

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA TOLL-LIKE RESEPTÖR 2 GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA ÖNCÜ**

**DANIŞMAN
PROF.DR.ŞENİZ DUYGULU**

DENİZLİ-2016

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA TOLL-LIKE RESEPTÖR 2 GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA ÖNCÜ

DANIŞMAN
PROF.DR.ŞENİZ DUYGULU

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi 'nin 01.09.2015 tarih ve
2015TPF026 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2016

Prof.Dr. Şeniz Duygulu danışmanlığında Dr. Mustafa Öncü tarafından yapılan 'Behçet Hastalarında Toll-like reseptör 2 gen polimorfizminin araştırılması' başlıklı tez çalışması 14/11/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Şeniz Duygulu


ÜYE

Prof. Dr. Aylın Türel Ermertcan

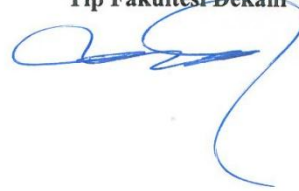

ÜYE

Prof. Dr. Figen Çelipa Ateşci
Dr. Figen Çelipa Ateşci
Pamukkale Ün. Patoloji A. D.
Dip. No : 139 Tes. No : 62878


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
..../..../.....

Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER
Dekan a.

Prof. Dr. Dekan Yardımcısı.....
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin planlanması ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, benden her türlü ilgisini, yardımını esirgemeyen, sabır ve titizlikle yanımda olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Şeniz DUYGULU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve desteklerini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Berna ŞANLI' ya, Doç. Dr. Nida KAÇAR' a, Doç. Dr. M. Levent TAŞLI' ya, Yrd. Doç. Dr. Şule GÖKŞİN'e,

Tezimle ilgili genetik çalışma imkanlarını bana sağlayan Biyofizik A.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayfer ATALAY' a ve Araş. Gör. Dr. Sanem ARIKAN' a; verilerin değerlendirilmesinde ve istatistiksel analizleri planlama konusunda yardımlarını benden esirgemeyen Biyoistatistik A.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Beyza AKDAĞ' a ve Araş. Gör. Dr. Hande ŞENOL' a, tez çalışmamıza dahil olan Göz Hastalıkları A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN'e,

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşiremize ve personelimize, Ayrıca beni yetiştirip, bugüne gelmemi sağlayan aileme ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşime,

Teşekkür ederim.

Dr. Mustafa ÖNCÜ

DENİZLİ-2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
TABLOLAR DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
ÖZET	XIII
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ	1
TANIM VE TARİHÇE.....	1
EPİDEMİYOLOJİ.....	1
ETİYOPATOGENEZ.....	2
Genetik Faktörler.....	2
Mikrobiyal ve Çevresel Etkenler.....	3
İmmünolojik Değişiklikler	3
Oksidatif stres.....	4
HİSTOPATOLOJİ.....	4
KLİNİK BELİRTİLER.....	4
ORAL AFT.....	4
GENİTAL ÜLSERASYON.....	6
DERİ BELİRTİLERİ.....	6
PATERJİ REAKSİYONU.....	8
GÖZ TUTULUMU.....	9

EKLEM TUTULUMU.....	9
KARDİYOVASKÜLER TUTULUM.....	10
PULMONER TUTULUM.....	11
NÖROLOJİK TUTULUM.....	12
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM.....	12
GENİTOÜRİNER SİSTEM	13
BEHÇET HASTALIĞINDA AMİLOİDOZ.....	13
JUVENİL BEHÇET HASTALIĞI.....	14
YENİDOĞAN VE GEBELİKTE BEHÇET HASTALIĞI.....	14
LABORATUVAR BULGULARI.....	14
TANI.....	14
PROGNOZ.....	15
TEDAVİ.....	16
DOĞAL VE EDİNSEL İMMÜN SİSTEM.....	19
TOLL-LIKE RESEPTÖRLER.....	20
ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA TLR'NİN ROLÜ.....	26
TLR2 VE BEHÇET HASTALIĞI.....	26
GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	26
HASTA ve KONTROL SEÇİMİ.....	27
GENOMİK DNA İZOLASYONU.....	27
TLR-2 GENİNDEKİ POLİMORFİK BÖLGELERİN PCR YÖNTEMİ İLE ÇOĞALTIMI.....	29
RFLP YÖNTEMİ İLE TLR-2 POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ.....	30
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	32
BULGULAR.....	33

GEN BÖLGESİNE ÖZGÜN PRİMERLERİN ÖZELLİKLERİ.....	36
PCR VE RFLP SONUÇLARI.....	36
TLR-2 GEN POLİMORFİZMİ VE ALLEL FREKANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	38
TARTIŞMA.....	52
SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

GÜ: Genital ülser

ENBL: Eritema nodosum benzeri lezyon

TF: Tromboflebit

PPL: Papülopüstüler lezyon

SSS: Santral sinir sistemi

TNF: Tümör nekrozis faktör

MIC-A: Major histokompatibilite kompleks sınıf 1 zincir ilişkili gen A

HSV-1: Herpes simpleks tip 1

IŞP: Isı şok proteini

IL: İnterlökin

HLA: İnsan lökosit antijeni

TLR: Toll- like (benzeri) reseptör

OA: Oral aft

RAS: Rekürren aftöz stomatit

EÜ: Ekstragenital ülserasyon

DVT: Derin ven trombozu

PAV: Pulmoner arter anevrizması

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans

GİS: Gastrointestinal sistem

ANA: Anti nükleer antikor

ANCA: Anti nötrofil sitoplazmik antikor

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KS: Kortikosteroid

AZT: Azatiyopürin

KLR: Klorambüsil

SKF: Siklofosfamid

NSAID: Non steroidal anti inflamatuvar ilaç

SLZ: Salazoprin

EİS: Edinsel immün sistem

DİS: Doğal immün sistem

PAMP: Pathogen associated molecular patterns=Hastalık etkenine eşlik eden moleküler yapılar

PRR: Pattern recognition receptor=Patojen kalıplarını tanıyan reseptör

DAMP: Danger associated molecular patterns=Tehlike ile ilişkili moleküler yapılar

MYD88: Myeloid diferansiyasyon faktör 88

TIR: Toll/IL-1 reseptör bölgesi

TRIF: TIR bölgesi IFN-beta indükleyen adaptör proteini

TRAM: TRIF ile ilişkili adaptör molekül

TIRAP: TIR ilişkili protein

IRAK-4: IL-1R ilişkili kinaz 4

NF- κ β : Nükleer faktör kappa-beta

IRF: İnterferon düzenleyici transkripsiyon faktörü

PCR:Polymerase chain reaction=Polimeraz zincirleme tepkimesi

RFLP:Restriction fragment length polymorphism=Sınırlayıcı enzim parça uzunluluk çeşitliliği

SNP: Single nucleotide polymorphism=Tek nükleotid polimorfizm

TABLolar

Tablo 1: Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri.....	15
Tablo 2: TLR'ler ve ligandları.....	22
Tablo 3: Odaklara Özgün Primerlerin Özellikleri.....	29
Tablo 4: PCR Karışım Bileşenleri.....	30
Tablo 5: Isısal döngü cihazında çoğaltım koşulları.....	30
Tablo 6: Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyon Karışımı.....	31
Tablo 7: Restriksiyon enziminin özellikleri ve kesim ürünlerinin değerlendirilmesi.....	32
Tablo 8: Behçet hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri.....	33
Tablo 9: Hasta grubunun klinik bulguları.....	35
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 11: GÜ+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 12: ENBL+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 13: PPL+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 14: TF+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 15: Eklem tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması.....	44
Tablo 16: Nörolojik tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması.....	45
Tablo 17: GİS tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması.....	46

Tablo 18: Göz tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması.....	47
Tablo 19: + Paterji ve – paterji reaksiyonu ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması.....	48
Tablo 20: Aile öyküsü + ve – olanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması.....	49
Tablo 21: Behçet hastalarında ve kontrol örneklerinde en sık karşılaşılan TLR-2 haplotiplerinin dağılımı (f; frekans, s.s; standart sapma).....	50
Tablo 22: Behçet hastaları ve kontrollerde cinsiyet farklılıklarında haplotip dağılımları.....	51
Tablo 23: Behçet hastaları klinik bulgularına ait TLR-2 haplotip frekanslarının (f) karşılaştırılması.....	51

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** TLR'nin şematize edilmiş yapısal modeli.....20
- Şekil 2:** TLR'lerin hücre içi lokalizasyonları ve fizyolojik fonksiyonları.....22
- Şekil 3:** TLR Sinyal İletimi.....25
- Şekil 4:** TLR-2 gen bölgesinde primer yerleşimi.....36
- Şekil 5:** rs2289318 (C/G) odağı için PCR- RFLP sonuçları (M: 100-1031 bç DNA Marker, 1; PCR ürünü, 163 bç, 2, 3, 5, 7; Bcc I enzim kesimi, homozigot CC, 163bç, 4; Bcc I enzim kesimi, heterozigot GC, 40, 123, 163 bç, 6; Tai enzim kesimi, homozigot GG, 40, 123 bç).....37
- Şekil 6:** rs3804099 (T/C) odağı için PCR-RFLP sonuçları (M: 50-300 bç, DNA Marker, 1, 4, 5, 7; Tai I enzim kesimi, heterozigot TC, 71, 113, 184 bç, 2; PCR ürünü, 184 bç, 3; Tai enzim kesimi, homozigot CC, 71, 113 bç, 6; Tai enzim kesimi, homozigot TT, 184 bç).....37
- Şekil 7.** rs13150331 (A/G) odağı için PCR-RFLP sonuçları (M: 100-1031 bç, DNA Marker, 1, 2, 3; Alu I enzim kesimi, heterozigot AG, 4,79, 276, 355 bç 4,5; PCR ürünü, 359 bç, 6,7; Alu I enzim kesimi, homozigot AA, 359 bç, 8; Alu I enzim kesimi, homozigot GG, 4, 79, 276 bç)......38
- Şekil 8.** rs5743708 (A/G) odağı için PCR-RFLP sonuçları (M: 100-1031 bç, DNA Marker, 1,2; PCR ürünü, 270 bç, 3; Pst I enzim kesimi, heterozigot AG, 85, 185, 270 bç, 4, 5, 6; Pst I enzim kesimi, homozigot GG, 270 bç).....38

ÖZET

Behçet hastalarında TLR-2 gen polimorfizminin araştırılması

Dr. Mustafa ÖNCÜ

Behçet hastalığı ilk olarak tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon, iridosiklit trikompleksi şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonrasında deri, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler, romatolojik, renal ve merkezi sinir sisteminin de tutulabildiği kronik, tekrarlayan, vaskülitik bir multisistem hastalığı olduğu anlaşılmıştır. Etiyopatogeneizde genetik yatkınlık, immünolojik değişiklikler, mikrobiyal ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Bu çalışmada TLR-2’de rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 odaklarındaki polimorfizmlerin hastalık gelişimine etkisi ve hastalığın klinik bulguları üzerine etkisi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 60 Behçet hastası ve otoimmün ya da alerjik hastalığı olmayan 74 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol gruplarında PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) yöntemi ile TLR-2’de rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 gen polimorfizmleri belirlendi ve haplotip analizi uygulandı. Elde edilen değerler çalışma grupları arasında karşılaştırıldı.

Çalışmamızda rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 polimorfizmleri ile BH arasında anlamlı ilişki saptanmadı. rs13150331 odağındaki allel frekansları arasında aile öyküsü olanlar ve olmayanlarda istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p=0,013$). rs13150331 odağında aile hikayesi olan hasta grubunda A alleli anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Haplotip analizinde BH ve kontrol grubunda en sık ATGC haplotipi saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 polimorfizmleri hastalığın gelişimi ve klinik özelliklerin belirlenmesinde pek etkili görünmemektedir. Sadece rs13150331 odağının aile öyküsü ile ilişkisi saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: TLR-2, Behçet hastalığı, polimorfizm, haplotip

SUMMARY

Investigation of TLR-2 gene polymorphism in patients with Behçet's disease

Dr. Mustafa ÖNCÜ

Behçet's disease firstly described trisymptom complex including recurrent oral ulcer, genital ulceration and iridocyclit. It was later found to be a chronic, recurrent, vasculitic multisystem disease involving the skin, gastrointestinal, pulmonary, cardiovascular, rheumatologic, renal and central nervous system. In etiopathogenesis, genetic susceptibility, immunological changes, microbial and environmental factors are implicated. In this research, it is purposed to investigate the impact of rs2289318, rs3804099, rs13150331 and rs5743708 polymorphism in TLR-2 on susceptibility of Behçet's disease and clinical feature of disease.

60 patients with Behçet's disease and 74 healthy volunteers with no autoimmun and allergic disease were enrolled in the study. In patients and control groups, rs2289318, rs3804099, rs13150331 and rs5743708 gene polymorphisms in TLR-2 determined by PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) method and haplotype analysis is applied. Then data is compared between the study groups.

In our research, the significant association between rs2289318, rs3804099, rs13150331, rs5743708 polymorphisms and Behçet's disease is not determined. Allelic frequencies in rs13150331 were statistically different between those with family history and those without ($p=0,013$). At rs13150331 locus A allele is found significantly high on patient group with family history. In haplotype analysis, ATGC haplotype is found most common in both Behçet's disease and control group. There is no statistically significant difference between these two groups.

In conclusion, rs2289318, rs3804099, rs13150331 and rs5743708 polymorphisms has no affect on Behçet's disease susceptibility and determination of clinical features. Only the rs13150331 focus was associated with family history.

Key Words: TLR-2, Behçet's disease, Polymorphism, Haplotype

GİRİŞ

TANIM VE TARİHÇE

Behçet Hastalığı (BH), ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopyonlu iridosiklit ile karakterize viral olması muhtemel trisemptom kompleks olarak tanımlanmıştır (1). Şu anda BH'nin; ilk tanımlamaya ek olarak deri, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler, romatolojik, renal ve merkezi sinir sisteminin de tutulabildiği kronik, tekrarlayan, vaskülitik bir multisistem hastalığı olduğu bilinmektedir (2).

1908'de Blüthe, 1923'te Planner ve Remenovsky tarafından Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksiyle uyumlu vakalar bildirilmiştir (3). Bu dönemden sonra Shigita, Adamantiades ve Whitwell üçlü semptom kompleksine ek olarak hidrartroz ve flebitin bulunabileceğini bildirmişleridir (4). Bu dönemde tüm yazarlar bu semptomların tesadüfen birlikte olduğu, tüberküloz ve sfiliz gibi infeksiyonlarla ilişkili olabileceği görüşünü taşımaktaydılar (5). Hulusi Behçet ise 21, 7 ve 3 yıl takip ettiği üç hastada ağız ve genital bölgede aftöz belirtiler, gözde de çeşitli bulgular bulunduğunu gözlemlemiş ve bunun yeni bir hastalık olduğuna inanmıştır. 1937'de bu görüşlerini 'Dermatologische Wochenschrift' isimli dergide yazmıştır. Aynı yıl Paris'te Dermatoloji Toplantısı'nda bu olgularını sunmuştur. 1947'de Zürih Tıp Fakültesinden Prof. Mischner'in Uluslararası Cenevre Tıp Kongresi'nde yaptığı bir öneriyle 'Morbus Behçet' olarak adlandırılmış ve tıp literatürüne girmiştir. O dönemlerde hastalığı tanımlamak için 'Behçet Sendromu, Trisymptom Behçet' gibi adlandırılmalar da kullanılmıştır (6).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın sıklığı Akdeniz bölgesi, Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinin bulunduğu İpek Yolu coğrafyasında daha fazladır. Kuzey Avrupa, Amerika ve siyah ırkta daha az gözlenir. Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en yüksek prevalansa (8-37/10000) sahiptir. Hastalığın sıklığı Japonya'da 2,2/10000, S. Arabistanda'da 2/10000, Irak'ta 1,7/10000, İran'da 1,67/10000, Çin'de 1,4/10000 oranında bildirilmektedir (5).

BH her yaş grubunda görülebilmesine rağmen hastalığın başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındadır (ortalama 30 yaş). Çocukluk çağında ve ileri yaşlarda daha nadir görülür.

Çocuklarla ilgili serilerde erişkinlerdekine benzer klinik ancak daha fazla ailevi birliktelik olduğu gösterilmiştir (7).

Erkek ve kadınlar arasındaki dağılıma bakıldığında hastalığın görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 3/2 oranda daha yüksektir (8). BH'nin Türk ve İran toplumlarında erkeklerde, Japonya ve Kore'de kadınlarda daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir (9). Erkek/Kadın oranını belirlemek için yapılan çalışmalarda, incelenen grubun büyüklüğü ile çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir. Örneğin oküler tutulum ve vasküler tutulum erkeklerde siktir, bu nedenle göz veya damar cerrahisi kliniklerinden bildirilen sonuçlarda erkeklerdeki sıklık daha yüksek çıkmaktadır (10). Son dönemde yapılan çalışmalarda ise kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (11).

Cinsiyetin hastalığı klinik bulgular ve prognozunu etkileyen bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hastalığın erkeklerde ve gençlerde mortalite ve morbiditesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ankara Üniversitesi'nde 2313 hastanın katıldığı bir çalışmada genital ülser (GÜ) ve eritema nodosum benzeri lezyonların (ENBL) kadınlarda; papülopüstüler lezyonlar (PPL), tromboflebit (TF), göz tutulumu, vasküler tutulum, nörolojik tutulum ve pulmoner tutulumun ise erkeklerde belirgin olarak daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (12,13).

ETİYOPATOGENEZ

BH'nin patogeneziye yönelik birçok araştırma yapılmasına rağmen patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugün üzerinde durulan hipotez genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı mikrobiyal veya çevresel etkenler sonucunda immün sistemde değişikliklerin oluştuğu ve gelişen immünolojik değişikliklerin hastalıkta gözlenen klinik semptomlara neden olduğu yönündedir (7).

Genetik Faktörler

Ailesel olgular sıklıkla ancak homojen olmayarak bildirilir. Ülkemizde % 2-18, Kore'de %15.4, Japonya'da %2.2-2.6 ve Avrupa'da ise %0-4.5 olgunun ailesel olduğu saptanmıştır (14).

BH ile gensel etkenlerle ilişki konusundaki ilk bulgu, 1982'de Ohno ve ark. tarafından tanımlanan BH-HLAB51 geni arasındaki ilişkidir (15). Behçet hastalarında belirgin HLA-B51 pozitifliği saptanmış, ancak batı ülkelerinde bu ilişki saptanamamıştır (7). HLA-B51'in,

hastalığın şiddeti ile de korelasyon gösterdiği ve pozitifliğinin kötü prognoz nedenleri arasında olduğu bildirilmektedir. HLA-B51 pozitifliği posterior üveitli ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olanlarda oran olarak daha yüksektir (16).

Mikrobiyal ve Çevresel Etkenler

Günümüze kadar Behçet hastalığı etiopatogenezinde sorumlu olabileceği öne sürülen ajanlar; herpes virüsler (tip1, 2, 6), streptokoklar (S.sangius, S. feacalis, S. pyogenes, S.salivarius), Parvovirus B19, Helikobakter pilori, Borrelia burgdorferi, hepatit A, B, C, E gibi patojenlerdir (7).

BH ilk tanımlandığında viral bir hastalık olabileceği üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalarda hastaların serumunda Herpes Simpleks Tip 1 (HSV-1) antikoları kontrollere göre yüksek düzeyde tespit edilmiş, HSV-1 antijeni ile birlikte dolaşan immünkompleksler görülmüş ve hastaların mononükleer hücrelerinde HSV genomunun en azından bir kısmının tespit edildiği bildirilmiştir (20,21). Oral ülserlerden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA tespit edilememiş ancak tükürükten, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA'sı gösterilmiştir (22,23).

Streptokok tonsiliti ve diş tedavisinden sonra oral aftlarda artış görülmesi, 4 farklı Streptokokla ya da hücre duvarlarından hazırlanan preperat ile yapılan deri testlerinde 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanması ve test sonrası kısa dönemde mukokutanöz, oküler ve romatolojik semptomlarda artış olması ve de antibakteriyel tedavinin etkinliği patogenezde Streptokokların rol alabileceğini düşündürmektedir (21,24).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ülsere olmayan deri belirtilerinde (Eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, paterji reaksiyonu bölgesi), genital ve ekstragenital ülserlerde sağlıklı kontrol derilerine göre daha yüksek oranda Parvovirüs B19 saptanmıştır (25).

