behçet's Syndrome. *Clin Rheumatol* 2000; 1 (1):1-2
5. Gürler A, Boyvat A, Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. Ege Dermatoinmunoloji Simpozyum Kitabı. İzmir 1997. ss 29-38
6. Mochizuki M. Immunotherapy for Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14 (1):49-66
- 7- Emmi L, Brugnolo F, Marchione T. Pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Ann Ital Med Int* 1997; 12 (1): 20-25
- 8- Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38(6): 350-8
- 9- Esin S, Gül A, Hodara V, Jeddi-Tehrani M, Dilsen N, Konice M, Andersson R, Wigzell H. Peripheral blood Tcell expansions in patients with Behçet's disease. *Rheumatology* 2001; 40 (8): 933
- 10- Iijima S, Otsuka F. Peripheral blood neutrophil rheology measured by micropore filtration reflects Behçet's disease activity well. *J Dermatol Sci* 1997; 15 (1): 44-508
- 11- Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E. Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (4): 495-8
- 12- Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (1): 1-18
- 13- Kastner DL . Intermittant and Periodic Arthritic Syndromes in Arthritis and Allied Conditions. William J Kopman. Williams & Wilkins 13<sup>th</sup> edition. 1997 Pennsylvania pp 1291-1297
- 14- Valente RM, Hall S, O'Duffy JD, Conn DL. Vasculitic Syndromes in Textbook of Rheumatology. Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. WB Saunders Company fifth edition. Pennsylvania 1997. pp 1114-1116
- 15- Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. Dermatoloji Kitabı. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. II. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1994. ss 393-399
- 16- Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Rev Rhum (English Edition)* 1996; 63 (7-8): 512-9
- 17- Intenational Study Group For Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335 (1):1078-1080
- 18- O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Validation of the International Study Group criteria for Behçet's disease. *Brit J Dermatol* 1994; 33 (2): 115-7
- 19- Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multysystem involment in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol*, 1998; 25 (8): 1566-9
- 20- Kaklamani VG, Vaiopulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27 (4): 197-217
- 21- Aytekin S, Harman M, Pınar ÖZ, Akdeniz S, Aktaş M, Derici M. Behçet hastalarında klinik belirtilerin sıklığı. 13. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu poster kitabı. Ankara 1997 ss 259-263

- 22- Sakane T. New perspective on Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14 (1): 89-96
- 23- Whallett AJ, Thuraiarajan G, Hamburger J, Palmer RG. Behçet's disease : a multidisciplinary approach to clinical care. *QJM* 2000; 93 (6): 385
- 24- Atmaca LS, İdil A, Batioğlu F. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scan* 1996; 74 (4): 403-6
- 25- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı M, Ülkü BY, Müftüoğlu AÜ. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43: 783-789
- 26- Eldem B, Onur C, Özen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophth Strab* 1998; 35 (3): 159-61
- 27- Kari JA, Shah V, Dillion MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40 (8): 993-8
- 28- Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L. Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40(5): 509-12
- 29- Lewis MA, Priestley BL. Transient neonatal Behçet's disease. *Arch Dis Child* 1986; 61 (8): 805-6
- 30- Nishiura K, Koteke S, Ichiishi A, Matsuda H. Familial occurrence of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40 (2): 255-9
- 31- Vaiopoulos G, Sfrikakis PP, Hatzinikalou P, Stamatelos G, Kaklamanis P. Adamantiadis- Behçet's disease in sisters. *Clin Rheum* 1996; 15 (4): 382-4
- 32- Main DM, Chamberlain AM. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Brit J Rheum* 1992; 31 (11): 767-70
- 33- Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 15 (6):483-7
- 34- Sakane T, Miura K. Research for basic and clinical aspects of Behçet's disease. *Jpn J Clin Med* 1996; 54 (3): 870-84
- 35- Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behçet's disease. *Rev Rhum* 1996; 63 (7-8): 520-7
- 36- Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Immunol* 1997;14 (1): 21-32
- 37- Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *Journal of Oral Pathol Med* 1996; 25 (5): 212-8
- 38- Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Shon S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288 (4): 179-83
- 39- Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behçet's disease and streptococcal antigens. *Nippon-Rinsho Ophthalmologicae Japonicae* 1996; 100 (3): 173-80
- 40- Yamashita N, Kaneko H, Kaneko S, Takeno M, Oneda K, Koizumi H, Kogure M, Inaba G, Sakane T. Role of gamma delta T lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107:2, 241-7
- 41- Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1997; 24 (1): 128-32
- 42- Treudler R, Zoubolis CC, Buttner P, Detmar M, Orfanos CE. Enhanced interaction of patients' lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades-Behçet disease. *Arch Dermatol* 1996; 132 (11):1323-9
- 43- Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1996; 35 (5): 424-9
- 44- Sayınalp N, Özcebe OI, Özdemir O, Haznedaroğlu IC, Dündar S, Kirazlı S. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996; 23 (2): 321-2

