

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BEHÇET HASTALARINDA sTREM- 1, VEGF-B VE
VEGF GEN EKSPRESYONU DÜZEYLERİNİN, HASTALIK
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Kadir HARMANCI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Timur PIRILDAR

Manisa 2011

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları ihtisası yaptığım dört yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım, Prof.Dr. Seyhun Kürşat, Prof.Dr. Hakan Yüceyar, Prof.Dr. Ülkü Ergene, Doç.Dr. Timur Pırıldar, Doç.Dr. Bilgin Özmen, Doç.Dr. Zeliha Hekimsoy, Doç.Dr. Ender Ellidokuz, Doç.Dr. Cengiz Kırmaz ve Yard.Doç.Dr. Mine Miskiođlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Doç. Dr. Timur Pırıldar'a asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında vermiş olduğu destek için teşekkür ederim. Doç.Dr. Cevval Ulman ve Dr. Ferhunde Pulular'a yardımları için teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, hasta bakıcı ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Kadir HARMANCI

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	4
II. GENEL BİLGİLER	
2.1. Behçet Hastalığı Tarihçesi	6
2.2. Behçet Hastalığının Epidemiyolojisi	6
2.3. Behçet Hastalığının Etyopatogenezi	8
2.4. Behçet Hastalığının Klinik özellikleri	18
2.5. Behçet Hastalığının Tanısı	28
2.6. Behçet Hastalığının Ayırıcı Tanısı	29
2.7. Behçet Hastalığının Prognozu	29
2.8. Behçet Hastalığının Aktivite Belirteçleri	30
2.9. Behçet Hastalığının Tedavisi	33
2.10. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	38
2.11. Triggering Receptör Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1)	46
III. GEREÇ VE YÖNTEM	48
IV. BULGULAR	51
V. TARTIŞMA	59
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
VII. ÖZET	67
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	69
IX. EKLER	71
X. KAYNAKLAR	72

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral ülserler, genital ülserler ve hipopiyonlu üveit ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak ilk kez bir Türk dermatolog olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde, hastalığın bu bulgularına ek olarak bazı dermatolojik, vasküler, nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomların eşlik edebildiği remisyon ve alevlenmelerle seyreden multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1). BH, hem arteriyel hem de venöz sistemde çok değişik çapta ve yerleşimde damar tutulumları gösteren ve özellikle venöz tromboz eğilimi ile seyreden ancak tipik histopatolojik özelliği tanımlanamayan bir sistemik vaskülit olarak kabul edilmektedir (2). BH genellikle ikinci ve üçüncü dekattaki genç erişkinleri etkilemektedir. Önder ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Türk popülasyonunda BH'nin ortalama başlangıç yaşını 23,3 olarak tespit etmişlerdir. BH'nin erkeklerde daha sık olduğunu bildiren yayınlar mevcut olsa da yapılan son çalışmalarda hastalığın kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. BH prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir (3). BH'nin etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Ancak günümüzde genetik olarak bu hastalığa duyarlı bir bireyde, uygun çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistemin tetiklendiği ve bu süreçte endotel harabiyetinin olduğu ve BH'nin klinik bulgularının ortaya çıktığı kabul edilmektedir (4).

BH'de tanı koymak için spesifik bir test ya da laboratuvar yöntemi yoktur. Kliniğe göre tanı konur. Bu amaçla Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerinden yararlanılmaktadır. Behçet hastalığı aktivitesini tanımlamak güçtür. Şimdiye kadar klinik bulgularla ilişkili spesifik hastalık aktivite belirteci olmadığından

dolayı, klinik hikaye temelinde hastalık aktivite indeksleri geliştirilmeye başlanmıştır. Şu an için klinik aktiviteyle ilişkili laboratuvar belirteç olmadığından dolayı klinik özelliklerin hikayesine dayanan standardize form olan Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (EBDCAF) formu Behçet hastalığında aktivite değerlendirilmesi için kullanışlı gibi görülmektedir (5).

VEGF, vasküler endotelial hücreler için bilinen en spesifik mitojenik faktördür. Anjiyogenez ve vaskülogenezi modüle eden güçlü bir sitokindir. VEGF, makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotelyum gibi birçok farklı hücre tarafından üretilir ve oluşumu, proinflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenir (6). Bunların tamamı Behçet hastalığı'nın etyopatogenezinde karşımıza çıkmaktadır. Hipoksi, hem invivo hem invitro ortamda VEGF geninin ekspresyonunun ana düzenleyicisidir. Hipoksinin yanı sıra birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü VEGF gen ekspresyonunu düzenleyerek VEGF salınımına yol açar (7).

Behçet hastalığının etyopatogenezinde infeksiyöz ajanlar, monosit, makrofaj ve nötrofiller rol oynamaktadır. TREM-1'de monosit, makrofaj ve nötrofil yüzeyinde eksprese olan immunglobulin süperfamilyasından yeni bir reseptördür. TREM-1'in çözünen formu (sTREM-1) hücrelerden salınır. sTREM-1'in vücut sıvılarında kullanışlı bir tanı markerı olduğu rapor edilmiştir (8).

Biz bu çalışmamızda VEGF-B, VEGF gen ekspresyonu ve sTREM-1 düzeylerinin Behçet hastalığı aktivasyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI TARİHÇESİ

Behçet Hastalığı (BH), ilk kez Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında, süreğen gidişli, yineleyici ağız ve genital aftöz ülserlerin ve ataklarla giden üveitlerin oluşturduğu üçlü belirti kompleksi olarak tanımlanmıştır (9). Prof. Dr. Hulusi Behçet, bu hastalık tablosunun bir virüs enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmiş olabileceğini ve fokal enfeksiyonların bulguların gelişimine katkıda bulunabileceğini de bildirmiştir. Cenevre’de 1947 yılında yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresi’nde üçlü semptom kompleksi “Morbus Behçet” Behçet hastalığı olarak tıp literatürüne geçmiştir. Dr. Hulusi Behçet’in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (10).

Günümüzde bu sendromun, çok sayıda klinik belirtilerinin bulunduğu, derinin yanı sıra venler, arterler, gastrointestinal sistem, pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem, romatolojik, renal ve merkezi sinir sistemi bulgularının da görülebildiği kronik, immünolojik, inflamatuvar, vaskülitik bir multisistemik hastalık olduğu anlaşılmıştır (11).

2.2. BEHÇET HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

BH’nin, dünya üzerindeki coğrafi dağılımı belirgin farklılıklar gösterir. Özellikle tarihi İpek Yolu üzerinde prevalansı en yüksektir (Türkiye, İran, Kore, Japonya vb.). Bu bölgeler içinde hastalığın prevalansı en sık Türkiye’dedir ve

yaklaşık 80-370/100000'dir. Ancak hastalık sadece bu bölgelere sınırlı değildir ve hemen her ırkta görülebilmektedir (12,13).

Epidemiyolojik faktörler, hastalığın sıklığını etkilediği gibi klinik seyir ve organ tutulumunu da etkiler. Örneğin, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu Japonya'da sık görülmekte ve ciddi sorunlara yol açmakta iken Türkiye'deki olgularda nadir görülmektedir (14,15).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ile ilgili çalışmalar ortalama 28 yaş civarında genç erişkinlerde görüldüğünü göstermektedir. Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23,3 iken Almanya'da 26, Japonya'da ise 35,7 olarak bildirilmektedir (16). Önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken, son dönemde kadınlarda da hastalığın, erkeklere benzer sıklıkta rastlandığı belirtilmektedir. Türk serisinde erkek, kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur (17). Cinsiyet, Behçet hastalığının klinik bulgularını ve prognozunu da etkileyen bir faktördür. Türkiye'den bildirilen serilerde, hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkeklerde belirgin olarak artmıştır. Türkiye'den bildirilen farklı serilerde, erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Hastalık aynı ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir. Ailevi olgular daha çok Türkiye ve Japonya'da bildirilmiş olup aile hikayesi pozitifliği Türkiye ve Orta doğu ülkelerinde ortalama %8-34, Japon hastalarda %2-3 oranında görülmektedir. Çocukluk çağı olgularının ailevi olma ihtimali daha yüksektir (19,20).

BH'nin prevalansı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup bu yayınlarda etnik köken dışında genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığın sıklığını etkilediği bildirilmektedir. Almanya'dan bildirilen bir seride, burada yaşayan Türklerdeki hastalık sıklığı, Almanlardan belirgin fazla olmasına rağmen, Türkiye'deki prevalanstan oldukça az olduğu belirtilmiştir (21). Ailevi olgular bildirilmesine rağmen Mendelyan genetik geçiş söz konusu değildir. Ama BH'nin insan

lökosit kaynaklı antijen-B51 (Human leukocyte antigen: HLA) ile ilişkisi çok iyi bilinmektedir ve birçok etnik grupta araştırılmıştır. Hastalığın sık olduğu ülkelerde HLA-B51 sıklığı da artmıştır (22).

2.3. BEHÇET HASTALIĞI'NIN ETYOPATOGENEZİ

BH; otoinflamatuvar hastalıklar ile bir çok ortak özelliği olan, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Duyarlı bir bireyde henüz tam olarak açıklanamayan bir ajanın tetiklemesi sonucu hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tetikleyici ajanın ne olduğuna dair çeşitli spekülasyonlar vardır. Genel olarak hastalığın otoimmün bir hastalıktan çok otoinflamatuvar bir hastalık olduğuna dair son yıllarda artan sayıda veri bulunmaktadır. BH'nin patogenezinde en çok kabul edilen açıklama genetik yatkınlık zemininde çevresel ve otoantijenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerin artmış bir cevabı olmasıdır (23).

2.3.1. Genetik özellikler

BH'nin patogenezinde hastalığın özel bir coğrafik dağılım göstermesi, ailevi vakaların varlığı, Akdeniz ve Asya kökenlilerde sık görülmesi, çeşitli etnik gruplarda human lökosit antijen-B51 (HLA-B51) ile ilişkisinin doğrulanması özellikle genetik yatkınlığı desteklemektedir (24).

HLA-B5 ve onun bir alt grubu olan HLA-B51 antijeni MHC 6. kromozomda yer alır. HLA-B51 antijeni, T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu çok sayıda HLA'nın kodlanmasından sorumludur. BH ile sınıf I HLA kompleksine ait olan HLA-B5 arasındaki genetik ilişki ilk olarak 1982 yılında Ohno ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir (25). Etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte sağlıklı bireylerde %20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmaktadır. BH olan bireylerde ise bu oran %50-80'lere kadar ulaşmaktadır. BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmesine karşın bu genin patogeneizde

doğrudan mı rol oynadığı, yoksa bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) şeklinde güçlü bir birliktelik mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir (26). HLAB51 antijeninin BH'ne yakalanma riskini arttırdığı görülmüş ve bu geni taşımanın BH açısından rölatif riskinin Japonya'da 6, Türkiye'de 13,3 ve İsrail'de 18,2 olduğu gösterilmiştir (27).

HLA-B51 taşıyıcılığı sadece BH'ne eğilim yaratmamakta aynı zamanda hastalığın şiddetini de etkileyebilmektedir. Hastalığı ağır seyredenler ve üveiti olanlarda HLA-B51'in daha sık görüldüğünü ileri süren çalışmalar mevcuttur. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada B-5101 allelinin genç yaş hastalık başlangıcına sebep olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü, ayrıca eritema nodozum ve üveite predispozisyon yarattığı tespit edilmiştir (28). Almanya'da yapılan bir çalışmada HLA-B5 antijeni taşıyan Behçet hastalarında daha fazla tromboz ve yüzeysel tromboflebit rastlanıp, körlükle sonuçlanan sık üveit atakları gözlenmiştir.

HLA-B51'in yanı sıra diğer HLA-B genlerinin de BH ile olası birlikteliği araştırılmıştır. HLA-B2702 ile BH arasında zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Benzer olarak HLA-B701 lokusu BH olan İngiliz hastalarında yüksek oranda saptanmıştır (29).

İlk olarak 1994'te tanımlanan majör histokompatibilite kompleks sınıf I zincir-ilişkili gen A (MICA) ailesi, tümör nekroz faktör (TNF) ve HLA-B genleri arasında yer alır ve başlıca gastrointestinal epitel hücrelerinde eksprese olur. BH'de mukozal lezyonların sık olması ve genin yerleşim yeri nedeni ile MICA'nın BH patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu ilişki ilk olarak 1997'de Japon BH'li hastalarda gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda MICA'nın BH patogenezinde doğrudan sorumlu olmadığı görülmüştür (30,31).

TNF inflamasyonla seyreden hastalıklarda rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. TNF loküsü HLA-B'ye yakın olan HLA sınıf 3 bölgesinde yer alır. TNF polimorfizmlerinin MHC ile ilişkili hastalıkların

patogenezine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerden TNFB2'nin BH'li hastalarda daha sık olduğu ve göz tutulumunda kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak TNFB2'nin HLA-B51'den bağımsız olmadığı, güçlü bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) şeklinde birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (32).

Faktör V geni 1.kromozomda yer alır. Behçet hastalarında faktör V mutasyonunun yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu mutasyonun BH'ye bağlı trombotik göz bulgularıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (33).

Son yıllarda ICAM-1 geninin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları yanı sıra BH ile de ilişkisi bildirilmiştir. ICAM-1 üzerindeki polimorfik alellerin ICAM-1 fonksiyonuna etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, DNA zincirindeki değişikliğin olasılıkla ICAM-1'in lökositler üzerindeki reseptörlere bağlanmasını etkilediği söylenmektedir (34).

Killer inhibitör reseptör (KIR), başlıca natural killer (NK) ve T hücrelerinde eksprese olur ve bu hücrelere bağlı toksisiteyi baskılar. BH'de Natural Killer (NK) hücrelerinde KIR ekspresyonunda defekt olduğu gösterilmiştir (35).

İnterlökin (IL) gibi inflamatuvar süreçte rol alan moleküllerin yapısında bulunan ve bu moleküllerin işlevini etkileyen farklılıkların (gen mutasyonları, gen polimorfizmleri) inflamatuvar sürece katkıda buldukları ve BH'ye yatkınlıkla ilişkili oldukları konusunda bir çok veri vardır. Özellikle IL-1 α ve β IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni ve immün yanıtta önemli rolleri olan CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS, nükleer faktör kappa B1 gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran sonuçlar bildirmiştir (36).

BH ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olan Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan Ailesel Akdeniz Ateşi Mediterranean fever (MEFV) genlerindeki çeşitli mutasyonlar son yıllarda BH için de bildirilmiştir. Ancak bu iki hastalığın birlikteliğinin olmadığı bildirilmiştir (37).

2.3.2. Çevresel faktörler (enfeksiyöz ajan ve ısı şok proteini) ve self antijenler

Endemik bölgelerden, hastalığın az görüldüğü bölgelere göç edenlerde hastalık gelişme riskinin daha az olması, BH'nin ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir. Herpes simpleks virüsü (HSV), parvovirüs B19, Helicobacter pylori, streptokokal mikroorganizmalar, hepatit A, B, C, E gibi enfeksiyöz ajanların hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (1,38).

Behçet hastalarında serum anti-HSV-1 ile birlikte olan dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir. Ayrıca, Behçet hastalarında genital ve intestinal ülser lezyonlarında HSV-DNA varlığı gösterilmiştir. HSV inokulasyonu yapılan farelerde de BH benzeri bulguların ortaya çıktığı gözlenmiştir (39).

BH'nin çoğunlukla oral aft ile başlaması nedeniyle oral flora BH'nda en çok araştırılan bakteri grubu olmuştur. Bu nedenle BH'nda en çok araştırılan bakteri streptokoklardır. Oral mukozayı kolonize eden streptokokların immün sistemi aktive edebileceği ve oral ülserlere neden olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda diş tedavileri sonrasında hastalığın alevlendiği ve verilen anti-bakteriyel ajanların özellikle mukokutan lezyonların tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (40,41). Streptokok sanguis'un sağlıklı bireylerde nadir rastlanan bazı serotiplerine BH'nda daha sık rastlanılmıştır. S. Sanguis partiküllerinin BH'nin periferik kan T hücrelerinde interlekin 6 (IL-6) ve interferon- γ (IFN- γ) sekresyonunu ve T hücresi kültürlerinde gamma-delta T hücrelerinin ($\gamma\delta$ T hücreleri) üretimini arttırdığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (42). Streptokoklar ve diğer gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipoteikoik asit (LTA) içerikleri immün sistemde toll-benzeri reseptörleri (TLR) tarafından tanınır. LTA gram pozitif endotoksin olarak tanımlanmaktadır. Grup B Streptokok LTA'sı TLR2/TLR6 ligandıdır. Serum anti-LTA antikoru aktif dönemdeki BH'larında anlamlı düzeyde yüksek

bulunmuştur. S.sanguis LTA'sına karşı gelişen anti-LTA antikor aktiviteleri de BH'de S.aureus'a göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Yapılan çalışmalarda BH'de ağız hijyeninin daha kötü olduğu ve bunun da hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ağız hijyeni kötü olan hastalarda hastalık daha ciddi seyretmektedir. S. Sanguis dışında ağız florasında bulunan Streptokok mutans suşlarının da hastalık patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. BH'lerin tükürüklerinde S. Sanguis düzeyinin yüksek olduğu ve bunun da oral aft gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (43). S.sanguis ve S.mutans dışında oral florada bulunan ve hastalıkla ilişkili olabilecek diğer bakteriler S.mitis, S.salivarius, püstüler cilt lezyonlarında bulunan Stafilokok aureus, Prevotella, Saccharomyces cerevisiae, Chlamidia pneumonia (44) ve Helicobakter pylori de hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen diğer bakterilerdir.

Isı şok proteinleri (HSP), ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. En basit yapıdaki mikroorganizmalardan en gelişmiş canlı, insana kadar, bütün canlılarda yapısını korumuş ve moleküler yapıları çok büyük benzerlikler gösteren immünreaktif proteinlerdir. İnsanlarda infeksiyon ajanları ile tetiklenen pek çok hastalıkta, endojen HSP'ler ile moleküler benzerliğin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (45). Mikobakteriyel kaynaklı HSP65'in insandaki karşılığı HSP60'ın Behçet hastalarının eritema nodosum ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (46). Genel olarak kabul edilen görüş, mikrobiyal ve insan HSP'i arasındaki reaksiyonun ve mikrobiyal ve insan HSP arasındaki çapraz reaksiyonun, olasılıkla infeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı yönündedir (47).