İmmünolojik Değişiklikler

Behçet hastalarında özellikle Streptokokkal antijenler ve lipopolisakkaritle uyarılma sonucunda Th1 lenfositlerin ve ürettiği proinflamatuvar mediyatörler olan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, INF- γ ve TNF- α 'nın seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Son yıllarda Th1'e ek olarak TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve CXC ligand 1'in üretilmesini yöneten proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17'nin üretiminden sorumlu Th17 hücreleri de tanımlanmıştır. Yakın zamanda

yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında ve özellikle de aktif üveitlilerde bu hücrelerin artmış inflamasyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir (17,20).

Oksidatif Stres

Behçet hastalarında damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Oksidatif stresin göstergesi olarak ADA, hidrojen peroksit düzeylerinde artış ve antioksidan mekanizmanın fonksiyonlarında azalmanın göstergesi olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın azaldığı bildirilmiştir (32).

HİSTOPATOLOJİ

BH'de histolojik bulgular nonspesifik olup her tipte, çapta ve lokalizasyonda arter ve venleri tutan bir vaskülit tablosu görülmektedir. Erken dönemde yapılan biyopsilerde nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstrasvazasyonu ve postkapiller venüllerde fibrinoid nekrozun görüldüğü lökositoklastik vaskülit tablosu ya da fibrinoid nekroz ve eritrosit ekstrasvazasyonu olmadan nötrofilik vasküler reaksiyon gözlenir. Geç dönemlerde alınan biyopsilerde ise lenfositik vaskülit ya da perivasküler lenfosit infiltrasyonu saptanır. Paterji reaksiyonunda ise ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir (32,33).

KLİNİK BELİRTİLER

BH'nin şu anda; oral aft, genital ülserasyon ve hipopyonlu iridosiklit şeklindeki ilk tanımlamasına ek olarak deri, arterler, venler, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler, romatolojik, renal ve merkezi sinir sisteminin de tutulabildiği kronik, tekrarlayan, kalıcı ya da geçici fonksiyon kaybına neden olan vaskülitik bir multisistem hastalığı olduğu bilinmektedir.

Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir (%47-86). Yine genital ülser (%0-18) ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar (%0-19) başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir (4).

ORAL AFT

BH'nin olmazsa olmaz bulgusu olan oral aftlar (OA) genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşirler. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize

bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tipik lezyon oval veya yuvarlak, etrafı eritemli bir halo ile çevrili, üzeri sarımsı beyazımsı bir psödomembran ile örtülü, ağrılı yüzeysel ülserasyon şeklinde görülür. Genellikle ayda bir veya birkaç kez tekrar ederler ve ortalama 1 hafta içinde iyileşirler (4). Aftöz ülserlerde oral mukozaya yapılan travmalar, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, viral enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, bakteriyel enfeksiyonlar gibi etkenler nükslere neden olmaktadır (2). BH'de OA; minor aft, major aft ve herpetiform aft olmak üzere 3 değişik şekilde görülür.

1-Minör aft: Hastalığın seyrinde en sık görülen tiptir (%80-85). Çapları 10 mm'den küçük olan bu aftlar genellikle 1-2 gün içinde gelişip genellikle 1-2 hafta içinde skar bırakmadan iyileşirler. Sayıları oldukça değişkendir (4,34).

2-Major aft: %15 oranında görülür. Çapları 10 mm'den büyüktür, çok ağrılı olabilirler. Minör aftlara göre daha derin yerleşimlidir, daha geç iyileşip skar bırakabilirler. BH seyrinde majör oral aftlar hakimse gastrointestinal sistem tutulumuna eğilimin arttığı şeklinde görüş vardır (34,35).

3-Herperiform aft: En nadir görülen tiptir (%5). Çapları genellikle 2-3 mm olan, sayıları 100'ü bulabilen gruplar halinde olan küçük yüzeysel ülserasyonlardır (4,34).

Rekürren aftöz stomatit (RAS) ile BH'de görülen aftları klinik olarak ayırt etmek mümkün olmadığından ayırıcı tanıda ilk olarak RAS düşünülmelidir. Bunun dışında tekrarlayan oral aftlar; inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, reiter sendromu, çölyak hastalığı, nötropeni, vitamin B12, demir ve folat eksikliğinde de görülür. AIDS'li hastalarda tedaviye dirençli majör aftlar gelişebilir. Rekürren intraoral herpes simpleks infeksiyonu herpetiform oral aftlara benzeyebilir. Çocukluk çağında görülen primer herpetik gingivostomatit, herpangina ve el-ayak-ağız hastalığı gibi viral hastalıklarda oluşan veziküllerin açılmasıyla oluşan yüzeysel ülserasyonlar da OA'ya benzerlik gösterebilir. Fiks ilaç erüpsiyonu, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, oral eroziv liken planus, otoimmün büllöz hastalıklarda görülen erode lezyonlar aftlardan farklı klinik görünüme sahip olmalarına karşın ayırıcı tanıda düşünülebilirler (36).

Ayrıca unutulmamalıdır ki genellikle hastalığın ilk bulgusu olan oral aftlar başladıktan sonra BH tanısının konulmasını sağlayacak ek belirtilerin gelişmesi için ortalama 4-8 yıl arasında bir süre geçtiği gösterilmiştir (34). Bu nedenle tekrarlayan oral aftı olan hastalar, BH'nin diğer klinik belirtileri açısından bilgilendirilmeli ve takip edilmelidir.

GENİTAL ÜLSERASYON

BH'de genital ülserler (GÜ) kaşıntı ile başlar zamanla eritem, ödem, takiben önce papül veya papülopüstüler lezyonlar oluşur, kısa zamanda kenarları keskin, normal deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş gibi görünüm veren, son derece ağrılı, ülsere lezyonlar şeklindedirler. Ortası çökük, kenarı hafif kabarık ve keskin, depigmente lezyonlar şeklinde sikatris bırakarak iyileşirler (35). GÜ en sık skrotum ve vulvada yerleşmekle birlikte erkekte penis, ingüinal bölge, pubis ve perine; kadınlarda ise serviks ve vajende de gözlenebilir. Kadınlarda GÜ, erkeklerden daha büyük çaplı olabilir; vajinal ülserasyonlar sonrası üretra ve mesanede fistüller, idrar yapmada zorluk, disparoni ve yürümede zorluk görülebilir (4,37). Olguların %60-90'ında görülen GÜ, OA'ya göre daha geniş ve daha derindir, daha seyrek nüks eder ve daha geç iyileşir (4,13,34). Bir çalışmada genital bölgedeki büyük ülserlerde %89 oranında, küçük ülserlerde de %49 oranında sikatrisle iyileşme saptanmıştır (38). BH tanısında aktif lezyonlar kadar sikatrisler de değerlidir.

GÜ ayırıcı tanısında ilk olarak tekrarlayıcı şekilde ülser oluşturabilen herpes simpleks enfeksiyonu, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonu gelir. Sfiliz, şankroid, lenfagranüloma venerum, HIV enfeksiyonu gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar, eroziv liken planus ve otoimmün büllöz hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4,34).

DERİ BELİRTİLERİ

BH'de deri belirtileri %80 oranında olup en sık görülenler papülopüstüler lezyonlar (PPL) ve eritema nodosum benzeri lezyonlardır (ENBL). Hastalığın seyri sırasında görülebilen diğer deri bulguları yüzeysel tromboflebit (TF), afta benzer ekstrasgenital ülserasyonlar (EÜ), palpabl purpurik papüller, subungal infarktlar, hemorajik bül, fronkül, abse, sweet hastalığı benzeri, eritema induratum benzeri, eritema multiforme benzeri ve pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlardır (2,4,9).

Papülopüstüler Lezyonlar

%50-96 oranında görülen PPL eritemli zeminde folikülit ya da akne benzeri lezyonlarla karakterize olup papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saatte püstüle dönüşürler. En sık görüldüğü alanlar sırt, yüz ve göğüs ön yüzdür. Sırtta izlenenler daha çok akneye benzer, diğerleri daha çok ekstremitelere yerleşimli olup buradaki püstüllerin periferinde genellikle eritemli bir halo bulunur (14,37). BH'deki püstüllerin steril özellikte olması önemlidir ancak

steril olmadığı yönünde de yayınlar vardır (39). PPL'nin tanı kriteri olmasına rağmen BH'de çok spesifik olmadığı da bildirilmiştir. Foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremitelere lokalize olan lezyonların hastalık için daha spesifik olduğu belirtilmiştir (40). PPL'nin akne ya da folikülitten ayrımı özellikle bu bulguyla birlikte tanı konulacak hastalarda önemlidir ve bu durumda histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır (41). Histopatolojide lökositoklastik vaskülit ve vasküler yapılarda immünglobülin birikimi BH lehinedir (42).

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Daha çok kadınlarda ve alt ekstremitelerde görülen ENBL; ağrılı, lokal ısı artışı olan kırmızı-mor renkli nodüllerle karakterizedir. Tekrarlayıcı karakterde olabilir ve ortalama 2-3 hafta içinde ülserasyon göstermeden pigmentasyon bırakarak iyileşir (37). Lezyonların daha derin yerleşimli olması, sınırlarının daha belirsiz olması, birleşerek plak oluşturma eğiliminde olması ve histopatolojik olarak lobüler ve septal pannikülit, yağ nekrozu ve mikroabse oluşumuna ek olarak belirgin vaskülit tablosu görülmesi klasik EN'den farklılıklarıdır (43).

Yüzeysel Tromboflebit (TF)

Hastaların %10-20'sinde, daha çok erkeklerde, sıklıkla alt ekstremiteler ve venlerde görülür. En sık tutulan damar bacakta yüzeyel venlerden biri olan vena saphena magna'dır. Ağrılı, subkütan nodüller veya sicim şeklinde sert lineer kızarıklıklar olarak kendini gösterir ve bazen gezici karakterde olabilir. Özellikle kısa bir ven segmenti tutulursa klinik olarak ENBL ile ayırmak güç olabilir. Ayrıca ateş, halsizlik ve kırgınlık gibi belirtiler eşlik edebilir. TF'li hastalar diğer büyük damar tıkanıklıkları ve pulmoner arter anevrizması açısından risk altındadırlar (4,34,43).

Ekstragenital Ülserasyonlar

BH'de nadiren perianal bölge, rektum, aksilla ve kadınlarda meme altları gibi alanlarda GÜ'ye göre çapları daha küçük ve daha erken sikatris bırakma eğiliminde olan ekstragenital ülserasyonlar da gözlenebilmektedir (35,43). Çocuk hastalarda daha sık görülen EÜ'ler BH'nin en karakteristik ve spesifik lezyonlarından kabul edilmektedir (44,45).

PATERJİ REAKSİYONU

Hastalığın tanı kriterleri arasında yer alan paterji reaksiyonu, 20 gauge steril enjeksiyon iğnesinin önkolda kılsız bölgeye dermişe ulaşacak biçimde 45 derecelik açıyla batırılması ile 24-48 saat sonra 1-2 mm çapında, palpasyonla hissedilebilen, genellikle çevresinde eritematöz bir halo ile çevrili papül ya da püstülün ortaya çıkması şeklinde tanımlanır. Sadece eritem olması negatif olarak yorumlanır. Bu test serum fizyolojik ya da otolog serum ile de yapılabilir. En az iki noktaya pikür uygulanarak yapılması önerilmektedir. Paterji testi erkek hastalarda daha şiddetlidir. Cerrahi girişimler ve kan alma vs gibi invazif işlemler de paterji reaksiyonu gibi şiddetli inflamasyona yol açar. Bu reaksiyonun patogenezinde hücrel immün yanıtın olduğu düşünülmektedir (4,6).

Derinin povidon iyot vs ile temizlenmesi testin +'lik oranını düşürür. Multipl pikür uygulaması, kullanılan iğnenin çapının artırılması, iğne ucunun küntleştirilip sterilize ettikten sonra uygulanması ve iğne ucunun 90 saniye dermiste bekletilmesi testin +'lik oranını artırmaktadır (45,46).

Paterji pozitifliği Behçet hastalığının majör tanı kriterleri arasında olmakla birlikte patognomonik değildir. Çünkü rekürren idyopatik aftöz ülserasyon, iridosiklit, idyopatik eritema nodozum, sweet sendromu, pyoderma gangrenozum, herpes genitalis, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklarda da paterji fenomenine rastlanmaktadır (45). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu paterji testinin duyarlılığını %58, özgüllüğünü ise %90 olarak bildirmiştir(37).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oral paterji testi, cilt paterji testine alternatif olarak sunulmaktadır. Oral mukozaya uygulanan prick test sonrası oluşan püstül veya aftın BH'nin oral aftını temsil etmesi ve bu testin değerlendirilmesinde ölçüye gerek duyulmamasından dolayı daha avantajlı olduğu iddia edilmektedir (47).

BH'de deri ve mukoza bulguları ciddi organ tutulumlarına göre prognozu belirleyen özellikler taşımamasına rağmen hastaların çoğunda ciddi organ tutulumlarından önce ortaya çıkmakta ve hastaların yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. BH'nin deri ve mukoza belirtilerinin iyi bilinmesi hastalığın erken tanısı ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir (4,48).

GÖZ TUTULUMU

Göz, BH'de en sık tutulan iç organ olup morbiditenin en başlıca nedenidir. BH'nin başlangıcından sonraki 2-3 yıl içinde ortaya çıkar ve olguların yaklaşık %20'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkabilir. Genel değerlendirmelerde BH'de oküler tutulum sıklığı yaklaşık %50 civarındadır (2,49). Türk ve Japon toplumlarında, erkeklerde ve genç erişkinlerde göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken; kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir (32,50).

Hastalar gözde kızarma, rahatsızlık ve görme bulanıklığından yakınır. BH'de en sık karşılaşılan göz bulgusu, hipopiyon ya da panüveitin izlendiği tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklittir. Ayrıca siliyer cisim, periferik retina, pars plana, koroid ve optik sinir de tutulabilir. Hastalık kronik seyirli olup ataklar şeklinde seyreder ve 2-4 hafta içerisinde tedavi edilmese de kendiliğinden geriler. Tekrarlayan her atak görme keskinliğinde biraz daha azalmaya sebep verir. Geçmişte göz tutulumunun çok ağır seyrettiği bilinirdi. Günümüzde immüsupresif ajanların daha fazla kullanılması ve hastaların erken dönemde doktora başvurmaları gibi nedenlerle prognozda iyileşme görülmüştür (32,51,52). Behçet hastalarının takip edildiği 387 hasta ile yapılan bir çalışmada erkeklerde %27, kadınlarda %10 (tüm hastalar için %20) oranında total görme kaybı saptanmıştır (12). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada görme kaybının en sık nedeninin arka segment inflasyonu olduğu bildirilmiştir (53).

BH'li olgular mutlaka bir göz hekimi tarafından muayene edilmeli ve floresein anjiyografi, renkli Doppler görüntüleme ve fundoskopik muayenelerle de retinal belirtiler araştırılmalıdır (2).

EKLEM TUTULUMU

Tanı kriterleri arasında yer almasa da OA ve GÜ'den sonra en sık görülen bulgulardandır (13,45). BH'de hastaların %40'ında çoğunlukla monoartriküler daha az oranda da oligoartiküler eklem tutulumu görülür. Eklem tutulumu artralji ya da daha sık olarak artrit şeklindedir. En sık tutulan eklem diz eklemidir, bunu ayak bileği, el bileği ve dirsekler takip eder. Tutulan eklemde ağrı, sıvı bol şişlik, hareket kısıtlılığı ve bir miktar sıcaklık vardır ama eritem yoktur. Artrit deformite ve erozyon oluşturmaz, tekrarlayıcı,

genellikle asimetrik ve sabah tutukluğunun eşlik etmediği karakterdedir. Artrit atakları sırasında CRP yüksekliği ve eritrosit sedimentasyon hızında artış mevcuttur. Sinoviyal sıvıda inflamatuvar hücre artışı (10000'in üzerine, daha çok PNL) görülür ancak müsin pıhtısı iyidir. En fazla 1-2 hafta içinde iz bırakmadan iyileşir (6,51,54). Artriti olan hastalarda artriti olmayanlara göre PPL sıklığı artmıştır. BH'de artrit ve PPL birlikteliği olası bir subtip gibi düşünülmektedir (6,51,55).

BH'de daha nadiren sakroileit, ankilozan spondilit şeklinde eklem tutulumu, osteonekroz ve myozit gibi lokomotor sistemi tutulumları da görülebilmektedir (2,6).

KARDİYOVASKÜLER TUTULUM

BH'de vasküler tutulum sıklıkla vaskülopati şeklindedir. Damar duvarı tutulumu olmadan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu birçok alanda seyredilmektedir. İnflamasyon daha çok küçük boy damarlar da gözükmekle birlikte büyük boy damarlarda da dörtte bir oranında gözükmektedir (14). Hastaların üçte birinde, daha çok erkeklerde görülür ve kötü prognozla karakterizedir. Vasküler tutulum BH'de ölüm nedenlerinin %25'inden sorumlu olarak görülmektedir. Venöz tutulum daha sık olmak üzere hem arteriyel hem de venöz tutulum yapan sistemik vaskülitlerdendir. BH'de vasküler tutulum venöz oklüzyon, arteriyel oklüzyon, arteriyel anevrizma ve varis şeklindedir (51,56).

Venöz tutulum karşımıza sıklıkla alt ekstremitede TF ve derin ven trombozu (DVT) şeklinde çıkar. DVT sıklıkla bilateraldir, krural tutulum femorale göre daha fazladır. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 7 yıl sonra DVT gelişmektedir. Geç dönemlerde alt ekstremitede staz dermatiti, ülserasyonlar ve varisler gelişebilir. Bacak venleri haricinde ilyak, vena kava inferior, vena cava superior, jugular, brakial ve aksiller ven tutulumu görülebilir. Trombüsün damar duvarına sık bir şekilde yapışması sonucu emboli komplikasyonu görülmez. Vena cava inferior tutulumu ile birlikte hepatik venlerde de nadiren tromboz gelişebilir ve Budd-Chiari sendromu ortaya çıkar. Bu sendromun Türkiye'deki en sık nedeni BH'dir ve mortalitesi %60 oranındadır (51,56,57).

BH'de arteriyel tutulum trombozdan çok anevrizmayla karakterizedir. Venöz tutulumu göre daha seyrek olmasına rağmen mortalite ve morbiditesi daha yüksektir. Erkeklerde daha sık ve daha şiddetlidir. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner arterler, femoral, popliteal, subklavia ve karotis arterleri tutulur. Renovasküler hipertansiyon, nabızsızlık

hastalığı, inme, ekstremitelerde iskemi, femur başı aseptik nekrozu gibi klinik tablolar gelişebilir (2,9).

Gerek oklüzyon gerekse anevrizma sonrası yapılan cerrahiye takiben yeniden anevrizma gelişimi siktir ve olayın paterji fenomeni ile ilgisi olduğu sanılmaktadır. Venöz girişim sonrası tromboz gelişimi de BH'de sık görülmektedir. Bu nedenle hem venöz hem de arteriyel tutulumu olan kişilerde tanı veya tedavi amaçlı invazif işlemlerden kaçınılmasında yarar vardır (9,58).

Behçet hastalığındaki kardiyak tutulum çok nadirdir. Bulgular, perikardit, endokardit, koroner vaskülit ve buna bağlı miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma, dilate kardiyomiyopati, aort ve mitral yetmezliğine neden olan kapak anomalileri ve endomiyokardiyal fibrozisi içerir (59).

PULMONER TUTULUM

Hastaların %5'ten azında pulmoner arter anevrizmaları (PAV), arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni, plörezi ve fibrozis şeklinde pulmoner tutulum görülebilir (9,60). Genellikle genç erkeklerde hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir (61). Ana bulgu hemoptizi olmakla birlikte göğüs ağrısı, dispne, ateş, öksürük, kilo kaybı, balgam çıkarma ve halsizlik de görülebilir (62).

Vasküler tutulumun %54'ü PAV şeklindedir, yoğun bir şekilde olan PAV genellikle öldürücüdür. PAV, akciğer grafisinde genellikle perihiler opasite olarak karşımıza çıkar. Ayırıcı tanıda pulmoner emboli ve diğer hemoptizi yapan nedenler düşünülmelidir. Periferik venöz tromboz varlığında, arteriyel anevrizma rüptürünü pulmoner emboliye bağlı infarkt gelişiminden ayırt etmek zordur. Konvansiyonel anjiyografi ve venografi bu ayrımı yapmada yetersiz kalabilir. Helikal bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) tercih edilebilecek diğer tetkiklerdir (9,62).

Akciğer lezyonlarındaki en yaygın patolojinin küçük damarların vaskülit olduğu bildirilmiştir (63).