- 45- Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, Hashimoto T. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82 (1): 12-7
- 46- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chan Ben Hamida M, Hamza M. Phenotype and functional profile of T cells expression gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2301-6
- 47- Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1993; 32 (10): 908-10
- 48- Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behçet's disease. *J Roy Soc Med* 1996; 89 (1): 47-8
- 49- Köse K, Yazıcı C, Aşçıoğlu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2001; 34:125-129
- 50- Doğan P, Tanrikulu G, Soyuer Ü, Köse K. Oxydative enzymes of polymorphonuclear leucocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin and copper levels in Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med* 1995; 176:239-48
- 51- Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. A.Ü.T.F. Behçet merkezinde izlemekte olduğumuz 2147 Behçet hastasının klinik gözlemleri. 13. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu serbest bildiriler kitabı. Ankara 1997 ss 41-45
- 52- Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36 (5)Pt1: 689-96
- 53- Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37(11): 839-42
- 54- Filali AN, Tazi MZ, Mohattane A, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A, Berbich A. Behçet's disease. 162 cases. *Ann Med Interne* 1999; 150 (3): 178-88
- 55- Arslan M, Aşçıoğlu M, Süer C, Özesmi Ç, Borlu M, Aşçıoğlu Ö, Coşkun A, Gönül AS, Köseoğlu E. Auditory evoked potentials in Behçet's patients. *Eur Neuropsychopharm* 2001; 11 (3): 236-2
- 56- Banna M, El-Rahami K. Neurologic Involment in Behçet Disease *AJNR* 1991; 157: 867-872
- 57- İldan F, Göçer AI, Bağdatoğlu H, Tuna M, Karadayı A. Intracranial arterial aneurysm complicating Behçet's disease. *Neurosurg Rev* 1996; 19 (1):53-6
- 58- Alpsoy E, Özkaynak C, Özkaynak S, Arslan G, Yılmaz E. Behçet Hastalığında Nörolojik tutulum. 13. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu poster kitabı. Ankara 1997 ss. 136-140
- 59- Hadfield MG, Aydın F, Lipmann HR, Kubal WS, Sanders KM. Neuro-Behçet's disease. *Clin Neuropathol* 1996; 15 (5):249-55
- 60- Çoban O, Bahar S, Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Baykan KB, Tolun R, Yurdakul S, Yazıcı H. A controlled study of reliability and validity of MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1996; 38 (4):321-6
- 61- Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's Disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13 (1):18-22
- 62- Chamberlain MA, Robertson RJ. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Brit J Dermatol* 1993; 32 (8): 693-8
- 63- Zhang L, Zhao G, Dai X, Duan J, Dou Y. Manifestation of Behçet's disease in digestive tract. *Chin Med J* 1997; 110 (3): 195-7
- 64- Chong SK, Wright VM, Nishigame T, Raafat F, Isaacs D, Morson BC, Walker Smith JA. Infantile Colitis: a manifestation of intestinal Behçet's syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 7 (4): 622-7