Retinal S antijeni başlıca retinada bulunan ve olasılıkla immünolojik olarak "korunmuş" bir proteindir. Sadece üveite bağlı doku hasarından sonra bu proteine karşı immün yanıtın ortaya çıktığı gösterilmiştir. BH ve diğer birçok

üveitte S antijenine karşı T hücre yanıtı vardır. S antijenin bazı epitoplarının HLA-B51 ve HLA-B27 ile aynı aminoasit zincirine sahip olması, dikkatlerin bu antijene yönelmesine neden olmuştur (48).

2.3.3. Hücresel ve Humoral İmmünite

Son yıllarda özellikle moleküler biyolojideki gelişmeler sonucunda, immün sistem elemanlarının yapı ve görevleri hakkında elde edilen yeni bilgiler, immün sistemin hastalığın başlangıcında ya da seyirinde önemli bir rol üstlendiğine işaret etmektedir. BH'de inflamasyonda önemli görevler üstlenen sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. Önceki çalışmalar, değişik hücrelerden kaynaklanan IFN- γ , TNF- α , TNFR75, IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin serum ve/veya plazma'da arttığını göstermiştir (49). Ayrıca BH'li hastaların serumlarının, periferik kan makrofajlarının proinflamatuvar aktivasyonuna neden olduğu da bildirilmiştir (50). Sonuç olarak hastalığın inflamatuvar ataklarında immün sistemin çok sayıda elemanı görev almaktadır.

Histopatolojik incelemelerde, paterji reaksiyonunun geç döneminde olduğu gibi T hücrelerinden zengin infiltrasyonun izlenmesi, T helper (Th) 1 sitokin ekspresyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak artması ve siklosporin A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması BH patogenezinde T hücrelerine bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada CD4+ T hücrelerindeki azalma ve CD8+ T hücrelerindeki artışa bağlı olarak CD4+/CD8+ T hücre oranının düşük olduğu bildirilmiştir (51). BH'li hastalarda $\alpha\beta$ T hücrelerindeki bu sayısal değişiklik dışında $\gamma\delta$ T hücrelerinde de artış bildirilmiştir. $\gamma\delta$ T hücreleri normalde periferik T hücrelerinin sadece % 2-5'ni oluştururken BH'li hastalarda bu oran arttığı, CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon markerlerini eksprese ettikleri ve

interferon (IFN)- γ , TNF- α , IL-8 gibi sitokin ve kemokinleri salgıladıkları gösterilmiştir (52,53).

Natural killer (NK) ve NK-T hücrelerinde Behçet hastalığının patogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar NK ve NK-T hücrelerini yüksek saptarken, diğerleri normal ve hatta düşük olduğunu rapor etmişlerdir (54).

BH'nin patogenezinin açıklamak ve hastalığın aktivasyonunu değerlendirmek amacı ile günümüze kadar pek çok kemokin, sitokin ve bunların reseptörleri araştırılmıştır. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12, soluble IL-2 reseptörü (sIL-2R), TNF reseptörü (TNFR) bunlardan bazılarıdır. Hasta serumlarında özellikle aktif dönemde sIL-2R'nin artmış, T lenfositlerinde yüksek afiniteli IL-2 ekspresyonunun ise azalmış olduğu bildirilmiştir (55). Son yıllarda Hamzaoui ve ark.'ları bu sitokinlerin yanı sıra Th1 polarizasyonunda rol oynayan serum IL-18 düzeyinin de yüksek olduğunu ve klinik bulgularla bu yüksekliğin korele olduğunu bildirmişlerdir. Musabak ve arkadaşlarının çalışmaları da bunu destekler niteliktedir (56). Aynı yazarlar bronkoalveolar lavajda IL-18 mRNA düzeylerini ve IFN- γ indüksiyonunu yüksek saptamışlar ve BH'nin lokal inflamasyonunda IL-18'in rol alabileceğini bildirmişlerdir (57). Bu sitokinler BH patogenezinde belirli oranlarda bir role sahip olsalar da hepsi son derece nonspesifiktir ve immün bozuklukla seyreden pek çok hastalıkta serum düzeyleri yüksek saptanmaktadır. Bu nedenle günümüzde bu sitokin ve kemokinler tanı ya da takipte kullanılmamaktadır.

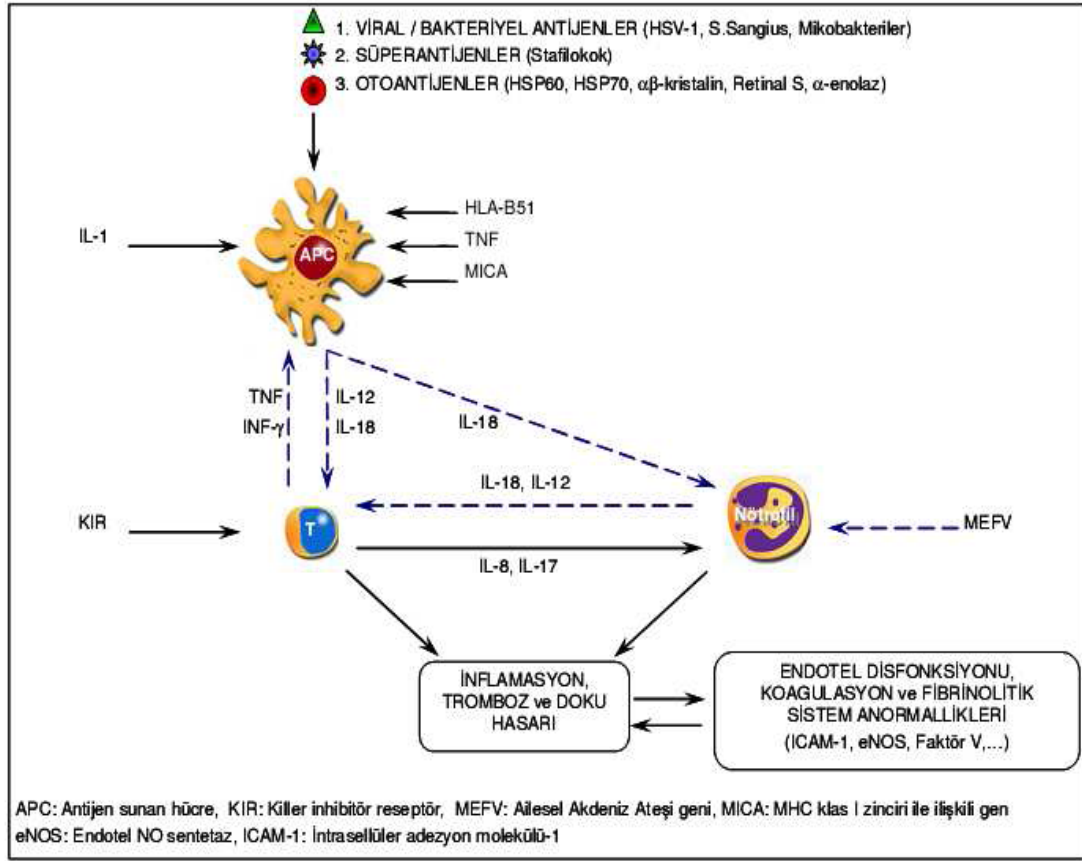
Aktif Behçet hastalarında Th1 hücre sıklığında artış olduğu ve bunun patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmekle birlikte Th2 kaynaklı IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokin düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Ancak bu Th1 polarizasyonunu dengeleme çalışmaları olarak yorumlanmaktadır (58).

Behçet hastalıklarında monosit aktivasyonunun da önemini ortaya koyan bulgular vardır. Hastalarda monositlerden hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 üretiminde artış gözlenmektedir (59).

Behçet hastalarında immunglobülin (Ig) düzeylerinde poliklonal olarak artış saptanmaktadır. Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgM ve IgA tipi immunkompleksler bulunmaktadır. Ancak bu immunkompleksler genel olarak belli bir antijene özgü olmayıp heterojen yapıda immunkomplekslerdir. Bazı olgularda lezyonlarda perivasküler immunglobulin ve kompleman depolanması saptanmaktadır. Aktif Behçet hastalarında saptanan bu bulgular poliklonal B hücre aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Ancak hastalarda saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immunkomplekslerin nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği öne sürülmüştür (60). Behçet hastalarında oral ve genital lezyonların ön planda olması etiyopatogenezde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir. Mukoza epitelinde IgA reseptörü olarak görev yapan sekretuar komponent düzeyi de azalmış bulunmaktadır (38).

Antijen sunan hücreler (APC) IL-12 üretimi ile Th1 polarizasyonunu sağlar. Aynı zamanda IL-18 üreterek nötrofil fonksiyonlarını artırır. Nötrofiller BH'de hiperaktif olup artmış fagositoz, kemotaksis, myeloperoksidaz ekspresyonu, süperoksid üretimi ve IL-12'i de içeren artmış sitokin üretimi yaparlar. Nötrofillerin hiperaktivitesinin mekanizması kesin olarak bilinmese de T hücrelerin bunda önemli bir etkisinin olduğu düşünülmektedir (61).

Özetle; nötrofiller, T hücreler ve APC hücreler arasındaki karışık etkileşim (bilinmeyen antijenik yapıya karşı olan immun yanıt) nötrofil hiperaktivasyonu, çeşitli sitokinlerin üretimi ve Th1 tipinde immun yanıtı yol açar (62).



Şekil 1: BH'nin immünopatogenezi (54)

2.3.4. Vasküler Endotel Disfonksiyonu

BH etiyopatogenetik olarak birçok sistemi tutan bir vaskülitir. Vaskülit olayı, endotel harabiyeti ve endotel fonksiyonlarına sekonder olarak gelişmektedir. Kesin mekanizma ortaya konulmasa da endotel hücre hasarı ya da patolojik aktivasyonu BH'de saptanabilir (63).

BH'de endotel hücrelerine karşı gelişmiş immünolojik hasar olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarında antivasküler endotel hücre antikoru değişik çalışmalarda %17-50 arasında değişen oranlarda pozitif bulunmuştur (60).

BH'de klinik olarak hem arteriyel hem venöz sistemde tromboz riski artmıştır. Tromboz oluşumunu artıran trombin-antitrombin-III kompleks, plazmin-antiplazmin kompleks, trombomodulin, protrombin Behçet hastalarında artmış olarak bulunmuştur. Yine Faktör V Leyden (G1691A) ve protrombin gen (G20210A) mutasyonları da artmış olarak bulunmuştur. Behçet hastalarında trombotik olaylarda etkili olduğu düşünülen fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol, trigliserid değerleri yükselmiş, antitrombin III ve protein S artmış ve azalmış olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer konu da Behçet hastalarında homosistein konsantrasyonunun yüksekliği ve trombotik olaylarla olan pozitif ilişkisidir. Homosistein konsantrasyonunu etkileyen metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR) kodlayan gen C677T de polimorfizmi yine Behçet hastalarında farklı bulunmuştur. Homosistein artışı endotel hasarı ve buna bağlı trombotik olayların gelişmesine neden olabilir (1,38).

Nitrik oksit (NO) vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonunda etkilidir. Son çalışmalarda hastalığın aktif olduğu dönemlerde NO düzeyinin azaldığı ve antioksidan enzim aktivitesinin tüm Behçet hastalarında normal gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür (64). Son zamanlarda brakial arteriyel dopler ile saptanan arterin akıma bağlı dilatasyonunun Behçet hastalarında azaldığı gösterilmiştir. Akım aracılığı dilatasyon büyük oranda endotel fonksiyonuna bağlıdır ve endotelial NO salımı ile gerçekleştirilir (65).

2.3.5. Otoimmün ve Otoinflamatuvar Özellikleri

Patogenezinde farklı görüşlerin olduğu BH'nin günümüzde klasik bir otoimmün hastalık olmadığı düşünülmektedir. Bir çok otoimmün hastalık için ortak olan bazı özellikler BH'de bulunmamaktadır. Anti-nükleer antikörlerin (ANA) negatif olması, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğinin artmış olmaması ve kadın/erkek oranının benzerliği bunlar arasındadır. Buna karşın

BH'de kullanılan siklosporin, siklofosamid ve azatioprin gibi ilaçlar klasik otoimmün hastalıklarda da kullanılmaktadır. Ancak tedavide kullanılan ve daha çok anti-inflamatuar özellikli olan anti-TNF tedaviler yine BH'nin sistemik lupus eritematosus gibi klasik otoimmün hastalıklardan ayrılmasına neden olmaktadır. Her ne kadar BH'ne spesifik bir otoantikor gösterilememiş olsa da anti-endotelial hücre antikorları, anti-lenfosit antikorlar ve anti-kardiyolipin (66) antikorlar BH'de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat bu antikorların birlikteliği tanıda yardımcı olacak kadar güçlü değildir. Bazı otoimmün hastalıklar gibi BH'de MHC ile ilişkilidir. Fakat BH diğer otoimmün hastalıklardan farklı olarak sınıf II yerine sınıf I HLA-B51 ile ilişkilidir (23).

Otoimmün özelliklerinin yanında BH oto-inflamatuar hastalıklar ile de benzer özellikler taşımaktadır ve son dönemlerde BH'nin otoimmün hastalıklardan çok oto-inflamatuar hastalıklara yakın olduğuna dair görüşler artmıştır (23,67). Oto-inflamatuar hastalıklar temel olarak tekrarlayan inflammatuar ataklarla seyreden ve özellikle nötrofillerin görev aldığı doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile karakterize hastalıklardır. Bu hastalıkların en iyi bilineni Ailevi Akdeniz Ateşidir (AAA). BH'de tekrarlayan mukokutan lezyonlar, inflammatuar artrit atakları ve proinflammatuar sitokinler ile karakterize artmış inflammatuar cevap özellikleri ile bu hastalıklar içerisinde yer alabilir (67).

2. 4. BEHÇET HASTALIĞI'NIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

BH, klinik bulguları çok geniş bir yelpazede yer alan ve önceden tahmin edilemeyen alevlenme ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Klinik bulguların sıklıkları coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte oral aftöz ülserler, genital ülserler, deri belirtileri, göz belirtileri ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. BH'de görülebilecek klinik bulguların sıklığı şöyle bildirilmiştir (15,68) ;

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

2.4.1. Oral Aftöz Ülserler

Nonkeratinize oral mukozada yer alır. Behçet'in esansiyel bulgusu olup, genelde ilk semptom olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla diğer semptomlar ortaya çıkmadan yıllar öncesinde bulunabilir (%47-86). Çok ağrılı ve geniş olup, keskin kenarlı çevresinde eritematöz bir alan ile çevrili olabilir. Gri-beyaz pseudo membran içerebilir, tek ya da birkaç adet olabilir ve genelde skar bırakmadan iyileşir. En sık dudağın müköz membranında, yanak mukozasında, ağız tabanında, dilin alt yüzeyinde ve yumuşak damakta bulunur. Keratinize oral mukoza, sert damak, diş eti ve dilin dorsalinde daha az görülür. Tonsil ve farenkste de olabilir (69). Lokal travma ya da dental bir girişimi takiben ortaya çıkabilir. Bazen çok ağrıya neden olarak konuşma, yemek yeme ve yutkunmayı etkileyebilir. Behçet açısından anlamlı olması için 12 aylık periyotta en az 3 kez görülmesi (hasta ya da hekim tarafından) gereklidir (70).

3 gruba ayrılır.

-Minör tip (en sık): yüzeysel, 1-5 adet, çapı <1 cm, orta derecede ağrılı, çevresi eritematöz halo ile çevrili olup 4-14 gün içinde skar bırakmadan iyileşir.

-Majör tip (daha nadir): morfolojik olarak benzer ancak daha derin. 1-10 adet, çapı>1 cm, daha ağrılı, daha uzun süren bu tip 2-6 haftada iyileşir ve skar bırakabilir.

-Herpetiform tip (en nadir): küçük (2-3' mm), çok sayıda (100 taneye kadar olabilir) tekrarlama ve birleşme eğilimindedir, skar ile iyileşebilir.

2.4.2. Genital Ülserler

İkinci sık karşılaşılan semptom olup görülme oranı %57-%93' dür. Behçet sendromunun genital ülserleri, genellikle asemptomatik bir papül ve püstül olarak başlayıp, kısa bir süre içinde ağrılı bir ülsere dönüşen lezyonlar olarak tarif edilebilir (71). Genellikle yuvarlak veya oval, zımba ile delinmiş gibi görünen ülserlerin zemini gri-beyaz bir fibrinle örtülüdür, lezyon etrafında ödem ve indürasyon bulunur. Genital ülserler, oral ülserlere göre daha geniş ve derindirler, daha sık nüksederler ve daha zor iyileşirler. En karakteristik özellikleri ise skar bırakarak iyileşmeleridir. Erkeklerde, en sık skrotumda yerleşir, peniste nadir görülür. Kadınlarda sıklıkla majör ve minör labiumda yerleşirler. Her iki cinste de kasık, perianal ve perineal bölgelerde ülser görülebilir (21,72).

2.4.3. Deri Lezyonları

BH seyri sırasında hastaların %80'inde deri bulgularına rastlanır. En sık görülen deri lezyonları, eritema nodozum (E.N) benzeri ve papülopüstüler /akneiform lezyonlardır (1).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar Behçet hastalarının % 50'sinde görülür. Diğer nedenlerle oluşan klasik EN'den farklı değildirler, bu nedenle EN veya EN benzeri lezyon şeklinde tanımlanan lezyonlar aynı bulguyu

tariflemektedir. Genellikle alt ekstremitelerde oluşur. Subkutan indürasyon ve hassasiyet ile birlikte, deriden kabarık, 1–5 cm çapları arasında değişen, normal deri renginde veya açık kırmızı renkte, ağrılı, eritem alanları şeklindedir. Sayı olarak değişkenlik gösterir. 2- 3 haftada ülser olmadan pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Histopatolojik incelemede nötrofilik vasküler bir reaksiyon veya vaskülit izlenir (73).

Papülopüstüler lezyonlar olguların %60-85'inde gözlenir. İki tip papülopüstüler lezyon görülmektedir. Birinci tip, yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgelerde görülen, akne lezyonlarına benzeyen 0,5–1 cm çapında üzerinde püstül olmayan papüller şeklindedir. İkinci tip lezyonlar genellikle ekstremitelerde yerleşen eritemli zeminde follikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterize olup, papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saatte steril püstüle dönüşürler. Papüller iyileşirken hafif bir pigmentasyon bırakabilirler. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar ve akneiform lezyonların duyarlılığını %70, özgüllüğünü ise %76 olarak bildirmiştir (74).