NÖROLOJİK TUTULUM

Nörolojik tutulum hastaların %5-7'sinde görülmesin rağmen yüksek morbidite ve mortalite riski taşır. Tutulum Nöro-Behçet olarak da isimlendirilmektedir ve görülme sıklığı uzun süreli takiplerde artar. Erkeklerde 3-4 kat daha fazla gözlenir. Sistemik bulguların ortaya çıkışından ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkar. Ataklar ve düzelmelerle seyreder; atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşmekte ve sekel kalma riski artmaktadır (51,64,65).

Nöro-Behçet genellikle parankimal SSS tutulumu ve dural sinüs trombozu şeklindedir. Parankimal tutulum daha sık görülür (%80) ve prognozu daha kötüdür. En sık beyin sapı ve bazal gangliyon daha az sıklıkla spinal kord, serebrum ve serebellumda görülür. Bilateral piramidal etkilenme, unilateral hemiparezi, davranış sorunları, sfinkter kusuru, empotans ve başağrısı en sık görülen semptomlardır. Periferik sinir sistemi hemen hiç tutulmaz. Dural sinüs trombozu ise genellikle alt ekstremitedeki DVT ile seyreder; klinikte bilateral papil ödem, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi kafa içi basınç artışı semptomları izlenir (64-66).

Parankimal tutulumu doğrulamak ve tutulumun ağırlığı için beyin omurilik sıvı (BOS) incelemesi yapmak çok önemlidir. BH'de lomber ponksiyonda açılış basıncında artış, pleositoz, protein miktarında artış ve glikozda azalma gözlenir. Anatomik tutulumu değerlendirme de BT ve MR kullanılabilir. Lezyonlar BT'de hipodens, MR'da ise hiperdens şekilde görülür (9,64).

Daha nadir görülen SSS'nin arteriyel tutulumu, inme benzeri sendrom, intrakranyal anevrizma, optik nöropati, aseptik menenjit ve nöro-psikiyatrik tutulum diğer nörolojik tutulumlardır (64).

Nöro-Behçet, BH'de mortalite bakımından büyük damar tutulumundan sonra gelmektedir(51).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu Entero-Behçet olarak da isimlendirilmektedir. Japonya'da BH'lerin 1/3'ünde GİS tutulumu görülürken ülkemizde %0-5 oranındadır. En sık terminal ileum ve çekum tutulmasına rağmen ağızdan anüse kadar GİS'in herhangi bir yerinde görülebilir. Özefagus, mide, KC (Budd-Chiari sendromu hariç), pankreas ve dalak tutulumu çok seyrek. GİS tutulumu, barsak duvarının küçük damarlarında çok sıklıkla da venlerinde vaskülit oluşumu nedeniyle gelişir. Tutulum segmental mukozal inflamasyon ve

ülserler şeklidir. Bu ülserler oval, derin ve büyük olma eğilimindedir. Klinik olarak iştahsızlık, kolik tarzda karın ağrısı, zaman zaman kanlı ishal, kusma, bulantı, rektal kanama, ateş, disfaji ve şişkinlik hissi yakınmalara neden olabilir. Crohn hastalığına göre ülserler daha az inflamedir, kaldırım taşı manzarası, fistül, striktür oluşumu daha az iken barsak perforasyonu daha sık görülmektedir. Histopatolojik olarak granülom görülmemesi ayrımda önemlidir. Mezenterik arter ve majör dallarının büyük damar tutulumuna sekonder olarak iskemi ve infarktüsler de izlenebilir (9,67-69).

Entero-Behçet, BH'de ülserlerin perforasyon riski nedeniyle kötü prognostik faktördür. Perforasyon, obstrüksiyon, kanama, fistül ve peritonit gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde BT yararlıdır. BH'de ülsere barsak segmentinin rezeksiyonu sonrası olguların %40-45'inde cerrahi anastomoz yerinde nüks gözükütüğünden hastalar 2 yıl takip edilmeli, baryumlu grafiler çekilmeli ve anastomoz hattına odaklanılmalıdır (9,68).

GENİTOÜRİNER SİSTEM

BH'de renal tutulum %0-55 oranında görülür. Glomerülonefrit, amiloidoz, renal vasküler tutulum ve interstisyel nefrit başlıca tutulum şekilleridir. Bu durumların renal yetmezliğe ilerleme oranı çok düşüktür. Tutulum karşımıza en sık asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidoz şeklinde çıkar. Amiloidoz renal yetmezliğin en sık nedeni ve yaşam süresini etkileyen önemli bir prognostik durumdur (70-72).

BH'de epididimit nadir görülür. Ağrı, ödem gibi klinik bulgular 1-2 hafta devam edebilir. Nüks gözükse de sterilite gelişme ihtimali çok düşüktür (73).

Orşit, penil ven trombozu, idrar retansiyonu, geçici veya tekrar eden üretrit, hidrosel, varikosel, sistit, mesane rüptürü ve prostat büyümesi diğer nadir görülen genitoüriner sistem tutulumlarıdır (74).

BEHÇET HASTALIĞINDA AMİLOİDOZ

BH'de amiloidoz gelişimi daha çok Uzak Doğu ülkelerinde görülür. Sıklıkla sekonder AA tipi amiloidoz görülür. En çok renal amiloidoz görülmekle birlikte dalak, barsak, meme, kalp, tiroid ve damar duvarında da birikim gözlenebilir. Genellikle erkeklerde görülür; büyük damar tutulumu ve artrit ile seyreden hastalarda amiloidoz riskinin arttığı söylenmektedir (51,75).

JUVENİL BEHÇET HASTALIĞI

BH tanı kriterlerini 16 yaşından önce tamamlayanlar Juvenil Behçet Hastası olarak kabul edilirler. Bu hastalarda da erişkinlere benzer şekilde en sık başlangıç bulgusu oral afttır. Yüzeysel tromboflebit ve artrit daha nadir gözlenir. Aile öyküsü erişkinlerden daha belirgindir ve prognoz daha iyidir (76,77).

YENİDOĞAN VE GEBELİKTE BEHÇET HASTALIĞI

Annelerinde BH olan yenidoğanlarda oral aft, genital ülser, periungal yerleşimli püstüller ve nekrotik deri ülseleri doğumda gözlenebilir. Tüm bebeklerde hastalık kendini sınırlar ve 6 hafta içinde tamamen kaybolur (78,79).

Gebelik hastalık aktivitesini etkilemez. BH'li annelerde çocuğun yakın takibi ve monitörizasyonu önerilmesine rağmen, birçok çalışmada Behçet hastası anne çocuklarında normal kontrollere göre doğum komplikasyonları ve konjenital anomali açısından farklılık saptanmamıştır (78,80,81).

LABORATUVAR BULGULARI

BH'ye özgü laboratuvar testi ve aktif hastalığı bildirecek özgün testler bulunmamaktadır. Hafif derecede kronik hastalık anemisi sık görülür. Hastalığın aktif dönemlerinde eritrosit sedimentasyon hızında (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve serum kompleman düzeylerinde artış gözlenebilir. Lökositoz, eozinofili ve kriyoglobulinemi görülebilir. Ancak bu bulgular hastalığın klinik aktivitesiyle doğrudan korele değildir. RF, ANA ve ANCA gibi otoantikörler genellikle negatiftir. HLA tiplendirmesi HLA-B51'in hastalıkta duyarlılık eksikliği nedeniyle tanıda genellikle yararlı değildir (9,82,83).

TANI

BH'de spesifik laboratuvar ve histopatolojik bulgular olmadığından tanı klinik bulgularla konulmaktadır. BH tanısı için kullanılan birçok tanı kriteri olmasına rağmen en çok tercih edileni 1990 yılında tanımlanan Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu kriterleridir. Tanı için tekrarlayan oral afta ek olarak tabloda belirtilen kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir. Bu kriterlerin duyarlılığı % 91, özgüllüğü ise % 96'dır (Tablo 1) (84).

Tablo 1: Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri

Oral aft	Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan, hekim ya da hasta tarafından tespit edilen minör, majör ya da herpetiform aftöz lezyonlar
Ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi;	
Genital ülserasyon	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser ya da sikatris
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusda hücre veya hekimin saptadığı retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hekim ya da hastanın tanımladığı eritema nodozum, hekimin saptadığı psödofolikülit veya püstüler lezyonlar veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24-48 saatte hekimin gözlediği

*Bulgular diğer klinik hastalıklarla açıklanmadığında uygulanır

PROGNOZ

BH nükslerle seyreden bir hastalık olarak bilinse de birçok hastada zamanla tam remisyon görülür. İlk 5-7 yıl ataklar sıktır, sonrasında ataklar seyrekleşir. BH’de erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliği kötü prognostik faktörlerdir. Uzun süreli ilaç kullanımı ve ilaç yan etkileri de prognozu önemli oranda etkilemektedir (9,85,86).

Görme kaybına da sebep olabilen göz tutulumu hastalığın en önemli morbidite nedenidir. En şiddetli hasar hastalığın ilk yıllarında gözlenir. Ölüm sebeplerinin başında pulmoner arter anevrizması ve Budd-Chiari sendromu gibi büyük damar tutulumları gelir. İkinci sırada ise parenkimal nörolojik tutulum gelmektedir. Amiloidoza bağlı KBY, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve intestinal tutulum diğer nedenlerdir. BH’de ölümcüllük hızı erkeklerde %14, kadınlarda ise %2’dir. Yaş ilerledikçe mortalite oranının azalma eğiliminde olduğu görülmüştür (51,87).

Yapılan bir çalışmada 20 yıl sonra ulaşılan 223 erkek hastanın 57'si, 122 kadın hastanın 10'unun günlük işlerinde başka birine bağımlı yaşam sürdürdüğü tespit edilmiştir (12).

TEDAVİ

BH tedavisinde ana amaçları; semptomları kontrol etmek, inflamasyonu baskılamak, atakların sayı ve şiddetini azaltmak ve organ hasarını engellemektir. BH etiopatogenezi tam olarak aydınlatılmadığından hastalığın şu anda spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi hastanın yaşına, cinsiyetine, tutulan organa ve kliniğin ağırlığına göre değişmektedir. Çoğu olguda kombinasyon tedavileri gereklidir. Genç erkeklerde kötü prognoz nedeniyle erken dönemde immunsupresif tedavi önerilmektedir (9,32,46).

Mukokutanöz Belirtilerin Tedavisi

BH'de yeni ülser gelişiminin engellenmesi için oral hijyene dikkat edilmesi gerekir. Ayrıca OA'lı olgularda asitli, kabuklu, sert, acılı ya da tuzlu yiyecekler gibi irrite edici ajanlar ve alkollü içeceklerden sakınılması gerektiği bildirilmektedir. OA için günde 2-3 kez topikal antiseptik ve antiinflamatuvar ağız gargaraları (klorheksidin %1-2), topikal kortikosteroid (triamsinolon asetonid pomad), topikal anestetikler (lidokain %2-5) ve tetrasiklinli ağız gargaraları kullanılabilir. Son zamanlarda topikal sukralfat süspansiyonu ile oral ve genital ülserasyonda iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca topikal takrolimus OA ve GÜ tedavisinde kullanılmaktadır (2,88.89).

Colchicum autumnale'den (çiğdem çiçeği) elde edilen bir alkaloid olan nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek etki gösteren kolşisin BH'de çok yaygın kullanılır. Günde 2-3 kez 0,5-0,6 mg oral alınmasının OA, GÜ ve ENBL gibi mukokutanöz belirtilerin tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligospermi, dismenore, halsizlik ve saç dökülmesi; nadiren de granülositopeni, trombositopeni, aplastik anemi gibi yan etkileri olabilse de yukarıda belirtilen dozlarda çocuk hastalar da dahil olmak üzere genellikle iyi tolere edilebilen güvenilir bir ilaçtır (90-92).

Sık ve şiddetli mukokutanöz tutulumu olan olgularda günde 1mg/kg prednizolon, 2,5 mg/kg/gün azatiyopürin ve 100 mg/gün dapson oral yoldan kullanılabilir (46,51,93).

Steroid kullanımıyla ilgili yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada depo steroidlerin intramusküler enjeksiyonu, mukokutanöz tutulumu olan hastalarda özellikle

kadınlarda olmak üzere ENBL'nin kontrolünde yararlı, buna karşın OA, GÜ, PPL ve artrit kontrolünde plasebodan etkili olmadığı belirtilmiştir (94).

Pentoksifilin mukokütanöz tutulumlu hastalarda 1200 mg/gün dozunda kullanıldığı, %75 oranında OA ve GÜ şiddeti ve sıklığını azalttığı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Ancak pentoksifilin ile tedavi kesildikten sonra tüm hastalarda nüks meydana geldiği ifade edilmiştir (95).

Talidomid (100-200 mg/gün) OA, GÜ ve PPL'yi etkin bir şekilde tedavi eder ancak ENBL'yi arttırabilir ayrıca teratojenite ve nörotoksisite gibi çok ciddi yan etkileri vardır (96).

Son yıllarda mukokütanöz belirtilerin tedavisinde TNF- α blokörlerinden etanersept haftada 2 kez 25 mg şeklinde 4 hafta süre ile kullanılmış ve plaseboya karşı üstünlük sağlamıştır. İnfliksımabın ise GÜ tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiştir (97,98).

İnterferon- α 2a'nın mukokütanöz belirtilere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada OA'nın süresini ve ağrısını azalttığı, GÜ ve PPL'nin ise sıklığını anlamlı ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. ENBL, tromboflebit ve eklem tutulumunu da anlamlı olmasa da azalttığı tespit edilmiştir (99).

Anthelmintik bir ajan olan levamizol immünstimulan olarak bilinmesine rağmen bazen baskılayıcı T lenfositleri diğer T lenfosit alt tiplerine göre daha fazla stimüle edip paradoksik olarak immünosüpresyon yapabilir. Levamizol kullanımıyla BH'de görülen OA, GÜ, ENBL ve PPL'de olumlu sonuç alınmıştır. Yapılan bir çalışmada, hastalar 2 haftada 1 kez, ardışık 3 gün, 3x40 mg levamizolu 12 ay süreyle kullanmışlar ve bu kişilerde OA, GÜ ve PPL üzerine etkili bulunduğu belirtilmiştir (100,101).

Streptokokların hastalık patogeneziindeki olası rolleri düşünülerek yapılan streptokok eradikasyonuna yönelik benzatin penisilin tedavisinin de mukokütanöz lezyonlar üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Azitromisin OA sıklığını azalttığı ve PPL'nin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. BH'nin PPL'sinde S.aureus ve Prevotella türlerinin gösterilmesi antibiyotiklerin bu belirtilerin tedavisinde etkinliğini desteklemektedir (9,92,102).

Sistemik Belirtilerin Tedavisi

Göz tutulumunda tedaviye erken dönemde başlamak önemlidir. Anterior üveit ataklarında hem etkili hem de az yan etkili topikal midriyatik damlalar ve steroidli damlalar

önerilmektedir. Posterior üveit ataklarında injeksiyon şeklinde ya da sistemik KS önerilmektedir. Tek başına oral kortikosteroid (KS) kullanımının palyatif etkisi dışında görmeyi artırıcı etkisi yoktur. Ayrıca retinal tromboz ve katarakta da neden olabilir. Ancak 40-60 mg/ kg/ gün dozunda genellikle akut ataklarda 1-2 ay süre ile tercih edilir. Panüveit ve retinal vaskülit bulunan hastalarda sistemik yüksek doz KS ve bununla birlikte siklosporin ya da azatiyopürin (AZT), klorambüsil (KLR) , siklofosfamid (SKF) gibi sitotoksik ajanlardan biri tercih edilmelidir. SKL ve AZT kombinasyonunu tercih eden merkezler de vardır. AZT ve KLR'nin uzun dönem görme üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen interferon- α ; son dönemlerde özellikle SKL ve AZT'e direnç geliştiğinde ya da yan etkiler görüldüğünde tercih edilen etkin bir ilaç konumuna gelmiştir (9,51,103).

BH'de eklem tutulumu deformite oluşturmadığından tedavide buz uygulaması, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve intra-artiküler KS'ler birinci seçenektir. Ancak NSAİİ'lerin etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Kolşisin ve AZT ise kontrollü çalışmalarda artrit üzerine her iki cinste de etkili olduğu bildirilmiştir. Kontrollü çalışmaları olmamasına rağmen sistemik KS ciddi vakalarda kısa süreli kullanılabilir. Metotreksat (MTX) ve salazopirin (SLZ) birçok klinisyen tarafından etkili kabul edilse de kontrollü çalışmalar yoktur. Çok dirençli artrit olgularında interferon- α ve anti-TNF ajanların etkin olduğu bildirilmiştir (51,56,104).

Arteriyel tutulum, steroid ve sitotoksik ajan kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar DVT'nin tedavisinde kullanılır. Damar lümeninde gelişen trombuslar inflamasyon sonucu oluştuğu için damar lümenine sıkıca bağlanır, bu nedenle tedaviye inflamasyona yönelik olarak AZT ya da KS'ler (orta doz, kısa süreli) gibi ajanlar da eklenmelidir. Antikoagülan ajanların, PAV olan hastalarda, potansiyel fatal hemoptizi riski nedeniyle dikkatli verilmesi gerekir. PAV'da yüksek doz steroidle aylık 1 gr iv SKF tedavisi en iyi seçenek gibi gözükmektedir. Periferik arter anevrizmalarında ise sıklıkla cerrahi girişim gerekmektedir (9,46,92).

Nörolojik sistemde parankimal tutulumun morbidite ve mortalite yüksek olduğundan agresif tedavi önerilir. 1-2 yıl boyunca pulse aylık 1 gr SKF uygulamak gerekir. Beraberinde mutlaka pulse 3 gün 1 gr iv prednizolon ile başlamak ve sonrasında 1 mg/kg/gün dozda oral prednizolon, 1-2 ay süreyle devam etmek gereklidir. Sonrasında prednizolon dozu azaltılır ve 5-10 mg/gün idameye geçilir. SKF sonrası AZT ile devam edilmelidir (51,104). Dural sinus

trombozları günde 1 gr metilprednisolon ile 3-5 gün tedavi edilir. KLR ve küçük dozlarda MTX kronik norolojik tutulumu durdurur. Dirençli olgularda TNF- α blokörleri tercih edilebilir. Kronik, ilerleyici SSS hastalığı kullanılan tüm tedavilere dirençli olabilir (9,92).

GİS tutulumunda, inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan SLZ (2-4 gr/gün) ve KS'ler tedavide kullanılan temel ilaçlardır. Refrakter olgularda AZT, infliksimab ve talidomid tercih edilebilir. Rekürren kanama, akut abondan kanama, barsak perforasyonu ve obstrüksiyonu gibi durumlarda cerrahi tedavi önerilir. İnvaziv cerrahi girişimler o bölgeye inflamatuvar hücre göçüne neden olur ve genellikle anastomoz kaçağı ile sonlanır. Bunu engellemek için hastalara cerrahiden birkaç gün sonra orta doz steroid başlanır (9,92,104).

Son yıllarda yapılan çalışmalar mukokutanöz ve göz bulgularının tedavisinde ilerleme sağlamıştır ancak SSS ve vasküler bulguların tedavisinde yeni kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (6).

DOĞAL VE EDİNSEL İMMÜN SİSTEM

Memelilerin immün sistemi doğal (innate) ve edinsel (adaptif) olmak üzere 2'ye ayrılır. Edinsel immün sistem (EİS), antijenik etkene özel yanıt oluşturmaya ve konakçıda immünolojik hafız oluşturmaya karakterizedir. Bu spesifik yanıtın oluşabilmesi zaman alan bir süreç olduğu için bu sistem antijenik etkene karşı acil cevabı indükleyemez. Bir patojen ile karşılaşıldığında, infeksiyöz etkenleri öncelikle spesifik olmayan vücut yüzeylerindeki fiziksel hattan, özelleşmiş hücrelerden ve vücuttaki moleküllerden oluşan bir bariyer karşılar. Fiziksel, kimyasal ve hücre yapısından oluşan bu bariyer doğal immün sistem olarak adlandırılır. Patojenlerin hızlı bir şekilde tanınmasını sağlayarak infeksiyonlara karşı korunmanın ilk basamağını oluşturur (105). Doğal immün sistem (DİS) bunu yaparken patojenlerde ortak olan bir dizi moleküler yapıyı tanımaktadır. Bu moleküler yapılar "hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (pathogen associated molecular patterns, PAMP)" denir. İntegral hücre membranı ve hücre duvarı komponentleri, bakteriyel toksinler, DNA, RNA vb moleküller PAMP'lara en iyi örneklerdir. DİS hücreleri üzerinde bunları (PAMP) tanıyan reseptörlere de "patojen kalıplarını tanıyan reseptör (pattern recognition receptor, PRR)" adı verilmektedir. PRR'lerin PAMP'ları tanıma kaskatı, infeksiyonu önleyen ya da infeksiyonla savaşan ve kazanılmış immün yanıtı harekete geçiren konak defansını aktive eder (106,107). Bu şekilde DİS'in fagositik hücreleri vücuda giren zararlı maddeleri,

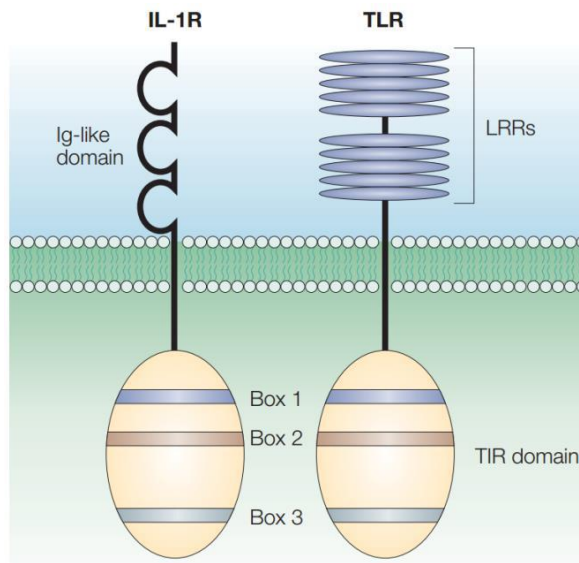
vücutta bulunan zararsız maddelerden ayırmaktadır. PRR'lerin büyük kısmını Toll-like reseptörler (Toll-benzeri reseptörler, TLR) oluşturmaktadır (108).