- 65- Giardona N, Senesi M, Mondillo S, Polumbo F, Battisti E. Heart involvement in Behçet's disease: a personal case load. *Giornale Italiano di cardiologica* 1996; 26 (5): 519-25
- 66- Soulami S, Nour-Eddine M, Azzouzi L, Bennis A, Charibi N. Endomyocardial fibrosis of the right heart in Behçet's disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89 (7): 917-21
- 67- Güllü IH, Benekli M, Müderrisoğlu M, Oto A, Kansu E. Silent myocardial ischemia in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996; 23 (2): 323-7
- 68- Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thromb Haemost.* 1991; 66 (3):292-4
- 69- Sağdıç K, Özer ZG, Saba D, Ture M, Cengiz M. Venous lesions in Behçet's disease. *Eur Vas Surg* 1996; 11 (4): 437-40
- 70- Özgöztaşı O, Başoğlu A, Paç M, Koçak H. Behçet hastalıklı bir vakada femoral arter anevrizması. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni* 1989; 1 (4):1017-1021
- 71- Özkaynak C, Yılmaz E, Alpsoy E, Arslan G, Lüleci E. Behçet hastalığında akciğer tutulum sıklığı. 13. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu posterler kitabı. Ankara 1997 ss 132-135
- 72- Abadoğlu O, Osma E, Uçan ES, Çavdar C, Akkoç N, Küpeliolu A, Akbaylar H. Behçet's disease with pulmonary involvement, superior vena cava syndrome, chyloptysis and chylous ascites. *Resp Med* 1996; 90 (7): 429-31
- 73- Akpolat T. Management of the patient with Behçet's disease. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13 (12): 3002-4
- 74- Yver L, Blanchier D, Aouragh F, Turpin Y, Chaubert N. Renal involvement in Behçet's disease. Case report and review of the literature. *Nephron* 1996; 73 (4): 689-91
- 75- Stark AC, Bhakta B, Chamberlain MA, Dear P, Taylor PV. Life-threatening transient neonatal Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1997; 36 (6): 700-2
- 76- Chessa RG, De Martino M, Martini R, Rossi ME, Pietrapirzia M, Vierucci A. A case of Behçet's disease in a child: clinic, genetic and immunologic characteristics. *Pediatr Med Chir* 1983; 5 (4): 211-8
- 77- Sarıca R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovul C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1874 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1996; 35 (2): 109-11
- 78- Mat CM, Tüzün Y. Paterji fenomeni. *Dermatolojide Gelişmeler-2 simpozyum kitabı.* 1993 İstanbul. ss 97-8
- 79- Lee WS, Kim SJ, Ahn SK. Behçet's disease as a part of the symptom complex of SLE? *J Dermatol Sci* 1996; 23 (3):196-9
- 80- Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, Tenant MJ, Yurdakul S, Akoglu T, Yazici H. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999; 38 (8): 734-6.
- 81- Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M. Therapy of Behçet's disease. *Ger J Ophthalmology* 1996; 5 (2): 92-7
- 82- Eken A, Pınar Can S, Soyuer Ü. Klinik ve Laboratuar Takip Gerektiren Sistemik İlaçlar. *Erciyes Üniversitesi Yayınları.* No:56. Kayseri 1993 ss. 25-36, 201-207
- 83- Postema PT, den Haan P, van Hagen PM, van Blankenstein M. Treatment of colitis in Behçet's disease with thalidomide. *European J Gastroen Hepat* 1996; 8 (9): 929-31
- 84- Kotter I, Durk H, Eckstein A, Zierhut M, Fierlbeck G, Saal JG. Erosive arthritis and posterior uveitis in Behçet's disease: treatment with interferon alpha and interferon gamma. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (3): 313-5.
- 85- Azizlerli G, Sarıca R, Köse A, Ovul C, Kavala M, Kayabali M, Erkan F, Kural Z. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 1996; 192 (3): 239-41
- 86- Reed JB, Morse LS, Schwab IR. High-dose intravenous pulse methylprednisolone hemisuccinate in acute Behçet retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(3): 409-11