Yüzeysel tromboflebit hastaların %10-37 kadarında izlenir. EN'nin aksine erkeklerde daha sık görülür. Klinik olarak EN ile karışabilir. Eritemli, hassas, lineer ip şeklinde dizilim gösteren subkutan nodüller şeklinde görülür. Genellikle büyük safen vende izlenirler (75).

BH'de daha az sayıda olguda pyoderma gangrenozum, eritema multiforme, eritema anulare ve tüberkülozis papülonekrotika benzeri lezyonlar, furonküloz, apseler, piyodermiler, impetigo, selülit ve purpuralar da görülebilir. BH seyirinde Sweet sendromu görülebildiği gibi, Sweet sendromu seyirinde de oral ülserler, artrit gibi BH bulguları görülebilir (75,76).

2.4.4. Paterji Reaksiyonu

BH'ye özgü bir bulgu olan paterji fenomeni, minör travma sonrası gelişen derinin nonspesifik hiperreaktivite reaksiyonudur. Klasik uygulama 20

guage'lik steril bir iğne ucuyla hastanın ön kol fleksör yüzünde 45 derecelik açı ile deriye en az 2 noktadan pikür yapılarak delik açılması şeklindedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar inmesi gerekmektedir. Pozitif reaksiyon durumunda test yapılan bölgede 24-48 saat sonra eritemli halo ile çevrili papül veya püstül oluşur. Papül veya püstül ilk 24 saat içinde belirmeye başlayıp 48 saatte maksimum boyuta ulaşır. Endurasyon olmadan görülen eritem negatif cevap olarak değerlendirilir (69,77). Bu testin pozitifliği coğrafi farklılıklar göstermektedir. Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerini içeren ipek yolu ülkelerinde en yüksek oranda pozitiflik görülürken diğer ülkelerde bu oran daha azdır. Bu ülkelerde paterji testi pozitifliği %60-80 iken, Avrupa, Amerika ve İngiltere'de ise çok düşük oranda görüldüğü bildirilmektedir (69).

Paterji testinin değerlendirilmesini etkileyen pek çok faktör vardır. İğnenin kalınlığı, iğne ucunun sivriliği, batırılma açısı, testin değerlendirilme süresi test sonucunu etkiler. Paterji pozitifliği ayrıca hastalığın aktif dönemde olup olmamasına göre de değişir; genellikle ataklar sırasında pozitifken remisyon dönemlerinde negatif olabilir. Erkek hastalarda pozitiflik oranı daha yüksek olup hastalığın baslangıç yaşı ile ilişkisizdir (69).

Paterji pozitifliği rekürren idiyopatik aftöz ülserasyonlar, iridosiklitis, idiyopatik eritema nodozum, pyoderma gangrenosum, herpes genitalis, romotoid artrit, spondilartropati, kronik myelositemik lösemi ve eritema elevatum diutinumda da görülebilir (78).

2.4.5. Göz Tutulumu

BH seyrinde göz tutulumu oranları farklı popülasyonlara bağlı olarak %40-60 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada Türkiye'de erkeklerde %38.1, bayanlarda ise %19.8 olarak bulunmuş ve erkeklerde daha ağır seyirli olduğu gözlenmiştir (79). BH'de görülen göz tutulumu genellikle bilateraldir, çoğunlukla panüveit olarak ortaya çıkar, erkeklerde kadınlardan daha sık

gözlenir ve daha kötü seyirlidir. Erkek hastalarda körlüğe neden olma olasılığı kadın hastalardan daha yüksektir (80). Hastalık başlangıcından sonra ilk 2-3 yıl içerisinde başlaması sıktır. Hem ön, hem de arka üveayı tutabileceği gibi tüm üveayı tutup panüveite de neden olabilir. Çoğunlukla kronik ve tekrarlayıcıdır. Hastalardaki bulgular kalıcı ve kalıcı olmayan şeklinde iki gruba ayrılabilir. Kalıcı bulgular arasında sineşiler, arka segmentte vitröz atrofi, optik atrofi ve vitröz opaklaşma sayılabilir. Konjunktival hiperemi, ön kamarada hücre varlığı, hipopyon (ön üveit ile birlikte ön kamarada pü varlığı, BH'nin karakteristik bir bulgusudur), retinada peteşiyal kanamalar, retina ödemi ve optik disk ödemi hastalığın aktif olduğunu gösteren ve tedavi gerektiren bulgulardır. Arka üveit, retinal vaskülit, vasküler oklüzyonlar ve optik nörit sistemik immünsupresif tedavi gerektiren durumlardır ve tedavi edilmedikleri takdirde körlüğe neden olabilirler. Diğer daha nadir oküler lezyonlar arasında iridosiklit, sklerit, keratit, vitröz kanama ve optik nörit sayılabilir (1).

2.4.6. Eklem Tutulumu

BH'de eklem tutulumu olguların %25-70'inde görülür. Behçet hastalarının yaklaşık yarısında görülen eklem tutulması hastalığın ana yakınma ve bulgularından biridir. BH'de dört şekilde eklem tutulumu görülür; artralji, periferik artrit, sakroileit ve ankilozan spondilit. En sık monoartiküler tutulumla kendini gösterir, diz ve ayak bileği tutulumu daha sık olur. Bunu el bileği, dirsek, ayağın ve elin küçük eklemleri izler. Genelde asimetric tutulum görülür. Tutulan eklemdede şişlik, ısı artışı, ağrı ve hareket kısıtlılığı olmakla birlikte eklem üzerinde deride eritem yoktur. Genelde artrit şekil bozukluğuna neden olmazken bazen, uzun süren olgularda şekil bozukluğu gelişebilir. Artrit kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erkeklerde daha ağır seyir gösterir. Sinovyal sıvı genellikle inflamatuvar özelliktedir. Lökosit sayısı artmıştır ve çoğunluğunu polimorf nüveli lökositler oluşturur (81).

2.4.7. Nörolojik Tutulum

Behçet'in en ciddi komplikasyonlarından biridir. Hastaların %5-10'unda görülür. Genellikle hastalığın ilk 5 yılı içinde ve erkeklerde görülür. %80'i beyin parankim lezyonlarıyla ortaya çıkarken, nonparankimal lezyonları aseptik menenjit, arteryel vaskülit ve intrakranial hipertansiyona yol açan dural ven trombozu oluşturur. Parankimal tutulumla kıyasla, dural ven trombozunun prognozu daha iyidir. Tüm SSS tutulumunun %30'unu serebral venöz tromboz oluşturur. Baş ağrısı (%92), papilödem (%80) ve fokal nörolojik defisit en sık semptomlarıdır. Diğer vaskülitlerde görülen periferik nöropati Behçet'te sık değildir. Klinik semptomlar olarak bilateral piramidal ve ekstrapiramidal belirtiler, hemiparezi, davranış değişiklikleri, sfinkter bozukluğu, kranial sinir felci ve baş ağrısı görülebilir. BOS sıvısı normal olabilir ya da protein ve hücre içeriğinde artış saptanabilir. Mortalitesi %5-10 civarında iken morbiditesi yüksektir (82,83).

2.4.8. Gastrointestinal Tutulum

Behçetli hastalarda gastrointestinal tutuluş İngiltere (%38-53), Japonya (%50-60) ve Tayvan'da sık görülürken ülkemizde (%3) nadir rastlanmaktadır (84). En sık semptomlar karın ağrısı, distansiyon, ishal, melana, kilo kaybı, ateştir. Perforasyon ve penetrasyon sık ancak major kanama nadirdir (85,86).

Özafagus tutulumu diğer gastrointestinal belirtilere %50 sıklığında eşlik eder. Disfaji, substernal ağrı ve hematemeze neden olur (87). Morfolojik olarak erozyon, ülser yada özefajit bazen de portal hipertansiyona sekonder varisler görülebilir. Bu lezyonlar kanama, penetrasyon, perforasyon, fistülizasyon, stenoz ile komplike hale gelebilir (88,89). Proton pompa inhibitörleri ile tedaviye dirençli olup kortikosteridler ile tedavi edilirler. İmmüsupresif kullanan Behçet hastasında özafageal lezyonların ayırıcı tanısında virüs ve candida enfeksiyonları da akılda tutulmalıdır (90,91).

Mide gastrointestinal sistemin en az tutulan kısmıdır. Duodenal ülser şeklinde de olur ve antiülser tedaviye genelde dirençlidir. Spontan kaybolabilir. İmmüsupresiflerin kullanımı tartışmalıdır (92).

BH'de gastrointestinal sistemin en sık tutulduğu yer ilioçekal bölgedir. İlioçekal bölgedeki lezyonlar asendan kolona ilerleyebilir. Sadece %15'inde diffüz kolon tutulması olur.

İntestinal tutuluş iki şekilde olur.

1-Küçük damar hastalığı ile mukozal hasar ve ülser oluşumu

2-Büyük damar hastalığından kaynaklanan iskemi ve enfarkt.

İntestinal tutulumun %88'i ilioçekal bölgededir. Perforasyon, penetrasyon, fistülizasyon ve kanama ile komplike olabilir. Medikal tedavi ile iyileşir ancak ilerleyen zamanda tekrarlayabilir, cerrahi müdahale yapıldığında anastomoz bölgesinde özellikle de ileal tarafta tekrar edebilir (93).

Behçet'e bağlı en sık hepatik komplikasyon Budd Chiari sendromudur. Hepatik ven ya da inferior vena cava düzeyinde tromboz sonucu oluşur. BH'deki sıklığı ülkemiz için %3,2 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de genç erkeklerde saptanan Budd Chiari sendromunun en sık nedenlerinden biri BH'dir. Klinik bulguları hepatomegali, gövdede venöz dilatasyon, asit ve bacaklarda ödemdir. Klinik seyri akut ya da kronik olabilir, mortalitesi yüksektir (94,95).

2.4.9. Vasküler Tutulum

BH'de vasküler tutuluş sıklığı %2-46 olarak bildirilmiştir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen tanı kriterleri arasında yer almaz. Daha çok erkeklerde görülür ve hastalığın ilk 2-5 yılı içinde görülme olasılığı daha fazladır (17). Hem arteriyel hem venöz sistemi; hem büyük hem de küçük çapta damarları etkileyebilir. Venöz sistem ağırlıklı olarak tutulur. Yüzeysel tromboflebiten, derin ven trombozuna, vena cava trombozlarından, Budd Chiari ve dural ven trombozuna kadar çok geniş spektruma sahiptir.

Birçok seriye göre vasküler tutulumun en sık şekli derin ven trombozudur. Arteriyel sistemde anevrizma formasyonu ve küçük damarlarda vaskülit görülebilir.

BH'de arteriyel tutulum venöz tutulumu göre oldukça düşüktür (venöz %88; arteriyel %12). Arteriyel oklüzyon aorta dahil tüm damarlarda görülebilir (%1,5). Anevrizma formasyonu ise en sık aorta ve pulmoner arterlerde görülür. Bununla beraber femoral, popliteal, subklavian, karotid, renal, koroner ve inferior mezenterik arterler de etkilenebilir. Pulmoner arter anevrizması Behçet'li hastalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlardan biridir ve kısa süreli mortalitesi %50 civarında bildirilmiştir (96)

Pulmoner arter anevrizması için en sık semptom hemoptizidir. Pulmoner arter anevrizmalı olguların çoğunluğu erkektir (97). Pulmoner tromboemboli anevrizmaya eşlik edebilir. Behçet'in torasik tutulumlarını saptamada noninvaziv görüntüleme tekniklerinden multislice BT ve manyetik rezonans görüntüleme ve anjiyografi anevrizma veya trombüsü saptamada güvenilir ve tercih edilen bir yöntemdir (98).

Koroner anevrizma, stenotik lezyondan çok daha sıktır ve koroner arter hastalığı BH'de çok seyrek görülür. Koroner oklüzyon lokal vaskülitin sonucu olan fibröz intimal kalınlaşmayla oluşur (99). Arteriyel komplikasyonlar zorlu cerrahi sorunlara yol açar. Arteriyel sisteme yönelik herhangi bir invaziv işlem pseudoanevrizmaya neden olabilir. Otolog ven ve sentetik greftlerle tamir anastomotik false anevrizmaya yol açabilir. Bu nedenlerle cerrahi tedavi hastalığın akut fazında değil, sistemik immunsupresif tedavi ile hastalık remisyondayken önerilmektedir (100).

BH'de mortalite nedenleri olarak birinci sırada büyük damar tutulumu ikinci sırada ise santral sinir tutulumu gelmektedir. Özellikle pulmoner arter anevrizma kanaması vasküler tutulumlar arasında mortalitesi en yüksek durumlardandır. Tedavi zamanının geciktirilmemesi ve immunsupresif tedavinin

zamanında başlanmasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu açıdan erken tanı ayrıca önem taşımaktadır (101).

BH'de SLE ve RA'da olduğu gibi artmış ateroskleroz saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada hafif ve ağır Behçet olguları ile sağlıklı ve ankilozan spondilitli hastaların femoral arter ve karotislerinden bakılan intima media kalınlığı arasında bir fark görülmemiştir (102). Behçet'li hastaların öyküleri incelendiğinde artmış koroner ve periferik arter hastalığı açısından sağlıklı yaş ve cinsiyete göre bir artış olmadığı saptanmıştır (103). Tarif ettikleri kladikasyonun ise eşlik eden venöz hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (101).

BH sistemik vaskülit olmasına rağmen böbrek tutulumu son yıllarda az sayıda vakada bildirilmiştir. Glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit ve ilaç tedavisinin komplikasyonları şeklinde gözlenir. Hafif proteinüri ve mikroskobik hematüri görülebilir, fakat sadece birkaç vakada biyopsi ile glomerülonefrit saptanmıştır. Amiloid birikimi olan veya renal ven trombozu olan kişilerde böbrekler etkilenebilir (104).

Epididimit, %5-10 vakada görülür ve kendini sınırlayıcı özelliindedir. Şiddetli akut ağrı 1-2 hafta sürer ve tekrarlayıcı özelliindedir. Epididimiti BH'ye bağlı kabul etmeden önce travma ve diğer enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır (105).

Tablo 1. Behçet hastalığında vasküler tutulum (106)

Behçet Hastalığında vasküler tutulum
1. Sistemik arteriyel vaskülit: anevrizma, stenoz/oklüzyon
2. Pulmoner arteriyel vaskülit: anevrizma, stenoz/oklüzyon
3. Venöz oklüzyon: yüzeysel venöz tromboz, derin ven trombozu, vena kava trombozu, serebral ven trombozu, Budd-Chiari trombozu, portal ven trombozu, sağ ventrikül trombozu, pulmoner emboli
4. Varisler

2.5. BEHÇET HASTALIĞI'NIN TANISI

BH tanısı klinik bulgulara dayanılarak konur. BH tanısında, Uluslararası Çalışma Grubu'nun 1990 yılında belirlediği kriterler kullanılmaktadır ve bu kriterlerin çoğunu deri ve mukoza belirtileri oluşturmaktadır. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu'na göre BH tanısı koymak için tekrarlayıcı oral ülserlerin yanında aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (Tablo 2). Bu kriterlerin duyarlılığı %91, özgüllüğü ise % 96'dır (107). Behçet hastalarının %3 kadarında oral aftların görülmemesi nedeniyle, bazı yazarlar tanı koymak için oral aft varlığının şart olmaması gerektiğini düşünmektedirler (108).

Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu'nun BH Tanı Kriterleri (107)

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

* Bulgular diğer klinik hastalıklarla açıklanamadığında uygulanır.

2.6. BEHÇET HASTALIĞI'NIN AYIRICI TANISI

BH'deki klinik belirtilerin gösterilmesi için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene önemlidir. Oral aft (OA) varlığında veya yokluğunda, bir başka organ tutulumu ile ortaya çıkan inkomplet olgularda ayırıcı tanı zordur. BH'deki OA'ların ayırıcı tanısında rekürren aftöz stomatit, kompleks aft, herpes simpleks, herpangina, eritema multiforme, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus, fiks ilaç erüpsiyonu, eroziv liken planus, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, AIDS (Acquired immune deficiency syndrome), Reiter sendromu ve hematolojik bozukluklar; Genital ülserlerde herpes genitalis, sifiliz, şankroid, lenfogradüloz venereum, AIDS gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar yanında eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, liken planus, inflamatuvar barsak hastalığı yer alabilir. Ayrıca Sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum tablolarının ülser, artrit ve paterji pozitifliği bulguları gösterebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (105,109). Anamnez ve fizik muayene bulgularının yanı sıra, laboratuvar testleri diğer hastalıkların ayırımında yardımcı olabilir.

2.7. BEHÇET HASTALIĞI'NIN PROGNOZU

BH morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Göz tutulumu hastalığın en önemli morbidite, damar tutulumu hastalığın en önemli mortalite sebebidir. Nörolojik tutulum ise mortalite ve fonksiyon kaybına sebep olur (110).

BH, nörolojik tutulumun yokluğunda tekrarlayan oral, genital ülser ve üveitis ataklarıyla birlikte, uzun, relatif olarak benign ama rahatsız edici bir gidiş gösterir (111). Nüksler ve remisyonlarla seyreder. Prognoz, nörolojik tutulumlu hastaların büyük bir kısmında hızlı ve fataldır. Tüm mortalite oranı %2-4'dür. Ölüme direkt olarak sebep olan genellikle vasküler anevrizmal

rüptür, intestinal ülser perforasyonu ve santral sinir sistemi hastalığıdır. Sistemik amiloidoz, BH'nin nadir bir komplikasyonu olabilir. BH erkeklerde daha şiddetli bir klinik seyir izler. Yine hastalığın erken yaşta ortaya çıkması ve HLA-B51 pozitifliği kötü prognoz nedenleri olarak bildirilmiştir (75).