TOLL-LIKE RESEPTÖRLER

Genel Özellikler

TLR, birçok patojene karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlayan bir grup tip 1 transmembran proteinidirler. İlk olarak 1991 yılında meyve sineği olan *Drosophila melanogaster*'de keşfedilen ve immün sistem cevabında önemli fonksiyonu olduğuna inanılan reseptöre "Toll genine" olan benzerliğinden dolayı "Toll" adı verilmiştir. Devam eden araştırmalar sonucunda memelilerde de hem yapısal hem de fonksiyonel olarak Toll reseptörlerine benzeyen reseptörlerin varlığı belirlenmiş ve bu benzerlikten dolayı bu reseptörler "Toll-like reseptörler (Toll-benzeri reseptörler, TLR) " adını almıştır. Bu reseptörler, başta makrofajlar olmak üzere mast hücreleri, dendritik hücreler, eozinofiller, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, doğal öldürücü T hücrelerinde bulunurlar ve mikroorganizmaların tanınmasında ve yangının tetiklenmesinde rol alırlar. (106,109).

TLR, sitoplazmik ve ekstrasellüler bölgeden oluşmaktadır. Sitoplazmik bölgesi, IL-1R ile yüksek derecede benzerlik gösterir ve bu nedenle Toll/IL-1 reseptör (TIR) bölgesi olarak adlandırılır. Reseptörlerin ekstrasellüler bölgesinde her biri 24-29 amino asit içeren, lösinden zengin tekrar (LRR) motifleri bulunur (Şekil 1). Bu LRR bölgelerinin farklı patojenlerin tanınmasından sorumlu olduğu düşünülür (110).



Şekil 1: TLR'nin şematize edilmiş yapısal modeli (111)

TLR'ler yalnızca ekzojen PAMP'lar ile değil ayrıca tehlike sinyalleri olarak adlandırılan endojen ligandlar ile de aktive olabilmektedirler. Bu endojen ligandlara ısı-şok proteinleri (IŞP; IŞP60 ve IŞP70), hiyaluronan oligosakkaritleri, sürfektan protein A ve heparan sülfat, fibronektin, endoplazmin gibi farklı ekstraselüler matriks ürünleri ve bu matriks ürünlerinin fragmanları verilebilir. Bu konak-kökenli TLR ligandları “tehlike ile ilişkili moleküler yapılar (danger associated molecular pattern, DAMP) ”lar olarak adlandırılmaktadır (112,113).

TLR, liganda bağlanınca aktive olur ve intraselüler kısmı aracılığıyla nükleer faktör kappa-beta (NF- κ), interferon düzenleyici transkripsiyon faktörü (IRF) ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ailelerini uyarır. NF- κ ; TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokin ve proinflamatuvar ürünlerin genlerini aktive eder. Böylece konak antimikrobiyal savunması uyarılır, patojenin fagositozu indüklenir ve inflamatuvar olaylar tetiklenir. Bu süreç sonunda dendritik hücreler olgunlaşır ve sayıları artar, bu hücreler periferden lenf nodlarına taşınarak T hücrelerine antijen sunarlar. Ayrıca TLR, dendritik hücrelerin T hücrelerini daha etkin bir şekilde uyarmasını sağlayan ko-stimulan moleküllerin de seviyelerini artırır. Makrofaj ve dendritik hücrelerin T lenfositlerle aktif interaksyonu sonrasında B lenfositler de aktive olur ve böylece EİS aktivasyonu ile daha efektif bir konak yanıtı oluşur. Doğal immunitenin TLR aracılı aktivasyonu, antijen spesifik edinsel bağışıklığın gelişimi için zorunlu gözükmektedir. Görüldüğü üzere TLR'nin doğal ve edinsel immünite aktivasyonunda etkin bir rolü vardır (106,108,114).

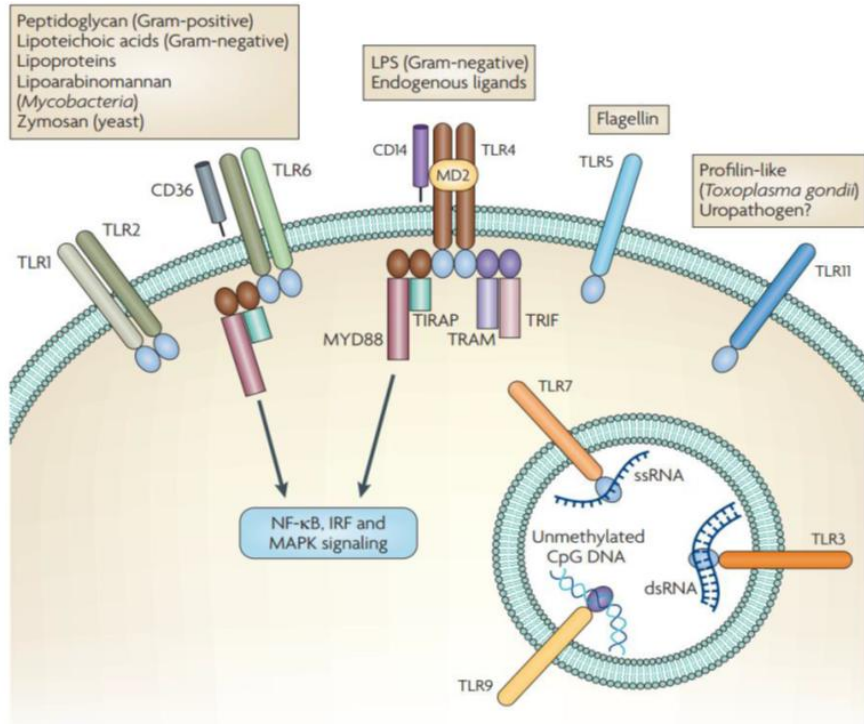
TLR Ailesi

Günümüze kadar memelilerde 13 TLR (TLR1-13) analogu tanımlanmakla birlikte, TLR11, 12 ve 13 insanlarda eksprese olmayıp sadece farelerde fonksiyoneldirler. İlk memeli Toll homoloğu, 1997'de hToll olarak adlandırılmıştır ve bu reseptörün günümüzdeki adı TLR4'tür. Bunlardan her biri, bir veya birden fazla sayıda spesifik mikrobiyal moleküle bağlanabilir (114,115).

TLR'ler primer olarak immün sistem hücrelerinde eksprese olmakla birlikte aynı zamanda insan keratinositlerinde, intestinal hücrelerin epitellerinde, ürogenital ve solunum sistemi bez hücrelerinde, endotelial hücrelerde, mezenkimal kök hücrelerde ve çeşitli sinir sistemi hücrelerinde de eksprese olabilmektedirler (116).

TLR'lerin Lokalizasyonu ve Ligandları

TLR'ler, hücre içerisinde farklı lokalizasyonlarda bulunmaktadır. TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 hücre yüzeyinde eksprese edilirken, TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9 ise endozom gibi hücre içi komponentlerde eksprese olmaktadır (113) (Şekil 2). Tablo 2'de her bir TLR'ye özgün ligandlar ve bu ligandların köken aldıkları orijinler özetlenmiştir. TLR10, TLR11, TLR12 ve TLR13'ün ligandları ise henüz net olarak bilinmemektedir (106,114).



Şekil 2: TLR'lerin hücre içi lokalizasyonları ve fizyolojik fonksiyonları (117)

Tablo 2: TLR'ler ve ligandları (111)

Reseptör	Ligand	Ligand Orijini
TLR1	Triaçil lipopeptidler Soluble faktörler	Bakteri ve mikobakteri Neisseria meningitidis
TLR2	Lipoproteinler/lipopeptidler Peptidoglikan Lipoteikoik asit Lipoarabinomannan	Çeşitli Patojenler Gram pozitif bakteri Gram negatif bakteri Mikobakteri

	Fenol-soluble modulin Glikoinositolfosfolipidler Glikolipidler Porinler Atipikal lipopolisakkarit Atipikal lipopolisakkarit Zimosan Isı şok protein 70	Staphylococcus aureus Trypanosoma cruzii Treponema pallidum Neisseria Leptospira interrogans Porphyromonas gingivalis Fungi Konak
TLR3	Çift zincirli RNA	Virüs
TLR4	Lipopolisakkarit Taksol Füzyon protein Zarf protein Isı şok protein 60 Isı şok protein 70 Fibronektin Tip 3 Tekrarlı Domain A Hyaloronik asit oligosakkaritleri Heparan sülfat polisakkarit fragmentleri Fibrinojen	Gram negatif bakteri Bitkiler Respiratory Syntcytial Virus Fare tümör virüsü Chlamydia pneumoniae Konak Konak Konak Konak Konak
TLR5	Flagellin	Bakteri
TLR6	Diaçil lipopeptidler	Mikoplazma
TLR7	Lipoteikoik asit Zimosan İmidazokuinolin Laksoribin Broprimin Tek iplikliRNA	Gram pozitif bakteri Fungi Sentetik bileşikler Sentetik bileşikler Sentetik bileşikler Virüsler

TLR8	İmidazokuinolin Tek iplikli RNA	Sentetik bileşikler Virüsler
TLR9	CpG içeren DNA	Bakteri ve Virüsler
TLR10	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış
TLR11	Tanımlanmamış	Üropatojenik bakteri

TLR Sinyal İletimi

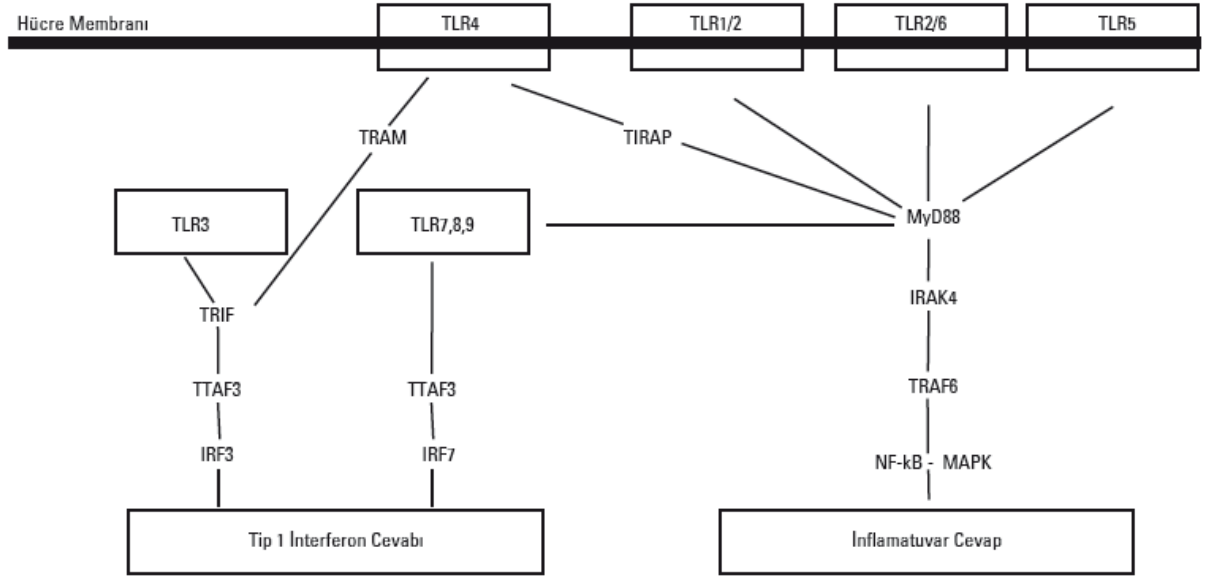
TLR sinyalizasyonunda, myeloid differensiyasyon faktör 88'e (MyD88) bağımlı ve bağımsız sinyal yolu olmak üzere 2 yol tanımlanmıştır. Bu sinyal yollarında başlıca dört adaptör molekül rol oynar. Bunlar: MyD88, TIR bölgesi IFN-beta indükleyen adaptör proteini (TRIF), TRIF ile ilişkili adaptör molekül (TRAM) ve TIR ilişkili proteindir (TIRAP) (111).

MYD88-bağımlı yolak

MyD88, TLR3 dışındaki tüm TLR tiplerinde, TLR aracılığı ile oluşan doğal immün yanıtın aktivasyonu için başlıca elemandır. Ligandın bağlanması ile uyarılan TLR'nin TIR bölgesi MyD88 ile birleşir. Bu birleşmeyle uyarılan IL-1R ilişkili kinaz 4 (IRAK 4) ve tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF 6) aracılığıyla Nüklear faktör-kappaB (NFkB), mitojenle ilişkili protein kinazı (MAPK) aktive eder ve inflamatuvar cevaba neden olur (111,118).

TRIF-bağımlı (MYD88-bağımsız) yolak

MyD88 bağımsız sinyal yolu ise başlıca TLR3 ve 4 tarafından kullanılmaktadır. Bu sinyal yolunda TLR3, TRIF üzerinden TRAF ve IRF3'ü uyararak tip 1 interferon cevabına neden olur iken, TLR4 TRAM üzerinden TRIF'ı uyararak bu cevaba neden olur (118). Ayrıca TLR7, 8 ve 9'un TRAF3 ve IRF7 üzerinden tip 1 interferon cevabı geliştirdiği gösterilmiştir. MyD88 ve TIRAP proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10), TRIF ve TRAM ise interferonların yapımından sorumludur (119,120) (Şekil 3).



Şekil 3: TLR Sinyal İletimi (121)

Toll-Like Reseptör 2 (TLR2)

İnsanda TLR2 geni 4. kromozomun q32 bölgesinde yerleşiktir. TLR2, TIL4 ya da CD282 olarak da bilinir (122).

TLR2; Şekil 2 ve 3'ten de anlaşılacağı üzere hücre yüzeyinde eksprese edilen diğer bazı TLR'ler (TLR1 ve 6) ile dimerize olan ağırlıklı olarak gram pozitif ve gram negatif bakterilerin üzerinde bulunan lipoproteinleri tanıyan TLR'dir (123). TLR2 ayrıca peptidoglikan, lipoteikoik asit, gram pozitif LPS ve bir grup gram pozitif makromolekül ile bağlanıp cevap verebilmektedir. Bu kadar geniş bir skalada PAMP'ları tanıyabilmesinin nedeni TLR1 ve 6 ile dimerize olmasından dolayıdır. Peptidoglikan, TLR2 ve TLR6'nın dimer oluşturduğu reseptör aracılığı ile sinyal iletirken; lipoproteinler, TLR6'ya ihtiyaç duymadan TLR2'yi aktive edebilmektedir. Benzer şekilde TLR2 ve TLR6 birlikte mikoplazma lipoproteininin tanınması için gereklidir. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin lipoproteinleri tek başına TLR2 ile tanınmaktadır (124). Yine TLR2 ile TLR1'in dimerizasyonu Neisseria molekülleri tanınabilmektedir. Sadece TLR2, TLR1 ve TLR6 ile heterodimerize olarak farklı molekülleri tanıma kapasitesini artırabilmektedir (125).

TLR2; monosit, nötrofil, makrofaj, dendritik hücreler, T ve B lenfositler gibi immün sistem hücreleri haricinde endotel, Schwann hücreleri, mikroglia, bronşial ve alveolar epitelde de eksprese edilir (126).

ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA TLR'NİN ROLÜ

TLR gen polimorfizmleri çeşitli patojenlere azalmış yanıt, gram negatif infeksiyon, sepsis ve astım gibi durumlarla ilişkili bulunmuştur (127).

TLR, noninfeksiyöz doku hasarında salınan endojen ligandları tanıyarak inflamasyon oluşumunda önemli rol oynarlar. Ayrıca endojen ligandlar yoluyla TLR aktivasyonu otoimmün hastalıkların başlamasına veya ilerlemesine neden olabilir. Farklı hastalıklarda TLR'lerin ekspresyonu ile etkilerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda TLR 2 ve 4'ün diabetes mellitus, ateroskleroz, iskemi/reperfüzyon hasarına bağlı böbrek hastalıklarında, astım hastalığında; TLR2, 3, 4 ve 8'in oküler BH'de ; TLR 7 ve 9'un otoimmün hastalıklarda, özellikle SLE ve onun immün kompleksle ilişkili glomerulonefritlerinde önemli rol oynadığı görülmüştür (121,128).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, meme, kolorektal, melanoma, akciğer, prostat, glioma, pankreas, karaciğer ve özofagal kanserlerinde farklı TLR'lerinin ekspresyonlarında artışlar rapor edilmiştir (129).

TLR2 VE BEHÇET HASTALIĞI

TLR2 geni gibi çeşitli TLR genlerinde bulunan olası polimorfizmler, streptokok, mikoplazma gibi BH etyolojisinde suçlanan mikroorganizmalarla meydana gelen infeksiyonlara yatkınlığa ve bu infeksiyonlar sonrasında bağışıklık sistemi yanıtında değişikliklere yol açabilir (29). TLR2'ye bakıldığı zaman çok çeşitli PAMP'ları tanıyabilmekte ve bu yönüyle TLR2 ve BH ilişkisi araştırılmaya değer durmaktadır.

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

“Behçet Hastalarında TLR-2 gen polimorfizminin araştırılması” adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair 28.5.2015 tarihinde onay alındı.

Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik olarak Behçet Hastalığı tanısı konulan 60 hasta ve 74 kontrol dahil edildi.

Çalışmamızda her hastaya ve sağlıklı kontrole çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen “Genetik materyal üzerinde yapılacak araştırmalar bilgilendirilmiş gönüllü olur belgesi” doldurularak imzalatıldı.

HASTA ve KONTROL SEÇİMİ

Çalışmamıza klinik olarak Behçet hastalığı tanısı alan 60 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, ailesinde hastalık hikayesi, mevcut ve geçirilmiş hastalıklar, Behçet hastalığı için aldığı tedaviler gibi kriterler sorgulandı.

Hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri ile klinik olarak Behçet hastalığı şeklinde değerlendirildi. OA, GÜ, PPL, ENBL, TF, göz tutulumu, nörolojik tutulum, eklem tutulumu, Paterji reaksiyonu vs gibi klinik bulgular açısından hastalar değerlendirildi.

Polikliniğimize kendisinde ve aile hikayesinde Behçet hastalığı olmayan, kronik inflamatuvar sistemik hastalık öyküsü, otoimmün hastalık ya da alerji dışında herhangi bir şikayet ile başvuran 74 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Hasta ve kontrol gruplarından EDTA’lı tüplere alınan kan örneklerinden, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarlarında, genomik DNA izolasyonu, PCR ve restriksiyon enzim kesimleri yapılarak, istatistiksel analizler, SPSS programı ile haplotip analizleri ise Arlequin ver 3.5.1.3 programı ile hesaplandı. Daha önce yayınlanmış çalışmalar dikkate alınarak, TLR-2 geninde saptanan, rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 olarak isimlendirilen odaklardaki polimorfizmler, PCR-RFLP yöntemi ile saptandı (130-133).

GENOMİK DNA İZOLASYONU

1. Potasyum EDTA’lı tüplere dört ml kan alındı.
2. Dört ml kan örneği üzerine 35 ml 1x retikülosit tuz çözeltisi eklendi, hafif biçimde karıştırıldı, 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
3. Santrifüj sonrası elde edilen çökelti, en az iki kez 1x retikülosit tuz çözeltisi ile yıkandı. Her seferinde 3000 rpm’ de 15 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
4. Yıkama işleminden sonra çökelti üzerine 40 ml soğuk lizat çözeltisi eklenerek çözelti berraklaşmaya kadar buz içerisinde bekletildi. Çözelti berraklaştıktan sonra 6000 rpm’ de 20 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
6. Çökelti üzerine, 15 ml 1xSTE çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve 6000 rpm’ de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üst sıvı atıldı. Bu yıkama işlemi iki kez tekrarlandı.