- 87- Avcı O, Gürler N, Güne AT, Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 796-7
- 88- Çalguner M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Çelik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (12): 2062-5
- 89- Krutmann J, Elmets CA. Adhesion molecules as molecular targets in ultraviolet B radiation (290-315nm)-induced immunomodulation: UVB radiation effects on the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human cells in Photoimmunology. Trefzer U, Krutmann J, Kripke ML. Blackwell science. Oxford 1995: pp 77-85
- 90- Parish WE. Inflammation in Textbook of Dermatology. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM editors. 6<sup>th</sup> ed., Oxford: Blackwell Science 1998 pp. 249-257.
- 91- Vestweber D, Blanks JE. Mechanism that regulate the function of the selectins and their ligands. *Phys Rev* 1990; 79 (1): 181-32
- 92- Gregor Zünd, Nelson DP, Neufeld EJ, Dzus AL, Bischoff J, Mayer JE, Colgan SP. Hypoxia enhances stimulus-dependent induction of E-selectin on aortic endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93 (1): 7075-7080
- 93- Heikki R, Harlan JM. Mechanism and consequences of phagocyte adhesion to endothelium. *Ann Med* 1999;156-165
- 94- Kubo M, Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kikuchi K, Soma Y, Tamaki K. Increased serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Brit J Dermatol* 2000; 143: 392-398
- 95- Woska JR, Morelock MM, Jeanfavre DD, Caviness GO, Bormann BJ, Rothlein R. Molecular comparison of soluble intercellular adhesion molecule (sICAM)-1 and sICAM-3 binding to lymphocyte function associated antigen-1. *J Biol Chem* 1998; 273(8): 4725-33
- 96- Hobden JA, McClellan SM, Barrett RP, Park KS, Hazlett LD. Pseudomonas aeruginosa keratitis in knockout mice deficient in intercellular adhesion molecule-1. *Infect Immun* 1999; 67 (2): 972-975
- 97- Last Barney K, Marlin SD, McNally EJ, Chaill C, Jeanfavre D, Faanes RB, Merluzzi VJ. Detection of major group rhinoviruses by soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1). *J Virol Methods* 1991; 35 (3): 255-64
- 98- Kamper EF, Kopeinika LT, Trontzas P, Potamianou A, Tsiuro JC. The effect of disease activity and cCAM-1 expression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27 (11): 2545-2550
- 99- Tanaka Y, Nomi M, Fujii K, Hubscher S, Maruo A, Matsumo K, Saito K, Eto S, Minami Y. Intercellular adhesion molecule 1 underlies the further heterogeneity of synovial cells in patients with rheumatoid arthritis: involvement of cell cycle machinery. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (11): 2513-2522
- 100- Macchioni P, Boiardi L, Casali B, Nicoli D, Farnetti E. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gene polymorphism in Italian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (5): 553-558
- 101- Kim DS, Paik SH, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD. Value of ICAM-1 expression and soluble ICAM-1 level as a marker of activity in sarcoidosis. *Chest* 1999; 115 (4): 1059-65
- 102- Goggins MG, Goh J, O'Connell MA, Weir DG, Kelleher D, Mahmud N. Soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Ir J Med Sci* 2001; 170 (2): 107-111
- 103- Trojana M, Avolio C, Ruggieri M, Defazio G, Guiliani F. Serum soluble intercellular adhesion molecule-1 in MS: relation to clinical and Gd-MRI activity and to rIFN beta-1b treatment. *Mult Scler* 1998; 4(3): 183-7

- 104- Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts G, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis in asthma. *Science* 1990; 247:456-459
- 105- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Villagio B, Bagnasco M. Allergic subject express Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91 (3): 783-792
- 106- Smith CH, Barker JNW, Lee TH. Adhesion molecules in allergic inflammation. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 575-578
- 107- Vignola AM, Crampette L, Mondain M, Sauvere G, Czarlewski W. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995; 50: 200-203
- 108- Boone M, Lespegnard L, Renard N, Song M, Rilhoux JP. Adhesion molecules profiles in atopic dermatitis vs. allergic contact dermatitis: pharmacological modulation by cetirizine. *Eur J Dermatol* 2000; 14: 263-266
- 109- Blann AD, Herrick A, Jayson MI. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Brit J Dermatol* 1995; 34 (9): 814-9
- 110- Tanaka Y. Integrin activation by chemokines: relevance to inflammatory adhesion cascade during T cell migration. *Histol Histopathol* 2000; 15 (4): 1169-76
- 111- Verity DH, Wallace GR, Seed PT, Kanawati CA, Ayesb I. Soluble adhesion molecules in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6 (2): 81-92
- 112- Uchio E, Matsumoto T, Tanaka SI, Ohno S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and interleukin-2 receptor in patients with Behçet's disease and Voght-Koyanagi-Harada's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (2): 179-184
- 113- Aydıntuğ AO, Tokgöz G, Ozoran K, Düzgün N, Gürler A. Elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 1995; 15 (2): 75-78
- 114- Sahin S, Akoğlu T, Direskeneli H, Şen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factor adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996; 55 (2): 128-133
- 115- Tugal-Tutkun I, Urgancıoğlu M, Foster CS. Immunopathologic study of the conjunctiva in patients with Behçet disease. *Ophthalmology* 1995; 102 (11): 1660-8
- 116- Gül A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of the skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Brit J Dermatol* 1995; 132 (6): 901-7
- 117- Şentürk T, Aydıntuğ O, Kuzu I, Düzgün N, Tokgöz G, Gürler A, Tulunat O. Adhesion molecule expression in erythema nodosum lesions in Behçet's disease. A histopathological and immunohistochemical study. *Rheumatol Int* 1998; 18 (2): 51-7
- 118- Zoubolis CC, Katsantotis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S, Kaklamani P, Orfanos CE. Adamantiades-Behçet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 279-284
- 119- Kim YC, Bang D, Lee S, Lee KH. The effect of herpesvirus infection on the expression cell adhesion molecules on cultured human dermal microvascular endothelial cells. *J Dermatol Sci* 2000; 24 (1): 38-47
- 120- Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphism in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2001; 28 (6): 1283-1287
- 121- Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Marr JE. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphism in Behçet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000; 27 (2): 73-76

## Ek Tablo -1

### AVRUPA BEHÇET HASTALIĞI DEĞERLENDİRME FORMU

Değerlendirmenin yapıldığı tarih:

İsim :

Doğum tarihi/yeri:

Cinsiyet:

Adres: Şehir:

Tel:

Formu Dolduran Doktor:

Hastanın son dört haftadaki durumunu yorumlaması



Hastanın bugünkü durumunu yorumlaması



Son 4 hafta süresince aşağıdaki klinik bulgular olmuş mu?