2.8. BEHÇET HASTALIĞI'NIN AKTİVİTE BELİRTEÇLERİ

Behçet hastalığında spesifik bir laboratuvar inceleme bulgusu olmayıp, dikkatli bir öykü alınması ve detaylı yapılmış sistemik muayene bulguları oldukça önemlidir. Hastalık boyunca akut inflamasyon atakları nedeniyle heterojen değişik organlarda tekrarlayıcı vaskülitik tutulum paternleri oluşabilmektedir. Behçet hastalığı aktivitesini tanımlamak güçtür. Çünkü hastalık fluktan seyirlidir, tüm hastalık bulgularını yansıtan laboratuvar bir test yoktur, hastalık belirtilerinin şiddetini açıklayan standart bir form eksikliği bulunmaktadır ve ayrıca da yeni tanı ölçütleri geliştirilmeye çalışılmakta olup hastalıkta tanı güçlüğü çekilmektedir. Şimdiye kadar klinik bulgularla ilişkili spesifik hastalık aktivite belirteci olmadığından dolayı, klinik hikaye temelinde hastalık aktivite indeksleri geliştirilmeye başlanmıştır. Hastalık aktivite indeksleri geçerli, güvenilir ve rutin klinik pratik için basit olursa kullanışlı olabilmektedir.

Önce Yazıcı ve arkadaşları tarafından Türk Behçet Hastalığı aktivite indeksi (Tablo 3), sonra İran Behçet hastalığı dinamik aktivite ölçümü indeksi (Tablo 4) ve Avrupa şeması, daha sonra ise son iki şema kombine edilip, Bhakta tarafından Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (EBDCAF) (Ek-1) olarak yeniden tanımlanıp değerlendirilmiştir. Hemen hemen tüm hastalık aktivite skorlamaları klinik bulguların temelinde yapılmaktadır. Türk formunda hastanın kliniğe başvurduğunda olan bulgular, Avrupa formunda son 1 aylık bulgular, İran formunda ise son 12 aylık klinik bulgular değerlendirilmektedir. Şu an için klinik aktiviteyle ilişkili laboratuvar belirteç

olmadığından dolayı klinik özelliklerin hikayesine dayanan standardize form olan EBDCAF formu Behçet hastalığında aktivite değerlendirilmesi için kullanışlı gibi görülmektedir (5).

Tablo 3. Türk Behçet Hastalığı aktivite indeksi (112)

Tutulum	Değerlendirme
Göz	0: Normal 1: Yalnızca vitreus ve/veya ön kamarada hücreler 2: %50 oranında görme 3: %30 oranında görme, 4: Birkaç adımda görebilme 5: Körlük
Deri	1: Oral aft 1: Eritema nodozum 1: Genital ülser
Vasküler tutulum	5: Vena kava süperior ve inferiorda tromboz ve/veya arteriyel tıkanıklık 4: Vena kava süperior veya inferiorda tromboz 3: Baldır venlerinde tromboz ve/veya yatak istirahati gerektiren yüzeysel tromboflebit 2: Bilateral baldır venlerinde tromboz ve/veya yüzeysel tromboflebit 1: Unilateral baldır venlerinde tromboz ve/veya yüzeysel tromboflebit
Artrit	1: Her bir eklem
Nörolojik tutulum	2: İntrakranial hipertansiyon 3: Multiple skleroz benzeri sendrom 5: Piramidal ve/veya serebellar tutulum

Tablo 4. İnan Behçet Hastalığı dinamik aktivite değerlendirilmesi (İBDDAM) (113)

Oral aft	Her 5 aft 1 puan
Genital ülser	Her lezyon 1 puan
Deri lezyonu	Her 10 papülopüstüler erupsiyon 1 puan ve her 5 eritema nodozum 1 puan
Göz lezyonu	Ön üveit atak, hipopiyon, hücre, ve keratik presipitat varlığına göre 1-4 puan, arka üveit hücre, kar topu, kar bankı varlığına göre 1-4 puan, retinal vaskülit disk, retinal ve maküler ödem, periflebit, periarterit, papillit varlığına göre 1-4 puan
Eklem	Artralji eklem sayısına bakılmaksızın 1 puan, monoartrit 2 puan, poliartrit ise 3 puan olarak değerlendirilir.
Santral sinir sistemi	İzole lezyon 1, hafif tutulum 3, orta ve şiddetli tutulum 6
Damar trombozu	Yüzeysel flebit 1, derin venöz tromboz her bir ven için 2, geniş damar tutulumu her bir ven için 6 puan
Gastrointestinal sistem	Kronik diyare, rektal kanama, karın ağrısı gibi hafif belirtiler 3, orta ve şiddetli belirtiler için 6 puan
Epididimit	2 puan
Pozitif paterji	1 puan

2.9. BEHÇET HASTALIĞI'NIN TEDAVİSİ

BH'nin tedavisinde amaç semptomların ortadan kaldırılması, inflamasyonun erken dönemde baskılanarak kalıcı organ hasarının önlenmesidir. Uygulanacak tedavi tutulan organa, yaşa ve cinse göre değişir. Erkeklerde özellikle genç yaşta BH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle özellikle damar ve göz tutulumu gibi ciddi organ tutulumlarında daha agresif tedavi önerilmektedir (5,114).

2.9.1. Topikal Tedavi

Topikal veya intralezyoner kortikosteroidler, antimikrobiyal ajanlar (heksetidin gibi antiseptikler ve tetrasiklin gibi antibiyotikler), sukralfat, antiinflamatuvar preparatlar, anestezipler, gümüş nitrat ve Burow solusyonu gibi topikal ajanlar başta oral ve genital ülserler olmak üzere bazı deri lezyonlarının semptomatik tedavisinde kullanılabilir. Ön üveit gibi göz inflamasyonu durumlarında da kortikosteroidler topikal miyotiklerle birlikte kullanılmaktadır (21).

2.9.2. Sistemik Tedavi

a) Kortikosteroidler

İntravenöz olarak özellikle akut üveit, vasküler tutulum ve nörolojik tutulumda genellikle diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılırlar. Orta dozlarda (40-60 mg/gün) özellikle kadınlarda eritema nodozum tedavisinde faydalıdır. Yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılamaması ve hastalığın gelişebilecek ataklarını ve sekellerini önleyememesi dezavantajlarıdır (21,77).

b) Kolşisin

En sık kullanılan ilaçtır. Nötrofillerin migrasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Günlük kullanım dozu 1-2 mg'dır. Yapılan çalışmalarda eritema nodozum ve artraljide etkili olduğu, fakat oral ve genital

ülserler ile göz tutulumuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise kadınlarda genital ülser, eritema nodozum ve artritte, erkeklerde ise sadece artritte yararlı olduğu bildirilmiştir (15,31). Oligoazospermi, amenore, dismenore, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve saç dökülmesi gibi yan etkileri bulunmaktadır.

c) Azatioprin

Hümmoral ve hüccresel immüniteyi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Tek başına veya diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte önemli bir hastalık modifiye edici ilaçtır. Günlük 2,5 mg/kg dozunda kullanılır. Oral aftöz ülser, genital ülser, artrit, göz belirtileri ve tromboflebit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Göz tutulumunun sıklığını, şiddetini ve oluşumunu engelleme özelliğine sahiptir. Bu nedenle azatioprin ile tedaviye erken başlamak uzun süreli prognozda anlamlı bir iyileşmeye neden olur (114,115). Sterilite, miyelotoksisite, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer hastalığı gibi yan etkiler bildirilmiştir.

d) Siklosporin A

T lenfositleri inhibe ederek etki eder. Günlük 2-5 mg/kg dozunda kullanılır. Özellikle akut üveit ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşmeye yol açar; ancak ilaç kesildiğinde hastalığın tekrarlaması, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutizm, gingival hiperplazi ve nörotoksisite gibi yan etkiler uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. BH'de siklosporin kullanımının nörolojik tutulumu önemli ölçüde arttırdığı, bu nedenle de özellikle nörolojik tutulumu olanlarda siklosporinden kaçınmak gerektiği bildirilmektedir (31,114).

e) Takrolimus

Siklosporin ile benzer mekanizma ile etki eder. Özellikle dirençli arka üveiti olanlarda kullanılmaktadır. Takrolimus da siklosporin gibi böbrek yetmezliğine, hipertansiyon ve nörotoksisiteye yol açabilir. Fakat hirsutizm ve gingival hiperplaziye neden olmaz (21).

f) Siklofosfamid

Hızlı etkili alkilleiyici ajanlardandır. BH'de özellikle şiddetli göz, SSS ve büyük damar tutulumlarında kullanılmaktadır. SSS vaskülitinde en etkili ilacın siklofosfamid olduğu düşünülmektedir. Günlük 2-3 mg/kg dozlarında veya yüksek doz pulse olarak 750-1000 mg/m²/ay dozlarında kullanılır. Hayati tehlikesi olan pulmoner anevrizma veya nörolojik tutulumlu hastalarda kullanımı hayat kurtarıcı olabilir. Önemli yan etkileri miyelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, infertilite, maling hastalık gelişimi ve alopesidir (116,117).

g) Talidomid

Erkek hastalarda ya da sterilize veya post-menepozal dönemdeki kadınlarda kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde kabul edilmiştir. Seçici olarak monositlerden TNF-alfa sentezini inhibe eder, 100 mg/gün dozunda BH'nin oral aft ve genital ülserlerini hızla iyileştirir ve tedavi kesildikten sonra hastalık belirtilerinin kısa sürede yinelediği görülür. Periferik nöropati, akral parestezi, elektrofizyolojik bozukluklar, merkezi sinir sistemi bulguları (uyku hali, baş ağrısı), kserostomi ve kabızlık sık görülen yan etkileridir. Eritema Nodosum ataklarını arttırabilir. Teratojenitesi nedeniyle hamilelik'de kontrendikedir (116,118).

h) Antibiyotikler

Çesitli antibiyotikler, mukokütanöz belirtilerin ve artrit baskılanmasında etkili bulunmuştur. Al-Waiz ve arkadaşları (119), 1.2 milyon ünite (MÜ) benzatin penisilin/4 hafta ve kolşisin kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada azitromisinin follikülitleri azalttığı ve oral aftların iyileşme süresini kısalttığı gözlenmiştir (41).

i) Dapson

Antiinflamatuvar özelliği de olan anti-infektif bir ajandır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nötrofil kemotaksisi ve fonksiyonunu modifiye

edip, dönüşümlü miyeloperoksidaz aktivitesini ve nötrofillerdeki lizozomal aktiviteyi inhibe ederek etki gösterir. Günlük 100-150 mg'lık dozları özellikle mukokutanöz semptomlar üzerine etkili bulunmuştur. Hemolitik anemi, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkileri vardır (77).

j) İnterferon α

Bir biyolojik ajan olan interferon BH'de mukokütanöz, göz ve eklem tutulumlarında haftada üç kez 6 m.ü. subkutan olarak denenmiş ve faydalı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada eritema nodozum ve tromboflebit atak sıklığını ve süresini de azalttığı belirtilmiştir. Ancak lökopeni, alopesi, karaciğer hasarı, grip benzeri semptomlar, depresyon, psikoz gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı ağır olgularla kısıtlıdır (114,120).

k) TNF- α inhibitörleri

TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla BH'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Yılda iki veya daha fazla posterior üveit, kronik kistoid maküler ödem veya aktif nörolojik tutulumlu hastalar ve/veya intestinal inflamasyonu veya yaşam kalitesini belirgin derecede sınırlayan eklem, deri ve mukoza belirtileri olan hastalar bu ilaçlar için adaydır (116).

Şu ana kadar olan veriler, infliksimabın etanerseptten daha etkili olduğunu göstermektedir. İnfliksimab şiddetli, geleneksel immünsupresif tedavilere dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen Behçet hastalarında tedaviye eklenebilir. Etkisinin çok hızlı başlaması nedeniyle tek seferlik infüzyonu (5 mg/kg) görmeyi tehdit eden, çift taraflı posterior göz inflamasyonunda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Böylece sabit retinal lezyonların ve kalıcı görme kaybının önüne geçilebilir. Göz yakınımlarının siklosporin ve/veya azatiopürin ile kontrol edilemediği olgularda, infliksimabın 6-8 haftada bir kez olmak üzere 5 mg/kg'lık dozları kullanılabilir (121,122).

Yapılan kontrollü bir çalışmada etanersept, toplam 3 ay süreyle haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulanmış ve oral aft, eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar ve artrit ataklarının azaldığı bildirilmiştir (123).

TNF- α inhibitörleri kullanılırken tüberküloz, ikincil enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar (lupus benzeri sendrom vb.), lenfoproliferatif hastalıklar, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal semptomlara dikkat edilmelidir (116).

I) Diğer

Levamisol, metotreksat, pentoksifilin, aspirin, penisilin, minosiklin, sülfasalazin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) BH'nin semptomatik tedavisinde kullanılabilecek diğer ilaçlardır (115).

2.9.3. Cerrahi Tedavi

Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistüller gibi ağır klinik tablolar cerrahi tedavi gerektirebilecek durumlardır. Pulmoner arter anevrizmalarında cerrahi tedavi yüksek mortalite riskine sahiptir (114). Periferik arter anevrizmalarında cerrahi tedavi sonrası %30'a yakın tekrarlama riski bildirilmiştir (124).

Özetle; BH'nin tedavisi, European League Against Rheumatism (EULAR)'ın önerileri ile Tablo 5.de gösterilmiştir.

Tablo 5. Behçet Hastalığı Tedavisinde EULAR önerileri (114)

Klinik	Tedavi
Deri ve mukoza tutulumu	Kolşisin, Azatioprin, Siklosporin, Dapson, Talidomid, İnterferon
Eklem tutulumu	Kolşisin, NSAİİ, Sülfasalazin, Kortikosteroid, Azatioprin, İnterferon, TNF- α inhibitörleri
Göz tutulumu	Topikal kortikosteroid, Sistemik kortikosteroid, Siklosporin, Azatioprin, TNF- α inhibitörleri, İnterferon
GİS tutulumu	Sülfasalazin, Azatioprin, Kortikosteroid, Talidomid, TNF- α inhibitörleri, Cerrahi
Büyük damar ve nörolojik tutulum	Sistemik kortikosteroid, Siklofosfamid, Azatioprin, TNF- α inhibitörleri

*EULAR: European League Against Rheumatism

2.10. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

VEGF, endotel hücreleri için bilinen en spesifik mitojenik faktördür. Vaskülogenezis ve anjiogenezde önemli derecede rol oynar. Nitrik oksit salınımını uyarır, bu da hipotansiyona neden olur. Ayrıca von-Willebrand faktörün (vWf) salgılanmasını artırır ve Prostosiklin (PGI₂) üretimini uyarır. Vasküler permeabilityi histamin ve bradikinininden daha fazla artırabilir. Monositler gibi bazı kan hücreleri için güçlü bir kemotaktik ajandır. Megakaryositler, VEGF'nin önemli kaynağıdır ve VEGF trombositlerin α granüllerinde depo edilir. Bunun yanında VEGF, vücutta değişik hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanır. Yapılan araştırmalar göstermektedirki; endotel hücreleri, lökosit, megakaryosit, ovaryum follikülleri, korpus luteum,

akciğer alveolar hücreleri, renal glomerül visseral epitelyum hücreleri, kardiyak miyositler, böbrek proksimal tübül hücreleri, adrenal korteksin tüm hücreleri, leyding hücreleri, aktive makrofajlar, arteriyollerini çevreleyen fibroblastlar, bronşiyal ve koroid pleksus epitelyum hücreleri, hepatositler ve özellikle de malign tümör hücrelerinde VEGF sentezlenmektedir (6).

Yararlı etkileri olmasına rağmen, artmış VEGF ekspresyonu neoanjiyenez ile karakterli oküler hastalıklar, romatoid artrit, psöriazis ve kontakt dermatit gibi bazı hastalıkların progresyonuna neden olur. Tümör büyümesine ve hematojen yolla yayılmasına yardım eder (125).

2.10.1. VEGF Ailesi

VEGF ailesi, VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, Plasenta büyüme faktörü (PIGF) ve yılan zehiri VEGF'i (VEGF-F, svVEGF) adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır. Yakın bir zaman önce Takahashi ve arkadaşları tarafından yılan zehirinde de VEGF'ün yapısına çok benzeyen bir molekül tespit edilmiş ve buna sv-VEGF (VEGF-F) adını vermişlerdir.

VEGF-A geni, kromozom 6p21.3 teki lokalizasyonda kodlanmıştır. Aynı zamanda human VEGF olarak da bilinir. Şu ana kadar bilinen 6 adet izoformudur. Bunlar VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 ve VEGF206 olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar içerdikleri aminoasit sayılarını göstermektedir. Baskın ve en etkin formu VEGF165'dir, fakat VEGF189'u kapsayan transkriptler, VEGF salınımı olan hücrelerde daha yaygın olarak bulunmuştur. Tüm izoformların görevleri tam olarak anlaşılammıştır. VEGF145 kadın üreme organlarından köken alan bazı tümörlerde majör varyantken, nadir bir formdur. Bu izoformlardan VEGF121 hariç hepsi heparine bağlanmaktadır (126).

VEGF-B geni, yaklaşık 4000 bp uzunluğunda sekiz ekson ve 6 introndan oluşur. 11.kromozomda q13 bandında yerleşmiştir. VEGF-B'nin alternatif

parçalanma yoluyla iki polipeptid formu oluşmuştur; VEGFB-167 ve VEGFB-186. VEGF-B'nin başlangıç bölgesi (promotor) VEGF-A'ya göre önemli farklılıklar içermektedir. Buda bize fizyolojik stimulusun regülasyonundaki farklılıkları açıklamaktadır. VEGF-B zayıf bir endotelial hücre mitojenidir. VEGFB-167'nin C terminali, heparin bağlayan bir bölge içerir. Bu nedenle heparin benzeri hücre yüzey ilişkili glikozaminoglikanlara bağlanarak ekstrasellüler matrikste sabitlenebilir. VEGFB-186'nin C terminal bölgesinde böyle bir heparin bağlayan kısım olmadığından sirkülasyon da serbestçe dolaşır. Çizgili kaslarda, kalp kasında ve yağ dokusunda fazla bulunduğu dolay fonksiyonu yüksek hücresel enerji metabolizması ile ilişkili olabilir. VEGF-B'den yoksun farelerin kalbinin daha küçük olduğu ve bu fareler de deneysel miyokart enfarktüsü sonrası rejenerasyonun bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Bu bize koroner arter rejenerasyonun da arteriogeneze ilişkili olarak VEGF-B'nin rolü olduğunu düşündürmektedir. Kollojen ilişkili artrit oluşturulan deney farelerinde yapılan çalışma da VEGF-B'nin inflamatuvar anjiogeneze de rolünün olduğu saptanmıştır. VEGF-B'nin Akt ve eNOS ilişkili yollarla anjiogenezi ilerlettiği gösterilmiştir (127). VEGF-B'nin VEGF-A'dan farklı olarak, anjiogeneze bölgesinde oluşum basamağında rolü vardır. Birçok kanıt bize VEGF-B'nin hücre proliferasyonu ve damar büyümesinde etkili olduğunu göstermektedir. Son dönemde yapılan deneyler, VEGF-B'nin VEGFR-1 aktivasyonu yolu ile mast hücre kemotaksisini indüklediğini ve inflamatuvar, neoplastik anjiogeneze rol oynadığını ortaya koymuştur. Aynı zamanda, VEGF-B'nin kan damarlarının gelişimi için vazgeçilebilir olsa da damarların canlılığını sürdürmesinde oldukça kritik bir yere sahip olduğu gösterilmiştir. VEGF-B'nin plazminojen aktivatörünün aktivasyonu yoluyla kanser hücrelerinin metastazı, pulmoner hipertansiyon ve tümörün büyümesi gibi patolojik olaylarda da adı geçmektedir (128).

VEGF-C, 338 aminoasitden oluşur ve lenfanjiogeneze rol aldığı bildirilmiştir. VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanarak vasküler ve lenfatik

damarlarda mitojenik etki yapar. VEGF-C'nin Kaposi sarkomunda önemli rol oynadığı görülmüştür. VEGF-C mRNA'sı, düşük düzeyde erişkin kalp dokusunda, plasenta, ovaryum, ince bağırsak ve tiroid glandında salınmaktadır (129).

VEGF-D, 334 aminoasitden oluşur ve VEGF-C gibi lenfanjiogenezden sorumludur. Bu da VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanır.

VEGF-E, güçlü bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür. VEGFR-1'e bağlanmayı başaramaz ve VEGFR-2'e seçici olarak bağlanır.

PIGF, bu ailenin ilk tanımlanan üyesidir. VEGFR-1 ve NP-1 (Nöroplin-1)'e bağlanarak etkisini gösterir. PIGF eksikliği anjiogenezis, iskemi, yara iyileşmesi, inflamasyon ve kanserde kollateral oluşumunu kötü yönde etkiler.

VEGF-F, yakın zamanda yılan (Viper) zehirinden izole edilen VEGF-F, vamin ve VR-1 parçalarından oluşmaktadır. VEGF 165 ile %50 benzerlik göstermekte ve VEGFR-2'ye selektif bağlanmaktadır. Bu sayede in vivo ve in vitro olarak VEGF-A aktivitesine spesifik blokaj göstermektedir (129).

2.10.2. VEGF Reseptörleri

VEGF'in bioaktivitesi spesifik reseptörlerine ve koreseptörlerine bağlanması ile oluşur. Bu reseptör ve koreseptörler, vasküler ve lenf damarı endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda, hematopoetik stem hücrelerde, epitelyal hücrelerde, fibroblastlarda, düz kas hücrelerinde ve myojenik prekürsör hücrelerde bulunur (130).

Üç farklı VEGF reseptörü tanımlanmıştır (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3). Bunların dışında nöropilin 1, 2 ve heparan sülfat da VEGF bağlayabilmektedir. VEGFR'leri tirozin kinaz aktivitesine ve yedi adet immünoglobulin benzeri domain'e sahiptirler; tek bir transmembran bölgeleri vardır (131).

VEGF Reseptör 1 (VEGFR-1): VEGFR-1 ve VEGFR-2, yüksek affiniteli VEGF reseptörleridir ve VEGFR-3 ile birlikte reseptör tirozin kinazların flt alt-ailesini oluştururlar.

~180 kDa'luk bir glikoprotein olan VEGFR-1 tanımlanan ilk VEGFR'dir ve VEGF'ye karşı en yüksek affiniteye sahiptir (132). VEGFR-1, VEGFA-B ve PlGF'e yüksek affinite ile bağlanır. Gelişim sürecin de VEGFR-1 ilk olarak anjioblastlarda ve endotelde eksprese edilir. VEGFR-1 ek olarak osteoblast, monosit, makrofaj, plasental trofoblast, renal mezengial hücre ve bazı hematopoetik kök hücrelerin ekstrasellüler yüzeyinde eksprese edilir. Yapılan yakın zamanlı hayvan çalışmaların da VEGFR-1'in anjiogenez ve monosit migrasyonun da aktif rol oynadığı, ekstrasellüler öncülleri topladığı, natural killer hücrelerinin adezyon özelliklerini arttırdığı gösterilmiştir. Hayvanlar da postnatal dönemde yapılan çalışmalarda VEGFR-1 sinyalizasyonunun iskemik kalpte ve ekstremitelerde kollateral gelişimini stimüle ettiği gösterilmiştir. Bunun dışında ayrıca iyileşmekte olan cilt yaralarındaki neovaskularizasyonda da eksprese edilmektedir. Sessiz (inaktif durumdaki) endotel hücrelerinde olduğu kadar proliferen olan endotel hücrelerinde de VEGFR-1 mRNA'sının bulunması, bu reseptörün endotelin sürdürülmesinde sürekli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. VEGFR-1 vaskülogenez süresince esansiyeldir: VEGFR-1 oluşturamayan fareler embriyonik dönemde 8,5. günde ölmektedir. Bu farelerde hem embriyonik hem de embriyo dışı yerlerde endotel hücreleri normal bir şekilde forme olabilmekte ancak doğru bir şekilde bir araya gelerek kan damarları halinde organize olamamaktadırlar. Bu defekt, mezenkimal hücrelerin hemangioblast haline gelebilmek için VEGFR-1 'in gerekli olduğunu göstermektedir.

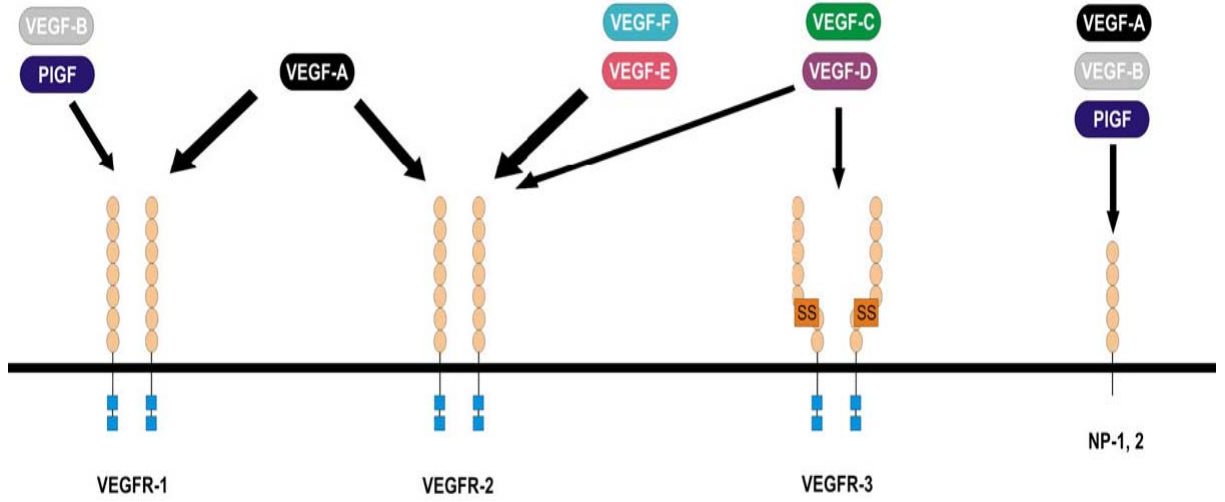
VEGFR-1'in VEGF stimülasyonuna yanıt olarak gerçekleşen tirozin fosforilasyonunun tespit edilmesi zordur ve endotel hücrelerinde bu reseptör aracılığıyla düzenlenen belirgin, görünür direkt proliferatif, migratuar ya da sitoskeletal etki söz konusu değildir. Ancak VEGFR-1, endotel hücrelerinde

doku faktörünün, ürokinaz plazminojen aktivatörünün ve plazminojen aktivatör inhibitörü-l'in (PAI-1'in) upregüle edilmiş ekspresyonundan da sorumlu tutulmuştur. VEGFR-1'in diğer hücre tiplerinde monositlerde doku faktörünün indüklenmesi, kemotaksis ve vasküler düz kas hücrelerinde matriks metalloproteinaz ekspresyonunun artırılması gibi rolleri mevcuttur (127).

VEGFR-2 (KDR flk-1): VEGFR-2 mitogenez ve permeabilite artışında daha önemli bir role sahip gibi durmaktadır. VEGF-A, C, D, E bu reseptöre bağlanabilmektedir. Reseptörün aktivasyonu ile endotel hücrelerinde mitoz ve migrasyon artmakta, vasküler permeabilite yükselmektedir. Bu etkilere PAF (Platelet Aktive Edici Faktör) salınımının da etkisi olduğu söylenmektedir. PAF sadece adezyon arttırıcı bir molekül değildir; aynı zamanda invitro çalışmalar göstermektedir ki; PAF salınımı, FGF (Fibroblast Growth Faktör) ve makrofaj inflamatuvar protein gibi potansiyel anjiyogenik moleküllerin salınımını da arttırmaktadır.

VEGFR-3 (flt-4): VEGFR-1 ve 2'den farklı bir reseptördür. Bu reseptörün ekstrasellüler kısmı proteolitik bir yıkıma uğramaktadır. VEGFR-3, VEGF-C ve D'yi bağlamaktadır. Daha çok lenf damarlarının anjiyogenezinde rol almaktadır.

NÖROPİLİN-1, 2: Bir ko-reseptör gibi davranır. NP-1 ,VEGF-A, VEGF-B ve PIGF'ye bağlanırken, NP-2 ise VEGF-A, VEGF-C ve PIGF'ye bağlanır. NP-1 sinir, kardiyovasküler ve iskelet sisteminde gösterilmiştir. NP-2 ise venlerde bulunurken aynı zamanda lenfatik endotel hücrelerinde eksprese olur.



Şekil 2. VEGF izoformları ve reseptörleri (127)

2.10.3. VEGF Reseptörlerinin Aktivasyonu

VEGF'nin reseptörü ile birleşmesini takiben reseptöre G proteinleri de bağlanır ve fosfolipaz-C'yi aktifler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) oluşur. DAG, protein kinaz C'yi aktive eder. IP3 de hücre içi kalsiyum seviyesini arttırıp, kalsiyum-kalmodulin kompleksi oluşturarak kalmodulin kinazları aktive eder. Bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinleri, bu kinazlar aracılığıyla, fosforile edilerek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferensiasyonu sağlanır. VEGF'nin reseptörlerine bağlanmasını, heparan sülfat proteoglikanları düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasını arttırırken, yüksek heparin konsantrasyonun bağlanmayı azalttığı bildirilmiştir (133).

2.10.4. VEGF Gen Ekspresyonunun Düzenlenmesi

İnsanlardaki VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde yerleşmiştir. Kodlayıcı bölge ~14 kb'lik bir alan kaplamaktadır ve 8 exon'dan oluşmaktadır. Tek bir pre-mRNA'nın alternatif splicing'i (birleştirilmesi) çok sayıda farklı VEGF türünü oluşturur (134).

VEGF endotel hücre farklılaşması ve daha önceden mevcut olan damarlardan yeni kapillerlerin gelişmesi için gereklidir. Buna ek olarak, VEGF'nin hücrenin yaşaması ve ciddi stres durumunda çoğalması için yaşamsal faktör olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Hipoksi; hem invivo hem invitro ortamda VEGF geninin ekspresyonunda ana düzenleyicidir ve VEGF gen transkripsiyonunu indüklemektedir. VEGF geninde 28 bp hipoksi yanıt elementi (HRE) transkripsiyonun başlangıç bölgesinin 1 kb karşısında yer almaktadır. Hipoksi durumunda VEGF geninin transkripsiyon aktivasyonu hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 (HIF 1alfa/beta)'in bu elemente bağlanması aracılığı ile olmaktadır. HIF-1 alfa alt grubu oksijene hassas alt kısmıdır. Bunun aksine hipoksiye yanıt olarak VEGF'nin düzenlenmesinde transkripsiyon aktivasyonu tek mekanizma değildir. mRNA'daki stabilite artışı önemli transkripsiyonel komponenttir. Hipoksi VEGF gen transkripsiyonunu, VEGF mRNA gen transkripsiyonunu ve VEGF mRNA stabilizasyonunu indüklemektedir. Hipoksinin yanısıra birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü VEGF mRNA'nın değişik hücrelerde ekspresyonunda düzenleyici olabilir. Birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü değişik hücre tiplerinde VEGF-mRNA ekspresyonunu düzenleyebilir. Epidermal büyüme faktörü, TGF-beta veya keratinosit büyüme faktörü VEGF gen ekspresyonunda belirgin bir indüksiyon ile sonuçlanır. IL-1 ve PGE2 kültürdeki sinovyal fibroblastlar VEGF ekspresyonunu indüklemekte ve buda inflamasyondaki anjiogenezde bu tür inflamasyon mekanizmalarının katkıda bulunduğunu desteklemektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörünün kültür ortamında kolorektal kanser hücrelerinde VEGF-mRNA ve protein indüksiyonu yaptığı

gösterilmiştir. TSH ve ACTH'da in vitro ortamında VEGF gen ekspresyonunu indükleyebilmektedir (135).

2.11. TRİGGERİNG RECEPTÖR EXPRESSED ON MYELOİD CELLS-1 (TREM-1)

TREM-1 inflamatuvar yanıtın kuvvetlendirilmesinde rol oynayan, yakın zamanlarda nötrofil ve makrofajların yüzeyinde tanımlanan bir moleküldür. TREM gen ailesi incelendiğinde insanlarda TREM-1 ve TREM-2 geni 6q21 kromozomunda, farelerde ise 17C3 kromozomunda yer alır. İnsanlarda psödogen olarak bulunan TREM-3 ise farelerde fonksiyoneldir (136).

Yakın zamanlarda TREM aile üyelerinin sadece myeloid hücrelerle sınırlı olmadığı gösterilmiştir. Hepatik endotelial hücrelerinden de TREM proteinlerinin saptandığı görülmüştür. TREM-1 hücre dışı, kısa sitoplazmik parçası ve hücre zarı içinde bir parçası olan transmembranik bir proteindir (137). Transmembran bölgesi lizin artıkları içerir. Bu bölge aspartat artıkları içeren ITAM (immunoreseptör tirozin-bağımlı aktivator protein) reseptörü ve DAP12 (DNAX aktivator protein) ile ilişkiye girip hücre içi sinyali oluşturmaktadır. Fosfolipaz-C ve ERK1/2 (ekstraseluler sinyal bağımlı kinaz) nin fosforilasyonu ile intraselüler kalsiyum artışı ve proinflamatuvar sitokin salınımı başlar. TREM-1 agonist etkili mononükleer fagosit antikörlerinin uygulanması sonrasında TLR (Toll-Like Reseptör) ve NLR (Nod-Like Reseptör) gibi patern tanıyan reseptörlerin aktivasyonu ve sonuçta büyük miktarda sitokin ve kemokin sekresyonu görülmüştür. TREM-1 agonist monosit antikör uygulanması antijen sunan hücreleri, CD86(+) T hücrelerini ve MHC II yapımını artırır. Bu çalışmalar, TREM-1'in doğal ve adaptif immün yanıtta, inflamatuvar yanıtta pozitif düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir. TREM-1'in sinyalinin engellenmesi sonucunda inflamasyonun

şiddetinin azaldığı, endotoksemili ve sepsisli fare modellerinde sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür.

TREM ailesinin en ilginç özelliklerinden birisi eriyik reseptör halinde salınabilmesidir. TREM-1'in çözünebilir formu (**sTREM-1**), çeşitli enfeksiyon ve hastalık geçiren hasta ve hayvanların plazma ve biyolojik sıvıların da bulunmuştur. Lipopolisakkarit (LPS) uygulanan mononükleer fagositlerin kültür süzüntülerinde, LPS verilen gönüllü insanlarda ve endotoksin uygulanan fare plazmasında, septik hastaların plazmalarında, pnömonili hastaların Bronko Alveolar Lavaj'ında (BAL) belirlenebilir (8).

Sonuç olarak; TREM-1 monosit, makrofaj ve nötrofil yüzeyinde eksprese olan immunglobulin süperfamilyasından yeni bir reseptördür. TREM-1 doğal immunitenin önemli bir düzenleyicisidir. Lipopolisakkarit ve diğer mikrobik ürünlerle oluşan inflamatuvar sitokinlerin amplifikasyonunda kritik önemi vardır. TREM-1'in çözünen formu (sTREM-1) hücrelerden salınır. sTREM-1'in vücut sıvılarında kullanışlı bir tanı markerı olduğu rapor edilmiştir. Son yapılan çalışmalarda, İnflamatuvar Barsak Hastalarında ve Ankilozan Spondilit'te serumdaki sTREM-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (138,139).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmaya, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri ile tanı konulan ve aktivite belirteçleri olan 30 Aktif Behçet Hastası (Grup-1) ve 30 sağlıklı kontrol (Grup-2) alınmıştır.

Çalışmaya alınan Behçet Hastalarında detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile oral aft, genital ülserasyon, eritema nodozum, papülopüstüler döküntüler, göz tutulumu, artrit, artralji, tromboflebit, derin ven trombozu, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum araştırılmış ve sıklıkları kaydedilmiştir. Bütün hastalara, 12 gauge enjektör iğnesi ön kol derisine batırılarak paterji testi uygulanmıştır. Behçet Hastalarında sistemik tutulumların varlığı, Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (EBDCAF) ile değerlendirilek aktif Behçet Hastaları çalışmaya alınmıştır. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve malignite tanısı olan hastalar dışlanmıştır.

3.2. Laboratuvar

Çalışmaya alınan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden sTREM-1, VEGF-B ve VEGF gen ekspresyon düzeyi testlerini çalışmak için vakumlu tüplere venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edilen serum örnekleri çalışma gününe kadar -80° C' de saklandı.

sTREM-1 testi, serumdan ELİSA yöntemi kullanılarak cusabio biotech co.limited. kiti (WUHAN, ÇİN) ile çalışılmıştır. sTREM-1 interaassay Cv değerleri %12.6, intraassay Cv değerleri % 10.7'dir. sTREM-1'in minimum ölçüm sınırı 7.81 pg/ml, deteksiyon sınırı ise 31.25 - 2000 pg/ml olarak bildirilmiştir.

VEGF-B testi, serumdan ELİSA yöntemi kullanılarak cusabio biotech co.limited. kiti (WUHAN, ÇİN) ile çalışılmıştır. VEGF-B interaassay Cv değerleri %13.4, intraassay Cv değerleri % 11.5'dir. VEGF-B'nin minimum ölçüm sınırı 1.56 pg/ml, deteksiyon sınırı ise 6.25 - 400 pg/ml olarak bildirilmiştir.

VEGF gen ekspresyonu düzeyi, mor kapaklı EDTA'lı tam kan örneklerinden RNA izolasyon işlemi High Pure RNA isolation kit (ROCHE Cat. No. 11828 665 001) ile yapıldı. RNA izolasyon işleminde DNA bulaşını önlemek için sadece RNA örneklerinin çalışıldığı bir Laminar Flow kabin (%100 etanol, eldiven ve RNA çalışmalarına uygun steril malzeme) kullanıldı. İzole edilen RNA örneklerinden Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit (Roche-Cat. No. 05081955001) kullanılarak cDNA'lar elde edildi. Örnekler -80° C'de Real Time PCR işlemi için saklandı. Örnekler çalışma gününde Real Time Ready Catalog Assay (Cat. No. 05532 957 001) ve Real Time Ready Catalog Designer Assay (Cat No. 05 583 055 001) protokollerindeki yöntem ile Light Cyler 1.5 sistemi ile CBÜ Tıp Fak. Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Bu test için PCR verimliliği 2 kabul edildi. cDNA aşamasında random hekzamer primeri kullanıldı. Housekeeping gen olarak Beta Aktin kullanıldı. VEGF için kullanılan Primer Probu UPL(Universal probe Library) 8-9 merden oluşan bir probdur. LNA (Locked nucleic acid) teknolojisi ile OH grupları bağlanarak melting değerinin yükselmesi sağlanmaktadır. Kullandığımız primerler VEGF mRNA'sına spesifiktir ve çoğaltılan bölgeyi görünür hale getirmek için UPL probu kullanılarak yapılmıştır.

Yöntemimizde; 1. Mix VEGF primer probe+H₂O+polimeraz (5x konsantrasyonda) hazırlandı. Kapiller tüpler dizildi. Kapiller tüplere 15 mikrolitre mix dağıtıldı. 2. Mix aktin (housekeeping gen) primer probe+H₂O+polimeraz (5x konsantrasyonda) hazırlandı. Kapiller tüpler dizildi. Kapiller tüplere 15 mikrolitre mix dağıtıldı.

Kapillerdeki toplam hacim 20 mikrolitre olacak şekilde 5 mikrolitre negatif kontrol olarak H₂O, 16. ve 32. örneklere konarak kapillerler kapatıldı. Sonra örnek numaralarına göre 5 mikrolitre cDNA kapillerlere yüklenerek kapatıldı. 1 dakika santrifüj edilerek (2000 rpm de), Real Time PCR cihazına yüklendi. Aynı runda 1-16 VEGF çalışılırken 17-32 de aynı örneklerin housekeeping genleri çalışıldı. 45 siklus boyunca amplifikasyon yapıldı. Sonuç eğrileri ekrandan izlendi.

Sonuçlar, Micheal Pfaffi'in Matematiksel metodundaki oran kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Ratio} = (E_{\text{target}})^{\Delta CP^{\text{target (control-sample)}}} / (E_{\text{ref}})^{\Delta CP^{\text{ref (control- sample)}}}$$

VEGF/Beta Aktin oranları karşılaştırıldı. 1 log değişim 10 kat farklılık yaratmaktaydı. 1.'nolu örnek için Target/ref egzersiz sonrası 41'nolu örnekteki Target/ref oranı ile 10 kat fark yarattı ise anlamlı kabul edildi. Bu oransal fark cDNA da minimal bir varyasyon dahi olsa fizyolojik ekspresyon değişikliklerine duyarlı bir gösterge kabul edilir. Gelecekte kompleks ve zaman alıcı kalibrasyon eğrileri üzerinden kantitasyon modelleri yerine mRNA diferansiyasyon göstergesi olan relatif ekspresyon oranı ideal ve basit bir araç olacağı düşünülmektedir.

3.3. İstatiksel Analiz

Araştırmanın analizleri Statistical Package for the Social Sciences Version 12.0 (SPSS 12.0) istatistik programında değerlendirilmiştir. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı, istatiksel analizi için Chi square, T-Test, Mann-Whitney testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi, p değerinin < 0.05 olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Bu çalışmaya, yaşları 22 ile 55 arasında değişmekte olan 60 olgu (30 hasta, 30 kontrol) dahil edilmiştir. Çalışmamızda, toplam 30 kişiden oluşan Aktif Behçet Hastası olgularının yaş ortalaması 37.3 ± 8.75 iken, toplam 30 kişiden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 30.1 ± 4.69 idi. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0.05$). Behçet'li olguların 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kadın iken, kontrol grubunun 15'i (%50) erkek, 15'i (%50) kadındı. Cinsiyet dağılımı açısından her iki grup açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p = 0.436$).

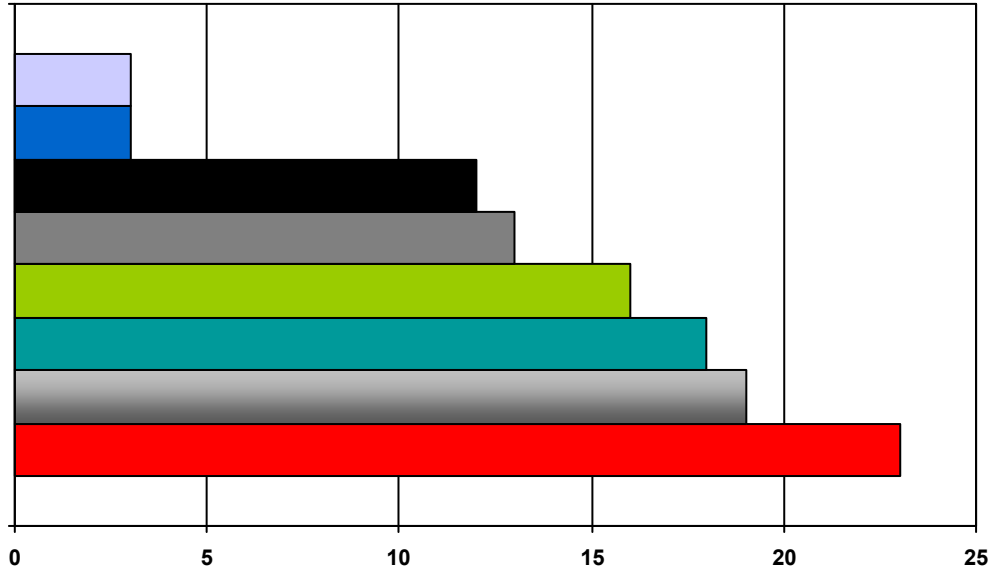
Tablo 6. Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı

	Behçet Hastaları	Kontrol	P
Ortalama yaş	37.3 ± 8.75	30.1 ± 4.69	<0.05
Erkek n (%)	18 (60.0)	15 (50.0)	0.436
Kadın n (%)	12 (40.0)	15 (50.0)	

Behçet hastalığı'nın sistemik tutulumu açısından hastalar sorgulandığında; olguların 23'ünde (%76.7) oral aft, 13'ünde (%43.3) genital ülser, 16'sında göz tutulumu, 18'inde eritema nodozum (E.N) ve papülopüstüler döküntüler, 12'sinde eklem tutulumu (artrit/artralji), 3'ünde damar tutulumu (tromboflebit, derin ven trombozu), 3'ünde nörolojik tutulum saptanırken 19 hastada da paterji testinin pozitif olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Klinik bulguların hastalara göre dağılımı

Klinik Bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
Oral aft	23	76.7
Genital ülser	13	43.3
Göz tutulumu	16	53.3
E.N. ve Papülopüstüler döküntüler	18	60
Eklem tutulumu (Artrit/Artralji)	12	40
Damar tutulumu (DVT ve tromboflebit)	3	10
Nörolojik tutulum	3	10
Paterji testi pozitifliği	19	63

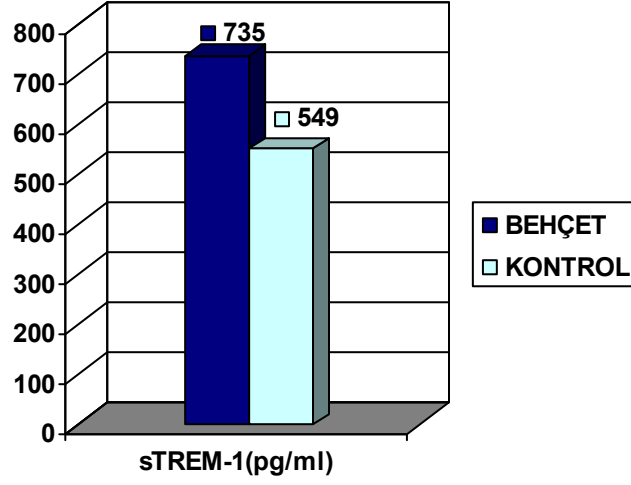


Şekil 3. Klinik bulguların hastalara göre dağılımını

Behçet hastaları ve kontrol grubunda VEGF gen ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcut iken ($p=0.008$), sTREM-1 ve VEGF-B düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark yoktu ($p=0.134$, $p=0.101$). Behçet grubunda VEGF gen ekspresyon düzeyi, sTREM-1 ve VEGF-B düzeyleri ortalaması sırasıyla 2240.06 ± 780.62 , 735.57 ± 578.44 pg/ml ve 102.80 ± 122.77 pg/ml idi. Kontrol grubunda aynı değerler sırasıyla 1731.14 ± 651.88 , 549.70 ± 337.21 pg/ml ve 63.81 ± 37.01 pg/ml olarak saptandı.

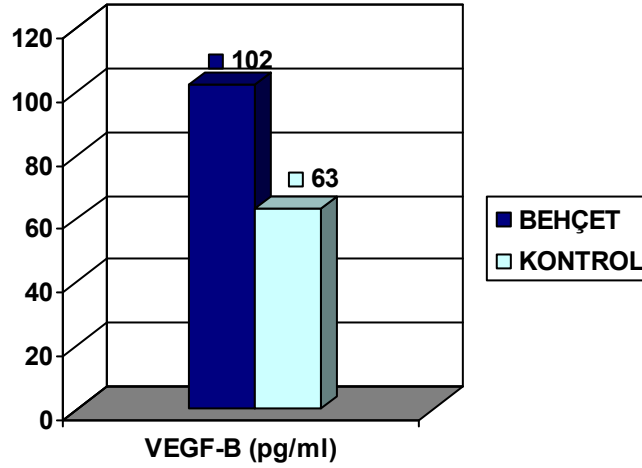
Tablo 8. Behçet Hastaları ve kontrol grubunda sTREM-1, VEGF-B ve VEGF Gen Ekspresyon düzeyleri

	Behçet Hastaları	Kontrol	P
sTREM-1 (pg/ml)	735.57 ± 578.44	549.70 ± 337.21	0.134
VEGF-B (pg/ml)	102.80 ± 122.77	63.81 ± 37.01	0.101
VEGF Gen Ekspresyonu	2240.06 ± 780.62	1731.14 ± 651.88	0.008



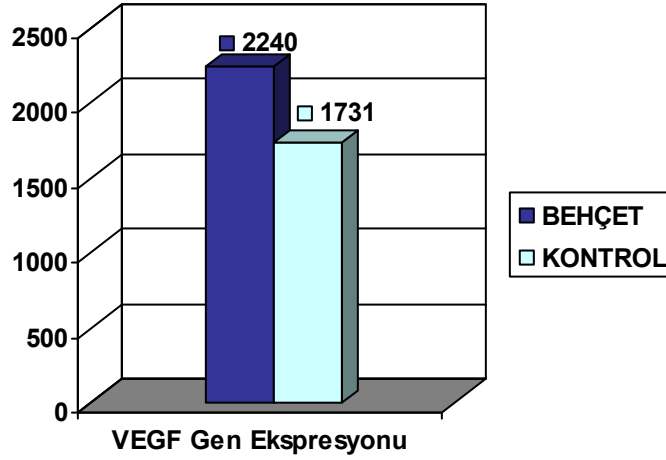
Şekil 4. Behçet Hastaları ve kontrol grubunda sTREM-1 düzeyleri

Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında sTREM-1 düzeyleri açısından fark mevcuttu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.134$).



Şekil 5. Behçet Hastaları ve kontrol grubunda VEGF-B düzeyleri

Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında VEGF-B düzeyleri açısından fark mevcuttu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.101$).



Şekil 6. Behçet hastaları ve kontrol grubunda VEGF Gen Ekspresyon düzeyleri

Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında VEGF gen ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptandı ($p=0.008$).

Behçet hastalarında oral aft, genital ülser, göz, eklem, damar, deri ve nörolojik tutulumlu hastaları alt gruplar halinde ayrı ayrı analiz ettik. Herbir klinik bulgu için hastaların sTREM-1, VEGF-B ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri diğer Behçet hastalarının sTREM-1, VEGF-B ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri ile karşılaştırıldı. Eklem tutulumu olan (artrit/artralji)

Behçet hastalarında, eklem tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre VEGF gen ekspresyonu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**p=0.01**). Ayrıca damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) Behçet hastalarında, damar tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre, VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (**p=0.035, p=0.021**).

Diğer klinik bulguların (oral aft, genital ülser, göz tutulumu, eritema nodosum/papülopüstüler döküntü, nörolojik tutulum ve paterji testi pozitifliği) istatistiksel analizlerinde ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 9. Eklem tutulumu olan (artrit/artralji) ve olmayan Behçet’li hastalarda bulgular

	Eklem tutulumu		P
	Var (n=12)	Yok (n=18)	
sTREM-1 (pg/ml)	702.01 ± 582.92	757.95 ± 591.26	0.672
VEGF-B (pg/ml)	131.23 ± 182.51	83.84 ± 56.64	0.459
VEGF Gen Ekspresyonu	2712.16 ± 947.73	1925.33 ± 442.84	0.01

Eklem tutulumu olan (artrit/artralji) ve olmayan Behçet’li olgular karşılaştırıldığında VEGF gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (**p<0.01**).

Tablo 10. Damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) ve olmayan Behçet’li hastalarda bulgular

	Damar tutulumu		P
	Var (n=3)	Yok (n=27)	
sTREM-1 (pg/ml)	1139.25 ± 582.92	690.72 ± 543.71	0.316
VEGF-B (pg/ml)	352.54 ± 282.43	75.05 ± 51.77	0.035
VEGF Gen Ekspresyonu	3400.33 ± 996.51	2111.14 ± 656.27	0.021

Damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) ve olmayan Behçet’li olgular karşılaştırıldığında VEGF-B ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı ($p<0.035$, $p<0.021$).

Tablo 11. Oral aftı olan ve olmayan Behçet’li hastalarda bulgular

	Oral aft		P
	Var (n=23)	Yok (n=7)	
sTREM-1 (pg/ml)	817.16 ± 625.13	467.52 ± 273.84	0.162
VEGF-B (pg/ml)	110.59 ± 138.11	77.18 ± 43.78	0.713
VEGF Gen Ekspresyonu	2265.13 ± 838.96	2157.71 ± 595.08	0.902

Oral aftı olan ve olmayan Behçet’li olgular karşılaştırıldığında sTREM-1, VEGF-B ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bir saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Genital ülseri olan ve olmayan Behçet’li hastalarda bulgular

	Genital ülser		P
	Var (n=13)	Yok (n=17)	
sTREM-1 (pg/ml)	852,09 ± 613,36	646,48± 552.12	0.346
VEGF-B (pg/ml)	147.51 ± 171.40	68,60 ± 49.19	0.132
VEGF Gen Ekspresyonu	2215.15 ± 762.30	2259,11 ± 817.16	0.983

Genital ülseri olan ve olmayan Behçet’li olgular karşılaştırıldığında sTREM-1, VEGF-B ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet’li hastalarda bulgular

	Göz tutulumu		P
	Var (n=16)	Yok (n=14)	
sTREM-1 (pg/ml)	673.03 ± 581.14	807.05 ± 588.57	0.383
VEGF-B (pg/ml)	117.92 ± 149.21	85.51 ± 85.62	0.618
VEGF Gen Ekspresyonu	2130.68 ± 847.33	2365.07 ± 706.66	0.124

Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet’li olgular karşılaştırıldığında sTREM-1, VEGF-B ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

V. TARTIŞMA

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral ve genital ülserler, cilt bulguları ve üveitle karakterize göz tutulumu ile giden kronik, hem arter, hem de venleri tutan bir vaskülitir. BH'nin, dünya üzerindeki coğrafi dağılımı belirgin farklılıklar gösterir. Özellikle tarihi İpek Yolu üzerinde prevalansı en yüksektir (Türkiye, İran, Kore, Japonya vb.) (21). Behçet hastalığı'nda tanı koymak için spesifik bir test ya da laboratuvar yöntemi yoktur. Kliniğe göre tanı konur. Bu amaçla 1990 yılında belirlenmiş Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerinden (International Study Group Criteria-ISGC) yararlanılmaktadır (107).

BH'de klinik aktiviteyi yansıtacak güvenilir bir laboratuvar testi olmadığı için, bizim çalışmamızda aktif Behçet olgularını belirlemede, klinik bulguların varlığı ve EBDCAF skorları esas alınmıştır (5). Bu kriterlere göre, aktif gruba dahil ettiğimiz Behçet hastalarının çoğunda, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, damar tutulumu (DVT ve tromboflebit), eklem tutulumu (artrit/artralji) ve nörolojik tutulum gibi klinik bulguların çeşitli kombinasyonları vardı (Tablo 7). Bununla birlikte arterial anevrizma ve gastrointestinal tutulum gösteren hastamız yoktu.

VEGF, vasküler endotelial hücreler için bilinen en spesifik mitojenik faktördür. Anjiyogenez ve vaskülogenezi modüle eden güçlü bir sitokindir. VEGF, makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotelium gibi birçok farklı hücre tarafından üretilir ve oluşumu, proinflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenir (6). Bunların tamamı Behçet hastalığı'nın etyopatogenezinde karşımıza çıkar. Hipoksi, hem invivo hem invitro ortamda VEGF geninin ekspresyonunun ana düzenleyicisidir. Hipoksinin yanı sıra birçok sitokin, hormon ve büyüme faktörü VEGF gen ekspresyonunu düzenleyerek VEGF salınımına yol açar (7). Bizde aktif Behçet hastalarında serum VEGF-B ve VEGF gen

ekspresyonu düzeylerini çalışarak hastalığın aktivasyonu ile ilişkisini aydınlatmaya çalıştık.

Behçet hastalığında, VEGF-A ve VEGF gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyle ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen, VEGF-B ile ilgili hiçbir çalışma yoktur. Bu nedenle Behçet hastalığı ve VEGF-B arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Çekmen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aktif Behçet hastalarında plazma VEGF-A düzeylerini, sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı yüksek bulmuştur. Ayrıca göz tutulumu olan Behçet hastalarında da VEGF düzeyinin, kontrol grubuna göre sınırdan anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu durumun, hastalığın seyrinde dermal, oküler ve vasküler olaylarda VEGF'nin bir rolü olabileceğini belirtmişlerdir (140).

Erdem ve arkadaşları, Behçet hastalarının VEGF-A ile ilişkisini araştırmak için 33 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada serum VEGF-A düzeyinin Behçet hastalarında anlamlı yüksek olduğunu ve VEGF'nin aktivite markeri olabileceğini belirtmişlerdir (141).

Hamzaoui ve arkadaşları, nörolojik tutulumlu Behçet hastalarında VEGF-A'nın rolünü tespit etmek için 32 hastanın serebrospinal sıvısındaki VEGF-A'yı, noninflamatuvar nörolojik hastalığı olan 12 hasta ve 14 Multipl Sklerozlu hasta ile karşılaştırmıştır. Ayrıca serebrospinal sıvı ve serumdaki VEGF gen ekspresyonu düzeyini ölçmüşlerdir. Nörobeçetli hastaların, serebrospinal sıvı ve serumdaki VEGF-A, VEGF gen ekspresyonu düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Tedavi başlanan hastaların 3 ay sonraki VEGF-A düzeylerinin ise anlamlı derecede düştüğünü görmüşlerdir. Bu nedenle Hamzaoui ve arkadaşları, aktif dönemde Behçet hastalığının nörolojik tutulumunda VEGF-A'nın rolü olabileceğini belirtmişlerdir (142).

Literatürde BH ve VEGF-B ile yapılan bir çalışma bulunmamakla birlikte A.W.Mould ve arkadaşları VEGF-B'nin artrit gelişimindeki rolünü anlamak için deneysel fare modelleri üzerinde çalışma yapmışlardır. VEGF-B'nin

reseptörüne (VEGFR-1'e) bağlanmasını engelleyerek, fareyi sinovyal inflamasyon ve eklem harabiyetinin oluşumundan korumuşlardır. Daha önce yapılan çalışmalarda da VEGF-B'si olmayan farelerde artritlik inflamasyonun derecesinin azaldığı gösterilmiştir. Çalışma sonunda VEGF-B'nin inflamatuvar anjiogenezis ve artrit patogenezinde major rol oynadığını belirtmişlerdir (143).

VEGF-B'den yoksun farelerin kalbinin daha küçük olduğu ve bu farelerde deneysel myokart infarktüsü sonrası rejenerasyonunun bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Bu bize koroner arter rejenerasyonunda arteriogeneze ilişkili olarak VEGF-B'nin rolü olduğunu düşündürmektedir (128). Silvestre ve arkadaşları VEGF-B'nin Akt ve eNOS ilişkili yollarla anjiogenezi ilerlettiğini göstermiştir (144).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda VEGF-B'nin otoimmün artrit ve tümör anjiogenezisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda VEGF-B'nin blokajı ile neovaskülarizasyonun suprese edildiği gösterilmiştir. Yine VEGF-B'nin in vivo aktivitesi, iskemi modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Bir tavşanın arka bacağında femoral arter ligasyonu ile periferik iskemi oluşturulmuştur. Femoral arter ligasyonundan 7 gün sonra kan akışının arttığı görülmüştür. Post mortem anjiyografik incelemede damar yoğunluğu ve orta-geniş kollateral arterlerin sayısında önemli artış olduğu ve bunun VEGF-B'nin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir (145).

Biz de çalışmamızda, aktif Behçet hastalarında VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulduk. VEGF gen ekspresyonu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.008$) iken, VEGF-B düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Behçet hastalarında oral aft, genital ülser, göz, eklem, damar, deri ve nörolojik tutulumlu hastaları alt gruplar halinde ayrı ayrı analiz ettik. Eklem tutulumu (artrit/artralji) olan Behçet hastalarının VEGF gen ekspresyon düzeyini ve damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) Behçet hastalarının VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı

($p=0.035$, $p=0.021$) yüksek bulduk. Bununla beraber her bir alt grup, kontrol grubu ile ayrı ayrı analiz edildi. Tüm gruplarda VEGF gen ekspresyonu, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Genital ülseri ve damar tutulumu (DVT/tromboflebit) olan hastalarda aynı zamanda VEGF-B düzeyleride kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.

Eklem şişliği olan hastalarda, artan eklem içi basınç doku perfüzyonunu bozmakta ve bölgeye toplanan inflamatuvar hücrelerin metabolik aktivitesi lokal olarak oksijeni tüketirken, atıkları ise bozulmuş mikrodolaşım yüzünden birikmektedir. Vücut bu değişime cevap olarak VEGF sentezlemekte bölgede damar geçirgenliği artmakta ve yeni damar oluşumları başlamaktadır. A.W.Mould ve arkadaşları da deneysel artrit çalışmalarında, VEGF-B'nin inflamatuvar anjiogenezis ve artrit patogenezinde major rol oynadığını ve VEGF-B'nin blokajı ile farelerde artrit gelişimini önlediklerini belirtmişlerdir (143). Bizim çalışmamızda eklem tutulumu olan Behçet hastalarında, VEGF gen ekspresyonu düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu bulgular eklem tutulumu olan Behçet hastalarında VEGF gen ekspresyonunun aktivasyon markerı olabileceğini, VEGF-B'nin ise artritli Behçet hastalarının tedavisinde yeni yaklaşımların gündeme gelebileceğini bize düşündürdü.

BH'nin histopatolojik açıdan vazgeçilmez komponenti vaskülitdir. Küçük vazal vaskülitinden, geniş arteryel/venöz lezyonlara, yüzeysel tromboflebitten derin ven trombozuna kadar çok geniş spektrumda olabilen vazal lezyonlar bu hastalığın karakteristiğidir. Vaskülit olayı esasta endotel harabiyeti ve endotel fonksiyonlarına sekonder olarak gelişmektedir. Literatürde iskemik modeller üzerinde yapılan çalışmalarda VEGF-B'nin kollateral damar gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da, damar tutulumu (DVT/tromboflebit) olan Behçet hastalarında VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Damar tutulumlu hastalarda VEGF-B düzeyinin yüksek olmasının nedenini; iskemi sonrası VEGF-B ekspresyonunun artması ve yeni kollateral gelişimini uyarmasından

kaynaklanabileceğini düşündük. VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonunun, Behçet hastalığının aktivasyon belirteci olabileceği ve bu konuda yeni çalışmalar ile tromboz tedavisinde yeni stratejiler geliştirilebileceğini umuyoruz.

VEGF-B monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında rol alır. Aynı zamanda vasküler survey ve anjiogenezis üzerine etkisi vardır (146). Behçet hastalarında ciddi damar patolojisi ve monositlerden hastalığın aktivasyonu ile ilişkili olarak proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 üretiminde artış gözlenmektedir (59). Bu nedenle Behçet hastalığının aktivasyonunda VEGF-B düzeylerini yüksek bulmayı hedeflemiştik. VEGF-B düzeyleri, yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Damar tutulumu hariç). Hamzaoui ve arkadaşları, nörolojik tutulumlu Behçet hastalarında VEGF düzeylerinin tedavi başladıktan sonra düştüğünü belirtmişlerdir (142). Biz de VEGF-B yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının nedenini, hasta sayısının azlığına ve bazı hastaların çalışmaya alındığı dönemde yoğun immünsüpresif tedavi almasından kaynaklandığını düşündük.

Bu bulgular eşliğinde, Behçet hastalığı aktivasyonunda VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu bir marker olabilir. Aynı zamanda damar tutulumunun derecesi, artritli hastalarda eklem hasarının boyutu ve tedaviye yanıtın takibinde faydalı bir parametre olabileceği düşünülebilir.

TREM-1, monosit, makrofaj ve nötrofil yüzeyinde eksprese olan immunglobulin süperfamilyasından yeni bir reseptördür. TREM-1'in çözünen formu (sTREM-1), hücrelerden salınır. sTREM-1'in vücut sıvılarında kullanışlı bir tanı markeri olduğu rapor edilmiştir (8). Behçet hastalığının etyopatogenezinde infeksiyöz ajanlar, monosit, makrofaj ve nötrofiller rol oynamaktadır. Bu nedenle aktif Behçet hastalarında, serum sTREM-1 düzeylerinin yüksek olabileceğini düşünerek sTREM-1'in hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendirdik.

Literatürde, BH ve sTREM-1 ile yapılan bir çalışma bulunmamakla birlikte C.E. Collins ve arkadaşları, Romatoid Artrit (RA) ve Septik Artrit'li hastaların sinovyal sıvılarındaki sTREM-1 düzeylerini yüksek bulmuşlardır. RA hastalığında TREM-1'in baskılanması ile lokal proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımının azaltılarak terapötik faydalar sağlanabileceğini belirtmişlerdir (147).

Park jj. ve arkadaşları, inflamatuvar barsak hastalığının aktivitesiyle serum sTREM-1 düzeyi arasındaki korelasyonu göstermek için 31 Ülseratif Kolit ve 22 Chron hastasını, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdı. sTREM-1 seviyesinin inflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerde yükseldiğini ve ülseratif koliti olan olgularda hastalık aktivitesi ile iyi korele olduğunu göstererek, hastalık aktivitesi için potansiyel bir marker olabileceğini ifade ettiler (138).

Chen ve arkadaşları, 80 ankilozan spondilit ve 30 sağlıklı kontrol grubunda sTREM-1 düzeylerinin hastalığın aktivasyonu ile olan ilişkisini araştırdı. 6 hastanın sinovyal sıvısında, diğer hastaların ise serumunda sTREM-1 düzeyleri ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Serum ve sinovyal sıvıdaki sTREM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. sTREM-1'in Ankilozan Spondilit'in erken tanısında yeni bir parametre olabileceği belirtildi (139).

Bizde çalışmamızda aktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda sTREM-1 düzeyini karşılaştırdık. sTREM-1 düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. İmmünsüpresif tedavi alan hastaların çalışmaya alınmaması ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması sonucunda sTREM-1'in hastalığın aktivasyonunda bir marker olabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, aktif Behçet hastalarında VEGF gen ekspresyonunun yüksek bulunması ve buna damar tutulumlu (DVT/tromboflebit) hastalarda VEGF-B'nin de eşlik etmesi bu immünolojik göstergelerin aktivite belirteci

olabileceğini göstermektedir. Ayrıca eklem ve damar tutulumu olan Behçet hastalarında yeni tedavi seçeneklerinin irdelenmesi gerektiğini göstermektedir. İlerleyen yıllarda bu çalışmayı irdelerek daha yüksek katılımlı araştırmalar ile VEGF'ün, BH etyopatogenezi, aktivasyon ve prognozu üzerindeki rolünü ortaya koyan ve buna yönelik tedavi yöntemlerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız bu araştırmalara temel teşkil edebilecek bir çalışma olabilir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aktif Behçet hastalarında VEGF-B, VEGF gen ekspresyonu ve sTREM-1 gibi immunolojik göstergelerin değerini ölçmek ve bu belirteçlerin hastalık aktivitesinde ve prognozunda önemini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1. Aktif Behçet hastalarında VEGF gen ekspresyon düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
2. Behçet hastalarında oral aft, genital ülser, göz, eklem, damar, deri ve nörolojik tutulumlu hastalar alt gruplar halinde ayrı ayrı analiz edildi. Eklem tutulumu (artrit/artralji) olan Behçet hastalarının VEGF gen ekspresyon düzeyini ve damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) Behçet hastalarının ise VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu düzeyini yüksek bulduk.
3. Her bir alt grup, kontrol grubu ile ayrı ayrı analiz edildi. Tüm gruplarda VEGF gen ekspresyonu, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Genital ülseri ve damar tutulumu (DVT/tromboflebit) olan hastalarda aynı zamanda VEGF-B düzeyleride kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
4. sTREM-1 düzeyi aktif Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Elde edilen bu veriler doğrultusunda VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu Behçet hastalığı'nda aktivite belirteci olabilir. Hastalığın progresyonu ve tedavisinde geniş serili klinik çalışmalarla yeni tedavi rejimleri geliştirilebilir.

VII. ÖZET

AMAÇ: Çalışmada VEGF-B, VEGF gen ekspresyonu ve sTREM-1 düzeylerinin Behçet hastalığı aktivasyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Romatoloji Polikliniği'ne başvuran ve Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı konulan hastaların klinik özellikleri incelendi. EBDCAF skorlamasına göre aktif dönemde olan 30 Behçet hastası ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, tüm hasta ve sağlıklı grubunun VEGF-B, VEGF gen ekspresyonu ve sTREM-1 düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: Aktif Behçet hastalığı olan olguların VEGF-B, VEGF gen ekspresyon ve sTREM-1 düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Fakat sadece VEGF gen ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.008$). Behçet hastalarında oral aft, genital ülser, göz, eklem, damar, deri ve nörolojik tutulumlu hastaları alt gruplar halinde ayrı ayrı analiz edildi. Eklem tutulumu (artrit/artralji) olan Behçet hastalarının VEGF gen ekspresyon düzeyini ve damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) Behçet hastalarının ise VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu düzeyini istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.035$, $p=0.021$) yüksek bulduk. Bununla beraber her bir alt grup, kontrol grubu ile ayrı ayrı analiz edildi. Tüm gruplarda VEGF gen ekspresyonu, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Genital ülseri ve damar tutulumu (DVT/tromboflebit) olan hastalarda aynı zamanda VEGF-B düzeyleride kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER: VEGF-B ve VEGF gen ekspresyonu Behçet hastalığında aktivite belirteci olabilir. Ayrıca bu çalışma eklem ve damar tutulumu olan Behçet hastalarında yeni tedavi seçeneklerinin irdelenmesi gerektiğini göstermektedir. İlerleyen yıllarda bu çalışmayı irdeleyerek daha yüksek katılımlı araştırmalar ile VEGF'nin BH'lığı etyopatogenezi, aktivasyon ve prognozu üzerindeki rolünü ortaya koyan ve buna yönelik tedavi yöntemlerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, sTREM-1, VEGF-B, VEGF gen ekspresyonu

VIII. SUMMARY

PURPOSE: In this review we aimed to investigate VEGF-B, VEGF gene expressions and sTREM-1 levels the association with the activation of Behcet's disease.

MATERIAL AND METHODS: Clinical features of patients who applied to rheumatology clinic and were diagnosed with BD according to International Working Group's criteria were investigated. 30 healthy volunteers and 30 patients in the active period according to EBDCAF scoring were studied. VEGF-B, VEGF gene expressions and sTREM-1 levels were studied in all patients and control group in the Laboratory of Biochemistry, Celal Bayar University School of Medicine.

FINDINGS: VEGF-B, VEGF gene expressions and sTREM-1 levels were higher than control group's levels. But, only VEGF gene expression was statistically significant ($p=0,008$). Behcet's disease patients with oral aphtha, genital ulcer, eye, joint, vasculer, skin and neurological involvement were analyzed seperately as subgroups. We find that VEGF gene expression level of Behcet's disease patients with joint involvement (arthritis/artralgia) and also VEGF-B and VEGF gene expression of Behcet's disease with vasculer involvement (DVT/thrombophlebitis) were signicantly higher ($p=0,035$, $p=0,021$). However each subgroup was analyzed with control groups. We determined that VEGF gene expression in all subgrups was signifacantly higher than control group. At the same time, VEGF-B levels of patients with

genital ulcer and vascular involvement (DVT/thrombophlebitis) were significantly higher than control group.

CONCLUSION:

VEGF-B and VEGF gene expressions can be activity indicators for BD. In addition, this study shows that new treatment options should be explored for Behcet's disease patients with joint and vascular involvement. In the following years, new treatment methods are needed to investigate for revealing the role of the etiopathogenesis of BD, activation and prognosis of VEGF by examining of this study and providing much more participatory.

Key words: Behcet's disease, VEGF-B, VEGF gene expression, sTREM-1

IX. EK-1

Tablo 8. Behçet Hastalığı anlık aktivite formu-2006¹⁷²

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih: _____ İsim: _____ Cinsiyet: _____ E/K
 Merkez: _____ Telefon: _____ Doğum tarihi: _____
 Ülke: _____ Adres: _____
 Klinisyen: _____

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)



BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER

Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemlerde artralji		
Eklemlerde artrit		
Bulantı/kusma/kann ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (Intrakranial Damar Hastalığını İçeren)

(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranial damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Bayılma ve göz karması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı? Evet Hayır

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakranial Vasküler Hastalık Harici)

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			

Yüzde ağrı/işilik/rengi değişikliği			
Kolda ağrı/işilik/rengi değişikliği			
Bacakta ağrı/işilik/rengi değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı? Evet Hayır

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

Siyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeksi skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Dönüştürülmüş indeks skoru 0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20

X. KAYNAKLAR

1. Everekliölu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv. Ophthalmol.* 2005; 50:297-350.
2. Reynolds N. Vasculitis in Behcet's syndrome: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):347-52.
3. Önder M, Gürer MA. Ülkemiz de Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T. Klin. J. Int Med. Sci* 2007; 3:4-7.
4. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003;528:161-71.
5. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 74-86
6. Zachary I. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001;49:568-581
7. Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S. Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5'enhancer. *Circ Res*, 1995; Sep;77(3):638-43.
8. Gibot S, Cravoisy. A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection. *Clin. Med. Res*2004. 2, 181–187
9. Daniella M, Margarida C. Marta. Behcet's disease: a contemporary review. *B J. Autoimm*:2009: 32; 178-188.

- 10.** International study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
- 11.** Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 126-36.
- 12.** Chung, Y.L. et al, Behcet's disease: the first Mongolian case in literature showing HLA B51, MICA gene type *5/*6. *Yonsei Med J*, 2003. 44(5): p. 9358.
- 13.** Poon, W. Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol*, 2003. 87(7): p. 876-8.
- 14.** Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(1):38-42.
- 15.** Yazici H, Fresko I, Yurdakul S et al. Behçet's syndrome disease manifestations, management and advances in treatment. *Nat. Clin. Prac. Rheumatol.* 2007;3(3):148- 55.
- 16.** Altenburg A, Papoutsis N, Orawa et al. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades - Behcet disease in Germany - current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006;4:49-64.
- 17.** Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 346-51.
- 18.** Kural Seyahi E, Fresko İ, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003; 82: 60-76.

- 19.** Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59(8):622-5.
- 20.** Kone-Paut I, Gorchakoff-Molinas A, Weschler B, Touitou I. Paediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):655-6.
- 21.** Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac. Res. Clin. Rheumatol.* 2004;18(3):291-311.
- 22.** Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1836-42.
- 23.** Direskeneli, H. Autoimmunity vs. autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. 45(12): p. 1461-5.
- 24.** Fei Y, Webb R, Cobb BL, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G, Sawalha AH. Identification of novel genetic susceptibility loci for Behçet's disease using a genome-wide association study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R66.
- 25.** Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-B51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100(9):1455-8.
- 26.** Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1836-42.
- 27.** Fresko I. Behçet hastalığı ve genetik. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2: 68-9

- 28.** Koumantaki Y, Stravropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, and et al. HLA-B*5101 in Greek Patients with Behcet's Disease. *Human Immunology*. 1998; 59: 250-255
- 29.** Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy- Hawes K, Armuzzi A, Crawshaw J, Fortune F, Walton R, et al. Mapping the HLA Association in Behcet's Disease: A Role for Tumor Necrosis factor Polymorphism. *Artnus Rheum*. 2003; 48(3): 807-13
- 30.** Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1961-6.
- 31.** Hirohata S, Kikuchi H. Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003;5(3):139-46.
- 32.** Verity DH, Wallace GF, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, et al. HLA and tumor necrosis factor polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999;54(3):264-72.
- 33.** Verity DH, Vaughan RW, Madanat W et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:352-6.
- 34.** Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur. J. Immunogenet*. 2000;27:73-6.
- 35.** Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocratesto the third millennium. *Br. J. Ophthalmol* 2003;87:1175-83.

- 36.** Yalçın B, Atakan N, Ali N: The functional role of nuclear factor kappaB1 -94 ins/del ATTG promotor gene polymorphism in Behcet's disease: an exploratory study. Clin. Exp. Dermatol. 2008;33:629-33.
- 37.** Özkan AS. Behçet hastalığı. T. Klin. Tıp Bilimleri 2007;3:1-54.
- 38.** Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. Sağlık Bilimleri Dergisi 2007;16:63-72.
- 39.** Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. Eur. J. Dermatol. 1998;8:21-3
- 40.** Kaneko F, N. Oyama and A. Nishibu. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. Yonsei Med J, 1997. 38(6): p. 444-54.
- 41.** Mumcu G, Ergun T, Elbir Y et al. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease. J. Oral Pathol. Med. 2005. 34: p. 13-6.
- 42.** Hirohata S, H. Oka and Y. Mizushima. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL-6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. Cell Immunol. 1992. 140(2): p. 410-9.
- 43.** Mumcu G. et al. Association of salivary S. mutans colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. Clin. Exp. Rheumatol. 2009. 27 (2 Suppl. 53): p. S32-6.
- 44.** Ayaşlıoğlu E et al. Evidence of chronic Chlamydia pneumoniae infection in patients with Behcet's disease. Scand J. Infect. Dis. 2004. 36(6-7): p. 428-30.

- 45.** Doğanavşargil Behçet Hastalığı. Doğanavşargil E. Gümüřdiř G. Klinik Romatoloji El Kitabı 1. baskı, Güven, İzmir, 2003; 473-500.
- 46.** Ergün T, İnce U, Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J. Am. Acad Dermatol.* 2001; 45:904-9
- 47.** Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N. et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-Kd heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease in Japan. *Clin. Exp. İmmunol.* 1997; 108 :204-12
- 48.** Kurhan-Yavuz S, Direskeneli H, Bozkurt N, Özyazgan Y, Bavbek T, Kazokoglu H. et al. Anti-MHC autoimmunity in Behçet's disease: T cell responses to an HLAB-51 derived peptide cross-reactive with retinal-S antigen in patients with üveitis. *Clin. Exp. İmmunol* 2000;120:162-6.
- 49.** Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K: Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand. J. Rheumatol.* 2002;31:205-10.
- 50.** Alpsoy E, Kodelja V, Goerdts S, Orfanos CE, Zouboulis ChC: Serum of patients with Behcet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology.* 2003;206:225-32.
- 51.** Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8+ and $\gamma\delta$ T cells in patients with active Behcet's disease and HLA-B51. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008;26(suppl.50): S59-63.
- 52.** Kalayciyan A, Zouboulis CC. An update on Behcet's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007;21(1):1-10.

- 53.** Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K et al. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60(9):1903-22.
- 54.** Pay S. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005, 1(25): 10-18
- 55.** Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004;3:10-20.
- 56.** Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, et al. Serum IL-18 levels in patients with Behcet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentation. *Rheumatol Int*. 2006;26:545-50.
- 57.** Hamzaoui A, Ghrairi H, Ammar J, Zekri S, Guemira F, Hamzaoui K. IL-18 mRNA expression and IFN-gamma induction in bronchoalveolar lavage from Behcet's disease. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2003;21(suppl.30):S8-14.
- 58.** Raziuddin S, Al-Dalaan A, Bababri S, Siraj AK, Al-Sedairy S. Divergent Cytokine production profile in Behcet's disease. Altered Th 1/Th 2 cell cytokine pattern. *J. Rheumatol*. 1998;25:329-33.
- 59.** Şahin Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte Activity in Behçet's Disease. *Br. J. Rheumatol*. 1996; 35:424-9
- 60.** Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. *T. Klin. Tıp Bilimleri* 2004;14:15-21.
- 61.** Zierhut M, Mizuki N, Ohno S et al. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:1903.

- 62.** Pay S, Şimşek I, Erdem H et al. İmmunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role for antigen presenting cells. *Rheumatol İnt.* 2007;27; 417- 24.
- 63.** Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *T. Klin. Tıp Bilimleri* 2005;1;55-8.
- 64.** Buldanlıoğlu S, Türkmen S, Ayabakan HB et al. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Br. J. Dermatol.* 2005;153:526-30.
- 65.** Chambers J.C, Haskard DO, Kooner J S. Vascular Endothelial function and oxidative Stress Mechanisms in Patients with Behcet's Syndrome. *J. Am Coll Cardiol.* 2001; 37(2): 517-20
- 66.** Tokay, S. et al. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease: a reassessment. *Rheumatology (Oxford).* 2001. 40(2): p. 192-5.
- 67.** Gül A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets İnflamm Allergy.* 2005. 4(1): p. 81-3.
- 68.** Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behcet's disease: A review. *J. Dent. Res.* 2005;84(3):209-22.
- 69.** Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE et al. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Med. J.* 2007. 48:573-85.
- 70.** Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J. Am Acad Dermatol.* 1999;40:1-18.
- 71.** Rosen T, Brown TJ. Genital Ülsers Evaluation and Treatment. *Dermatol. Clin.* 1998; 16: 673-85

- 72.** Yazıcı H, Fresko I, Tunç R, Melikoğlu M. Behcet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: Ball GV, Bridges SL, editors. Vasculitis. Oxford University Press; 2002; 406-32
- 73.** Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behcet's syndrome in Scotland. Postgrad Med. J. 1992;68:566-570
- 74.** International Study Group for Behcet's Disease. Evaluation of diagnostic (classification) criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. Br. J. Dermatol. 1992;31:299-308.
- 75.** Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm 2003;37:92-9.
- 76.** Azizlerli G. Behçet hastalarında deri bulguları. Aktüel Tıp Dergisi. 1997;2(2):94.
- 77.** Lin P, Liang G. Behcet's disease: Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. J. Clin. Rheumatol. 2006;12(6):282
- 78.** Lee E, Bang D, Lee S. Dermatologic Manifestation of Behcet's Disease. Yonsei Medical Journal. 1997; 38(6): 380-389
- 79.** Tursen U, A. Gürler and A. Boyvat. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. İnt. J. Dermatol. 2003. 42(5): p. 346-51.
- 80.** Tugal-Tutkun et al. Üveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. Am J. Ophthalmol. 2004. 138(3): p. 373-80.

- 81.** Zouboulis, C.C., et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003. 21(4 Suppl 30): p. S19-26.
- 82.** Sakane T, Takeno M, Suzuki N et al. Behcet's disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1284-91.
- 83.** Siva A, Kantarcı OH, Saip S et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *Journal of Neurology* 2001; 248: 95-103.
- 84.** Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ Behcet's disease: *J. Dent. Res.* 2005;84:209-222
- 85.** Nakamura T, Yagi H, Kurachi K et al. Intestinal Behcet's disease with pyoderma gangrenosum: a case report. *World. J. Gastroenterol.* 2006;12:979-981.
- 86.** Fujita H, Kiriya M, Kawamura T et al. Massive hemorrhage in a patient with intestinal Behcet's disease: report of a case. *Surg. Today.* 2002 32:378-382.
- 87.** Vlymen WJ, Moskowitz PS et al. Roentgenographic manifestations of esophageal and intestinal involvement in Behcet's disease in children. *Ped. Radiol* 1981;10:193-196.
- 88.** Morimoto Y, Tanaka Y, Itoh T et al. Esophagobronchial fistula in a patient with Behcet's disease: report of a case. *Surg Today* 2005;35:671-676.
- 89.** Bottomley WW, Dakkak M, Walton S et al. Esophageal involvement in Behcet's disease. Is endoscopy necessary. *Dig. Dis. Sci.* 1992; 37:594-597.

- 90.** Anti M, Marra G, Rapaccini GL et al. Esophageal involvement in Behcet's syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 1986;8:514-519.
- 91.** Wedemeyer H, Kuipers JG, Streetz K et al. A rare manifestation of Behcet's syndrome: immunological correlates and successful treatment of an esophageal ulcer. *Dig. Dis. Sci.* 2003;48:1385-1391.
- 92.** Ning-Sheng L, Ruay-Sheng L, Kuo-Chih T. High frequency of unusual gastric/duodenal ulcers in patients with Behcet's disease in Taiwan: a possible correlation of MHC molecules with the development of gastric/duodenal ulcers. *Clin. Rheumatol.* 2005;24:516-520
- 93.** Takada Y, Fujita Y, Igarashi M et al. Intestinal Behcet's disease pathognomonic changes in intramucosal lymphoid tissues and effect of a "rest cure" on intestinal lesions. *J. Gastroenterol.* 1997;32:598-604.
- 94.** Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamloum M et al. Budd-Chiari syndrome associated with Behcet's disease. *Gastroenterol Clin. Biol.* 2008. 32:316-20.
- 95.** Bayraktar Y, Özaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000;30:144-54.
- 96.** Calamia KT, Schirmer M, Melikoğlu M. Major vessel involvement in Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;17:1-8.
- 97.** Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease: a cumulative analysis. *Chest.* 2005;127:2243-53.
- 98.** Marzban M, Mandegar MH, Karimi A, Abbasi et al. Cardiac and great vessel involvement in "Behcet's disease". *N.J Card Surg.* 2008;23:765-8.

- 99.** Bardakçi H, Kervan U, Boysan et al. Aortic arch aneurysm, pseudocoarctation and coronary artery disease in a patient with Behcet's syndrome. *Tex Heart Inst. J.* 2007;34:363-5.
- 100.** Alpagut U, Ugurlucan M, Dayioglu E. Major arterial involvement and review of Behcet's disease. *Ann Vasc. Surg.* 2007;21:232-9.
- 101.** Yazıcı H, Esen F et al. Mortality in Behcet's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008;26:S138-40.
- 102.** Seyahi E, Uğurlu S, Cumalı I et al. Atherosclerosis in Behcet's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 24.
- 103.** Uğurlu S, Seyahi E, Yazıcı H. Prevalence of angina, myocardial infarction and intermittent claudication assessed by Rose Questionnaire among patients with Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47:472-5.
- 104.** Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. *T. Klin. Tıp Bilimleri* 2005; 1(25): 42-47.
- 105.** Doğanavşargil E, Gümüşişdiş G. Romatoloji El Kitabı. Behçet Hastalığı. 2003:473-99.
- 106.** Calamia K, Schimer M, Melikoğlu M. Major vessel involvement in Behçet disease. *Current Opinion in Rheumo.* 2005;17:1-8.
- 107.** Internal Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80
- 108.** Shimizu S, Chen KR, İkemoto K, Han-Yaku H. Abrupt onset of severe Behcet's disease: preceding oral ulceration is not essential for diagnosis. *Br. J. Dermatol.* 1998;139:160-1

- 109.** Lee LA. Behcet disease. Semin Cutan Med. Surg. 2001;20(1):53-7.
- 110.** Seyahi E. Behçet Hastalığında Prognoz. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2005; 1(25): 59-63
- 111.** Demis DJ, Crouse RG, Dahl MV, Dopson RL, et al. Clinical Dermatology. Unit; 7-9:1-13
- 112.** Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. Ann Rheum .Dis. 1984;43:783-9.
- 113.** Davatchi F, Akbaran M, Shahram F, Jamshidi A, Gharibdoost F, Chams C. İnan Behcet's Disease Dynamic Activity Measure. Abstracts of the XII. th European Congress of Rheumatology. Hung Rheumatol. Suppl. 1991;32:10 100.
- 114.** Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, et al. EULAR recommendations for thr management of Behcet's disease: report of a task force of the European tanding Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum. Dis. 2008 ;67 (12) : 1656-62.
- 115.** Yurdakul S. Behçet's syndrome. Best Prac Res Clin Rheumatol 2008;22(5):793-809.
- 116.** Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. Türk Dermatoloji Dergisi 2007;1:17
- 117.** Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığında tedavi. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu Kitabı. Ed. Gürgey E. Ankara. Nurol Matbaacılık. 1997: 12-20.

- 118.** Hamuryudan V, Mat C, Saip S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern. Med.* 1998 15;128:443-50.
- 119.** Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, et al. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatology Online Journal.* Available at: <http://dermatology.cdlib.org/113>.
- 120.** Kurokawa MS, Yoshikawa H, Suzuki N. Behcet's disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(5):557-68.
- 121.** Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panüveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;358:295-6.
- 122.** Everekliöglu C, Borlu M. Sustained remission after infliximab in a child with vasculitis refractory to conventional immunosuppressives including interferon-alpha. *Br J Ophthalmol.* 2008 ;92:1034, 1148-9.
- 123.** Melikoğlu M, Fresko I, Mat C et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005;32:98-105.
- 124.** Seyahi E, Fresko I, Melikoğlu M, Yazici H. The management of Behcet's syndrome. *Acta Rheum Port.* 2006;31(2):125-31.
- 125.** Yazır Y. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): reseptörleri ve fonksiyonları. *Cumhuriyet Üniveristesi Tıp Fakültesi Dergisi*,2007;29: 128-136
- 126.** Takahashi H, Hattori S, Iwamatsu A, et al. A novel snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF) predominantly induces vascular

permeability through preferential signaling via VEGF receptor-1. J. Biol. Chem. 2004; 279:46304-14.

127. Zaher K. Otrock, Jawad A. Makarem, Ali I. Shamseddine. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: Review. Blood Cells, Molecules and Diseases. 38 (2007) 258–268.

128. Iyer S, Darley PI, Acharya KR. Structural insights into the binding of vascular endothelial growth factor-B by VEGFR-1(D2): recognition and specificity. J.Biol Chem. 2010 Jul 30;285(31):23779-89.

129. Yazır Y, Gonca S, Filiz S ve ark. Endotel hücreleri için önemli bir protein ailesi; vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2004,26: 181-184

130. Bren E C. VEGF in Biological Control. Journal of Cellular Biochemistry 2007; 102: 1358-67.

131. Ann Hoeben, Bart Landuyt et al. Vasculer Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. Pharmatological Reviews 2004;56:549-580.

132. Maeshima, Y. et al. Tumstatin, an endothelial cell-specific inhibitor of protein synthesis. Science 295, 140–143 (2002).

133. Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. Am J Pathol. 1995;146:1029-1039

134. Vincenti V.Cassano C, Rocchi M and Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3 Circulation 1996;93:1493-95

- 135.** Huang E, Arany Z, Livingston DM, Bunn HF. Activation of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its subunit. *J. Biol Chem.* 1996; 271:32253-32259.
- 136.** Sharif O, Knapp S. From expression to signalling: Roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology* 2008 ; 213 :701-713.
- 137.** Kelker, M.S., Debler, E.W., Wilson, I.A. Crystal structure of Mouse triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.76Å. *J. Mol. Biol.* 2004. 344, 1175–1181.
- 138.** Park JJ, Cheon JH, Kim BY, Kim DH, Kim ES, Kim TI. Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2009 Jul ; 54 (7) :1525-31.
- 139.** Chen CH, Liao HT, Chen HA, Liang TH, Wang CT, Chou CT. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a new mediator involved in early ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1846-8.
- 140.** Çekmen M, Everekliöglu C, Er H et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Int J Dermatol.* 2003 Nov;42(11):870-5.
- 141.** Erdem F, Gündoğdu M, Kiki I et al. Vascular endothelial and basic fibroblast growth factor serum levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2005 Oct;25(8):599-603.
- 142.** Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M et al. VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behçet's disease with neurological involvement. *J Neuroimmunol.* 2009 Aug 18;213(1-2):148-53.

- 143.** Mould AW, Scotney P, Greco SA et al. Prophylactic but not therapeutic activity of a monoclonal antibody that neutralizes the binding of VEGF-B to VEGFR-1 in a murine collagen-induced arthritis model. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):263-6.
- 144.** J.S. Silvestre, R. Tamarat, T.G. Ebrahimian, et al. Vascular endothelial growth factor-B promotes in vivo angiogenesis, *Circ. Res.* 93 (2003) 114–123.
- 145.** Andrew D. Nash, Manuel Baca, Christine Wright et al. The biology of vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B). *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 19. (2006) 61–69
- 146.** Zhang F, Tang Z, Hou X et al. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. *Proc. Natl. Acad Sci. U S A.* 2009 Apr. 14;106(15):6152-7.
- 147.** Christopher E Collins, Dan T La, Hai-Tao Yang et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136 /ard.2008.