7. Nükleer pellet üzerine, 0.45 ml 1xSTE çözeltisi eklenerek, vorteks ile karıştırıldı ve steril 15 ml'lik santrifüj tüpüne aktarıldı. Üzerine 100 µg/ml derişimde olacak şekilde proteinaz-K (20 mg/ml, *Bioshop*) ve % 1 olacak şekilde SDS (sodyum dodesil sülfat) eklendi.

8. Tüp, 37°C' de gece boyu bekletildi.

9. Gece boyu bekletmeden sonra, tüp üzerine eşit miktarda doymuş fenol eklenerek iyice karıştırıldı. Karışım, 6000 rpm' de 20 dakika santrifüj edildi ve üst faz, temiz bir 15 ml' lik santrifüj tüpüne aktarıldı.

10. Üst faz üzerine eşit hacimde kloroform / izoamilalkol (24:1) karışımı eklendi ve karıştırıldı. Karışım 6000 rpm' de 20 dakika santrifüj edildi ve üst sıvı faz temiz bir cam tüpe aktarıldı.

11. Üst fazı üzerine, 10 ml saf etanol ve üst fazın 1/10' u oranında 3M sodyum asetat (pH: 5) eklendi. DNA, tüp içinde ipliksi görünüm aldıktan sonra steril mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

12. Mikrosantrifüj tüpü içerisinde bulunan DNA üzerine, 250 µl %70' lik etanol eklenerek karıştırıldı ve 11.000 rpm' de iki dakika santrifüjlenerek etanol atıldı.

13. DNA, 200µl steril saf suda çözüldü.

14. Elde edilen DNA' nın derişimi ve optik yoğunluk (OD₂₆₀) değeri spektrofotometrede (*Eppendorf DNA Fotometre*) ölçüldü.

15. Elde edilen DNA agaroz jel elektroforez ile görüntülenerek kontrol edildi.

Kullanılan Çözeltiler

5X Retikülosit Tuz Çözeltisi:

Sodyum Klorür 686 mM, Potasyum Klorür 25 mM, Magnezyum Klorür 35 mM

Lizat Çözeltisi:

Amonyum Klorür 155 mM, Potasyum Bikarbonat 10 mM, Disodyum EDTA 0.1 mM

STE (Salin-Tris-EDTA) Çözeltisi:

Sodyum Klorür 100 mM, Tris HCl 10 mM (pH: 8.0), EDTA (Disodyum Tuzu) 1 mM

% 10 SDS:

10 gr SDS 100 ml distile suda çözülür.

TLR-2 GENİNDEKİ POLİMORFİK BÖLGELERİN PCR YÖNTEMİ İLE ÇOĞALTIMI

60 Behçet hastası ve 74 sağlıklı kontrollerden elde edilen DNA örneklerinde, TLR-2 gen bölgesindeki rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 odaklarının bulunduğu bölgeler özgün primer çiftleri kullanılarak çoğaltıldı (130-133).

Bu odakların bulunduğu bölgelere özgün primerlerin özellikleri ve PCR ürünlerinin uzunlukları Tablo 1’ de verilmiştir. Tablo 2’ de verilen bileşenlerle 50 µl’ lik PCR karışımı hazırlandı.

Tablo 3. Odaklara Özgün Primerlerin Özellikleri

Odak Adı	Primer Adı	Primer Dizisi	Baz Sayısı	PCR Ürünü (bp)
rs2289318 (C>G)	TLR318F	5’- ATg AAC CAg ACA TTg CCT TT-3’	20	163
	TLR318R	5’- ggA TAT ggA TTA CTg ATC ATC CTC-3’	24	
rs3804099 (T>C)	TLR099F	5’- CCT TgA ggA ACT TgA gAT TgA TgC -3’	24	184
	TLR099R	5’- AgT gTC CAA ATC AgT ATC TCg CAg T -3’	25	
rs13150331 (A>G)	TLR331F	5’- ggA AgC ACC TTT TCT ATA gCC T-3’	22	359
	TLR331R	5’- gTC AgC TCA AgT gAC TgA TCT ACA -3’	24	
rs5743708 (G>A)	TLR708F1	5’- gCC TAC Tgg gTg gAg AAC CT-3’	20	270
	TLR708R1	5’- ggA ACC TAg gAC TTT ATC gCA gCT CTC-3’	27	

Tablo 4. PCR Karışım Bileşenleri

PCR bileşenleri	Miktar	Derişim
DNA	3 µl	1 µg/ 50 µl
Tampon (<i>Fermentas, 10X</i>)	5 µl	1X mM
dNTPmix (0,5 mM)	5 µl	0,2 mM
Mg ⁺² (<i>Fermentas, 18mM</i>)	5 µl	1,8 mM
Primer 1 (10 pmol/µl)	1 µl	10 pmol
Primer 2 (10 pmol/µl)	1 µl	10 pmol
Taq DNA Polymerase (<i>Fermentas</i>) (1U/µL)	1 µl	1 U / µl
dH ₂ O (steril)	29 µl	-
Toplam Hacim	50 µl	50 µl

PCR karışımları, ısısal döngü cihazında (*Technegene, Thermo Cycler*), rs2289318 ve rs5543708 bölgeleri için primer eşleşmesi 55° C olan programa, rs3804099 ve rs13150331 bölgeleri için primer eşleşmesi 60° C olan programa konuldu. Tablo 3' de ısısal döngü cihazındaki program koşulları verilmiştir. PCR ürünlerinin varlığı, % 2' lik agaroz jelde elektroforez yapılarak görüntüleme cihazında (*UVItect*) görüntülendi.

Tablo 5. Isısal döngü cihazında çoğaltım koşulları

Olay	Sıcaklık	Süre	Döngü
İlk Denatürasyon	94° C	5 dakika	-
Denatürasyon	94° C	1 dakika	30
Primer eşleşmesi	55° C / 60° C	30 saniye	
Primer uzaması	72° C	1 dakika	
Son uzama	72° C	5 dakika	-

RFLP YÖNTEMİ İLE TLR-2 POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ

TLR-2 gen bölgesi içerisindeki dört farklı odak için elde edilen PCR ürünleri uygun restriksiyon enzimleri ve Tablo 6' de verilen miktarlarda hazırlanmış olan enzim reaksiyon karışımları, gece boyu Tai I için 65°C' de, diğer enzimler için ise 37°C' de bekletildi. İlgili odak için elde edilen restriksiyon enzim kesim ürünleri, % 3' lük agaroz jele yüklendi ve

görüntüleme cihazında (*UVItec*) gözlenerek kaydedildi. Restriksiyon enzimlerinin özellikleri ve kesim ürünlerinin değerlendirilmesi, Tablo 7' de verilmektedir.

Tablo 6. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyon Karışımı

Kesim Bileşenleri	Miktar
PCR ürünü	10µl
Tampon (10X)	2 µl
Restriksiyon Enzimi (10 U/ µl)	0,2 µl
Steril dH ₂ O	7,8 µl
Toplam karışım	20 µl

Tablo 7. Restriksiyon enziminin özellikleri ve kesim ürünlerinin değerlendirilmesi

Odak adı	Normal Allel	Mutant Allel	Restriksiyon Enzimi	Restriksiyon Enzimi Kesim Bölgesi	PCR ÜRÜNÜ (bç)	RFLP DEĞERLENDİRME
rs2289318 (C>G)	C	G	Bcc I	5'- ...CCATC(N) ₄ ↓...- 3'- 3'- ...GGTAG(N) ₅ ↑...- 5'	163	CC => 163 CG => 40+123+163 GG => 40+123
rs3804099 (T>C)	T	C	Tai I	5'-....ACGT↓-...3' 3'-....↑TGCA-...5'	184	TT => 184 TC=> 71+113+184 CC=> 71+113
rs13150331 (A>G)	A	G	Alu I	5'-...AG↓CT-...3' 3'-...TC↑GA-...5'	359	AA=> 4+355 AG=> 4+79+276+355 GG=> 4+79+276
rs5743708 (G>A)	G	A	Pst I	5'-...CTGCA↓G- ...3' 3'-...G↑ACGTC- ...5'	270	GG=> 270 AG=> 85+185+270 AA=> 85+185

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada incelenen Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerden elde edilen veriler, SPSS ver 7.1 paket programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve niteliksel değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Ayrıca niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. Polimorfik odaklardan elde edilen PCR-RFLP sonuçları, *Arlequin ver 3.1* istatistiksel analiz programı kullanılarak değerlendirildi. Analiz sonucu Behçet hastaları ve kontrol grupları için olası haplotipler belirlenerek, haplotip sıklıkları ve standart sapmaları hesaplandı. Behçet hastalığında klinik bulgular ile haplotip ilişkileri incelendi.

BULGULAR

BEHÇET HASTALARI VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Çalışmamıza klinik olarak tanı konulan 60 Behçet hastası ve 74 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun 34'ü (%56,7) kadın, 26'sı (%43,3) erkek olup yaş ortalaması 41,5 olarak hesaplandı. Yaş ortalaması kadın hastalarda 40,4, erkek hastalarda 43,1 olarak belirlendi. Kontrol grubunun 41'i (%55,4) kadın, 33'ü (%44,6) erkek idi. Yaş ortalaması kontrol grubunda 32,9 , kadın kontrol grubunda 34,1 ve erkek kontrol grubunda 31,6 olarak hesaplandı.

Tablo 8. Behçet hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri

	BEHÇET HASTALARI	KONTROL
Toplam, n (%)	60 (%100)	74(%100)
Kadın, n (%)	34 (%56,7)	41 (%55,4)
Erkek, n (%)	26 (%43,3)	33 (%44,6)
Yaş ortalaması	41,5	32,9
Kadınlarda yaş ortalaması	40,4	34,1
Erkeklerde yaş ortalaması	43,1	31,6

BEHÇET HASTALARININ KLİNİK BULGULARI

Behçet hastalarının hepsinde OA mevcut idi, tanı anından çalışmaya katılana kadarki sürede 47'sinde GÜ, 40'ında PPL, 16'sında ENBL, 12'sinde TF, 45'inde eklem tutulumu, 24'ünde göz tutulumu, 7'sinde nörolojik tutulum, 3'ünde GİS tutulumu mevcuttu. 21'inde paterji reaksiyonu pozitif saptandı. Hastaların 9'unda aile öyküsü pozitif idi, 6'sında ise ailelerinde rekürren aftöz stomatit öyküsü vardı.

Hastaların hastalık başlangıç sürelerinden ortalama 10 yıl süre geçmişti.

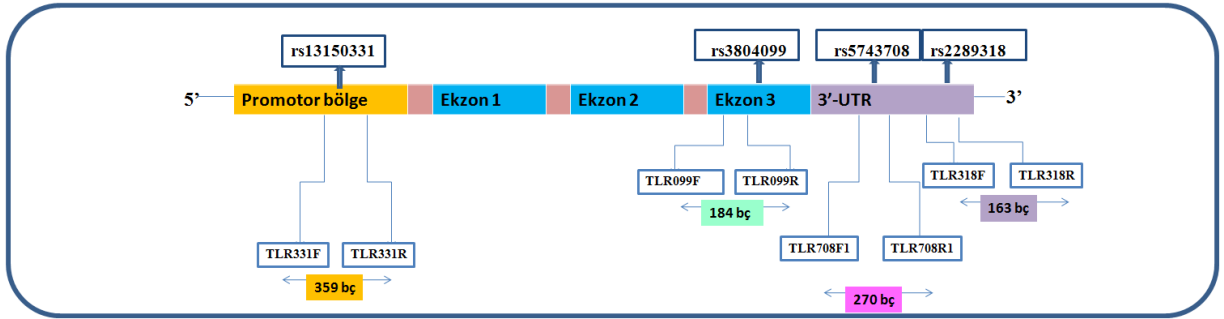
Tablo 9. Hasta grubunun klinik bulguları

Hastalık süresi	Ortalama	10 yıl
OA	Var	60 (%100)
	Yok	0
GÜ	Var	47 (%78,3)
	Yok	13 (%21,7)
ENBL	Var	16 (%26,7)
	Yok	44 (%73,3)
PPL	Var	40 (%66,7)
	Yok	20 (%33,3)
TF	Var	12 (%20)
	Yok	48 (%80)
EKLEM TUTULUMU	Var	45 (%75)
	Yok	15 (%25)
NÖROLOJİK TUTULUM	Var	7 (%11,7)
	Yok	53 (%88,3)
GİS TUTULUMU	Var	3 (%5)
	Yok	57 (%95)
GÖZ TUTULUMU	Var	24 (%40)
	Yok	36 (%60)
+ PATERJİ REAKSİYONU	Var	21 (%35)
	Yok	39 (%65)
AİLE ÖYKÜSÜ	Var	9 (%15)
	Yok	51 (%85)

Hastaların ilk başlangıç bulgusu 34 hastada OA, 5 hastada GÜ, 2 hastada OA ve GÜ birlikte, 10 hastada göz tutulumu, 3 hastada eklem tutulumu, 3 hastada TF, 1 hastada ENBL, 1 hastada PPL ve 1 hastada nörolojik tutulum şeklindeydi.

GEN BÖLGESİNE ÖZGÜN PRİMERLERİN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda kullanılan primerlerin 4q32' de yer alan ve yaklaşık 22 kilobaz uzunluğundaki TLR-2 geni üzerindeki yerleşimleri ve amplifikasyonlar sonucu oluşan PCR ürünlerinin baz uzunlukları Şekil 1' de verilmiştir. Kullandığımız primerlerin isimlendirilmeleri, ilgili gen odağının son üç rakamı kullanılarak forward (TLR-F) ve reverse (TLR-R) primerler olarak yapılmıştır.



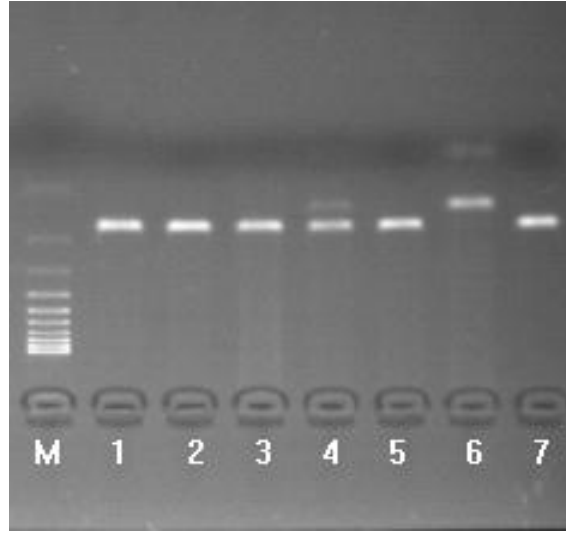
Şekil 4. TLR-2 gen bölgesinde primer yerleşimi (134)

Gen çoğaltımında kullanılan ve rs2289318 (C/G) odağı için seçilen primerler TLR2 geninin 3'-UTR bölgesinde yer alıp polimorfik odak ise 4. kromozomda 154853184. nükleotittir. rs3804099 (T/C) odağı için tasarlanan primerler 3. ekzonda yer alıp polimorfik odak 4. Kromozomda 154844106. nükleotittir (literatürde +596T/C olarak da yer alır). rs13150331 (A/G) odağı (literatürde -24438 A/G olarak da yer alır) için tasarlanan primerler 5'-UTR bölgesinde olup polimorfik odak 4. kromozomda 154819072. nükleotittir (Şekil 1) (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp).

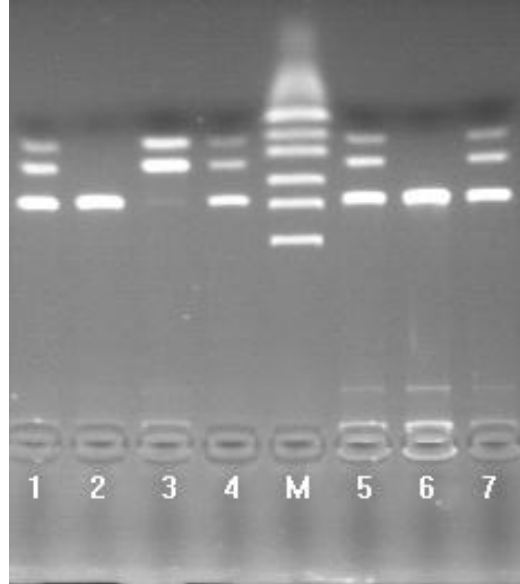
PCR VE RFLP SONUÇLARI

Tez çalışmamız boyunca DNA konsantrasyon ölçümleri, Mg⁺⁺ titrasyonları, amplifikasyonda kullanılan primerlerin Tm değerlerine bağlı olarak PCR döngü sıcaklık ve süre ayarlamaları, farklı primer çiftleri ile amplifikasyon çalışmaları yapılmıştır. İzole edilen DNA konsantrasyonları, spektrofotometrik yöntemle ölçülerek ortalama 10-150 ng/µl oldukları belirlenmiştir. Bu konsantrasyon aralığındaki DNA' lar kullanılarak primer çiftlerinin, uygun Mg⁺⁺ konsantrasyonunda (18 mM) çalışılarak, bağlanma sıcaklıkları

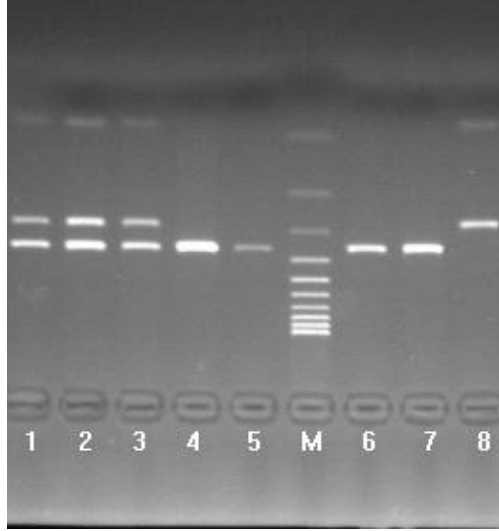
belirlenmiştir. TLR-2, rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 odaklarına ait PCR ve RFLP elektroforez görüntüleri sırasıyla Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5' te verilmektedir.



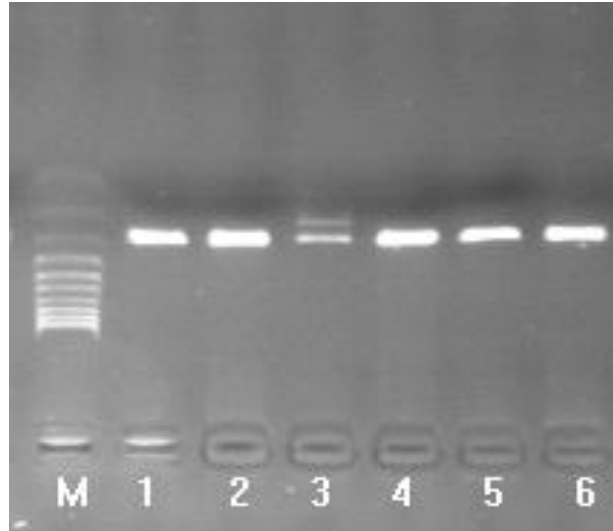
Şekil 5. rs2289318 (C/G) odağı için PCR- RFLP sonuçları (M: 100-1031 bç DNA Marker, 1; PCR ürünü, 163 bç, 2, 3, 5, 7; Bcc I enzim kesimi, homozigot CC, 163bç, 4; Bcc I enzim kesimi, heterozigot GC, 40, 123, 163 bç, 6; Tai enzim kesimi, homozigot GG, 40, 123 bç)



Şekil 6. rs3804099 (T/C) odağı için PCR-RFLP sonuçları (M: 50-300 bç, DNA Marker, 1, 4, 5, 7; Tai I enzim kesimi, heterozigot TC, 71, 113, 184 bç, 2; PCR ürünü, 184 bç, 3; Tai enzim kesimi, homozigot CC, 71, 113 bç, 6; Tai enzim kesimi, homozigot TT, 184 bç)



Şekil 7. rs13150331 (A/G) odağı için PCR-RFLP sonuçları (M: 100-1031 bç, DNA Marker, 1, 2, 3; Alu I enzim kesimi, heterozigot AG, 4,79, 276, 355 bç 4,5; PCR ürünü, 359 bç, 6,7; Alu I enzim kesimi, homozigot AA, 359 bç, 8; Alu I enzim kesimi, homozigot GG, 4, 79, 276 bç)



Şekil 8. rs5743708 (A/G) odağı için PCR-RFLP sonuçları (M: 100-1031 bç, DNA Marker, 1,2; PCR ürünü, 270 bç, 3; Pst I enzim kesimi, heterozigot AG, 85, 185, 270 bç, 4, 5, 6; Pst I enzim kesimi, homozigot GG, 270 bç)

TLR-2 GEN POLİMORFİZMİ VE ALLEL FREKANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TLR-2 gen polimorfizmleri ve allel frekanslarının dağılımı

BH ve kontrol grubunda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansları karşılaştırıldığında, rs2289318 odağında BH ve kontrol grubunda en sık CC genotipi

saptanırken yine her iki grupta da en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağı genotiplerinden BH ve kontrol gruplarında en sık CT genotipi saptandı. Her iki grupta da en sık T alleli saptandı. rs13150331 odağında BH grubunda da kontrol grubunda da en sık AG genotipi saptanırken BH grubunda A alleli en sık rastlanan allel olmasına karşın, kontrol grubunda her iki allel sıklığı eşit bulundu. rs5743708 odağında ise hem BH grubunda hem de kontrol grubunda en sık GG genotipi saptanırken G alleli her iki grupta da en sık karşılaşılan allel oldu. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Odak Adı		Behçet Hastası 60 (%100)		Kontrol 74 (%100)	P değeri
		Sayı (%)		Sayı (%)	
rs2289318	Genotip	CC	38 (63,3)	44 (59,5)	-
		CG	21 (35)	30 (40,5)	
		GG	1 (1,7)	0 (0)	
	Allel	C	97 (81)	118 (79,7)	0,822
		G	23 (19)	30 (20,3)	
rs3804099	Genotip	TT	21 (35)	25 (33,8)	0,101
		TC	27 (45)	43 (58,1)	
		CC	12 (20)	6 (8,1)	
	Allel	T	69 (57,5)	93 (62,8)	0,374
		C	51 (42,5)	55 (37,2)	
rs13150331	Genotip	AA	21 (35)	16 (22)	0,19
		AG	26 (43,3)	42 (56)	
		GG	13 (21,7)	16 (22)	
	Allel	A	68 (56,7)	74 (50)	0,277
		G	52 (43,3)	74 (50)	
rs5743708	Genotip	GG	59 (98,3)	72 (97,3)	-
		GA	1 (1,7)	2 (2,7)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	119 (99,2)	146 (98,7)	-
		A	1 (0,8)	2 (1,3)	

GÜ’sü olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

GÜ+ ve – olanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağı için GÜ+ olanlarda

CT genotipi, GÜ- olanlarda TT genotipi ve her iki grup için en sık T alleli saptandı. rs13150331 odağında GÜ+ olanlarda en sık AG genotipi ve A alleli, GÜ- olanlarda en sık AG ve GG genotipi ile G alleli saptandı. rs5743708 odağında ise GÜ+ ve GÜ- olanlarda en sık GG genotipi ve G alleli saptandı. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup rs3804099 ve rs13150331 odaklarında hesaplanan p değerine göre allel frekansı açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. GÜ+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		GÜ + 47 (%100)	GÜ – 13 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	29 (61,8)	9 (69,2)	-
		CG	17 (36,1)	4 (30,8)	
		GG	1 (2,1)	0 (0)	
	Allel	C	75(79,7)	22 (84,7)	-
		G	19 (20,3)	4 (15,3)	
rs3804099	Genotip	TT	14 (29,8)	7 (53,9)	-
		CT	22 (46,8)	5 (38,4)	
		CC	11(23,4)	1 (7,7)	
	Allel	T	50 (53,1)	19 (73)	0,069
		C	44 (46,9)	7 (27)	
rs13150331	Genotip	AA	18 (38,3)	3 (23,1)	-
		AG	21 (44,7)	5 (38,45)	
		GG	8 (17)	5 (38,45)	
	Allel	A	57 (60,7)	11 (68,8)	0,095
		G	37 (39,3)	15 (31,2)	
rs5743708	Genotip	GG	47 (100)	12 (92,3)	-
		AG	0 (0)	1 (7,7)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	94 (100)	25 (96,1)	-
		A	0 (0)	1 (3,9)	

ENBL'si olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

ENBL+ ve – olanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağı genotiplerinden TT ve CT ENBL+ olanlarda, CT ENBL- olanlarda en sık gözükmetedir. Her iki grupta da en sık T alleli gözükmetedir. rs13150331 odağında her iki grupta en sık AG genotipi; ENBL+ olanlarda A ve G alleli eşit sıklıkta, ENBL- olanlarda en sık A alleli saptanmıştır. rs5743708 odağında ise her iki grupta en sık GG genotipi ve G alleli tespit edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. ENBL+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		ENBL + 16 (%100)	ENBL – 44 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	12 (75)	26 (59)	-
		CG	4 (25)	17 (38,7)	
		GG	0 (0)	1 (2,3)	
	Allel	C	28(87,5)	69 (78,4)	0,263
		G	4 (12,5)	19 (21,6)	
rs3804099	Genotip	TT	7 (43,75)	14 (31,9)	0,566
		CT	7 (43,75)	20 (45,4)	
		CC	2 (12,5)	10 (22,7)	
	Allel	T	21 (65,7)	48 (54,5)	0,278
		C	11 (34,3)	40 (45,5)	
rs13150331	Genotip	AA	5 (31,25)	16 (36,4)	0,57
		AG	6 (37,5)	20 (45,4)	
		GG	5 (31,25)	8 (18,2)	
	Allel	A	16 (50)	52 (59)	0,374
		G	16 (50)	36(41)	
rs5743708	Genotip	GG	16 (100)	43 (97,7)	-
		GA	0 (0)	1 (2,3)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	32 (100)	87 (98,9)	-
		A	0 (0)	1 (1,1)	

PPL'si olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

PPL+ ve – olanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağı için PPL+ olanlarda en sık CT genotipi, PPL- olanlarda en sık TT genotipi belirlendi. Her iki grup için de en sık T alleli saptandı. rs13150331 odağında her iki grupta en sık AG genotipi ve A alleli tespit edilirken rs5743708 odağında en sık GG genotipi ve G alleli tespit edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. PPL+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri		
		PPL + 40 (%100)	PPL – 20 (%100)			
rs2289318	Genotip	CC	26 (65)	12 (60)	-	
		CG	13 (32,5)	8 (40)		
		GG	1 (2,5)	0 (0)		
	Allel	C	65(81,3)	32 (80)		0,87
		G	15 (18,7)	8 (20)		
rs3804099	Genotip	TT	12 (30)	9 (45)	0,468	
		CT	20 (50)	7 (35)		
		CC	8 (20)	4 (20)		
	Allel	T	44 (55)	25 (62,5)	0,433	
		C	36 (45)	15 (37,5)		
rs13150331	Genotip	AA	14 (35)	7 (35)	0,892	
		AG	18 (45)	8 (40)		
		GG	8 (20)	5 (25)		
	Allel	A	46 (57,5)	22 (55)	0,794	
		G	34 (42,5)	18 (45)		
rs5743708	Genotip	GG	40 (100)	19 (95)	-	
		AG	0 (0)	1(5)		
		AA	0 (0)	0 (0)		
	Allel	G	80 (100)	39 (97,5)	-	
		A	0 (0)	1 (2,5)		

TF'si olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

TF+ ve – olanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağı için her iki grupta en sık CT genotipi ve T alleli saptandı. rs13150331 odağında TF+ olanlar için AG genotipi en sık gözükürken TF- olanlarda AG ve AA genotipi eşit sıklıkta saptanmıştır. Her iki grup için de en sık A alleli tespit edildi. rs5743708 odağında her iki grup için en sık GG genotipi ve G alleli tespit edildi. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. TF+ ve – olanlarda TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		TF + 12 (%100)	TF – 48 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	7 (58,3)	30 (62,5)	-
		CG	5 (41,7)	17 (35,4)	
		GG	0 (0)	1 (2,1)	
	Allel	C	19(79,1)	77 (80)	-
		G	5(20,9)	19 (20)	
rs3804099	Genotip	TT	3 (25)	18 (37,5)	-
		CT	7(58,3)	19 (39,5)	
		CC	2 (16,7)	11 (23)	
	Allel	T	13 (54,1)	55 (57,2)	0,782
		C	11 (45,9)	41 (42,8)	
rs13150331	Genotip	AA	3 (25)	19 (39,5)	-
		AG	7 (58,3)	19 (39,5)	
		GG	2 (16,7)	10 (21)	
	Allel	A	13 (54,1)	57 (59,3)	0,643
		G	11 (45,9)	39 (40,7)	
rs5743708	Genotip	GG	12 (100)	47 (97,9)	-
		AG	0 (0)	1 (2,1)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	24 (100)	95 (98,9)	-
		A	0 (0))	1 (1,1)	

Eklem tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Eklem tutulumu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağında her iki grup için en sık CT genotipi ve T alleli saptandı. rs13150331 odağında eklem tutulumu olanlarda en sık AG genotipi tutulum olmayanlarda ise en sık AA genotipi tespit edilirken her iki grupta en sık A alleli tespit edilmiştir. rs5743708 odağında ise her iki grup için en sık GG genotipi ve en sık G alleli belirlenmiştir. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Eklem tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		EKLEM + 45 (%100)	EKLEM - 15 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	28 (62,2)	10 (66,7)	-
		CG	16 (35,6)	5 (33,3)	
		GG	1 (2,2)	0 (0)	
	Allel	C	72(80)	25 (83,3)	0,688
		G	18 (20)	5 (16,7)	
rs3804099	Genotip	TT	16 (35,6)	5 (33,3)	0,986
		CT	20 (44,4)	7 (46,7)	
		CC	9 (20)	3 (20)	
	Allel	T	52 (57,7)	17 (56,7)	0,915
		C	38 (42,3)	13 (43,3)	
rs13150331	Genotip	AA	14 (31,1)	7 (46,7)	0,537
		AG	21 (46,7)	5 (33,3)	
		GG	10 (22,2)	3 (20)	
	Allel	A	49 (54,4)	19 (63,3)	0,395
		G	41 (45,6)	11 (36,7)	
rs5743708	Genotip	GG	44 (97,8)	15 (100)	-
		AG	1 (2,2)	0 (0)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	89 (98,9)	30 (100)	-
		A	1 (1,1)	0 (0)	

Nörolojik tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Nörolojik tutulumu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağında nörolojik tutulum olanlarda en sık görülen genotip TT, tutulum olmayanlarda en sık görülen genotip CT iken her iki grup için de en sık görülen allel T'dir. rs13150331 odağında her iki grupta en sık görülen genotip AG iken nörolojik tutulumu olanlarda A ve G alleli eşit olarak , tutulum olmayanlarda ise en sık A alleli görülmüştür. rs5743708 odağında ise her iki grup için en sık GG genotipi ve G alleli tespit edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Nörolojik tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		NÖRO + 7 (%100)	NÖRO – 53 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	4 (57,1)	34 (64,1)	-
		CG	3 (42,9)	18 (34)	
		GG	0 (0)	1 (1,9)	
	Allel	C	11(78,5)	86 (81,1)	0,731
		G	3 (21,5)	20 (18,9)	
rs3804099	Genotip	TT	4 (57,2)	17 (32)	-
		CT	2 (28,6)	24 (45,3)	
		CC	1 (14,2)	12 (22,7)	
	Allel	T	10 (71,4)	58 (54,7)	0,236
		C	4 (28,6)	48 (45,3)	
rs13150331	Genotip	AA	2 (28,5)	19 (35,9)	-
		AG	3 (43)	23 (43,3)	
		GG	2 (28,5)	11 (20,8)	
	Allel	A	7 (50)	61 (57,5)	0,592
		G	7 (50)	45 (42,5)	
rs5743708	Genotip	GG	7 (100)	52 (98,1)	-
		GA	0 (0)	1 (1,9)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	14 (100)	105 (99,1)	-
		A	0 (0))	1 (0,9)	

GİS tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

GİS tutulumu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağında GİS tutulumu olanlarda TT, CT, CC genotipi ve T, C alleli eşit sıklıkta, tutulum olmayanlarda en sık CT genotipi ve en sık T alleli saptandı. rs13150331 odağında GİS tutulumu olanlarda AG, AA, GG genotipi ve A, G alleli eşit sıklıkta tespit edilmiştir. Tutulum olmayanlarda en sık AG genotipi ve A alleli tespit edildi. rs5743708 odağında ise her iki grup için en sık GG genotipi ve en sık G alleli saptandı. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. GİS tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		GİS + 3 (%100)	GİS - 57 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	2 (66,7)	36 (63,1)	-
		CG	1 (33,3)	20 (35)	
		GG	0 (0)	1 (1,9)	
	Allel	C	5(83,3)	92 (80,7)	-
		G	1 (16,7)	22 (19,3)	
rs3804099	Genotip	TT	1 (33,3)	20 (35)	-
		CT	1 (33,3)	26 (45,6)	
		CC	1 (33,3)	11 (19,4)	
	Allel	T	3 (50)	66 (57,9)	-
		C	3 (50)	48 (42,1)	
rs13150331	Genotip	AA	1 (33,3)	20 (35)	-
		AG	1 (33,3)	25 (43,9)	
		GG	1 (33,3)	12 (21,1)	
	Allel	A	3 (50)	65 (57)	-
		G	3 (50)	49 (43)	
rs5743708	Genotip	GG	3 (100)	56 (98,2)	-
		GA	0 (0)	1 (1,8)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	6 (100)	113 (99,1)	-
		A	0 (0)	1 (0,9)	

Göz tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Göz tutulumu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağında göz tutulumu olanlarda en sık genotip TT iken tutulum olmayanlarda en sık genotip CT tespit edildi. Her iki grup için de en sık allel T idi. rs13150331 odağında göz tutulumu olanlarda AG ve AA genotipi eşit sıklıkta, tutulum olmayanlarda ise en sık AG genotipi saptandı. rs5743708 odağında ise her iki grup için en sık GG genotipi ve G alleli tespit edildi. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Göz tutulumu olanlar ve olmayanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Odak Adı			Sayı (%)	Sayı (%)	P değeri
			GÖZ + 24 (%100)	GÖZ - 36 (%100)	
R4s2289318	Genotip	CC	14 (58,3)	24 (66,7)	-
		CG	10 (41,7)	11 (30,6)	
		GG	0 (0)	1 (2,7)	
	Allel	C	38(79,1)	59 (82)	0,705
		G	10 (20,9)	13 (18)	
rs3804099	Genotip	TT	11 (45,8)	10 (27,8)	0,359
		CT	9 (37,5)	18 (50)	
		CC	4 (16,7)	8 (22,2)	
	Allel	T	31 (64,5)	38 (52,8)	0,2
		C	17(35,5)	34 (47,2)	
rs13150331	Genotip	AA	9 (37,5)	12 (33,3)	0,744
		AG	9 (37,5)	17 (47,2)	
		GG	6 (25)	7 (19,5)	
	Allel	A	27 (56,2)	41 (57)	0,94
		G	21 (43,8)	31 (43)	
rs5743708	Genotip	GG	23 (95,8)	36 (100)	-
		AG	1 (4,2)	0 (0)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	47 (97,9)	72 (100)	-
		A	1 (2,1))	0 (0)	

+ Paterji ve – paterji reaksiyonu ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

+ Paterji ve – paterji reaksiyonu gösterenler karşılaştırıldığında rs2289318 odağında en sık CC genotipi saptanırken yine her iki grupta en sık C alleli saptandı. rs3804099 odağında + paterji reaksiyonunda en sık TT genotipi, - reaksiyonda en sık CT genotipi saptandı. Her iki grup için de en sık T alleli tespit edildi. rs13150331 odağında her iki grup için en sık AG genotipi ve en sık A alleli saptandı. rs5743708 odağında ise yine her iki grupta en sık GG genotipi ve en sık G alleli saptandı. İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup odaklardaki diğer genotip ve allel frekansları için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. + Paterji ve – paterji reaksiyonu ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		PAT + 21 (%100)	PAT – 39 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	14 (66,7)	24 (61,5)	-
		CG	6 (28,5)	15 (38,5)	
		GG	1 (4,8)	0 (0)	
	Allel	C	34(80,9)	63 (80,8)	0,981
		G	8 (19,1)	15 (19,2)	
rs3804099	Genotip	TT	9 (42,9)	12 (30,7)	0,631
		CT	8 (38)	19 (48,8)	
		CC	4 (19,1)	8 (20,5)	
	Allel	T	26 (61,9)	43 (55,1)	0,474
		C	16 (38,1)	35 (44,9)	
rs13150331	Genotip	AA	8 (38)	13 (33,3)	0,908
		AG	9 (42,9)	17 (43,6)	
		GG	4 (19,1)	9 (23,1)	
	Allel	A	25 (59,5)	43 (55,1)	0,643
		G	17 (40,5)	35 (44,9)	
rs5743708	Genotip	GG	21 (100)	38 (97,4)	-
		AG	0 (0)	1 (2,6)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	42 (100)	77 (98,7)	-
		A	0 (0))	1 (1,3)	

Aile öyküsü + ve – olanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Ailede BH olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında rs2289318 odağında aile öyküsü + olan grupta CC ve CG genotipi en sık saptanırken, - olan grupta en sık CC genotipi saptandı. Her iki grup için de en sık C alleli tespit edildi. rs3804099 odağında aile öyküsü + olanlarda en sık CC genotipi, - olanlarda en sık TT genotipi saptandı. Her iki grup için de en sık T alleli saptandı. rs13150331 odağında aile öyküsü olanlarda en sık görülen genotip AA, olmayanlarda en sık genotip AG olarak tespit edildi. Her iki grup için en sık allel A idi. rs5743708 odağında ise her iki grupta en sık GG genotipi ve en sık G alleli saptandı. rs13150331 odağındaki allel frekansları arasında aile öyküsü olanlar ve olmayanlarda istatistiksel farklılık saptanmıştır (p=0,013). İstatistiksel hesaplamalara göre yüzdesel dağılımdan ötürü ‘-’ ile belirtilen alanlar için p değeri hesaplanamamış olup diğer odaktaki genotip ve allel frekansı için anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Aile öyküsü + ve – olanlar ile TLR-2 gen polimorfizmi ve allel frekansının karşılaştırılması

Odak Adı		Sayı (%)		P değeri	
		AİLEDE BH + 9 (%100)	AİLEDE BH – 51 (%100)		
rs2289318	Genotip	CC	4 (44,5)	34 (66,7)	-
		CG	4 (44,5)	17 (33,3)	
		GG	1 (11)	0 (0)	
	Allel	C	12(66,7)	85 (83,3)	-
		G	6(33,3)	17 (16,7)	
rs3804099	Genotip	TT	2 (22,2)	19 (37,2)	-
		CT	1 (11,1)	26 (51)	
		CC	6 (66,7)	6 (11,8)	
	Allel	T	21 (65,7)	64 (62,7)	0,768
		C	11 (34,3)	38 (37,3)	
rs13150331	Genotip	AA	7 (77,8)	14 (27,4)	-
		AG	1 (11,1)	25 (49)	
		GG	1 (11,1)	12 (23,6)	
	Allel	A	15 (83,3)	53 (52)	0,013*
		G	3 (16,7)	49 (48)	
rs5743708	Genotip	GG	8 (88,9)	51 (100)	-
		AG	1 (11,1)	0 (0)	
		AA	0 (0)	0 (0)	
	Allel	G	17 (94,5)	102 (100)	-
		A	1 (5,5)	0 (0)	

Haplotip Analizi Sonuçları

Haplotip sıralaması rs13150331(A/G), rs3804099 (T/C), rs5743708 (G/A) ve rs2289318 (C/G) odakları şeklinde olan TLR2'ye ilişkin haplotip sonuçları incelendiğinde, iki grupta da en sık ATGC haplotipi saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 21). Her iki grupta da haplotip frekansları incelendiğinde GTGC haplotipi en sık karşılaşılan ikinci haplotip olarak görüldü. Behçet hastalarında sekiz farklı haplotip tanımlanırken, kontrollerde 11 haplotip bulundu ve bunlardan ATGG, GCAG ve GCAC haplotipleri düşük frekanslı olmalarına rağmen sadece kontrollerde saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Behçet hastalarında ve kontrol örneklerinde en sık karşılaşılan TLR-2 haplotiplerinin dağılımı (f; frekans, s.s; standart sapma)

	Behçet Hastaları		Kontrol		P değeri
	n (%)	f (s.s)	n (%)	f (s.s.)	
ATGC	19 (31,7)	0,317 (0,042)	28 (37,8)	0,38 (4,0)	0,48
GTGC	14 (23,3)	0,23 (0,038)	16 (21,5)	0,22 (3,3)	0,85
ACGC	9 (15)	0,15 (0,032)	6 (8,1)	0,088 (2,3)	0,43
GCGC	6 (10)	0,10 (0,027)	7 (9,4)	0,094 (2,4)	0,95
ACGG	6 (10)	0,10 (0,027)	2 (2,7)	0,027 (1,3)	0,40
GCGG	4 (6,6)	0,075 (0,024)	10 (13,5)	0,14 (2,8)	0,44
GTGG	1 (1,7)	0,016 (0,011)	1 (1,4)	0,013 (0,9)	0,97
GTAC	1 (1,7)	0,008 (0,008)	1 (1,4)	0,0067 (0,6)	0,97
ATGG	-	-	1 (1,4)	0,014 (0,9)	-
GCAG	-	-	1 (1,4)	0,0068 (0,6)	-
GCAC	-	-	1 (1,4)	0,014 (0,9)	-
TOPLAM	60 (%100)		74 (%100)		

Kadın ve erkek Behçet hastalarında ATGC haplotipi en sık görülen haplotiplerdir. Yine aynı şekilde kontrol kadın ve erkeklerde de bu haplotip en yüksek frekansa sahiptir (Tablo 22).

Behçet hastalığı klinik bulgularına ait haplotip dağılımları incelendiğinde, ailesinde Behçet hastalığı öyküsü olanlar en yüksek frekansta (%38,9) ACGC haplotipine sahipken aile öyküsü olmayanlarda ATGC haplotipi (%35,3) en sık olarak saptandı. Artrit, ENBL, göz lezyonu, genital ülser, paterji testi, PPL, TF klinik bulgularına sahip Behçet hastalarında da en sık karşılaşılan haplotip ATGC'dir. Farklı olarak gastrointestinal ülseri olanlarda eşit en yüksek frekanslarda GTGC ve ACGC haplotipleri görülürken nörolojik bulguları olan hastalarda en sık (%35,7) GTGC haplotipine rastlanmıştır (Tablo 23).

Tablo 22. Behçet hastaları ve kontrollerde cinsiyet farklılıklarında haplotip dağılımları

Haplotip	Behçet Hastaları		Kontroller	
	Cinsiyet		Cinsiyet	
	Kadın <i>n</i> (%)	Erkek <i>n</i> (%)	Kadın <i>n</i> (%)	Erkek <i>n</i> (%)
ATGC	11 (32,3)	8 (30,7)	17 (41,4)	11 (33,3)
GTGC	8 (25,0)	6 (21,1)	8 (19,5)	8 (24,2)
ACGC	5 (13,2)	5 (17,3)	3 (9,7)	3 (7,5)
GCGC	4 (11,8)	2 (7,7)	3 (9,7)	4 (9,0)
ACGG	3 (8,8)	3 (11,5)	1 (1,2)	2 (4,5)
GCGG	2 (5,9)	2 (9,6)	3 (9,7)	4 (9,0)
GTGG	1 (1,5)	1 (1,9)	1 (2,4)	-
GTAC	1 (1,5)	-	1 (1,2)	-
ATGG	-	-	1 (1,2)	1 (1,5)
GCAG	-	-	1 (1,2)	-
GCAC	-	-	1 (2,4)	-
TOPLAM:	34 (100)	26 (100)	41 (100)	33 (100)

Tablo 23. Behçet hastaları klinik bulgularına ait TLR-2 haplotip frekanslarının (*f*) karşılaştırılması

	Haplotip	Aile öyküsü		Artrit		ENBL		GİS		Göz lezyonu		Genital lezyon		Nörolojik lezyon		Paterji		PPL		TF	
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
1.	ATGC	11,1	35,3	31,1	33,3	31,2	31,9	16,7	32,5	33,4	29,2	33,0	27,0	28,6	32,1	35,7	29,5	31,2	32,5	37,5	30,2
2.	GTGC	11,1	25,5	23,4	23,4	31,2	20,4	33,3	22,8	25,0	22,2	18,1	42,3	35,8	21,6	26,1	21,8	23,8	22,5	16,7	25
3.	ACGC	38,9	10,8	14,4	16,7	15,6	14,8	33,3	14,0	12,5	18,1	17,0	7,7	7,1	16,0	12,0	16,7	16,2	12,5	12,5	15,7
4.	GCGC	-	11,7	10,0	10,0	9,4	10,3	-	10,5	6,2	11,1	11,7	3,8	7,1	10,4	7,1	11,5	10,0	10,0	12,5	9,4
5.	ACGG	33,3	5,9	8,9	13,3	3,2	12,5	-	10,5	10,4	11,1	10,7	7,7	14,3	9,4	12,0	9,0	10,0	10,0	4,1	11,5
6.	GCGG	-	8,8	8,9	3,3	6,2	7,9	16,7	7,0	6,2	8,3	7,4	7,7	-	8,5	7,1	7,6	8,8	5,0	16,7	5,2
7.	GTGG	-	2,0	2,2	-	3,2	1,1	-	1,8	4,2	-	2,1	-	7,1	1,0	-	2,6	-	5,0	-	2,1
8.	GTAC	5,6	-	1,1	-	-	1,1	-	0,9	2,1	-	-	3,8	-	1,0	-	1,3	-	2,5	-	0,9
	Sayı	9	51	45	15	16	44	3	57	24	36	47	13	7	53	21	39	40	20	12	48

TARTIŞMA

BH'nin etiopatogenezi tam olarak bilinmese de genetik zeminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik çalışmalar BH ile HLA-B arası kuvvetli bir ilişki olduğunu, TNF'nin yüksek üretiminin, IL-10'un düşük üretiminin hastalıkla ilişkisi olduğunu göstermektedir.

HLA-B51 geni hastaların yaklaşık %60'ında pozitif saptanmasına rağmen (17) Gül ve ark. HLA B bölgesinin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 olduğunu saptamışlardır (18). Ayrıca Denizli bölgesinde yaşayan BH'lerinde HLA-B51 rastlanma sıklığı % 46 olarak belirlenmesine karşın BH ile bu molekülün rastlanma sıklığı, ekspresyonu ve polimorfizmleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (19). Bu da HLA-B51 geninin etiopatogenezden sorumlu tek gen olmadığını düşündürmektedir.

Ayrıca BH'de HLAB51'e yakın komşuluk gösteren TNF (tümör nekrozis faktör) ve MIC-A (Majör Histokompatibilite Kompleks Sınıf 1 zincir ilişkili gen A) genlerindeki polimorfizmlerin hastalığın patogenezinde rol alabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (20).

TLR ve fukoziltransferaz 2 (FUT2) polimorfizmleri patojenlere yanıtı değiştirip hastalığın gelişiminde rol alabilirler. BH'deki inflamasyon vasküler hasarla sonuçlanır ve birçok kemokin ve adezyon molekülündeki SNP bu süreçte rol alır. IL-1 beta ve IL-17 gibi sitokinleri de içeren artmış inflamatuvar sitokinlerin mikroRNA'ların ekspresyonunu değiştirdiği tespit edilmiştir. Yine monosit ve lenfositteki DNA metilasyon değişikliklerinin bu hücrelerin fonksiyonunu etkilemesi BH'nin gelişiminde rol alması muhtemel genetik değişikliklerdendir (135).

Mikrobiyal etkenlerin hastalığın gelişimindeki rolü direkt şekilde değil de genetik yatkınlığı olan bireylerde meydana gelen değişiklikler sonucu olduğu bildirilmektedir. Bu değişiklikler içinde önemli bir kısmını immün sistem düzensizlikleri teşkil etmektedir. Doğal immün cevabı oluşturan, PAMP'ları tanıyan ve birçok hücrede bulunan TLR'ler bunlardan bir tanesidir. Yapılan çalışmalarda TLR ekspresyon değişikliklerinin, polimorfizmlerinin birçok hastalıkla ilişkisi ve patogenezdeki rolleri incelenmiştir. Oral mikroorganizma topluluğuna sensitif olarak BH'yi tetikleme olasılığı olan TLR 2 ve 4 'ün patogenezdeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada bu moleküllerin mRNA'ları izole edilmiş ve TLR2b, 2d, 2e,

TLR4.3 ve 4.4 nükseden BH'de yüksek bulunmuştur. Ayrıca TLR 2 ve 4'ün alışılmadık ek varyantları BH'deki bu reseptörlerin fonksiyon bozukluğunu açıklayabilir (136).

Mikrobiyal etkenlerin mukozal lezyonlara doğrudan neden olduğu düşünülebilirse de bu durum tüm organları etkileyen vaskülitin nasıl ortaya çıktığını açıklayamamaktadır. Günümüzde vaskülitin direkt olarak mikroorganizmalar nedeniyle değil de bu ajanlara bağlı olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişen immün düzensizliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır (20).

Ayrıca infeksiyon, travma, ısı, hipoksi ve ilaç toksisitesi gibi durumlarda üretilen ve hücre içi proteinleri denatüre olmaktan koruyan ısı şok proteinleri (IŞP, stres proteini olarak da adlandırılmaktadır) de insan ve çeşitli mikroorganizmalarda benzer yapıya sahip olduğundan patogeneizde suçlanmaktadır. Yapısal benzerlikten dolayı mikrobiyal IŞP'ye yanıt veren T hücrelerinin çapraz reaktivasyon ile otoreaktif T hücrelerini uyardığı ve de bu çapraz reaksiyonun infeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülmektedir. Örneğin hastalarda ENBL ve mukokutanöz ülserler gibi aktif lezyonların epidermal bölgesinde etiyolojide suçlanan 4 Streptokok suşunda da bulunan 65 kDa'lık IŞP'ye çok benzeyen insan mitokondriyal 60 kDa'lık IŞP'nin yoğun bir şekilde eksprese olması da bu görüşü desteklemektedir (26,27).

Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T lenfositlerinin oranı artmıştır. Mikrobiyal IŞP'nin T hücre proliferasyonunu $\gamma\delta$ reseptörleri üzerinden sağladığı tespit edilmiştir. Gama delta T hücreleri sitokin üretme dışında, T hücrelerini kontrol etme, öldürücü hücre olarak görev alma ve epitel hücre çoğalmasını etkileme gibi özellikler taşımaktadır. IŞP'ye karşı T hücre proliferatif yanıtının BH için tanısal bir test olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (28).

Doğuştan immün yanıtın önemli bir elemanı olan ve doğuştan ve edinsel immün yanıtın arasında koordinasyonda görev alan Toll-like reseptörler (TLR) etiyolojide sorumlu patojenlere karşı immün yanıtta rol oynayan moleküllerdir. Nitekim Th1 sitokin salınımını indükleyen Toll-like reseptörlerin (TLR-2, TLR-4) IŞP-60 ile ligand oluşturulduğu gösterilmiştir (29,30).

Hastaların bir kısmında damar duvarında depolanan immün komplekslerin yanısıra dolaşan antikorların saptanması ve daha önce de bahsedildiği üzere IŞP gibi otoantijenlerin tespit edilmesi ve azatiopürin, siklosporin gibi immünsüpresif ilaçların başarıyla kullanılması hastalığın otoimmün kökenli olabileceğini düşündürse de bu grup hastalıklarla birliktelik

gösteren HLA haplotiplerinin (HLA-A1, -B8, -DR3) sık rastlanmaması, kadın hakimiyetinin olmaması ve ANA gibi sık görülen otoantikörlerin bulunmaması nedeniyle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanamayacağı da ileri sürülmüştür. Ayrıca BH görünür bir neden olmadan özellikle doğal immünitinin (nötrofiller vb.) rol aldığı, tekrarlayan inflamasyon atakları ve belirgin bir otoimmün patolojinin yokluğuyla karakterize otoinflamatuvar hastalıklar ile de benzer özellikler taşımaktadır (20). Otoinflamatuvar hastalıklardan farklı özellikleri ise bu gruptaki hastalıklarda görülen mutasyonlara rastlanmaması, diğer otoinflamatuvar hastalıklardan çok daha sık görülmesi ve zamanla şiddetinin azalmasıdır (31).

Oküler Behçet hastalarıyla yapılan bir çalışmada TLR2, 3, 4 ve 8'in mRNA ve protein düzeyinde yüksek ekspresyon yaptığı saptanmıştır (137).

TLR polimorfizmlerinin vaskülite yatkınlık oluşturabileceğine yönelik yapılan bir metaanalizin sonuçlarında TLR4 Asp299Gly polimorfizminin dev hücreli arterite, TLR 7 ve 9 polimorfizminin ise vaskülite neden olabileceği bildirilmiştir (138).

Tunus'ta yapılan bir çalışmada TLR2, 4 ve 9 genlerindeki polimorfizmlerin BH'ye yatkınlık oluşturmadığı tespit edilmiştir (139).

İtalya'daki bir çalışmada TLR 4 gen polimorfizminin BH'nin klinik bulgularına, şiddetine herhangi bir etkisi olmadığı ve hastalığa yatkınlığa neden olmadığı gösterilmiştir (140).

Türkiye'de 2 çalışmada TLR2 geni Arg753Gln polimorfizmine bakılmış ve BH ile ilişki saptanmamıştır (141,142).

Yine bir çalışmada; çalışmamızdaki TLR-2 geninde incelenen 4 odaktan biri olarak rs5743708 odağı incelenmiş, rekürren aftöz stomatitle ilişkisi saptanamamış olup bu durum çalışmamızda BH ile de geçerlidir (143).

Çin'de oküler BH'de TLR2 gen polimorfizmi araştırılmış; bizim çalışmamızla uyumlu olarak rs2289318'de C alleli ve rs3804099'de CT genotipi kontrollere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (144). Yine Çin'de oküler BH'de yapılan bir çalışmada yüksek sayıda TLR7 kopyasının varlığının BH için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (145).

BH'li hastalarda monositlerdeki TLR ekspresyonu üzerinde D vitamininin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada aktif BH'li hastalarda TLR2 ve TLR4'ün kontrollere göre yüksek

oranda saptandığı, D vitamininin ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 25(OH)D düzeylerinin TLR2 ve TLR4 ekspresyonları ile ters ilişkili olduğu, in vitro analizde vitamin D3'ün TLR2 ve 4'ün mRNA ekspresyonlarını doz bağımlı olarak baskıladığı ve TNF sentezinin vitamin D ile tedavi edilen monositlerde azaldığı bildirilmiştir. Bu verilerle patogeneizde TLR'lerin önemli rol oynadığı ve vitamin D'nin BH'lilerde monositteki TLR2 ve 4 ekspresyonlarını modüle ederek tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır (146).

BH'lilerde intestinal örneklerin incelendiği bir çalışmada ileoçekal ülserli alanlarda TLR2 ve TLR4 mRNA'ları tespit edilmiş olup bu durum etkilenmeyen alanlarda görülmemiştir. Bu durum hastalığın klinik bulgularıyla TLR ekspresyonunun ilişkisini ortaya koymaktadır (147).

BH'de nötrofil ve monositlerdeki TLR ekspresyonlarının araştırıldığı başka bir çalışmada ısı şok proteini-60 (HSP-60), lipopolisakkarit (LPS) ve Streptococcus Sanguis (SS) ile stimüle edilen hücrelerde TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 ekspresyonlarına bakılmış. Kontrollere göre TLR6 eksprese eden granülosit sayısı önemli derecede az bulunmuş, bu popülasyon HSP-60 ve SS stimülasyonundan sonra artış göstermiştir. HSP-60 ve LPS stimülasyonundan sonra ise TLR2 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Bu reseptörlerin fonksiyonel anormallikleri veya farklı mikroorganizmalar tarafından farklı aktivasyon kaskadları hastalığın patogeneziyle ilişkilidir (148).

Doğal immün cevabın aktivasyonunu tetikleyen TLR'ler ile inflamatuvar cevabı suprese eden hem oksijenaz-1 (HO-1) arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada hastalık aktivasyonundan bağımsız olarak HO-1 ekspresyon düzeyleri kandaki mononükleer hücrelerde düşük seviyede iken, TLR4 seviyeleri (TLR2 değil) yüksek seviyede bulunmuştur. Burada bazı örnekler TLR2 ve TLR4'ün ligandları olan LPS ve HSP-60 ile stimüle edilmiş, HO-1 ekspresyonu bu ligandların varlığında azalmıştır. Bu sonuçlar artmış TLR4'ün azalmış HO-1 ile ilişkili olduğunu ve bu durumun artmış inflamatuvar cevaba neden olabileceğini göstermektedir (149).

Japonya'da rs1898830, rs11938228, rs3804099, rs3804100 ve rs7656411 odaklarının değerlendirildiği bir TLR2 gen polimorfizmi çalışmasında TLR2 gen polimorfizmlerinin BH gelişiminde rolü olmadığı tespit edilmiştir (150).

Yine bir çalışmada BH'de TLR'deki SNP'ler ve mukozal yüzeylerde bekçi görevi gören ilgili proteinler analiz edilmiştir. BH'li hastaların bukkal mukozal dokusundan, liken

planuslu ve pyojenik granülomlu hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden immünohistokimyasal olarak TLR ekspresyonu tespit edilmiştir. SSP-PCR yöntemi kullanılarak farklı coğrafik bölgelerde BH'li hastalarda CD14, TLR2, TLR4 ve TIRAP (TLR sinyal yolağında yer alan bir protein) SNP'leri analiz edilmiş. Bukkal lezyonlardaki TLR ekspresyonu BH'li hastalarda sağlıklı gönüllülere göre artmış bununla birlikte liken planuslu ve pyojenik granülomlu hastalarda az bir artış gözlenmiştir. Bu durum BH'ye spesifik bir yanıtın ziyade genel inflamatuvar yanıtı yansıtmaktadır. SNP analizleri BH ile CD14, TLR2, TLR4 polimorfizimleri arasında bir ilişki olmadığını ; Birleşik Krallık'ta ise TIRAP Ser180Leu polimorfizmi ile ilişkinin gösterildiği ama Orta Doğu'da bunun saptanmadığını göstermektedir. Sonuç olarak bu çalışmada BH'li hastalar, diğer hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında TLR ekspresyonu ve polimorfizmi arasında bir farklılık saptanmamıştır. TIRAP'ın artmış fonksiyon varyantı ile olan ilişkisi, persistan mukozal lezyonlarda bir patojenin mukozal bölgelerde karşılanması, artmış sitokin üretimine ve doku hasarına yol açacağını düşündürmektedir (151).

TLR'ler ile ilgili yapılan genetik çalışmalar heterojenite göstermektedir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi polimorfizm çalışmalarında genellikle istatistiksel anlam saptanmamıştır. Bu durum gendeki farklı odakların incelenmemesinden kaynaklanabilir. Ekspresyonun araştırıldığı çalışmalarda ise farklı TLR tiplerinde çeşitli yöntemlerle artış saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise hem ligand stimülasyonu ile hem de direkt olarak incelendiğinde TLR'ler BH'de düşük seviyede tespit edilmiştir. Bu durum farklı mekanizmalarla, farklı ligand ve mikroorganizmalarla açıklanabilir. TLR'nin farklı varyantları, fonksiyon bozukluğuna neden olarak patojenlere yanıtı değiştirebilir. Sonuç olarak şüphesiz TLR'ler doğal immün cevabın bir parçası olarak BH'de inflamatuvar yanıtı etkilemektedir.

SONUÇLAR

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre Behçet hasta grubu ile kontrol grubu arasında rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 odaklarında genotip ve allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda GÜ olanlar ve olmayanlar arasında rs3804099 ve rs13150331 odaklarında allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318, rs5743708 odakları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda ENBL olanlar ve olmayanlar arasında rs2289318'de allel frekansı; rs3804099 ve rs13150331 odaklarında genotip ve allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318'de genotip; rs5743708'de genotip ve allel frekansları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda PPL olanlar ve olmayanlar arasında rs2289318'de allel frekansı; rs3804099 ve rs13150331 odaklarında genotip ve allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318'de genotip; rs5743708'de genotip ve allel frekansları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda TF olanlar ve olmayanlar arasında rs3804099 ve rs13150331 odaklarında allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318 ve rs5743708 odakları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda eklem tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında rs2289318'de allel frekansı; rs3804099 ve rs13150331 odaklarında genotip ve allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318'de genotip; rs5743708'de genotip ve allel frekansları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda nörolojik tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında rs2289318, rs3804099 ve rs13150331 odaklarında allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318, rs3804099 ve rs13150331'de genotip; rs5743708'de genotip ve allel frekansları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda GİS tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında rs2289318, rs3804099 ve rs13150331 ve rs5743708 odaklarında genotip ve allel frekansı için tutulum sayısı az (3) olduğundan p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda göz tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında rs2289318'de allel frekansı; rs3804099 ve rs13150331 odaklarında genotip ve allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318'de genotip; rs5743708'de genotip ve allel frekansları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda +paterji reaksiyonu gösterenler ve –paterji reaksiyonu gösterenler arasında rs2289318’de allel frekansı; rs3804099 ve rs13150331 odaklarında genotip ve allel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318’de genotip; rs5743708’de genotip ve allel frekansları için p değeri hesaplanamadı.

İstatistiksel hesaplamalarda hesaplanan p değerlerine göre BH grubunda aile öyküsü olan ve olmayanlar arasında rs3804099’de allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs2289318 ve rs5743708’de genotip ve allel frekansları için p değeri hesaplanamadı. rs13150331 odağındaki allel frekansları arasında aile öyküsü olanlar ve olmayanlarda istatistiksel farklılık saptanmıştır (p=0,013).

Haplotip analizi sonucunda BH ve kontrol grubunda en sık ATGC haplotipi saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Erkek ve kadın hasta grubunda haplotip dağılımları benzer saptandı.

Sonuç olarak rs2289318, rs3804099, rs13150331 ve rs5743708 polimorfizmleri hastalığın gelişimi ve klinik özelliklerin belirlenmesinde pek etkili görünmemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Behcet H: Ueber rezidivierende, aphthose durch ein Virus Verursachte Geschvure am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol. Wochenschr. 1937;105:1152-7.
- 2- Ercan ARCA , Ali Rıza GÜR. Behçet Hastalığı. T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:261-268
- 3- Dilşen N, Azizlerli G, Akman G. Behçet Hastalığı. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2:62.
- 4- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm 2003; 37(2):92-99.
- 5- Meltem Önder. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2:28-31.

6- Yalçın Tüzün, Mehmet Ali Gürer, Server Serdaroğlu, Oya Oğuz, Varol Aksungur Dermatoloji. Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 25:913-928.

7- Murat Borlu. Behçet Hastalığında Etiyopatogenez. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2007; 16(1): 63-72.

8- Önder M., Gurer M.A. The Multiple Faces of Behçet's Disease and its Aetiological Factors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001; 15, 126-36.

9- Özbalkan Z, Apraş Bilgen Ş. Behçet hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:14-20.

10- Gürler A, İdil A, Boyvat A, Çalışkan D. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinse göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 2000;10:83-6.

11- Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan AM. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2009; 16 (3): 29-34

12- Kural-Seyahi, E., Fresko, I., Seyahi, N., Ozyazgan, Y., Mat, C., Hamuryudan, V., Yurdakul, S., Yazici, H., 2003. The Long-Term Mortality and Morbidity of Behcet Syndrome: A 2-Decade Outcome Survey of 387 Patients Followed at A Dedicated Center. Medicine (Baltimore), 82, 60-76.

13-Türsen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. Int J Dermatol 2003; 42:346-351.

14-Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. Ann Med Interne (Paris).1999;150(6):488-98.

15- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. Arch Ophthalmol 1982;100:1455-8.

16- Davatchi F, Shahram F, Nadji A, et al. HLA-B51 in Behçet's disease. Acta Medica Iranica 2008; 46 (6): 507-10.

17-Erkan Alpsoy ,Behçet Hastalığı: Etyopatogenezde Güncel Bilgiler. Turk J Dermatol 2013; 7: 41-5

18- Gul A, Hajeer AH, Worthington J, et al. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behcet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* 2001;44:239-40.

19- Atalay A., Yıldız-Demirtepe S., Tatlıpınar S., Şanlı-Erdoğan B., Çobankara V., Yıldırım C., Bağcı H., Atalay EÖ. HLA-B51 gene and its expression in association with Behcet's Disease in Denizli Province of Turkey. *Mol. Biol. Rep.* 2008; 35(3): 345-349.

20- Ayşe Akman, Erkan Alpsoy. Behçet Hastalığı Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 32-8.

21-Direskeneli H. Behcet's Disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLAB51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:996-1002.

22- Studd M, McCance DJ, Lehner T: Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39-43.

23- Lee ES, Lee S, Bang D, Sohn S: Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behcet's disease. In: Melasma Hamza, ed. *Proceedings of the 7th International Conference on Behcet's Disease*. Tunis, Tunisia: Pub Adhona 1997;71-4.

24- Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behçet's disease and streptococcal antigens. *Nippon- Rinsho Ophthalmologicae Japonicae* 1996, 100 (3): 173-180.

25- Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, Adim SB, Goral G, Dilek K, Tunali S: Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:186-90.

26- Mehmet Yıldırım, Yıldız Kılınç, Ali Murat Ceyhan. Behçet hastalığı patogeneziindeki yenilikler. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2009;16(3)/ 29-34.

27- Ayten Yazıcı. Behçet Hastalığının Etiyopatogenezi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2013; 39 (2) 131-136.

28- Lehner T: State of art in Behcet Disease. 8th International Conference on Behcet's disease 1998.

29- Bacanlı A, Sallakci N, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: Toll-like receptor 2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. Clin Exp Dermatol 2006; 31:699-701.

30- Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G: The role of heat shock proteins in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol 2003;21:44-8.

31- Fresko İ. Behçet sendromunda patogenezi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editör. Dermatoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 915-7.

32- Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. Surv Ophthalmol 2005; 50:297-350.

33- Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y: Vasculo-Behcet's disease: pathologic study of eight cases. Hum Pathol. 1991; 22:45-51.

34- Ayşe Boyvat. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. Turkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 42-7

35- Gürler A : Oral ve genital aftlar. Aktüel tıp dergisi 1997 ; 2 : 87-88.

36- Rogers RS: Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behcet's disease. Yonsei Med J 1997; 38:370-9.

37- Emine Çölgeçen, Kemal Özyurt, Murat Borlu. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. Bozok Tıp Dergisi 2014; 4(2):53-8.

38- Mat C, Goksugur N, Ergin B, Yurdakul S, Yazıcı H: The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. Int J Dermatol 2006; 45:554-6.

39- Hatemi G, Bahar H, Uysal C, Mat C ve ark. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1450-2.

40- Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease: A randomized, controlled study. Int J Dermatol 1998;37:839-843.

41- Kalaycıyan A, Arzuhal N. Deri ve Mukoza Belirtileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:19-23.

42-Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memişoğlu HR, Baflaran E. Histologic and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology* 2003;17:521-7.

43- Emre Aytuğar, Filiz Namdar Pekiner. Behçet Hastalığı. *MÜSBED* 2011;1(1):65-73.

44-Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Sarıca R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease extragenital ulcerations. *Acta dermato-venerologica*, 1992; 72: 286.

45- Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):380-9.

46- Neşe İriç Metin. Behçet Hastalığına Özgü Yaşam Kalite Ölçeği Geliştirilmesi. *Uzmanlık Tezi*, 2009, İstanbul.

47-Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2002;146:155-174.

48-Aktan Ş, İlknur T. Behçet Hastalığı mukokutan bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:15-20

49- Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J*, 2000; 76: 629-37.

50- Yılmaz Özyazgan. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 48-53.

51-Seyahi E. Behçet hastalığı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 55, Ocak 2007, İstanbul. *Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar I*, s 55-68.

52-Evereklioğlu C, İlhan Ö. Oküler Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:21-25.

53- Mehmet Çıtırık, Emel Soykan, Tolga Biçer, Nilüfer Berker ve ark. Behçet Hastalığında Oküler Bulgular. *MN Oftalmoloji* 2007; 14(1):37-40.

54-Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:26-28.

55-Diri E, Mat C, Hamuryudan V, ve ark. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behcet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1074-6.

56-Can M, Direskeneli H. Behçet hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu. *Türkderm* 2009; 43 (2): 54-60

57-Calamia K, Schimer M, Melikolu M: Major vessel involvement in Behcet disease. *Current Opinion in Rheuma* 2005;17:1-8.

58- Lie JT. Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992; 19:341-3.

59-Kırımlı Ö, Pabuccu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Kardiyovasküler Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:36-39.

60- Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmoner manifestation of Behcet's disease. *Thorax* 2001;56:572-8.

61- Gibson RN, Morgan SH, Krausz T, Hughes GR. Pulmonary arter aneurysms in Behçet's disease. *Br J Radiol.* 1985 Jan;58(685):79-82.

62-İtil O, B. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3 :40-43.

63- Erkan F, Azizlerli G, Sarıca R, Akdağ Köse A, Kılıçarslan Z, Tabak L, Tunacı A, Aktay R, Çavar T. Different forms of Lung Involvement in Behçet's Disease. 17th World Congress on Disease of the chest, Amsterdam(1993), sayfa: 251.

64- Gülşen Akman-Demir . Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 61-4.

65- Saip S, Siva A. Nöro-Behçet Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:32-41.

66- Akdal G. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Nöro-Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:33-35.

67- Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul İ. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome a controlled study. *Ann Rheum Dis* 55:208 (1996).

68- Necati Örmeci. Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 65-8.

69- Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:29-32.

70- Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I et al. Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. *Semin. Arthritis Rheum* 2002; 31: 317-37.

71- Akpolat T, Diri B, Oguz Y et al. Behcet's disease and renal failure. *Nephrol. Dial.Transplant.* 2003; 18: 888-91.

72-Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Böbrek tutulumuyla Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007,3:44-46.

73- Gürler A. Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. *Türkiye Klinikleri Behçet Hastalığı Özel Sayısı* 1985; 5:403-409.

74- Cetinel B, Obek C, Solok V et al. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. *Urology* 1998; 52: 863-5.

75- Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:104.

76-Erdi H, Gürler A. Juvenil Behçet Hastalıklarının Klinik Özellikleri. *Turk J Dermatol* 1994; 4:75-80.

77-Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adultonset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38(5):457-62.

78- Dr. Yalçın BAŞ . Behçet Hastalığında Klinik ve Demografik Bulgular, Uzmanlık Tezi, İstanbul-2009.

79-Filali AN, Tazi MZ, Mohattane A, Adnaoui M, Maaouni A, Berbich A. Behçet's disease. 162 cases. *Ann Med Interne* 1999;150 (3): 178-88.

80-Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behcet's disease. *J Pediatr Ophth Strab* 1998; 35 (3): 159-61.

81-Sarica R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol.* 1996 Feb;35(2):109-11.

82-Ümit Türsen. Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 74-86.

83- Öztürk M. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:55-58.

84- International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.

85- Yazıcı A, Çefle A, Savlı H. Behçet Hastalığı'nda MEFV Genindeki Mutasyonların Sıklığı ve Klinik Bulgularla İlişkisi, Ulusal Romatoloji Kongresi, 121, 30 Ekim-3 Kasım 2009, Antalya.

86- Önder M, Gürer M. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:4-7.

87-Seyahi E. Behçet hastalığında prognoz. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:59-65.

88- Alpsyoy E. New evidence-based treatment approach in behçet's disease. *Pathology Research International* 2012: 11 (1 August 2011).

89- Sula B, Behçet Hastalığının Demografik ve Klinik Özellikleri, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır 2009.

90- Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38:401-410.

91- Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığında tedavi. 13. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Kitabı (Ana konular). Ed. Gürgey E. Ankara. Nuruol Matbaacılık, 1997: 12-20.

92- M. Cem Mat. Behçet Hastalığında Tedavi. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 92-7.

93- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Eng J Med*, 1999; 341: 1284-91.

94-Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Göğüs F ve ark. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:348-52.

95- İnanır I, Saçar H. Treatment of mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Anatol J Clin Investig* 2011; 5 (2): 111-5.

96- Hamuryudan V, Kötter I. Medical management of Behçet's syndrome, In: *Behçet's Syndrome*, Yazıcı Y, Yazıcı H (eds), Springer Science, Business Media, LLC 2010: 317-38.

97-Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y ve ark. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.

98-Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:744-5.

99-Alpsoy E, Durusoy C, Yılmaz E, Özgürel Y ve ark. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.

100- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (11. Baskı), Cilt: 1, Kayaalp SO (edt), Hacettepe-TAŞ Kitapçılık Ltd. Şti., Feryal Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 2005: 303-52.

101- Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007; 1: 1-7.

102-Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E ve ark. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005;34:13-6.

103- Mat C. Behçet hastalığının tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:50-54.

104- Hatemi G, Melikoglu M. Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:64-69.

105- Alper Vatansever, M. Müfit Kahraman. İnate İmmünte ve Konakçı Savunması. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.* 2012; 31(1): 39-49.

106- Abdullah İnci, Zühal Bişkin. Toll-Like Reseptörler ve Protozoon Enfeksiyonlarındaki Roller. *J Fac Vet Med Univ Erciyes* 2007; 4(2): 121-128.

107-Oliveira-Nascimento L, Massari P, Wetzler L. Role of TLR2 in infection and immunity. *Frontiers in Immunology* 2012; 3 :79: 1-17.

108-Çev. Editörü: M.Nevzat İlman. Roitt's Temel İmmünoloji. Atlas Kitapçılık. 11. Baskı, 2008;1:1-20.

109- Nomura N, Miyajima N, Sazuka T, Tanaka A, Kawarabayasi Y, Sato S, et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. I. The coding sequences of 40 new genes (KIAA0001-KIAA0040) deduced by analysis of randomly sampled cDNA clones from human immature myeloid cell line KG-1. *DNA Res* 1994;1:27-35.

110-Taguchi T, Mitcham JL, Dower SK, Sims JE, Testa JR. Chromosomal localization of TIL, a gene encoding a protein related to the *Drosophila* transmembrane receptor Toll, to human chromosome 4p14. *Genomics* 1996;32:486-8.

111-Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nature reviews* 2004; 4: 499-511.

112- Muzio M, Fonte E, Caligaris-Cappio F. Toll-like Receptors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4(1): e2012055.

113- Ahmed A, Redmond P, Wang JH. Links between Toll-like receptor 4 and breast cancer. *OncoImmunology* 2013; 2:2, e22945.

114- Konat VG. Signaling by Toll-like Receptors. *Methods In Signal Transduction Series*, New York, 2008, s. 222.

115-Muzio M, Bosisio D, Polentarutti N, et al. Differential expression and regulation of Toll-like receptors (TLR) in human leucocytes: selective expression of TLR-3 in dendritic cells. *J Immunol* 2000; 164:5998-6004.

116-Goutagny N, Estornes Y, Hasan U, Lebecque S, Caux C. Targeting pattern recognition receptors in cancer immunotherapy. *Targ Oncol* 2012; (7) :29-54.

117-Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009 Jan;9(1):57-63

118-O'Neill LAJ. and Bowie A.G. The family of five: TIR domain containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology* 2007;7(5):353-364.

119- Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 2003;301:640-3.

120- Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino K, Kaisho T et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 2003;4:1144-50.

121- Berrak Güven, Murat Can. Çeşitli Hastalıklarda Toll Benzeri Reseptörlerin Rolü. *Sakarya Medical Journal* 2012;2(1):1-10.

122-WEB_1. Genetics Home Reference. A service of the U.S. National Library of Medicine. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TLR2> (Yayınlanma tarihi:21.3.2016, Alındığı tarih:26.3.2016).

123- Sieling PA, Modlin RL. Toll-like receptors: mammalian “taste receptors” for a smorgasbord of microbial invaders. *Curr Opin Microbiol* 2002, 5:70-5.

124- Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:13766-71.

125-Wyllie DH, Kiss-Toth E, Visintin A, et al. Evidence for an accessory protein function for Toll-like receptor 1 in antibacterial responses. *J Immunol* 2000; 165:7125-32.

126- Tapping RI, Akashi S, Miyake K, et al. Toll-like receptor 4, but not Toll-like receptor 2 is a signalling receptor for Escherichia and Salmonella lipopolysaccharides. *J Immunol* 2000; 165:5780-7.

127- Schroder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:156-64.

128-Xiaoli Liu, Chaokui Wang, Zi Ye, Aize Kijlstra and Peizeng Yang. Higher Expression of Toll like Receptors 2, 3, 4, and 8 in Ocular Behcet's Disease. *IOVS*, September 2013 ; Vol. 54, No. 9 , 6013.

129-Sato Y, Goto Y, Narita N, Hoon D. Cancer Cells Expressing Toll-like Receptors and the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenvironment* 2009; (2): 205–214.

130-Bacanli A, Sallakci N, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Toll-like receptor 2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Sep;31(5):699-701.

131-Coşan F, Oku B, Cakiris A, Duymaz-Tozgir J, Mercanoğlu F, Saruhan-Direskeneli G, Ustek D, Gül A. No association of the TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with rheumatic heart disease and Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2009 Dec;28(12):1385-8. doi: 10.1007/s10067-009-1252-6. Epub 2009 Aug 21.

132-Jing Fang, Ranran Hu, Shengping Hou, Zi Ye, Qin Xiang, Jian Qi, Yan Zhou, Aize Kijlstra, and Peizeng Yang. Association of TLR2 Gene Polymorphisms With Ocular Behçet's Disease in a Chinese Han Population. 2013, *Investigative Ophthalmology and Visual Science.*

133-Karasneh J, Bani-Hani M, Alkhateeb A, Hassan A, Alzoubi F, Thornhill M. TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2014 Dec 8. doi: 10.1111/jop.12298.

134-Ana Gomaz, Jasminka Pavelic, Tanja Matijevec Glavan. The polymorphisms in Toll-like receptor genes and cancer risk. *Periodicum Biologorum Udc* 57:61 Vol. 114, No 4, 461–469, 2012.

135-Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jan;28(1):39-44.

136- Seoudi N, Bergmeier LA, Hagi-Pavli E, Bibby D, Curtis MA, Fortune F. The role of TLR2 and 4 in Behçet's disease pathogenesis. *Innate Immun.* 2014 May;20(4):412-22. doi: 10.1177/1753425913498042. Epub 2013 Aug 12.

137- Liu X, Wang C, Ye Z, Kijlstra A, Yang P. Higher expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Sep 5;54(9):6012-7. doi: 10.1167/iovs.13-12159.

138-Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review. *Mol Biol Rep.* 2013 Feb;40(2):1315-23. doi: 10.1007/s11033-012-2175-x. Epub 2012 Oct 14.

139- Ben Dhifallah I, Lachheb J, Houman H, Hamzaoui K. Toll-like-receptor gene polymorphisms in a Tunisian population with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;27(2 Suppl 53):S58-62.

140-Boiardi L, Atzeni F, Casali B, Farnetti E, Nicoli D, Pipitone N, Catanoso MG, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, La Corte R, Triolo G, Filippini D, Paolazzi G, Salvarani C. Toll-like receptor 4 (TLR4) gene polymorphisms in Italian patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;27(2 Suppl 53):S43-7.

141-Bacanli A, Sallakci N, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Toll-like receptor 2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Sep;31(5):699-701.

142-Fulya Coşan, Başar Oku, Aris Çakiris, Julide Duymaz-Tozkir, Fehmi Mercanoğlu, Güher Saruhan-Direskeneli, Duran Ustek ,Ahmet Gül. No association of the TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with rheumatic heart disease and Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2009 Dec;28(12):1385-8.

143-Karasneh J, Bani-Hani M, Alkhateeb A, Hassan A, Alzoubi F, Thornhill M. TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2014 Dec 8.

144- Jing Fang, Ranran Hu, Shengping Hou, Zi Ye, Qin Xiang, Jian Qi, Yan Zhou, Aize Kijlstra, and Peizeng Yang. Association of TLR2 Gene Polymorphisms With Ocular Behçet's Disease in a Chinese Han Population. *IOVS* , December 2013 ; Vol. 54 , No. 13 , 8385.

145-Fang J, Chen L, Tang J, Hou S, Liao D, Ye Z, Wang C, Cao Q, Kijlstra A, Yang P. Association Between Copy Number Variations of TLR7 and Ocular Behçet's Disease in a Chinese Han Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Feb 3;56(3):1517-23. doi: 10.1167/iovs.14-15030.

146-Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):840-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken109. Epub 2008 Apr 14.

147-Nara K, Kurokawa MS, Chiba S, Yoshikawa H, Tsukikawa S, Matsuda T, Suzuki N. Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2008 May;152(2):245-51. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03626.x. Epub 2008 Mar 10.

148-Yavuz S, Elbir Y, Tulunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H. Differential expression of toll-like receptor 6 on granulocytes and monocytes implicates the role of microorganisms in Behcet's disease etiopathogenesis. *Rheumatol Int*. 2008 Mar;28(5):401-6. Epub 2007 Oct 13.

149-Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatsumo Y. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R16. doi: 10.1186/ar2367. Epub 2008 Jan 31.

150-Ryuichi Tomiyama, Akira Meguro, Masao Ota, Yoshihiko Katsuyama, Tadayuki Nishide, Riyo Uemoto, Yasuhito Iijima et al. Investigation of the association between Toll like receptor 2 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *American Society for Histocompatibility and Immunogenetics*. doi:10.1016/j.humimm.2008.10.014.

151- Durrani O, Banahan K, Sheedy FJ, McBride L, Ben-Chetrit E, Greiner K, Vaughan RW et al. TIRAP Ser180Leu polymorphism is associated with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*, Volume 50, Issue 10; Pages 1760-5 .