Hiç olmamışsa "0" puan; bir hafta olmuşsa "1" puan; iki hafta olmuşsa "2" puan; üç hafta olmuşsa "3" puan; devamlı olmuşsa "4" puan verilir.

Bitkinlik	0	1	2	3	4
Baş ağrısı	0	1	2	3	4
Oral aft	0	1	2	3	4
Genital ülser	0	1	2	3	4
Eritema nodozum veya tromboflebit	0	1	2	3	4
Püstül	0	1	2	3	4
Artralji	0	1	2	3	4
Artrit	0	1	2	3	4
Bulanti-kusma/karın ağrısı	0	1	2	3	4
Diyare ve hematokezya	0	1	2	3	4

Son dört haftada aşağıda yazılı göz bulguları olmuş mu? Olanları işaretleyiniz. Bu bulgular varsa veya olmasa da, göz tutulumu şüphesi varsa göz konsültasyonu isteyiniz.

Behçet okülopati indeksini doldurunuz.

Gözde kızarıklık

Bulantık görme

Göz ağrısı

Behçet okülopati indeksi

0 1 2 3 4

Son dört hafta süresince aşağıda yazılı nörolojik bulgular olmuş mu? Olanları işaretleyiniz. Bu bulgulardan biri olmuşsa , aşağıdaki beş soruya cevap aranır. Her evet cevabı için "1" puan verilir.








Konvülzyon       Düşüp bayılma       Dermansızlık   
Parestezi       Hafıza kaybı       İşitme güçlüğü

Meninks irritasyonu veya tutuluşu ile uyumlu bulgu var mı?      0      1  
İzole kafa çifti tutuluşu ile uyumlu bulgu var mı?      0      1  
Beyin sapı veya serebellar tutuluşa uyumlu bulgu var mı?      0      1  
Beyin hemisferi(korteks) tutuluşuyla uyumlu bulgu var mı?      0      1  
Spinal kord tutuluşuyla uyumlu bulgu var mı?      0      1

Son dört hafta süresince aşağıda yazılı büyük damar tutuluşuyla ilgili bulgular olmuş mu? Olanları işaretleyiniz. Bu bulgulardan biri olmuşsa , aşağıdaki dört soruya cevap aranır. Her evet cevabı için "1" puan verilir.

Göğüs ağrısı       nefes darlığı       hemoptizi       Deride renk değişikliği   
Yüzde, kollarda, bacaklarda ağrı       Yüzde, kollarda, bacaklarda şişlik

Periferik derin ven trombozuyla ilgili yeni bulgu var mı?      0      1  
Santral derin ven trombozuyla ilgili yeni bulgu var mı?      0      1  
Periferik arter trombozu veya anevrizmayla ilgili yeni bulgu var mı?      0      1  
Pulmoner arter trombozu veya anevrizmayla ilgili yeni bulgu var mı?      0      1

0  
Doktorun son dört haftalık durumu değerlendirmesi       

Tedavi değiştirme gereği var mı?

Evet/Hayır

Alınan Tedavi

-----  
-----  
-----

Tedavide Değişiklik

-----  
-----  
-----

**BEHÇET HASTA FORMU**

Hasta adı: Yaş: Cinsiyet: Dosya no:  
Geldiği yer: Tel: Geliş tarihi: no:  
Meslek:  
Sistemik Hastalık:  
Aile Hikayesi:  
Alınan tedavi:

Başlangıç zamanı

Tekrarlama sıklığı

Ağızda Aft:

Genital Ülserasyon:

Eritema Nodosum:

Papülopüstüler Döküntü:

Göz şikayeti:

Tromboflebit:

Artrit ,Artralji:

Vasküler hastalık:

Diğer:

Dermatolojik Muayene:

Paterji( )

Diğer Sistemlerle İlgili Bulgular:

Laboratuvar

Biyokimya:

Hb: BK: PY: Sedim: ASO: CRP: RF:

Tarih

Verilen Tedavi: