



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA IL-1 GEN AİLESİ (CLUSTER)POLİMORFİZM
SIKLIĞI VE BEHÇET HASTALIĞI KLİNİK BULGULARI İLE OLAN
İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. VELİ ÇOBANKARA

DR.ÜMİT ÖZKAN

DENİZLİ-2015

Bu çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2014 TPF034 nolu projesi ile desteklenmiştir.

Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA danışmanlığında Dr. Ümit ÖZKAN tarafından yapılan “ Behçet hastalarında IL-1 Gen Ailesi (cluster) Polimorfizm sıklığı ve Behçet hastalığı klinik bulguları ile ilişkisi’ başlıklı tez çalışması 30/09/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı ‘ nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA

ÜYE

Doç. Dr. Güzin Fidan YAYLALI

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Yunus UGAN

Yukarıda imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 1./10./2015

Prof. Dr. Ali İHSAN BOZKURT
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı 4

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr.Ali KESKİN olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma, gerek bu tezin yazılmasında gerek eğitimimin her safhasında rehberlik yapan hocam Prof.Dr. Veli ÇOBANKARA 'ya teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık hayatının zorlu safhalarını birlikte atlattığım, tüm çalışmalarımızda karşılıklı sevgi ve saygıyı ön planda tuttuğumuz Paü Tıp Fakültesi İç Hastalıkları asistanlarına yardımlarından ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde fedakârlıklarını esirgemeyen sevgili annem ve babama, tez süresince her konuda yanımda olan canım eşime ve canım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	1
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	4
TABLolar DİZİNİ.....	6
ÖZET	7
SUMMARY	9
GİRİŞ	11
GENEL BİLGİLER	12
MATERYAL METOD.....	35
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA	60
KAYNAKLAR.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADA:** Adenozin deaminaz
- AECA:** Anti-endotel hücre antikor
- ANA:** Anti nükleer antikor
- ANCA:** Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
- BH:** Behçet Hastalığı
- CRP:** C Reaktif protein
- CT:** Komputorize tomografi
- ENBL:** Eritema nodozum benzeri lezyonlar
- ESR:** Eritrosit sedimantasyon hızı
- GIS:** Gastrointestinal sistem
- GÜ:** Genital ülser
- HLAB51:** Human lökosit antijen B51
- HSP:** Heat Shock Proteins
- HSV-1:** Herpes simplex virüs
- ICAM-1:** İntersellüler adezyon molekülü-1
- IF:** İnterferon
- IL-1:** İnterlökin 1
- IL-1Ra:** İnterlökin reseptör antagonisti
- KIR:** Killer inhibitör reseptör
- LPS:** Lipopolisakkaritler
- MHC:** Major histokompatibilite kompleksi

MIC-A: MHC class I chain-related gene-A

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NK: Naturel küller

NO: Nitrik oksit

O : Oral  lser

PPL: Papulop st ler lezyonlar

TAFI: Trombinin uyardığı ve aktive ettiği fibrinolizis inhibitörü

TNF: Tümör nekroze edici faktör

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

vWF: Von Willebrand faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2,1 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

Tablo 3,1 IL-1, rs16944 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

Tablo 3,2 IL-1, rs2234650 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

Tablo 3,3 IL-1, rs1800587 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

Tablo 3,4 IL-1, rs1143634 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

Tablo 3,5 IL-1, rs16944 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Tablo 3,6 IL-1, rs2234650 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Tablo 3,7 IL-1, rs1800587 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Tablo 3,8 IL-1, rs1143634 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Tablo 3,9 IL-1, rs315952 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Tablo 3,10 Gerçek-zamanlı PCR protokolü

Tablo 4,1 Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş-cinsiyet dağılımı

Tablo 4,2 Behçet hastalarında demografik özellikler ve alışkanlıkları

Tablo 4,3 Behçet Hastalarında klinik özellikler

Tablo 4,4 Behçet Hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda gen polimorfizmi karşılaştırılması

Tablo 4,5 Behçet hastalarında rs 1800587 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 4,6 Behçet hastalarında rs 2234650 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 4,7 Behçet hastalarında rs 16944 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 4,8 Behçet hastalarında rs 315952 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 4,9 Behçet hastalarında rs 1143634 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

ÖZET

BEHÇET HASTALARINDA IL-1 GEN AİLESİ (CLUSTER) POLİMORFİZM SIKLIĞI VE BEHÇET HASTALIĞI KLİNİK BULGULARI İLE OLAN İLİŞKİSİ

Giriş: Behçet Hastalığı (BH) tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit ile karakterize kronik sistemik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Pro-inflamatuvar bir ajan olan IL-1 hemen hemen tüm vücut hücrelerini etkileyen ateş, B ve T lenfosit proliferasyonu, anjiogenezis gibi çeşitli fonksiyonlara sahip bir sitokindir. IL-1 proinflamatuvar ajan olan IL-1 α , IL-1 β ve anti inflamatuvar ajan olan IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra) olarak üç tiptir. Behçet hastalığında inflamasyondaki artış nedeniyle inflamasyon mekanizmasında rol alanlarındaki, polimorfizm yada mutasyonların hastalığın gelişmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda da IL-1 gen ailesinin polimorfizminin BH'larında sıklığının araştırılması ve klinik bulgular ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal Metot: Çalışmamıza 110 BH'dan oluşan vaka grubu ve 120 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Kontrol ve olgu gruplarına ait kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu ticari kit PCR yöntemi ile gerçekleştirildi. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında allel sıklıkları ve saptanan genotipler karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna X2 uygunluk testi uygulandı. (SPSS programı versiyon 11.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Elde edilen sonuçlar için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmamızda IL-1 için rs 1800587 (IL1A 889 C/T), rs 2234650 (IL1R1), rs 16944 (IL1B 511 C/T), rs 315952 (IL1RN), rs1143634 (IL1B 3954 C/T) gen bölgelerindeki mutasyonlar incelendi.

Sonuç: İncelenen gen bölgeleri için BH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında mutasyon tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Behçet hastalarında alkol kullanımı karşılaştırıldığında, rs1143634 geni alkol alanlarda olmayanlara göre mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,014$). Behçet hastalarında nörolojik tutulum karşılaştırıldığında, rs315952 geni nörolojik tutulumu olanlarda olmayanlara göre mutant grubunda daha anlamlı bulundu ($p =0,003$). Behçet hastalarında GIS tutulumu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, GIS tutulumu olanlarda rs 1800587 gen

bölgesinde mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$). rs1143634 gen bölgesinde GIS tutulumu olanlarda mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$).

Tartışma: Çalışmamızda genel literatür verileri ile uyumlu olarak gen polimorfizminin vaka ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Diğer çalışmalara bakıldığında literatür verilerine aykırı şekilde birkaç kez anlamlı bulunan gen mutasyonu IL1B 511 C/T polimorfizmidir. Çalışmaların büyük kısmında gen polimorfizmlerin anlamlı olmasa da IL-1 seviyelerinin hastalık aktif olsun veya olmasın BH olan gruplarda yüksek bulunmuştur. IL-1 gen ailesi havuzunun çok geniş olması ve birçok gen bölgesinin BH ile ilişkili olabileceği için daha fazla allel için yapılacak çalışmalar önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, IL-1 gen polimorfizmi, IL-1R, IL-1A, IL-1B

SUMMARY

IL-1 FAMILY GENE POLYMORPHISMS IN PATIENS WITH BEHÇET ' S DISEASE AND ASSOCIATION WITH CLİNICAL FEATURES OF THE BEHÇET 'S DİSEASE

Introduction: Behçet disease (BD) is a chronic systemic autoimmune inflammatory disorder characterized by recurrent oral aphthae, genital ulcers and uveitis. IL-1 which is a proinflammatory agent is a cytokine with various functions almost affect all body cells, such as fever, B and T lymphocyte proliferation, angiogenesis. IL-1 has three types as proinflammatory agent IL-1 α , IL-1 β and anti-inflammatory agent receptor antagonist IL-1 (IL-1ra). Due to the increase in inflammation in Behcet's disease, polymorphisms or mutations are in genes involved in the inflammatory mechanisms thought to effective in the development of the disease. In our study, to investigate the frequency of polymorphisms of the IL-1 gene family in BD and to investigate the relationship with clinical findings were aimed.

Methods: Case group of 110 BD patients and control group of 120 healthy volunteers were included to our study. Genomic DNA isolation from blood samples of the control and case groups was performed by commercial kit PCR method. Among the study group and the control group statistical analysis was performed by comparing Allele frequency and the genotypes detected. Conformity test applied to patients and the healthy control group. (SPSS version 11.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). For the results obtained $p < 0.05$ was considered significant. In our study mutations were studied for IL-1 in the rs 1800587 (IL1A 889 C/T), rs 2234650 (IL1R1), rs 16944 (IL1B 511 C/T), rs 315952 (IL1RN), rs1143634 (IL1B 3954 C/T) gene regions.

Conclusion: For studied gene regions statistically significant differences were not found in the types of Mutations compared to the control group and BD. Compared to alcohol use in Behcet's disease, gene rs1143634 showed significant differences in alcohol users compared to not use on the mutant group ($p=0,014$). Compared neurological involvement in Behcet's disease, gene rs315952 found more significant those with neurological involvement compared to without on the mutant group ($p =0,003$). Compared with those who are not GISinvolvement in Behcet's disease, with who has

gastrointestinal involvement rs 1800587 gene region showed significant differences in the mutant group ($p=0,011$). rs1143634 gene region was significantly difference in patients with gastrointestinal involvement in the mutant group ($p = 0.003$).

Discussion: In our study in accordance with the general literature data, gene polymorphism in patients and control groups were not statistically significant different. Considering the other works in contradiction the literature data IL1b 511 C / T polymorphism is the gene mutation that was found significant with several times. In the majority of studies although gene polymorphisms were not significant, levels of IL-1 whether or not the active disease were higher in the group with BD. Because of the IL-1 gene family pool is very large and for the many gene regions might be associated with BD, studies to be done is important for more allele.

Key words: Behçet Disease, IL-1 gene polymorphisms, IL-1R, IL-1A, IL-1B

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) ilk defa 1937 yılında bir Türk dermatolog olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu üveitten oluşan ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. BH arteryel ve venoz tipte, değişik çap ve yerleşimdeki tüm damarları tutabilen, remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden, deri ve mukoza tutulumu, oküler tutulum, artiküler, gastrointestinal, vasküler, nörolojik, urogenital, pulmoner tutulum ile karakterize sistemik bir vaskülit olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın tanısı 1990 yılında Behçet Hastalığı Uluslar Arası Çalışma Grubu tarafından belirlenen kriterlere göre konulmaktadır.

Hastalık tüm dünyada görülebilmekle birlikte özellikle Akdeniz, Ortadoğu, Asya ve Japonya bölgelerinde daha sık görülmektedir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen etiyolojisi hala bilinmemektedir. Günümüzde BH 'nın genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı ve immünolojik değişikliklere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.

Pro-inflamatuar bir sitokin olan IL-1 hemen hemen tüm vücut hücrelerini etkileyen ateş, B ve T lenfosit proliferasyonu, angiogenezis gibi çeşitli fonksiyonlara sahip bir sitokindir. IL-1 proinflamatuar ajan olan IL-1 α , IL-1 β ve anti inflamatuvar ajan olan IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra) olarak üç tiptir. IL-1 β , interlökin 1 reseptör tip 1'e (IL-1R) bağlanıp sinyal iletimi oluşturarak proinflamatuar fonksiyonlarını açığa çıkarırken IL-1Ra sinyal iletimi oluşturmayıp IL-1'in IL-1R'e bağlanmasını önleyerek inflamasyon oluşumunu engeller. Normal şartlarda IL-1 ile IL-1Ra arasında denge bulunurken bu denge IL-1 ile ilişkili otoimmün hastalıklarda bozulmaktadır. Bunun nedeni de IL-1Ra'nın IL-1'i baskılamada yetersiz kalması olarak gösterilmektedir.

Behçet hastalığında inflamasyondaki artış nedeniyle inflamasyon mekanizmasında rol alan genlerdeki, polimorfizm ya da mutasyonların hastalığın gelişmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. BH'nın patogenezinde rol alan sitokinlerden biri de IL-1 dir. Bizim bu çalışmadaki amacımız Behçet hastalarında IL-1 gen ailesi polimorfizm sıklığını araştırmak ve hastalığın klinik bulguları ile olan ilişkisini belirlemektir. Böylece hangi hastada prognoz nasıl seyredeceği önceden tahmin edilebilecektir.

Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ve IL-1Ra gibi fonksiyon göstererek IL-1 in biyolojik etkilerini engelleyen anakinra, yapılan çalışmalarda özellikle inflamazopati grubu oto-inflamatuar hastalıkların tedavisinde etkili bulunmuştur. Ancak bu biyolojik ajanın Behçet hastalarında güvenli kullanımı konusunda literatür bulguları yeterli değildir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Behçet hastalığı (BH); ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu üveitin eşlik ettiği üç semptomlu kompleks olarak tanımlanmıştır (1). Günümüzde ise ilk tanımlanan oral aft, genital ülser ve göz bulgularına ilaveten, kas ve iskelet sistemi, deri, gastrointestinal sistem, pulmoner, kardiyak, nörolojik, vasküler tutulumun görülebildiği kronik bir multisistem hastalığı olarak kabul edilmektedir. BH etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, ataklarla ve remisyon dönemleriyle seyreden, her çaptan arter ve veni tutabilen sistemik vaskülitte karakterize bir hastalıktır (2).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı tüm dünyada görülmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde daha sık görülmesi nedeniyle 'İpek Yolu Hastalığı'olarak nitelendirilmektedir (3). Türkiye hastalığın en sık görüldüğü yerdir (4). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda hastalığın prevalansı 80–420/100.000 aralığında saptanmıştır (5). Prevalansı 100.000 de olarak İran'da 16,7, Suudi Arabistan'da 20, Çin'de 14, Japonya'da 30,5'dir (6–7). Almanya 'da yapılan bazı çalışmalarda hastalığın görülme sıklığının etnik gruplarda farklı olması, çevresel faktörlerden çok etnik köken ve genetik faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir (8).

Behçet hastalığı en sık 20–40 yaş aralığında görülmektedir (9). Yapılan çalışmalarda başlangıç yaşının ortalama 28 olduğu; Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşının 23,3, Almanya'da 26, Japonya'da ise 35,7 olduğu gösterilmiştir (6). Almanya'da yapılan bir

çalışmada ise Türk hastalar daha erken tanı alırken Alman hastaların daha geç tanı aldığı bildirilmiştir (10).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda görülme sıklığı açısından kadın/erkek oranında da farklı sonuçlar mevcuttur. Hastalığın Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde erkeklerde, Japonya ve Kore’de ise kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (11). Bununla birlikte cinsiyet hastalığın kliniğini ve prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Genç erkek hastalarda daha şiddetli ve kötü bir seyir gösterdiği bilinmektedir (12). Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta başlaması ve human lökosit antijen B51 (HLA-B51) pozitifliğinin kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmektedir (13).

2.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Behçet hastalığının etyopatogenezi günümüz koşullarında hala tam olarak bilinmemektedir. Bugün için en fazla kabul edilen görüş; hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel bir antijen tarafından immün sistemin tetiklendiği ve düzensiz bir immün yanıt neticesinde geliştiğidir (14-15).

2.3.1. GENETİK YATKINLIK

Behçet hastalığında genetik faktörlerin etkisi olduğunu gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Özellikle hastalığın bazı etnik gruplarda ve bazı bölgelerde daha sık görülmesi genetik geçişli bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (16).

Behçet Hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda saptanan en güçlü genetik faktör HLA-B51’dir. 6. kromozomdaki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) lokusunda yer alan HLA-B51 alelinin özellikle Türk ve Japon hastalarında güçlü bir genetik belirteç olduğu gösterilmiştir (17). HLA B51 pozitifliği etnik gruplar arasında farklı olmakla birlikte Behçet hastalarında %54 -76 oranında pozitif saptanmıştır, normal popülasyonda ise pozitiflik oranı %20 dir (18). HLA-B51’in hastalıktaki rolü henüz net olarak açıklanamamakla birlikte nötrofillerde hiperfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir (19). HLA-B51 pozitif olanlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (20). HLA-B51 in çok sayıda alt tipi olmakla birlikte bunlardan HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile Behçet Hastalığı daha sık birliktelik

bildirilmiştir (21,22). HLA-B51 dışında HLA-A26, HLA-B15, HLA-B5701 inde hastalıkla ilişkili olabileceği saptanmıştır (23).

Son yapılan çalışmalarda BH için çok sayıda gen polimorfizimi ortaya konulmuştur. Bu genlerden özellikle tümör nekroze edici faktör (TNF) ve MIC-A (MHC class I chain-related gene-A) genleri üzerinde durulmaktadır. TNF, inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rolü olan bir sitokindir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalığı olanlarda TNF geninin promotör bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmıştır (24,25). TNF- α -103T/C promotör polimorfizminin hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir(26). MIC-A geni, epitel hücrelerinde ısı şok proteinleri (Heat Shock Proteins, HSP) tarafından düzenlenen, antijen sunumunda ve T hücre fonksiyonlarında görev aldığı düşünülen bir gendir (27). Behçet hastalığı ile MIC-A geni arasındaki ilişki ilk olarak Japon hastalarda gösterilmiştir (28).

IL-1 inflamasyonda rol oynayan önemli bir pro-inflamatuar sitokindir. IL-1 genleri 2. kromozomda birbirine yakın bir şekilde yer alırlar. IL 1 ile ilgili çok sayıda gen polimorfizim tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada IL-1A-889 ve IL-1B-5887 polimorfizimi ile Behçet hastalığı ilişkili bulunmuştur (29).

Behçet hastalığında faktör V geninde mutasyonun yüksek görüldüğü saptanan çalışmaların yanı sıra bu mutasyonun hastalıkla ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu mutasyonların Behçet hastalığına bağlı trombotik olaylarla ilişkisi olduğu da bildirilmiştir (30).

İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) aktive vasküler endotel yüzeyinde eksprese edilen ve lökosit fonksiyonlarında görev alan mediyatörlerdir. Bu genlerin bazı hastalıkların yanı sıra Behçet hastalığı ile de ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (31).

Killer inhibitör reseptör (KIR) geni başlıca natürel killer (NK) ve $\gamma\delta$ (gama delta)T hücrelerinde eksprese edilir. Behçet hastalığında NK hücrelerindeki KIR ekspresyonunda mutasyon ve bunun sonucunda defekt olduğu gösterilmiştir (32).

2.3.2.İNFEKSİYÖZ AJANLAR

Behçet hastalığının oluşumunda viral ve bakteriyel pek çok infeksiyöz ajanın etkili olduğu öne sürülmüştür. Behçet hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülen ve en çok araştırılan etkenlerden biri HSV-1'dir.Behçet hastalarında serumda anti-HSV-1 antikorları kontrol sağlıklı grubuna göre yüksek düzeyde tespit edilmiştir (33). Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA saptanamamış ancak tükürükten, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir (34).

Etiyolojide rolü olduğu gösterilen bir diğer viral etken de parvovirüs B19'dur. Yapılan bir çalışmada ülsere olmayan deri lezyonlarında ülsere deri lezyonlarına ve sağlam deriye oranla daha yüksek oranda parvovirüs B19 saptanmıştır (35).

Etiyolojide en çok suçlanan bakteriyel ajanlardan en önemlilerinden biri streptokoklardır. Behçet hastalarının serumlarında *S. sanguis* ve *S. pyogenes* antikorları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (36). Streptokok antijenleriyle yapılan hipersensitivite testlerinde hastalığın bazı klinik görünümünün ortaya çıkması, antibiyotik tedavisinden sonra cilt bulgularında ve sinoviyal inflamasyon bulgularında iyileşme olması streptokokların rolünü düşündürmüştür (37). *S.sanguis* subtiplerinin trombositlere selektif bağlanma yeteneği bulunmuş ve bununvaskülite neden olduğu iddia edilmiştir (38). *S.sanguis*'in $\gamma\delta$ T hücrelerini uyardığı ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α INF gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (39).

E.coli ve *S. aureus*un da Behçet hastalığında lenfositleri aktive ederek IF gama ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (40).

2.3.3.ISI ŞOK PROTEİNLERİ (Stres proteinleri = Heat Shock protein)

Heat Shock Protein (HSP) hücrelerde, hipoksi, travma, enfeksiyon gibi stres durumlarında sentezlenen, atık ve yabancı maddelerin temizlenmesinde görev alan ve bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol aldığı düşünülen hücre içi proteinlerdir (41). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar mikroorganizmalardaki HSP 'ne karşı

gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz reaksiyona neden olduğunu göstermektedir. İnsan mitokondriyal HSP'nin (60 kDa) BH patogenezinde suçlanan streptokok gibi mikroorganizmaların HSP (65 kDa) ile arasında yapısal benzerlik olduğu ve buna bağlı çapraz reaksiyon oluştuğu, bunun da hastalığın etiolojisinde rol oynadığı söylenmektedir. Mikobakterinin 65 kDa ağırlıklı HSP'sinin insandaki karşılığı 60 kDa ağırlıklı HSP'dir (42). Ve bu HSP proteinlerinin Behçet hastalığında eritema nodozum benzeri lezyon ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (43). Bakteriyel uyarı sonrası mukoza hücrelerinde antijenik HSP "nin eksprese edildiği ve duyarlı kişilerde $\gamma\delta$ T hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir (44). T hücrelerinin insan ve mikroorganizmalar tarafından paylaşılan HSP proteinlerini tanıyarak BH nı oluşturduğu ileri sürülmüştür (45).

2.3.4.İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

İmmün sistemin yapısının ve fonksiyonlarının daha iyi tanınmasıyla birlikte immün sistemin hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmeye başlanmıştır. İnflamasyondarol alan pek çok sitokin ve kemokinin Behçet hastalığında arttığı tespit edilmiştir. Tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), interferon gama (IF- γ), IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, soluble IL-2R, IL-18 serum düzeylerinde artış saptanan başlıca sitokin, kemokin ve sitokin reseptörleridir (15).

Behçet hastalarında özellikle deri ve mukoza lezyonlarında erken dönemde nötrofil infiltrasyonunun artmış olması dikkat çekicidir. Behçet hastalarının serumlarında aktive nötrofillerden salınan myeloperoksidaz ve süperoksit gibi maddeler yüksek saptanmaktadır. Yinenötrofilleri uyaran TNF alfa, IL-1beta, IL-8 gibi sitokin seviyeleri yüksek bulunmaktadır (45-46). Hastalığın patogenezinde T lenfositleri ve T lenfositleri tarafından salınan sitokinlerde etkili görünmektedir. Behçet hastalığında Th 1 aktivitesinde ve oluşturduğu sitokinlerde artış saptanırken, Th2 aktivitesinde ve salgıladığı sitokinlerde azalma saptanmıştır. Özellikle mukokutanöz lezyonlarda Th-1 tipindeki inflamasyona yol açan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF alfa, IF gama gibi sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir (47). Ayrıca aktif lenfositlerin nötrofilleri daha güçlü uyardığı ve nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Th1 tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ekspresyonunun artmış inflamatuvar reaksiyondan

sorumlu olduğu düşünölmektedir (48). Th-1 kaynaklı sitokin ve kemokinlerin nötrofil hiperaktivasyonuna yol açtığı düşünölmektedir (49). Monositlerden salgılanan TNF alfa, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış söz konusudur.

2.3.5.OTOANTİKORLAR

Behçet hastalarında IgG, IgM, IgA artışı saptanmaktadır. Saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu, B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması sonucu olmaktadır.

BH serumda dolaşan bazı antikorların saptanması nedeniyle otoimmün hastalıklara benzerlik göstermektedir. Behçet hastalarında oral mukozaya, miyeline veintermediate filamentlere karşı oto antikorlar saptandığı bildirilmektedir (50). Bunların yanı sıra alfa-tropomyozin, alfa-enolaz ve kinektin gibi oto antijenlere karşı gelişen antikorlar gösterilmiştir (51–52). BH' nda üç önemli oto antikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)"lar, anti fosfolipid antikorlar ve anti-endotel hücre antikor (AECA)" lardır. Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar ve anti-fosfolipid antikorlar ile BH patogenezi arasındaki ilişki gösterilememiştir (53). Behçet hastalarının serumlarında anti endotel hücre antikorları (AECA) değişik oranlarda pozitif bulunmuş ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür (54).

2.3.6.ENDOTEL DİSFONKSİYONU, KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM ANORMALLİKLERİ

BH"nda patolojiden sorumlu tutulan vaskülitin temelinde endotel hücre hasarı ve bunun sonucunda gelişen tromboz en önemli rolü oynamaktadır. Behçet hastalığında gözlenen tromboz inflamasyon nedeniyle oluştuğu için damar duvarına yapışiktır ve bu nedenle pulmoner tromboemboli riski çok düşüktür. Damar duvarında oluşan hasarda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Artmış oksidatif stresin göstergesi olarak adenzin deaminaz (ADA) ve ksantin oksidaz düzeylerinde artış, anti oksidatif fonksiyonlarda azalma olduğu bildirilmiştir (14). Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodülin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (18).

Nitrik oksit (NO), endotelde üretilen ve endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak bilinen bir faktördür (55). NO inflamasyon açısından önemli bir mediyatör olup endotelial gevşeme ve trombosit adezyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu gibi fonksiyonları bulunmaktadır. Aktif Behçet hastalarında serum NO düzeylerinin hastalığı aktif olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (56).

Yapılan araştırmalarda protein C, protein S, antitrombin 3 yetersizlikleri, faktör-V ve protrombin-II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen prokoagulan durumların Behçet hastalığında gözlenen tromboz eğilimine katkılarının olduğu bildirilmiştir. Yine tromboz oluşumuna katkıda bulunan fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış saptanmıştır (14, 45, 57).

VEGF (vasküler endotelial growth faktör) makrofaj, nötrofil ve endotelial hücrelerden salınan bir sitokindir. Anjiogenez ve endotelial hücre fonksiyonları için gerekli olan VEGF' nin damar permeabilitesi üzerine önemli etkileri vardır. Behçet hastalığında artan TNF alfa, IL-6 ve IL-8'in VEGF'yi artırıcı özelliği bulunmaktadır. VEGF ile tetiklenen neovaskularizasyon kronik inflamasyonda önemli rol üstlenmektedir (58). Behçet hastalarında serum VEGF düzeylerinin arttığı, VEGF gen polimorfizmleri ile oküler hastalığın ilişkili olabileceği düşünülmektedir (45, 55, 58).

Trombinin uyardığı ve aktive ettiği fibrinolizis inhibitörü (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-TAFI), fibrinolizin potent bir inhibitörü olup plazmin oluşumunu azaltarak tromboz oluşumuna yatkınlık oluşturur. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında plazma TAFI düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum trombotik eğilim ile sonuçlanan pıhtının lizisini azalttığını göstermektedir (59).

Sonuç olarak Behçet hastalığı' nda endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemi araştıran çalışmalarda farklı düzeyde dengesizlikler olduğu ortaya konulmuştur.

2.3.7.ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Behçet hastalığının bazı coğrafi bölgelerde daha sık görülmesi nedeniyle hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin etkisi olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmalar yapılmış, serum bakır seviyesinin yükseldiği, serum çinko, selenyum ve vitaminE düzeylerinin ise azaldığı saptanmıştır (60).

BH' nda birçok etken suçlanmış olup etyopatogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörlerin ve infeksiyöz ajanlar gibi çeşitli uyarıların etkisiyle immünolojik sürecin başladığı ve özellikle T hücrelerinin uyarılması ile sitokinlerin salındığı, salınan bu sitokinlerin de endotel hücresi, nötrofil ve monosit aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar süreci başlattığı düşünülmektedir.

2.4.KLİNİK BULGULAR

Behçet hastalığı ilk tanımlanan oral aft, genital ülser ve göz tutulumuna ilaveten kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, oküler sistem, cilt, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, urogenital sistemin tutulduğu sistemik bir vaskülit tablosudur (61). Çok geniş bir sistemik tutulumu olması nedeniyle farklı klinik şekillerde karşımıza çıkabilir. Behçet hastalığında spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından dolayı hastalığın tanısı klinik bulgulara göre konulmaktadır. Hastalığın tanısı 1990yılında Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tarafından belirlenen kriterlere göre konulmaktadır (62).

2.4.1.ORAL AFTÖZ ÜLSERLER

Oral aftöz ülserler Behçet hastalarının %97-100“ünde görülür ve tanı için kesin olarak gereklidir. Bu bulgu ciltteki paterji reaksiyonunun mukozadaki eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (62). Hastaların hemen hemen tamamında görülen oral aftlar; değişik çaplarda, oval-yuvarlak şekilli, çevresinde eritemli bir halobulunan, üzeri sarı-gri renkli bir psödomembran ile örtülü yüzeysel lezyonlardır. Ensık yerleştiği yerler dil, dudak ve yanak mukozası gibibölgelerdir. Nadiren uvula, farinks, tonsiller ve sert damakta da görülebilir (63-64-65). Bir yıl içinde en az 3 kez tekrarlama özelliği göstermesi tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir.

Oral ülserler morfolojik olarak minör, majör ve herpetiform ülserler olmak üzere üçgrupta incelenir. Minör ülserler çapları 1 cm'in altında olup oral ülserlerin %80-85'ini oluştururlar. 5-10 gün içinde skar bırakmadan iyileşirler (66). Majör ülserler tüm oralülserlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Görünümleri minör ülserlere benzer, çapları 1-3 cm civarındadır, minör ülserlere göre daha ağrılıdır. Herpetiform ülserler ise en nadir görülen oral ülser formudur. 1-2 mm çapında çok sayıda olabilen, %5 oranında görülen oral ülserlerdir (67). Yüzeysel olan bu ülserler birleşerek geniş alanlar kaplayabilir. Genellikle skar bırakmadan iyileşir (68).

2.4.2.GENİTAL ÜLSERLER

Genital ülserler Behçet hastalarında %60-90 arasında görülen ve oral afttan sonra ikinci sıklıkta rastlanan bulgudur (63,69-70). Genellikle papül veya püstül olarak başlayıp hızla ülser şekline dönüşürler; ödemli bir sınırı olan, tabanı sarı fibrin ile kaplı ağrılı ülserlerdir Erkeklerde hemen her zaman ağrılı olan ülserler kadınlarda bazen ağrısız seyredebilir (71). Erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda ise labium majus ve minusda yerleşir (62). Erkeklerde penis, inguinal bölge, kadınlarda ise vajen ve serviks tutulabilir (66). Kadınlarda geniş çaplı ve derin ülserasyonlar şeklinde gelişip nadir de olsa vulvada defektler, rektum, mesane veya üretra arasında fistüllere neden olabilirler. Genital ülserler oral aftlara göre daha derin yerleşim gösterirler ve sıklıkla skatris bırakarak iyileşirler. Büyük ülserlerde %89, küçük ülserlerde %49 oranında skatrisle iyileşme saptanmış, aktif lezyonlar kadar skatris varlığının da tanı kriteri olduğu vurgulanmıştır (72).

2.4.3.PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR

Hastaların %50-96'sında izlenen papülopüstüler lezyonlar (PPL) Behçet hastalığının en sık görülen deri lezyonlarıdır. Tanı kriterleri içerisinde yer alıp psödofollikülit, papülopüstüler lezyon ya da akneiform lezyon olarak tanımlanabilirler. Lezyonlar papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içinde püstül haline dönüşürler (65). Sıklıkla üst ve alt ekstremitelerde görülmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da lokalize olabilir (73). Akne vulgaris ve Behçet hastalarında görülen papülopüstüler lezyonların klinik ve histopatolojik olarak ayırımının yapılamayacağını bildiren çalışmalar mevcuttur (74). BH'nın sık görüldüğü ve tanı aldığı 20-30'lu yaşlar akne vulgarisin de sık görüldüğü

bir dönem olduğundan üst ve alt ekstremitelerde lokalize, papülopüstüler lezyonlar Behçet hastalığı için daha spesifik kabul edilmektedir (62).

2.4.4.ERİTEMA NODOZUM BENZERİ LEZYONLAR

Eritema nodozum benzeri lezyonlar(ENBL) Behçet hastalarının yaklaşık yarısında görülmektedir (68). Daha çok alt ekstremitelerde görülmekle birlikte kollar, boyun ve yüzde de görülebilir. Ağrılı, kırmızı-mor renkte nodüllerle karakterizedirler. Kadınlardagörülme sıklığı daha fazladır. ENBL ortalama olarak 2-3 hafta içinde genellikle pigmentasyon bırakarak iyileşirler (75). Klinik olarak diğer bazı hastalıklarda görülen eritema nodozumdan ayırt etmek güçtür. Histopatolojik olarak incelendiğinde nötrofilden zengin, genellikle lobüler veya mikst tipte pannikülit ve vaskülit bulguları görülür (76).

2.4.5.YÜZEYEL TROMBOFLEBİT

Yüzeysel tromboflebit Behçet hastalarının yaklaşık olarak %10–20'sinde gözlenir(70). Erkeklerde daha sıktır. Sıklıkla alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer şekilde uzanan eritemli ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. En sık vena sifana magna etkilenir (77). Bu bulgu, vasküler tutulum göstergesidir ve derin ven trombozu ile ilişkilidir (62). Patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte hiperkoagülobilite ve protrombotik olaylar vasküler tutulumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (78).

2.4.6.PATERJİ TESTİ

Paterji testi, minör bir travmayı takiben gelişen derinin spesifik olmayan cevabı olarak tanımlanır. Deriye intradermal pikür yapılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde eritemli bir papül veya püstülün ortaya çıktığı hiperreaktivite reaksiyonudur (62). Paterji testinin pozitifliği hastalığın aktif dönemlerinde artmaktadır (79).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu paterji testinin sensitivitesini %58, spesivitesini %90 olarak bildirmişlerdir (81). Testin pozitiflik oranları değişik etnik gruplarda farklılık göstermektedir. Türk, Japon ve Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranı Amerika ve İngiltere'ye oranla oldukça yüksektir (81). Bugün için en çok

kullanılan yöntem, ön kol fleksor yüzeye 45 derece açı ile en az iki pikürolacak şekilde 20 gauge iğne kullanılarak yapılan intradermal uygulamadır (62). Hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (82). Paterji reaksiyonunun dermatopatolojik incelemesinde 24.saatte nötrofil infiltrasyonu saptanırken 48' inci saatte bunun yerini derin dermise kadar uzanan mono nükleer hücre infiltrasyonu alır (83).

2.4.7.DİĞER DERİ BELİRTİLERİ

Meme altı, parmak araları ve koltuk altı gibi alanlarda ortaya çıkan, klinik olarak genital ülserasyonlara benzeyen ekstra genital ülserler hastalığın enkarakteristik bulgularından biri olarak kabul edilir ancak çok nadir görülür (53).

2.4.8.GÖZ TUTULUMU

Göz tutulumu BH seyrinde en sık tutulan ve önemli oranda morbiditeye neden olan tutulumlardan biridir (82). Hastaların %50'sinde görülmekte, yaklaşık olarak %20 olguda da ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır(84). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve şiddetlidir (84). Türkiye ve Japonya'da görülme sıklığı Batı Avrupa ülkelerine göre çok daha fazladır (85). Hastalığın gözdeki seyri remisyon ve relapslarla gider.

Hastalar akut dönemde bulanık görme, göz çevresinde ağrı, fotofobi, lakrimasyon gibi subjektif semptomlarla kliniğe başvururlar. BH 'nda en sık karşılaşılan göz bulgusu hipopiyon ya da panüveitin görüldüğü tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklittir. Hastalığın başlangıcında genellikle alevlenmeler tek taraflı ve ön segmenti tutmaya eğilimli iken, takip eden ataklarda çift taraflı tutulum ile birlikte arka segment ve vitreus kavitesi de olaya katılmaktadır.

Tekrarlayan ataklar sonucu özellikle erkeklerde daha sık olmakla birlikte sekonder glokom, kistoid maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi ve retina dekolmanı gelişebilir (86). Oküler hipertansiyon, katarakt ve retinal vaskülitte bağlı olarak beş yıl içinde hastaların %25-30"unda körlük gelişebilmektedir (87).

2.4.9.EKLEM TUTULUMU

Behçet hastalığında eklem tutulumu %40-70 oranında bildirilmiştir(88).Eklem tutulumu tanı kriterleri arasında yer almaz. Genellikle erezyon oluşturmayan, deformite bırakmayan, rekürren, simetrik veya asimetrik mono-artiküler tutulum görülmektedir. Oligoartiküler ve poliartiküler tutulum daha nadirdir(89,90). Dizler en sık tutulan eklemler olmakla birlikte el ve ayak bilekleri, kalça ve dirsek eklemleri de tutulur (91). Tutulan eklemlerde şişlik ve diğer inflamasyon bulguları olabilir. Genelde birkaç ay içerisinde geriler (92).Behçet artritinin genelde erezyon oluşturmamakla birlikte nadir de olsa eroziv artrit neden olabildiği gösterilmiştir(93). Erozyon özellikle periferik eklemlerde, sakroiliyak eklemlerde ve entezis bölgelerinde daha sıktır. Sinoviyal sıvı incelemesinde polimorfonükleer lökositlerin hakim olduğu gösterilmiştir (92).

2.4.10.KARDİYOVASKÜLER SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığında kardiyak tutulumu ait yeteri kadar bilgi bulunmamaktadır (94). Japonya'da yapılmış bir otopsi serisinde %2'den az bulunmuştur (95). Kardiyak tutulum; endokardit, miyokardit, perikardit, akut miyokartenfarktüsü, ventriküلتromboz, kalp kapak hastalığı, konjestif kardiyomiyopati, aort ve koroner arteranevrizması şeklinde olabilir.

Behçet hastalarının %25'inde başlangıçta veya zaman içinde vasküler tutulum geliştiği gösterilmiştir (96). Behçet Hastalığı arteriyel ve venoz tüm çaptaki damarlarda inflamasyon oluşturabilir. Vasküler tutulum geç ortaya çıkan komplikasyonlardan biridir ve kötü prognoz kriterlerindedir. Erkeklerde daha sık görülür (97). Venoz lezyonlar arteriyel lezyonlara oranla daha sık görülür ancak arteriyel lezyonların morbidite ve mortalitesi daha yüksektir (78).

Venoz oklüzyonlar; en sık yüzeysel tromboflebit olmak üzere, derin ven trombozu, vena cava inferior ve vena cava superior trombozu, portal ven trombozu, serebral ven trombozu, hepatik ven trombozu şeklinde ortaya çıkar. Yüzeysel tromboflebit en sık venoz tutulum şeklidir, deri altında ağrılı nodüller şeklinde kendini gösterir. Derin ven trombozu en sık femoral ven ve popliteal ven olmak üzere alt ekstremitte venlerini tutar

(98). Vena kava superior ve vena cava inferior trombozları kendi adlarıyla anılan sendromlara neden olurlar. Genellikle vena kava inferior tutulumu bazen de tek başına gelişen hepatik ven trombozu sonucu karın ağrısı, hepatomegali ve asit ile karakterize Budd-Chiari Sendromu adı verilen tablo oluşabilir (78). Serebral venöz trombozlar ise santral sinir sisteminde tutulan bölgeye göre değişen klinik tablolar oluştururlar.

Arteriyel tutulum önemli bir mortalite nedenidir ve sıklığı %1-3,5 arasındadır (101). Her çaptaki arter etkilenebilir, en sık abdominal aorta, pulmoner, femoral, popliteal, subklavian arterler etkilenir. Arteriyel tutulum anevrizma ve arteriyel oklüzyona neden olur (98). Aort, anevrizmaların en sık görüldüğü arterdir (100). Pulmoner arter vaskülitisi daha çok pulmoner arter anevrizması olarak ortaya çıkar (101). Pulmoner arter anevrizmasında klinik olarak ilk bulgu hemoptizidir. Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ateş gibi bulgular önplandadır (78). Pulmoner arter anevrizmasının prognozu kötüdür ve ölümlerin büyük kısmından sorumludur (99).

Komputerize tomografi (CT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), anjiyografi gibi görüntüleme teknikleri vasküler kaynaklı lezyonları görüntülemeye yararlıdır.

2.4.11.SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

BH'nda nörolojik tutulum oranı %5-7 arasındadır (102). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (102,103). Nörolojik tutulum genellikle santral sinir sistemi tutulumu şeklindedir, periferik tutulum çok nadir görülmektedir. Nörolojik tutulum genel olarak parankimal tutulum ve non-parankimal tutulum olmak üzere ikiye ayrılır.

Parankimal tutulum nöro- Behçet olgularının yaklaşık %80'inde görülür. Parankimal tutulum; beyin sapı, beyin hemisferleri ve spinal kord tutulumu şeklinde olabilir. En sık beyin sapı tutulumu görülür. Klinik tablo baş ağrısı ile başlar, değişik kraniyal sinir tutulumları, konuşma bozukluğu, denge bozukluğu gibi beyin sapı disfonksiyon bulgularını gösterebilir. Spinal kord tutulumu genellikle beyin sapı tutulumuyla birlikte ve daha ağır bir tabloya neden olur (104). Beyin hemisferlerinin tutulumu ise multipl skleroz benzeri klinik tabloya yol açar (105).

BH'na bağlı non- parankimal tutulum ise n6ro- Behçet olgularının yaklaşık %20'sinde g6r6l6r. Non- parankimal tutulum venoz sin6s trombozu ve intrakraniyal ile ekstra kraniyal anevrizmalar Şeklindedir (106). Venoz trombozlar dural sin6s trombozu Şeklindedir ve herhangi bir dural sin6s tutulabilir. En sık superior sagittal sin6s trombozu g6r6l6r (107). Dural sin6slerin trombozu intrakraniyal basınca artıŐına neden olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, mental değişiklikler ve motor ok6ler felçlere sebep olabilir (107,108). İtrakraniyal anevrizmalar ile karotis ve vertebral arter gibi ekstrakraniyal arter anevrizmaları ise Behçet hastalarında oldukça nadirdir (109).

Kraniyal MRG Behçet hastalarında santral sinir sistemi tutulumunu g6stermek amacıyla seçilecek y6ntemdir. Parankimal tutulumda pleositoz, artmış protein d6zeyi ve normal glikoz d6zeyi saptanırken dural sin6s trombozu olan olgularda artmış BOS basıncı dışında diğer bulgular normaldir (109).

2.4.12.GASTROİTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum sıklığı 6lkeler arasında farklılıklar g6stermektedir (110). Japonya'da olguların yaklaşık %50- 60'ında g6r6l6rken T6rkiye'de %0-5 oranında g6r6lmektedir (111). Oral mukozadan an6se kadar b6t6n gastrointestinal sistemde 6lserler g6r6lebilir. En sık tutulan yer ileoçekal b6lgedir (112-113). Gastrointestinal mukozada en az tutulan b6lge midedir (110,112). Klinikte karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, ishal, melena g6r6lebilir (110).

Gastrointestinal tutulum BH tanısı ile eŐ zamanlı olabilirse de sıklıkla oral 6lserlerden 4-6 yıl sonra ortaya ıkar. Y6zeyel 6lserler genellikle kendiliğinden iyileŐirken derin 6lserler bağırsak duvarına penetre olarak str6kt6r, perforasyon, kanama, fist6lizasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (114).

2.4.13.6ROGENİTAL SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığında 6riner ve renal anormallikler %6-11 arasındadır. Mikroskopik d6zeyde hemat6ri ve hafif- orta d6zeyde protein6ri en sık rastlanan bulgulardır (115). B6brek tutulumu amiloidoz, glomerulonefrit ve renovask6ler tutulum Şeklinde g6r6lebilmektedir.

Amiloidoz renal tutulumun en önemli formudur ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (116). Glomerulonefrit böbrek tutulumunun en sık formudur ve genellikle belirti vermez. En sık görülen glomerulonefrit formları diffüz proliferatif glomerulonefritler, kresentikglomerulonefrit ve mezengiyal glomerulonefrittir (117). Renovasküler tutulum %1 civarındadır. Venöz sistemde oklüzyon, arteryel sistemde oklüzyon ve anevrizma ile seyredebilir (115). Oldukça nadir olmakla birlikte Behçet hastalarında üretrit, orşit, epididimit görülebilmektedir (118).

2.4.14. AKCİĞER TUTULUMU

BH'nda pulmoner tutulum sıklığı %1-7,7 arasında değişmektedir (119). Pulmonerarter anevrizması, arteryel ve venoz tromboz, pulmoner infarkt, pnömoni, plörezi temel patolojilerdir (119). Pulmoner arter anevrizması BH'nin hayatı tehdit edici en önemli komplikasyonlarından ve kötü bir prognostik faktördür. En önemli klinik bulgusu hemoptizidir. Hemoptizi tarifleyen Behçet hastalarında pulmoner arter anevrizmasından şüphelenilmelidir.

Direk akciğer grafisi, CT ve MRG akciğer tutulumu düşünülen hastalarda tanıya yardımcıdır (120).

2.4.15. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalarının %1-2 kadarını çocukluk dönemindeki hastalar oluşturmaktadır. Erkek ile kızlar arasındaki oran eşittir. Çocuklarda ortalama başlangıç yaşı 7, tanı kriterlerini tamamlama yaşı ise 11-13 olarak kabul edilir. Çocukluk çağı Behçet hastalığında aile öyküsü belirgin olarak yüksektir (121). Oral aftlar erişkinlerde olduğu gibi daha çok minör aft şeklindedir ancak majör aft sıklığı erişkinlerden daha fazladır. Genital ülserler ise daha geniş ve derindir (122).

2.5.LABORATUAR BULGULARI

Behçet hastalığının kendine özgü spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Bu nedenle tanısı klinik bulgularla konulur. Tüm kronik inflamasyonla giden hastalıklarda olduğu gibi kronik hastalık anemisi ile ilişkili olarak orta derecede anemi, lökositoz ile trombositoz gibi bulgular saptanabilmektedir.

Hastalığın aktif döneminde eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, ferritin düzeyleri ve poliklonal gamopatiyi gösterecek tarzda Ig G,A,M düzeyleri artmıştır (123). Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Bozulma olması durumunda Budd-Chiari Sendromu akla gelmelidir(124). Mikroskopik hematüri ve orta düzeyde proteinüri Behçet hastalığının renal tutulumunu gösterebilir (115). HLA-B51 pozitifliği Behçet hastalarında sıklıkla saptanan ve hastalığın prognozu ile ilişkilendirilen bir bulgudur (125). Nörolojik tutulumda MRG ve BOS bulguları, eklem tutulumunda sinoviyal sıvı bulguları, akciğer tutulumunda direkt akciğer grafisi, tomografi ve MRG bulguları ve gastrointestinal tutulumda endoskopi bulguları tanıya yardımcı olabilir. Sık olmamakla birlikte Behçet hastalarında ANA, Anti-ds DNA, ANCA, antifosfolipit antikorlar, antiendotelial antikorlar gibi oto antikorlar pozitif olabilir (125).

2.6 INTERLEUKİN-1, RESEPTÖRLER, İNHİBİTÖRLER

Sitokinler düşük moleküler ağırlıklı, polipeptid veya glikoprotein yapıda olan, inflamatuvar uyarılar sonucunda özellikle monositler, makrofajlar ve lenfositler olmak üzere pek çok hücre tarafından salgılanan, hücreler arasındaki etkileşimi sağlayan moleküllerdir (126). Hücrel ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde, inflamasyonun şiddetinin ve süresinin belirlenmesinde anahtar rol oynarlar (127). Kemotaktik aktiviteleri olan sitokinlere kemokin, lökositler tarafından yapılan ve diğer lökositler üzerinde etkili olan sitokinlere ise interlökin denilmektedir.

Fonksiyonlarına göre sitokinler proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar olarak iki gruba ayrılır. Th1 tarafından salınan sitokinler proinflamatuvar sitokinler (TNF ve interlökin-1 gibi) ve Th2 tarafından oluşturulan sitokinler ise anti-inflamatuvar sitokinler (IL-10, IL-4, IL-5 ve IL-6 gibi) olarak sınıflandırılmaktadır. Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar

sitokinler arasındaki denge immünoinflamatuvar yanıtın yeterince oluşması ve hastalık oluşumuna karşı koyması için çok önemlidir (128). Sitokinler hedef hücreler üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlerine bağlanırlar ve sıklıkla tirozin kinaz yoluyla hücre etki ederler (129).

Sitokinler genellikle bir döngü şeklinde üretilirler. Yani bir sitokin diğer sitokinleri üretmek üzere hedef hücrelerini uyarır. Ya sinerjik olarak iki veya daha fazla sitokinin birlikte etkisi ya da antagonist olarak karşıt aktivitelere neden olabilirler (130).

İnflamasyon, hücre hasarı yapan dışarıdan gelebilecek uyarılara karşı dokuların meydana getirdiği reaksiyonların tümüne verilen addır. Bu ilişkinin nasıl geliştiği ve faktörlerin arasındaki etkileşimin nasıl düzenlendiği tam olarak bilinmemektedir. Değişik hücreler ve mediyatörler arasında, karmaşık bir etkileşim paterni söz konusudur.

Sitokin ağındaki anahtar rollerden biri de interlökin 1 ailesi üyeleri tarafından gerçekleştirilir. İnterlökin-1 (IL-1) ilk saptanan sitokinlerden birisidir. IL-1 gen ailesi, proinflamatuvar agonistler olan IL-1 α ve IL-1 β ile bunların inhibitörü olan anti-inflamatuvar etkili interlökin reseptör antagonistinden oluşur(IL-1Ra). IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra genleri 2. kromozom uzun koluna lokalizedir.(131). Yaklaşık olarak 430 kb olan fragmanları şöyle sıralanmıştır; IL1A +0 ile +35kb arasında, IL1B +70 ile +110 kb arasında ve IL1Ra ise +330 le +430 kb arasındadır.

IL-1 α membrana bağlı olan extrasellüler form, IL-1 β ise çözülebilir (soluble) formdur. Her ikisi de agonist etki gösterir, birçok hücrenin fonksiyonlarını düzenlerler. IL-1 α ve IL-1 β nın ana kaynağı aktive olmuş monosit ve makrofajlar ve lenfositlerdir. IL-1 için lipopolisakkaridler(LPS), immün kompleksler, nöro aktif maddeler ve sitokinler gibi birçok mikrobial veya non mikrobial indükleyiciler vardır (132).

IL-1 çok sayıda biyolojik aktivitesi olan bir sitokindir. Bu aktiviteleri arasında T ve B hücre aktivasyonu, diğer sitokin ve kemokinlerin indüklenmesi (IL-6, TNF alfa, IL-8) yıkım enzimlerinin (metalloproteinazlar) ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin (nitrik oksit, siklooksijenaz 2, trombosit aktive edici faktör) salınması, sinoviyosit proliferasyonu, vasküler endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonu, kemik rezorpsiyonu ve kırıkta dejenerasyonu sayılabilir.

IL-1 ve IL-1Ra spesifik olarak yüzey reseptörüne veya bunun çözünebilir formlarına bağlanır. IL-1'e bağlanan iki reseptör vardır. IL-1, interlökin 1 reseptör tip 1'e (IL-1R) bağlanıp sinyal iletimini gerçekleştirerek proinflamatuvar fonksiyonlarını açığa çıkarırken IL-1Ra sinyal iletimi oluşturmayıp IL-1'in IL-1R'e bağlanmasını önleyerek yangı oluşumunu engeller.

Tip 1 reseptör(IL-1R1) ile etkileşim sinyal iletimine ve hücre aktivasyonuna sebep olurken, tip 2 IL-1 reseptörü (IL-1R2) tuzak reseptörü olarak görev yaparak IL1 alfa ve IL1 beta 'nın ortamdaki kaldırılmasını sağlar. IL-1, IL1R1'e bağlandıktan sonra yardımcı proteinleri aktive ederek transmembran bir sinyal iletimi oluşturur ve inflamatuvar hastalıklardaki etkisi oluşturur.

IL 1 gen ailesinin üçüncü üyesi, IL-1Ra dir. Yüksek polimorfik özelliğe sahip olan İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti geni (*IL-1RN*), IL-1Ra'yı kodlar. IL 1 alfa ve IL1 beta gibi IL-1Ra de temelde monosit ve makrofajlarda üretilir. IL-1Ra, IL-1R1 e bağlanınca IL1 alfa ve IL-1 beta nın reseptöre bağlanmasını ve IL-1 yardımcı proteinleri aktifleştirmesini önleyerek sinyal iletimini engeller. IL-1'in IL-1Ra tarafından fizyolojik inhibisyonu, organizmayı inflamatuvar olaylara karşı aşırı reaksiyondan korumak için gerekli görünmektedir. Bu durum IL1 Ra nın doku hasarı yapan lokal pro-inflamatuvar sitokin ağındaki regüle edici rolünün önemini göstermiştir. RA ve diğer inflamatuvar artritlerde IL1Ra nın göreceli olarak eksik olduğu bildirilmiştir (133).

IL-1 ile ilgili otoimmün ve inflamasyonla giden olaylarda sepsis olgularında en fazla araştırılan gen polimorfizmleri IL-1 alfa geni içinde 889. pozisyonda bulunan tek nükleotid sitozin-timin (C/T) polimorfizmi (IL1 A 889C/T) *IL-1B* geni içinde promotor bölgede -511. pozisyonunda(IL1 B 511 C/T) ve 5. ekson içinde +3953.ve +3954. pozisyonlarda bulunan (IL1B 3953-3954 C/T) pozisyonlarda tek nükleotid sitozin-timin (C/T) polimorfizmleri, ILRa ile ilişkili VNTR gen polimorfizmi söz konusudur. Bu gen polimorfizmleri ile birçok inflamatuvar hastalık arasında bağlantı kurulmuştur (134,135). Hastalıklarla ilişkilendirildiğinde, habituel abortuslar, BH, Alzheimer hastalığı ve psöriazis promotor bölgede -511polimorfizmi ile ilişki gösterir (134, 135).*IL-1B*-511 polimorfizmi dışında, +3953SNP polimorfizminin inflamatuvar barsak hastalıkları, periodontit, diyabet ve şizofrenide etkili olabileceği bildirilmiş, bu bölgenin C/T değişiminin inflamasyon gelişmesi yönünde etkinliğinin olabileceği bildirilmiştir (136).

2.7.TANI

Günümüzde tanısal amaçlı 1990 yılında tanımlanmış olan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri kullanılmaktadır (129).

Tablo 2,1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

Tekrarlayan oral ülserasyon	1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan doktor veya hastanın tanımladığı minör, majör, herpetiform ülserasyon
Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdakilerden ikisi	
Tekrarlayan genital ülserasyon	Doktor veya hastanın tanımladığı ülserasyon ve skatris
Göz lezyonları	Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskop ile vitreusta hücre saptanması
Deri lezyonları	Doktor veya hastanın tanımladığı eritema nodozum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform nodüller
Paterji testi pozitifliği	24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen testin pozitifliği

Oral ülserasyonlara ek olarak diğer klinik bulgulardan en az ikisinin bulunması tanı için yeterlidir. Oral ülser ile birlikte diğer bulgulardan birinin bulunması halinde inkomplet Behçet hastalığı tanısı konur (137).

2.8.AYIRICI TANI

Behçet Hastalığında tanı koydurucu hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu olmadığından ve pek çok klinik bulgunun görüldüğü ve birçok sistemi tutan bir hastalık olması nedeniyle ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülür. Oral ülserler olan bir hastada ayırıcı tanıda rekürren aftöz stomatit, viral ülserler, pemfigus, eritema multiforme ve liken planus düşünülür. Genital ülserler ise özellikle sifiliz, herpes genitalis ve şankroid gibi hastalıklarda oluşan ülserlerin yanı sıra ilaçların neden olduğu ülsere lezyonlardan ayrılmalıdır.

Behçet hastalığının; üveit, oral aft, eritema nodozum gibi ortak klinik bulgulara sahip olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığından ayırımı yapılmalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile Behçet hastalığının gastrointestinal bulguları da büyük oranda benzerlik gösterir (138). Behçet hastalığının nörolojik tutulumunda multipl skleroz ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken en önemli hastalıktır (139). Pulmoner anevrizma ile seyreden Hughes-Stovin sendromu ise oral ve genital ülserlerin olmaması ile Behçet hastalığından ayrılır (120).

2.9.PROGNOZ

Hastalıkta prognozu etkileyen en önemli faktör göz tutulumu, nörolojik tutulum, derin ven trombozu veya anevrizma varlığıdır. BH' nda erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. Kalıcı özürlülük gelişen hastaların %25'inden körlük, %10'undan ise paraliziyi de içeren nörolojik tutulum sorumludur (140). Behçet hastalığında 20 yıllık mortalite oranı %9,8 olarak bildirilmiştir. Santral sinir sistemi tutulumu, pulmoner ve büyük damar tutulumlarına bağlı anevrizmalar ile gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı perforasyon ve hemorajiler en önemli mortalite sebepleridir (141).

Gebeliğin Behçet hastalığı üzerine etkisi kişiler arasında farklılık göstermektedir. Bazı hastalarda alevlenmeler görülürken bazılarında remisyon gözlemlenir (142). Gebelikte en sık alevlenme şekli oral ülser çıkışında artış olmasıdır.

2.10.TEDAVİ

Behçet hastalığının tedavisinde ilerlemeler olmasına rağmen hiçbir ilaç hastalığı, semptom ve bulguları tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Tedavide amaç; semptomların kontrol altına alınması ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve ciddi organ tutulumu olan hastalarda ise geri dönüşümsüz hasarın önlenmesi ve mortalitenin azaltılmasıdır. Behçet hastalığında tedavi topikal tedavi ve sistemik tedavi olarak iki kısımda incelenmektedir.

2.10.1. Topikal Tedavi

Kortikosteroidler: Oral aft ve genital ülserler için özellikle inflamasyonun en fazla olduğu ilk 5 günde kullanıldıklarında etkili olmaktadır. Ağrının şiddetini azaltırlar ve iyileşmeyi hızlandırır. Oral aft açısından triamsinolon asetonid sık tercih edilen bir seçenektir. Ayrıca prednisolonun tabletleri su içerisinde çözülerek gargara şeklinde uygulanabilir. Triamsinolon asetonid özellikle büyük çaplı ve derin OÜ ve GÜ'lerde lezyon içine uygulanabilir (143). Hafif şiddetteki ön üveit ataklarında kortikosteroidli damlalar, midriyatikler veya sikloplejik ajanlarla birlikte sıkça kullanılırlar (143).

Antiseptikler: BH'nın etiolojisinde mikroorganizmalar suçlandığından oral ülserlerin engellenmesinde ağız hijyeninin sağlanması önemlidir. Listerin ve klorheksidinin ağrıda ve iyileşme hızı üzerinde etkili oldukları bildirilmiştir(144-145).

Antibiyotikler: Tetrasiklinin anti bakteriyel, anti viral ve anti inflamatuvar etkileri bulunmaktadır. İlacın 250 mg'lık kapsülü su içerisinde çözülüp ağızda tutulduktan sonra yutulur. Ağrı yakınmasını azaltıp, ülserlerin iyileşmesini hızlandırmaktadır (146).

Sukralfat: Ülsere dokuya bağlanarak bir bariyer oluşturur, OÜ'lerin, iyileşme süresi ve ağrı yakınmalarını belirgin derecede azaltmaktadır (147).

Anti-inflamatuvar preparatlar: Benzidamin ve diklofenak analjezi sağlayarak oral ülserlerdeki ağrı yakınmasını giderirler(143).

Anestezikler: Bu amaçla kullanılan lidokain (%2-5) mepivakain (%1,5), tetrakain (%0,5-1) günde 2-3 kez kullanımı ağrı ve rahatsızlık hissini gidermeye yardımcıdır (143).

Gümüş nitrat: %5'lik solüsyonları, pamuk uçlu çubuklarla uygulanırlar ve genel olarak ağrı yakınmasını giderirler (143).

Pimekrolimus: Yerel bir immünomodulator olan ilaç GÜ'de etkili ve güvenilir bulunmuştur. GÜ'lerin iyileşme süresini hızlandırırken ağrı süresini azaltmaktadır (148).

Koloni uyarıcı faktörler: Topikal olarak uygulandığında OÜ ve GÜ"lerin iyileşmesini hızlandırdığı ve ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (149).

2.10.2. Sistemik Tedavi

Kortikosteroidler: BH"da özellikle cilt ve mukoza tutulumu, göz tutulumu ve nörolojik tutulumda etkili olan steroidler tek başına ya kombine edilerek kullanılabilir. Mukokutanöz tutulumu olan hastalarda 20-60 mg/gün, nörolojik veya büyük damar tutulumu olan hastalarda ise pulse steroid veya 100 mg/gün gibi yüksek dozlarda kullanılmaktadır (150). Fakat önemli yan etkileri nedeniyle uzun süre ve yüksek dozda kullanımı sakıncalıdır.

Kolşisin: Nötrofillerde artmış kemotaktik aktiviteyi baskılayarak etkinlik sağlarlar. Kolşisinin kadın hastalarda GÜ, eritema nodozum ve artrit sıklığını azalttığı, erkek hastalarda ise sadece artrit üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Dozu günde 0,5-2 mg/gündür. Oligo-azospermi, amenore veya dismenore, bitkinlik, saç kaybı, gastrointestinal ve hematolojik şikâyetler başlıca yan etkileridir (151).

Levamisol: Bir antihelmintik olan levamisol immünomodulatör etkisi nedeniyle Behçet hastalığında kullanılmaktadır. Oral, genital, oküler, nörolojik ve GIS tutulumunda yararlı bulunmuştur. İki haftalık döngülerle 3 gün süre ile 3x50 mg ardışık günlerde olmak üzere verilir (152). En önemli yan etkisi agranülositozdur.

Azatiopürin: Anti inflamatuvar etkisini hücrel ve hümoral immüniteyi baskılayarak gösterir. İlacın 2,5 mg/kg/gün dozlarında, üveit ataklarını azalttığı, göz tutulumu gelişimini önlediği ve görme keskinliğini koruduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda tedavi süresince OA, GÜ, artrit ve derin ven trombozunu baskılamaktadır. Etkisi ilaca başladıktan üç ay sonra ortaya çıkar (153). İmmüsupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğer toksisitesi önemli yan etkileridir (150).

Siklosporin A: Spesifik olarak T lenfosit inhibisyonu yapar ve IL-1, IL-2 yapımını inhibe eder. Özellikle retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda 2-5 mg/kg/gün kullanılır (154). Siklosporin toksisitesi için en önemli hedef

organ böbreklerdir. Diğer önemli yan etkileri ise hipertansiyon, hirsutismus, gingival hiperplazi ve nörotoksitedir (150).

Siklofosfamid: Alkilleiyici bir ajan olan siklofosfamid özellikle nörolojik, göz ve büyük damar (pulmoner arter anevrizması) tutulumunda kullanılmaktadır. İlaç 2-3 mg/kg/gün veya pulse olarak 750-1000 mg/m²/ay dozunda kullanılır. Miyelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, bulantı, kusma ve alopesi önemli yan etkileridir (150).

İnterferon: Anti viral ve immunmodülatör etkileri yanında BH'nda IL-8'in vasküler endotel hücrelerince sentezve sekresyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Başlıca mukokutanöz, göz ve eklem tutulumuna etkilidir. Özellikle göz tutulumunda da etkin bir alternatif tedavidir (155). Haftada 3 kez 3-9 µU arasında değişen dozlar önerilmektedir. Başlıca yan etkileri grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, baş ağrısı ve miyalji), bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, kan tablosu değişiklikleri, karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, depresyon ve psikozdur (150).

Tümör nekroze edici faktör (TNF-α) antagonistleri: TNF-α hastalığın patogenezinde suçlanan, monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir sitokindir. TNF'nin patojenik rolü nedeniyle TNF etkisini antagonize eden ilaçlardan infliksimab ve etanersept son yıllarda artan sıklıkla tedavide kullanılmaktadır(156). TNF-α antagonistleri hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı bir şekilde baskılamaktadır. Diğer tedavilere dirençli deri ve mukoza belirtilerinde, göz, gastrointestinal sistem tutulumlarında, artrit ve serebral vaskülitte etkili oldukları gösterilmiştir (150).İnfliksimab tedaviye yanıt vermeyen, oküler tutulumu olan hastalarda nüks sıklığının azalmasında ve görme keskinliğinin korunmasında etkili bulunmuştur (157). Son zamanda yapılan çalışmalarda adalimumabın da etkili bir alternatif olduğu belirtilmiştir.

Talidomid: İmmunmodülatör, anti inflamatuvar ve antianjiogenik bir ilaçtır. Nötrofil fagositozunu, lökosit ve monosit kemotaksisini engeller, monositlerden TNF-α sentezini inhibe eder (158). 100-300 mg/gün dozunda kullanılır. Oral ve genital ülserler hızla iyileşmesine rağmen tedavi kesildikten sonra kısa sürede nüks eder.

Dapson: Kolşisin gibi nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etkinlik gösterir. Dapson' un 100 mg/günlük dozlarının OÜ sayı süre ve sıklığında, GÜ sayısında, EN ve PPL sıklığının azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir (159).

Metotreksat: Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7,5-20 mg dozlarda 4 hafta ve üzeri kullanımda yararlı bulunmuştur. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar gastrointestinal ülserler, önemli yan etkileri arasındadır (150).

Antibiyotikler: Yapılan çalışmalarda 1,2milyon ünite benzatin penisilinin, kolşisin ile kombinasyonunun OÜ, EN sıklık ve süresi, ayrıca GÜ sıklığı üzerine tek başına kolşisin kullanımından daha etkili olduğu bulunmuştur (160).

Cerrahi tedavi: Arteriyel tutulum, ciddi ve tekrarlayıcı hemoptizi, bağırsak perforasyonu, büyük damarlarda tromboz, kardiyak tutulum, göz tutulumuna bağlı glokom gibi ciddi tutulumlarda cerrahi girişime ihtiyaç duyulabilmektedir (161).

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Grubu:

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniğine başvuran Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı konulan 110 Behçet olgusu ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuna ait 120 kişi çalışmaya dahil edildi.

Olgulara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilip onamları alındıktan sonra 2 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alındı. Olgulara ait klinik patolojik bilgiler ve hastaların demografik özellikleri hasta izlem dosyalarından kaydedildi ve kendilerine Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı 'nda anamnez formu dolduruldu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, sigara-alkol kullanımı olup olmadığı, hastalık süresi, aile öyküsü, özgeçmişinde ek hastalık olup olmadığı, komplikasyon varlığı, cerrahi tedavi geçirme öyküsü, oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyon,

papülopüstüler lezyon, vasküler tutulum varlığı ile göz tutulumu, eklem tutulumu, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi tutulumu, paterji testi durumu kaydedildi. Vasküler tutulumu varsa tipi, arteryel- venoz olup olmadığı, yeri belirtildi. Hastaların kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi "nin 2014 TPF034 nolu projesi ile desteklendi.

3.2 Kontrol ve Olgu Gruplarından Genomik DNA İzolasyonu:

Kontrol ve olgu gruplarına ait kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu ticari kit (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche) yardımı ile gerçekleştirildi.

Genomik DNA izolasyonu aşağıdaki protokole göre gerçekleştirildi:

- 1- 1,5 ml'lik mikro santrifüj tüplerine 200 µL kan örneği alındı.
- 2- Kan örneği üzerine kitle birlikte sağlanan 200 µL Binding Buffer ve 40 µL Proteinaz K eklendi. Bu karışım vorteks edilerek homojenize edildi.
- 3- 72°C'de 10 dk. inkübasyona bırakıldı.
- 4- İnkübasyondan sonra her tüpe 100 µL izopropanol eklendi ve mikro pipet yardımı ile homojenize edildi. Bu sayede DNA'ların çökmesi sağlandı.
- 5- Kitle birlikte sağlanan toplama tüplerine yine kitle birlikte sağlanan filtreli tüpler yerleştirildi.
- 6- Mikro santrifüj tüplerindeki karışım filtreli tüplere aktarıldı.
- 7- 8000xg'de 1 dk. santrifüj edildi.
- 8- Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
- 9- Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL inhibitör removal buffer eklendi.
- 10- 8000xg'de 1dk. santrifüj edildi.
- 11- Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.

- 12- Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL wash buffer eklendi.
- 13- 8000xg'de 1dk santrifüj edildi.
- 14- Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
- 15- Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL wash buffer eklendi.
- 16- 8000xg'de 1dk santrifüj edildi.
- 17- Toplama tüplerindeki artık sıvı döküldü. 13000xg'de 10 sn santrifüj edildi.
- 18- Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5 ml'lik mikro santrifüj tüplerine yerleştirildi.
- 19- Filtreli tüp içerisine kitle birlikte sağlanan ve 72°C'de bekletilmiş 200 µL elution buffer eklendi.
- 20- 8000 x g'de 1 dk. santrifüj edildi.
- 21- Santrifüj sonrasında filtreli tüpler atıldı ve DNA'lar mikro santrifüj tüplerinde elde edilmiş oldu.
(Elution Buffer; filtredeki özel camsı yüzeye bağlanmış olan DNA'yı filtreden ayırır ve mikro santrifüj tüpte toplamamızı sağlar)
- 22- Gerçek-zamanlı PCR aşamasına kadar DNA örnekleri -20°C'de saklandı.

3.3 Genomik DNA Örneklerinin Konsantrasyonlarının ve Safılık Derecelerinin belirlenmesi:

Olgu ve kontrol grubuna ait izole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları ve safılık dereceleri 260 ve 280 nm dalga boylarındaki absorbans değerlerinin ölçülmesiyle spektrofotometrik olarak belirlendi. Elde edilen DNA örneklerinden 2 µL alınarak NanoDrop cihazında ölçüm yapıldı. İzole edilen DNA'ların saflığı 260 nm ve 280 nm'deki absorbanlarının oranı ile kontrol edildi (İdeal saflıktaki kaliteli DNA'nın A260/A280 absorbans oranınının 1,8-2,0 olması beklenir). Gerçek-zamanlı PCR analizi için reaksiyon başına 5-100 ng DNA olacak şekilde analiz gerçekleştirildi.

3.4 İzole Edilen Genomik DNA Örneklerinden IL-1 Genine Ait Polimorfizmlerinin Gerçek-Zamanlı PCR Yöntemi ile Belirlenmesi

Bu çalışmada, IL-1 genine ait, rs16944, rs2234650, rs1800587, rs1143634 ve rs315952 nolu 5 polimorfik bölge LightCycler® 480 gerçek-zamanlı PCR sistemi (Roche, Germany) kullanılarak analiz edildi.

İlk olarak her polimorfik bölge için primer ve prob seti ticari olarak sentezletildi. Ticari olarak elde edilen primerler üretici firmanın önerdiği gerekli su miktarları eklenerek 100 µM (100 pmol/µl) ana stok elde edildi. Ana stoktan dilüsyon yapılarak her bir primer için çalışma stoğu elde edildi. Problar için yine üretici firmanın önerdiği gerekli su miktarı eklenerek 20 µM (20 pmol/µl) ana stok hazırlandı.

Her bir polimorfik bölgeye ait primer ve prob setlerinin dizileri ve Tm dereceleri aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (Tablo 3,1, Tablo 3,2, Tablo 3,3, Tablo 3,4)

Tablo 3,1 IL-1, rs16944 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

	Primer Dizi (5' → 3')	Tm
F;	ATGTGGGACAAAGTGGAAGACA	60
S;	GAATCTTCCCACTTACAGATGGATA	58
R;	CTGCATACCGTATGTTCTCTGC	60
AS;	GTAACAGCACCTGGTCTTGCAG	59
Anchor;	LC640-AACAGCACCCAAGGTAGAGACCCACACC-Ph	
Sensor;	ACAGAGAGCTCCCGAGGCAGA-FL	

Tablo 3,2 IL-1, rs2234650 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

	Primer Dizi (5' → 3')	Tm
F;	ACTCTTCTTGGAGGATGGCC	59
S;	GCCAGTCACTTGCTGAAGAC	57
R;	CAATGAGAATTCACACCCAGG	58
AS;	ATGCCACCAGCTCACTTT	59
Anchor;	LC640-CCCTCCCCTCCTCTCCCTGCAAG-Ph	
Sensor;	GAGCTGCAGACTCGACCACTG-FL	

Tablo 3,3 IL-1, rs1800587 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

	Primer Dizi (5' → 3')	Tm
F;	CATGCCATCACACCTAGTTCATT	56
S;	TGTTCTACCACCTGAACTAGGC	59
R;	TGGCTAAGTTTGGGAATGGAGAT	60
AS;	TTCTGTAGAAGAAGGTGTGTGCAA	59
Anchor;	LC640-TCAATGGTGTTCCTGGTTACTA-Ph	
Sensor;	GGAAGGCATGGATTTTTACATATGAGCC-FL	

Tablo 3,4 IL-1, rs1143634 polimorfizme ait primer ve prob seti dizileri

	Primer Dizi (5' → 3')	Tm
F;	TCCTCCAAGAAATCAAATTTTG	56
S;	AAACAACATGTGCTCCACATT	56
R;	GTCCCTGGAGGTGGAGAG	56
AS;	TTACCTTGTTGATCCATATCCTGT	59
Anchor;	LC640-TCCCATGTGTCGAAGAAGATAGGT-Ph	
Sensor;	GGTGCATCGTGCACATAAGCCTCGTT-FL	

IL-1 genine ait bu polimorfizmleri analiz etmek için her bir polimorfizm için optimize edilen gerçek-zamanlı PCR karışımı ve yöntemi uygulandı (Tablo 3.6, Tablo 3.7, Tablo 3.8, Tablo 3.9, Tablo 3.10).

Tablo 3,5 IL-1, rs16944 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Bileşenler	Miktar (µl)	Konsantrasyon (Tek Reaksiyon)
Su (PCR-Grade)	5,49	-
Mg ²⁺ (25mM)	0,8	3 mM
F Primer (100 µM)	0,05	0,5 µM
R Primer (100 µM)	0,01	0,1 µM
FL prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
LC prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
Enzim Karışımı	1	X

Tablo 3.6 IL-1, rs2234650 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Bileşenler	Miktar (µl)	Konsantrasyon (Tek Reaksiyon)
Su (PCR-Grade)	5,49	-
Mg ²⁺ (25mM)	0,8	3 mM
F Primer (100 µM)	0,01	0,1 µM
R Primer (100 µM)	0,05	0,5 µM
FL prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
LC prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
Enzim Karışımı	1	x

Tablo 3,7 IL-1, rs1800587 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Bileşenler	Miktar (µl)	Konsantrasyon (Tek Reaksiyon)
Su (PCR-Grade)	5,49	-
Mg ²⁺ (25mM)	0,8	3 mM
F Primer (100 µM)	0,05	0,5 µM
R Primer (100 µM)	0,01	0,1 µM
FL prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
LC prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
Enzim Karışımı	1	x

Tablo 3,8 IL-1, rs1143634 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Bileşenler	Miktar (µl)	Konsantrasyon (Tek Reaksiyon)
Su (PCR-Grade)	5,49	-
Mg ²⁺ (25mM)	0,8	3 mM
F Primer (100 µM)	0,05	0,5 µM
R Primer (100 µM)	0,01	0,1 µM
FL prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
LC prob (20 µM)	0,075	0,15 µM
Enzim Karışımı	1	x

Tablo 3.9 IL-1, rs315952 polimorfizme ait reaksiyon karışımı

Bileşenler	Miktar (µl)	Konsantrasyon (Tek Reaksiyon)
Su (PCR-Grade)	10,4	-
Mg ²⁺ (25mM)	1,6	3 mM
Simple Prob Mix (primer-prob mix)	1	
Enzim Karışımı	2	x

Her bir polimorfik bölgenin reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra karışım 96-kuyulu plate içerisine her bir kuyucuk için 7,5 µl reaksiyon karışımı ve 2,5 µl genomik DNA olmak üzere toplam 10 µl aktarıldı. 96-kuyulu plate hazırlığı bittikten sonra plate gerçek-zamanlı PCR cihazına yüklendi ve aşağıdaki tabloda özetlenmiş olan gerçek-zamanlı PCR protokolü tüm polimorfik bölgeler için uygulandı.

Tablo 3.10 Gerçek-zamanlı PCR protokolü

Analiz Modu	Döngü	Segment	Hedef Isı	Süre	Kazanım Modu
Pre-inkübasyon					
	1		95 °C	10 dk.	-
Amplifikasyon					
		Denatürasyon	95 °C	5 sn	-
	45	Annealing	55 °C	10 sn	Tek
		Ekstensiyon	72 °C	10 sn	-
Erime eğrisi					
		Denatürasyon	95 °C	20 sn	-
	1	Annealing	40 °C	20 sn	-
			40 °C	20 sn	-
		Melting	80 °C	0 sn	Sürekli
		slope=0.2°C/sn			
Soğutma					
	1		40 °C	30 sn	-

*: Gerçek-zamanlı PCR Protokolü; **Pre-inkübasyon:** Enzim aktivasyonu ve örnek DNA'nın denatürasyonu, **Amplifikasyon:** IL-1 geni rs16944, rs2234650, rs1800587, rs1143634 ve rs315952 polimorfizmlerine ait özgün hedef bölgelerin çoğaltılması, **Erime eğrisi:** Amplikona ait genotipin belirlenmesi, **Soğutma:** Sistemde yer alan rotorun ve termal haznenin soğutulması basamaklarını içermektedir.

Gerçek-zamanlı PCR protokolü tamamlandığında her bir olgu ve kontrol grubu için genotipleme LightCycler 480 yazılımı kullanılarak "Melting Curve Genotyping" analizi ile gerçekleştirildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında allel sıklıkları ve saptanan genotipler karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna X2 uygunluk testi uygulandı. (SPSS programı sürüm11,0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Elde edilen sonuçlar için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4-BULGULAR:

Çalışmaya Uluslararası Behçet Sınıflama kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulmuş 110 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 120 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 230 kişi alındı. Behçet grubunda 56 erkek (%50,9) 54 kadın (%49,1) vardı. Yaş ortalaması $41,0 \pm 12,4$ saptandı. Hastaların tanı süresi ortalaması $84 \text{ ay} \pm 67,8 \text{ ay}$ olarak bulundu. (Tanı süresi en az 6 ay olan hasta olmakla birlikte en fazla 360 ay olan hasta mevcuttu). 77 hasta (%70) 7 yıl ve altı tanı süresine sahipti, 33 hasta (%30) 7 yıl ve üzeri tanı süresine sahipti.

Sağlıklı kontrol grubunda ise 60 kadın (%50), 60 erkek (%50) vardı ve yaş ortalaması $40,7 \pm 10,5$ saptandı.

Tablo 4-1- Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş-cinsiyet dağılımı

	Behçet hastaları		Sağlıklı kontrol grubu	
	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Kadın n (%)
Cinsiyet	56 (50,9)	54 (49,1)	60 (50)	60 (50)
	110 (100)		120 (100)	
Yaş ortalaması	$39,78 \pm 11,18$	$42,27 \pm 13,65$	$41,81 \pm 11,37$	$39,60 \pm 9,56$
	$41,0 \pm 12,4$		$40,7 \pm 10,5$	
Tanı süresi, ay	$85,58 \pm 71,23$	$81,77 \pm 64,82$		
	$83,7 \pm 67,8$			

Behçet hastalarının 73' ü (%66,4) Denizli doğumlu 37 'si ise (%33,6) Denizli dışı doğumluydu. Eğitim düzeyi olarak bakıldığında hasta grubunun 27' si (%24,5) ilkokul 17' si (%15,5) ortaokul 57' si (%51,8) lise 9 'u(%8,2) üniversite mezunuydu.

Behçet grubunda 30 hastanın (%27,3) romatizmal hastalık dışı ek hastalığı mevcuttu. 80 hastanın ise (%72,7) ek hastalığı yoktu. En sık saptanan ek hastalıklar hipertansiyon, diyabet mellitus ve astım gibi toplumda sıklıkla görülen hastalıklardı.

Behçet hastalarından 37 kişi (%33,6) sigara içmekteydi, 73 kişi ise (%66,4) sigara kullanmıyordu. Yine hasta grubunda 5 kişi (%4,5) alkol kullanmaktaydı, 105 kişi ise (%95,5) alkol kullanmıyordu.Behçet hastalığı grubunda 12 kişide (%10,9) ailede Behçet hastalığı öyküsü mevcuttu, 98 kişide ise (%89,1) ailede Behçet hastalığı yoktu.

Tablo 4-2- Behçet hastalarında demografik özellikler ve alışkanlıkları

	Var n (%)	Yok n (%)
Aile öyküsü	12 (10,9)	98 (89,1)
Sigara öyküsü	37(33,6)	73(66,4)
Alkol kullanımı	5(4,5)	105(95,5)

Behçet hastalarının tümünde (%100) oral ülser, 84 'ünde (%76,4) genital ülser mevcuttu, 26 hastada (%23,6) genital ülser yoktu. 100 hastada (%90,9) folikülit-eritema nodozum bulguları mevcutken, 10 hastada (%9,1) yoktu. 67 hastada(%60,9) göz tutulumu varken, 43 hastada (%39,1) göz tutulumu bulunmuyordu. 22 hastada(%20) artrit- artralji bulgusu varken, 88 hastada(%80) artrit - artralji bulgusu yoktu. Hastaların 17' sinde (%15,5) damar tutulumu varken93 tanesinde (%84,5) damar tutulumu yoktu. Hastaların 6 tanesinde (%5,5) nörolojik tutulum varken104 tanesinde (%94,5) nörolojik tutulum bulunmuyordu. Sadece 1 hastada (%0,9) GIS tutulumu mevcutken, 109 hastada

(%99,1) GIS tutulumu saptanmadı. Behçet hastalarının 44 ünde (%40) paterji testi negatif saptanırken, 66 sında (%60) paterji testipozitif saptandı.

Behçet hastalarının 34' ünde (%30,9) morbiditeyi belirleyengöz tutulumuve damarsal tutulumu bağıli komplikasyon mevcuttu. 76 kişide ise (%69,1) komplikasyon yoktu. Behçet hastalığı ve sağlıklı kontrol grubunda mortalitesi olan hasta yoktu.

Tablo 4-3- Behçet Hastalarında klinik özellikler

	Var n (%)	Yok n (%)
Oral aft	110(100)	0(0)
Genital ülser	84(76,4)	26(23,6)
Folikulit- ENBL	100(90,9)	10(9,1)
Göz tutulumu	67(60,9)	43(39,1)
Artrit-artralji	22(20)	88(80)
Vasküler tutulum	17(15,5)	93(84,5)
Nörolojik tutulum	6(5,5)	104(94,5)
GIS tutulumu	1(0,9)	109(99,1)
Paterji pozitifliği	66(60)	44(40)

Hastaların 93' ünde (%84,5) damar tutulumu yoktu, 11 hastada (%10) venöz tutulum saptanırken, 6 hastada (%5,5) arterial ve venoz tutulum birlikte saptandı. Venoz tutulumuolan toplam 17 hastanın tamamı (%15,5) derin ven tutulumu şeklindeydi, 10 hastada alt ekstremitte tutulumu (%9,1) 1 hastada serebral ven tutulumu (%0,9) 3 hastada (%2,7) vena cava inferior tutulumu, 1 hastada (%0,9) vena cava superior tutulumu, 2 hastada (%2,7) üst ekstremitte venoz tutulumu mevcuttu. Arterial tutulumu olan 6 hastanın (%5,5) 3 ünde (%2,7) tromboemboli, 1 hastada (%0,9) anevrizma mevcuttu. 2 hastada (%1,8) tromboemboli ve anevrizma birlikteliği mevcuttu. Hastaların 6 'sında (%5,5) damarsal tutulum nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmıştı.

Behçet hastalarının aldığı tedavilere baktığımızda, hastaların 83'ü (%75,5) NSAİ, 45'i (%40,9) kortikosteroid, 25 'i (%22,7) siklofosfomid, 108 'i (%98,2) kolşisin, 12 'si (%10,9) anti -TNF, 70 hasta (%63,6) azathiopurin, 12 hasta (%10,9) myfortic, 24 hasta (%21,8) sandimum,16 hasta (%14,5) antikoagulan tedavi almaktaydı.

Hasta grubunda mutasyonlara bakıldığında rs 1800587(IL-1 A 889 C/T) mutasyonunda wild 55, heterozigot 44, mutant ise 11 kişide mevcuttu. rs 2234650 (ILR1) mutasyonu wild 47 kişide mevcuttu, heterozigot 49 kişide vardı, mutant 14 kişide vardı. rs 16944 (IL1B 511 C/T) mutasyonu wild 26 kişide vardı, heterozigot 57 kişide mevcuttu, mutant 27 kişide mevcuttu. rs 315952 (IL1RN-VNTR) mutasyonu wild 58 kişide pozitif, heterozigot 41 kişide vardı, mutant 11 kişide mevcuttu. rs1143634(IL1B-3954) mutasyonu wild 58 kişide mevcuttu, heterozigot 43 kişide vardı, mutant 9 kişide mevcuttu.

Sağlıklı kontrol grubunda rs 1800587 (IL1 889 C/T) mutasyonuna bakıldığında wild 66 kişide mevcuttu, heterozigot 49 kişide mevcuttu, mutant 5 kişide mevcuttu. rs 2234650 (ILR1) mutasyonu wild 47 kişide vardı, heterozigot 43 kişide vardı, mutant 30 kişide mevcuttu, rs 16944(IL1B 511 C/T) mutasyonuna bakıldığında wild 27 kişide mevcuttu, heterozigot 52 kişide mevcuttu, mutant 41 kişide mevcuttu. rs 315952(IL1 RN -VNTR) mutasyonu wild 78 kişide mevcutken, heterozigot 36 kişide mevcuttu, mutant 6 kişide mevcuttu. rs 1143634(IL1B 3954) mutasyonu wild 78 kişide vardı, heterozigot 35 kişide vardı, mutant 7 kişide mevcuttu.

Behçet hastaları ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu sağlıklı grup karşılaştırıldığında iki grup arasında gen polimorfizmlerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Tablo 4-4 Behçet Hastaları vesağlıklı kontrol grubunda gen polimorfizmi karşılaştırılması

		Wild n (%)	Heterozigot n (%)	Mutant n (%)	P değeri
rs 1800587 (IL1A889C/T)	Behçet	55(50)	44(40)	11(10)	0,213
	Sağlıklı	66(55)	49(40,8)	5(4,2)	
rs 2234650 (ILR1)	Behçet	47(42,7)	49(44,5)	14(12,7)	0,055
	Sağlıklı	47(39,2)	43(35,8)	30(25)	
rs 16944 (IL1B511C/T)	Behçet	26(23,6)	57(51,8)	27(24,5)	0,259
	Sağlıklı	27(22,5)	52(43,3)	41(34,2)	
rs315952 (IL1RN- VNTR)	Behçet	58(52,7)	41(37,3)	11(10)	0,116
	Sağlıklı	78(65)	36(30)	6(5)	
Rs 1143634 (IL1B-3954)	Behçet	58(52,7)	43(39,1)	9(8,2)	0,167
	Sağlıklı	78(65)	35(29,2)	7(5,8)	

Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında genetik polimorfizm açısından fark olmadığı görüldükten sonra Behçet Hastalığının klinik bulguları ile genetik polimorfizm ilişkisine bakıldı.

Hastalığın tanı süresi ortalama 7 yıl altı olanlarla 7 yıl üzeri olanlar genetik analiz açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Hastalık süresinin fazla olmasının anlamlı bir farklılık yaratmadığı saptandı.

Behçet hastalarında sigara kullanımı açısından gruplar karşılaştırıldığında sigara içenlerle içmeyenler arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Behçet hastalarında alkol kullanımı karşılaştırıldığında, rs1143634 geni(IL1B-3954) alkol alanlarda almayanlara göre mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı (p=0,014) .

Behçet hastalarında aile öyküsü ile genetik gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında aile öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Behçet hastalarında paterji testi ile genetik gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında paterji testi negatif olanlar ile pozitif olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Behçet hastalarında komplikasyonu olanlar (komplikasyonu olan hastalar göz tutulumuna bağlı körlük gelişen ve damarsal tutulumuna bağlı sakatlık gelişen hastalardı) ile olmayanlar karşılaştırıldığında, genetik açıdan aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların tamamında oral aftvardı, bu nedenle istatistiksel test yapılamadı.

Genital ülseri olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında genetik gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Behçet hastalarında eritema nodozum benzeri lezyon ve folikülit bulguları olan hastalar olmayanlara göre karşılaştırıldığında genetik açıdan aralarında anlamlı fark bulunmadı.

Behçet hastalarında göz tutulumu olanlarla olmayanlar karşılaştırıldıklarında genetik açıdan aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Behçet hastalarında artrit olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında genetik açıdan aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Behçet hastalarında damar tutulumu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldıklarında genetik açıdan anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

Behçet hastalarında nörolojik tutulum karşılaştırıldığında, rs315952 geni ((IL1RN-VNTR) nörolojik tutulumu olanlarda olmayanlara göre mutant grubunda daha anlamlı bulundu ($p=0,003$). Nörolojik tutulumu olanlarda rs 315952 geninde mutasyon vardı.

Behçet hastalarında GIS tutulumu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, GIS tutulumu olanlarda rs 1800587 geninde(IL1A889C/T) mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$). Yine istatistiksel açıdan bakıldığında rs1143634 geninde (IL1B-3954) GIS tutulumu olanlarda mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$).

Behçet hastalarında cerrahitedavi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4-5- Behçet hastalarında rs 1800587 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

	rs 1800587 (IL1A889C/T)				P değeri
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	
Tanı süresi	7 yıl altı	36(46,8)	35(45,5)	6(7,8)	0,157
	7 yıl üzeri	19(57,6)	9(27,3)	5(15,2)	
Sigara kullanımı	Evet	18(48,6)	14(37,8)	5(13,5)	0,679
	Hayır	37(50,7)	30(41,1)	6(8,2)	
Alkol kullanımı	Evet	5(8,0)	0(0)	1(2,0)	0,168
	Hayır	51(48,6)	44(41,9)	10(9,5)	
Aile öyküsü	Var	5(41,7)	5(41,7)	2(16,7)	0,672
	Yok	50(51)	39(39,8)	9(9,2)	

	rs 1800587 (IL1A889C/T)				P değeri
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	
Paterji testi varlığı	Negatif	23(52,3)	15(34,1)	6(13,6)	0,431
	Pozitif	32(48,5)	29(43,9)	5(7,6)	

Komplikasyon varlığı	Evet	16(47,1)	15(44,1)	3(8,8)	0,835
	Hayır	39(51,3)	29(38,2)	8(10,5)	
Genital ülser	Evet	39(46,4)	36(42,9)	9(10,7)	0,404
	Hayır	16(61,5)	8(30,8)	2(7,7)	
Folikülit-ENBL	Var	48(48)	42(42)	10(10)	0,372
	Yok	7(70)	2(20)	1(10)	
	rs 1800587 (IL1A889C/T)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Göz tutulumu	Var	33(49,3)	26(38,8)	8(11,9)	0,696
	Yok	22(51,2)	18(41,9)	3(7)	
Artrit artraljı	Evet	11(50)	9(40,9)	2(9,1)	0,986
	Hayır	44(50,)	35(39,8)	9(10,2)	
Vasküler tutulum	Evet	13(76,5)	3(17,6)	1(5,9)	0,059
	Hayır	42(45,2)	41(44,1)	10(10,8)	
Norolojik tutulum	Var	4(66,7)	2(33,3)	0(0)	0,589
	Yok	52(49,0)	41(40,4)	11(10,6)	
GIS tutulumu	Var	0(0)	0(0)	1(100)	0,011
	Yok	55(50,5)	44(40,4)	10(9,2)	

Tablo 4-6- Behçet hastalarında rs 2234650 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

	rs 2234650 (ILR1)				P değeri
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	
Tanı süresi	7 yıl altı	36(46,8)	30(39)	11(14,3)	0,196
	7 yıl üzeri	11(33,3)	19(57,6)	3(9,1)	
Sigara kullanımı	Evet	18(48,6)	15(40,5)	4(10,8)	0,664
	Hayır	29(39,7)	34(46,6)	10(13,7)	
Alkol kullanımı	Evet	4(80)	1(20)	0(0)	0,215
	Hayır	43(41)	48(45,7)	14(13,3)	
Aile öyküsü	Var	5(41,7)	7(58,3)	0(0)	0,318
	Yok	42(42,9)	42(42,9)	14(14,3)	

	rs 2234650 (ILR1)				P değeri
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	
Paterji testi varlığı	Negatif	18(40,9)	21(47,7)	5(11,4)	0,848
	Pozitif	29(43,9)	28(42,4)	9(13,6)	
Komplikasyon varlığı	Evet	14(41,2)	16(47,1)	4(11,8)	0,936
	Hayır	33(43,4)	33(43,4)	10(13,2)	

Genital ülser	Evet	34(40,5)	40(47,6)	10(11,9)	0,506
	Hayır	13(50)	9(34,6)	4(15,4)	
Folikülit-ENBL	Var	40(40)	46(46)	14(14)	0,147
	Yok	7(70)	3(30)	0(0)	
	rs 2234650 (ILR1)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Göz tutulumu	Var	26(38,8)	33(49,3)	8(11,9)	0,460
	Yok	21(48,8)	16(37,2)	6(14)	
Artrit artralji	Evet	10(45,5)	11(50)	1(4,5)	0,432
	Hayır	37(42)	38(43,2)	13(14,8)	
Vasküler tutulum	Evet	5(29,4)	11(64,7)	1(5,9)	0,182
	Hayır	42(45,2)	38(40,9)	13(14)	
Norolojik tutulum	Var	3(50)	2(33,3)	1(16,7)	0,846
	Yok	44(42,3)	47(45,2)	13(12,5)	
GIS tutulumu	Var	1(100)	0(0)	0(0)	0,508
	Yok	46(42,2)	49(45)	14(12,8)	

Tablo 4-7 Behçet hastalarında rs 16944 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

	rs 16944 (IL1B511C/T)				P değeri
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	
Tanı süresi	7 yıl altı	17(22,1)	38(49,4)	22(28,6)	0,323
	7 yıl üzeri	9(27,3)	19(57,6)	5(15,2)	
Sigara kullanımı	Evet	9(24,3)	18(48,6)	10(27)	0,878
	Hayır	17(23,3)	39(53,4)	17(23,3)	
Alkol kullanımı	Evet	1(20)	3(60)	1(20)	0,932
	Hayır	25(23,8)	54(51,4)	26(24,8)	
Aile öyküsü	Var	3(25)	3(25)	6(50)	0,066
	Yok	23(23,5)	54(55,1)	21(21,4)	

	rs 16944 (IL1B511C/T)				P değeri
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	
Paterji testi varlığı	Negatif	9(20,5)	24(54,5)	11(25)	0,808
	Pozitif	17(25,8)	33(50)	16(24,2)	
Komplikasyon varlığı	Evet	9(26,5)	15(44,1)	10(29,4)	0,547
	Hayır	17(22,4)	42(55,3)	17(22,4)	
Genital ülser	Evet	23(27,4)	42(50)	19(22,6)	0,238
	Hayır	3(11,5)	15(57,7)	8(30,8)	

Folikülit- ENBL	Var	24(24)	52(52)	24(24)	0,904
	Yok	2(20)	5(50)	3(30)	

	rs 16944 (IL1B511C/T)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Göz tutulumu	Var	14(20,9)	38(56,7)	15(22,4)	0,435
	Yok	12(27,9)	19(44,2)	12(27,9)	
Artrit artralji	Evet	4(18,2)	10(44,5)	8(36,4)	0,345
	Hayır	22(25)	47(53,4)	19(21,6)	
Vasküler tutulum	Evet	3(17,6)	13(76,5)	1(5,9)	0,063
	Hayır	23(24,7)	44(47,3)	26(28)	
Norolojik tutulum	Var	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	0,647
	Yok	24(23,1)	55(52,9)	25(24)	
GIS tutulumu	Var	0(0)	0(0)	1(100)	0,212
	Yok	26(23,6)	57(51,8)	27(24,5)	

Tablo 4-8 Behçet hastalarında rs 315952 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

	rs 315952 (IL1RN-VNTR)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Tanı süresi	7 yıl altı	42(54,5)	30(39)	5(6,5)	0,173
	7 yıl üzeri	16(48,5)	11(33,3)	6(18,2)	
Sigara kullanımı	Evet	18(48,6)	14(37,8)	5(13,5)	0,648
	Hayır	40(54,8)	27(37)	6(8,2)	
Alkol kullanımı	Evet	4(80)	1(20)	0(0)	0,431
	Hayır	54(51,4)	40(38,1)	11(10,5)	
Aile öyküsü	Var	6(50)	6(50)	0(0)	0,377
	Yok	52(53,1)	35(35,7)	11(11,2)	

	rs 315952 (IL1RN-VNTR)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Paterji testi varlığı	Negatif	9(20,5)	24(54,5)	11(25)	0,809
	Pozitif	17(25,8)	33(50)	16(24,2)	
Komplikasyon varlığı	Evet	15(44,1)	13(38,2)	6(17,6)	0,167
	Hayır	43(56,6)	28(36,8)	5(6,6)	
Genital ülser	Evet	47(56)	30(35,7)	7(8,3)	0,383
	Hayır	11(42,3)	11(42,3)	4(15),	

Folikülit- ENBL	Var	52(52)	38(38)	10(10)	0,875
	Yok	6(60)	3(30)	1(10)	

	rs 315952 (IL1RN-VNTR)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Göz tutulumu	Var	35(52,2)	24(35,8)	8(11,9)	0,687
	Yok	23(53,5)	17(39,5)	3(7)	
Artrit artralji	Evet	9(40,9)	10(45,5)	3(13,6)	0,452
	Hayır	49(55,7)	31(35,2)	8(9,1)	
Vasküler tutulum	Evet	11(64,7)	6(35,3)	0(0)	0,275
	Hayır	47(50,5)	35(37,6)	11(11,8)	
Norolojik tutulum	Var	2(33,3)	1(16,7)	3(50)	0,003
	Yok	56(53,8)	40(38,5)	8(7,7)	
GIS tutulumu	Var	1(100)	0(0)	0(0)	0,636
	Yok	57(52,3)	41(37,6)	11(10,1)	

Tablo 4-9 Behçet hastalarında RS1143634 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi

	rs 1143634 (IL1 B -3954)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Tanı süresi	7 yıl altı	35(45,5)	34(44,2)	8(10,4)	0,055
	7 yıl üzeri	23(69,7)	9(27,3)	1(3)	
Sigara kullanımı	Evet	15(40,5)	18(48,6)	4(10,8)	0,188
	Hayır	43(58,9)	25(34,2)	5(6,8)	
Alkol kullanımı	Evet	3(60)	0(0)	2(40)	0,014
	Hayır	55(52,4)	43(41)	7(6,7)	
Aile öyküsü	Var	7(58,3)	4(33,3)	1(8,3)	0,907
	Yok	51(52)	39(39,8)	8(8,2)	

	rs 1143634 (IL1 B -3954)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Paterji testi varlığı	Negatif	25(56,8)	14(31,8)	5(11,4)	0,344
	Pozitif	33(50)	29(43,9)	4(6,1)	
Komplikasyon varlığı	Evet	17(50)	14(41,2)	3(8,8)	0,928
	Hayır	41(53,9)	29(38,2)	6(7,9)	

Genital ülser	Evet	45(53,6)	33(39,3)	6(7,1)	0,771
	Hayır	13(50)	10(38,5)	3(11,5)	
Folikülit-ENBL	Var	52(52)	40(40)	8(8)	0,824
	Yok	6(60)	3(30)	1(10)	
	rs 1143634 (IL1 B -3954)				
		wild n (%)	heterozigot n (%)	mutant n (%)	P değeri
Göz tutulumu	Var	34(50,7)	27(40,3)	6(9)	0,854
	Yok	24(55,8)	16(37,2)	3(7)	
Artrit artralji	Evet	14(63,6)	7(31,8)	1(4,5)	0,487
	Hayır	44(50)	36(40,9)	8(9,1)	
Vasküler tutulum	Evet	11(64,7)	3(17,6)	3(17,6)	0,078
	Hayır	47(50,5)	40(43)	6(6,5)	
Norolojik tutulum	Var	3(50)	3(50)	0(0)	0,697
	Yok	55(52,9)	40(38,5)	9(8,7)	
GIS tutulumu	Var	0(0)	0(0)	1(100)	0,003
	Yok	58(53,2)	43(39,4)	8(7,3)	

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı görülme sıklığı, coğrafi dağılım özellikleri, morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle birçok çalışmanın hedefi olmuştur. İlk tanımlandığında oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu üveitten oluşan 3 semptomlu kompleksi içerirken yıllar içinde yapılan çalışmaların artması, hasta takiplerinin ve sonuçlarının analizleri ile BH'nın kas ve iskelet sistemi, deri, gastrointestinal sistem, pulmoner, kardiyak, nörolojik, renal, vasküler tutulumun görülebildiği kronik bir multisistem hastalığı olduğu ortaya konmuştur. Her çaptan arter ve veni tutabilen, ataklarla ve remisyonlarla seyreden, her hasta için farklı klinik prezantasyonu olan sistemik bir vaskülit olduğunu içeren tanımlar BH için en uygun tanımlardır (2). Vasküler sistem tutulumu ve endotelden sentezlenen NO düzeylerinde artışın etyopatogeneze yeri olduğu 2002 yılında Evreklioğlu C. ve arkadaşları tarafından Türk BH'nda yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmaya alınan 52 BH'nın NO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, NO düzeylerinin belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (162). BH genetik yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkar (14,15). Birçok sistemi etkileyen bir hastalık olmasına rağmen halen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Ülkemiz için BH hem ilk kez Türk doktor Hulusi Behçet tarafından tanımlanması hem de coğrafi dağılım özelliklerine göre en sık görüldüğü ülkenin Türkiye olması sebebiyle oldukça önemli bir hastalıktır (4). Literatür verileri incelendiğinde BH ülkemizde yüz binde 80 ile 420 arasındaki oranlarda görülmektedir (5).

Literatür verilerine göre BH'nın ortalama başlama yaşı ülkemizde 23,3 iken genel olarak 20-40 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (6). Bizim çalışmamıza dahil edilen 110 Behçet hastasının ortalama yaşı 41 olarak tespit edildi. Ortalama hastalık süresinin de 84 ay olduğu ile değerlendirilirse ortalama başlangıç yaşının literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 110 hastada 56 (%50,9) erkek iken 54 (%49,1) hasta kadındı. Benzer çalışmalar incelendiğinde Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde BH'nın erkeklerde sık, Japonya ve Uzak doğu ülkelerinde ise kadınlarda sık olduğu belirtilmiştir (11). Çalışmamızda da erkek hasta oranının yüksek olması literatür verileri uyumlu olarak değerlendirildi.

BH'nın en önemli tanı kriteri olan oral ülser hastaların %100'ünde mevcut iken genital ülser 84 (%76,4) hastada saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda da genital ülselerin %60-90 oranlarında en sık görülen ikinci bulgu olduğu belirtilmiştir (63.69.70). Folikülit ve eritema nodozum benzeri lezyonlar önceki çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında izlenirken bizim çalışmamızda 100 (%90,9) hastada gözlenmiştir (70). Göz tutulumu ise 67 (%60,9) hastada tespit edilmiştir. BH'nın en önemli tutulumlarından biri olan göz tutulumu daha önceki çalışmalarda da benzer şekilde tanıli hastaların yaklaşık yarısında gözlenmiştir (83).

Hastaların daha önce aldığı tedaviler incelendiğinde NSAİ ilaç kullanan hasta sayısı 83 (%75,5), steroid kullanan hasta sayısı 45 (%40,9), siklofosamid kullanan 25 (22,7), anti TNF tedavi alan hasta sayısı 12 (%10,9), mikofenalat sodyum kullanan hasta sayısı 12 (%10,9) olarak tespit edildi.

Hem sık görülmesi hem de morbiditesinin ve mortalitesinin yüksek olması sebebiyle BH ülkemizde önemli bir sağlık problemidir. Tanı konulması ve komplikasyonları gelişmeden uygun tedavi edilmesi gerekliliğinden konu ile ilgili çalışmalar önem kazanmaktadır. Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi BH'nda da son dönemde hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkmıştır. Romatoid Artrit hastalarında kullanıma giren anti TNF ajanların tedavi sonuçlarının yüz güldürücü olması BH gibi diğer otoimmün hastalıklara umut ışığı olmuştur. Geleneksel ilaçların progresyon ve komplikasyonları önlemede yeterli olmaması hedefe yönelik tedavi arayışlarını arttırmıştır. RA hastalarında olduğu gibi BH'nda da anti TNF ajanlar kullanılmaktadır. Olumlu sonuçlar alınması nedeniyle daha fazla etkili olabilecek ve yan etki profili daha dar ilaçların araştırılmasına başlanmıştır. Hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesi için en önemli basamak hastalık etyopatogenezlerinin iyi bilinmesidir. Hedefe yönelik anti IL-1 ajan olan anakinra kullanıma girmiş ve olumlu sonuçlar alınmaya başlanmıştır. FMF ve BH olan bir hasta ile ilgili 2010 yılında Bilginer Y. ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka raporunda 8 yaşından beri FMF ve BH olan hastaya böbrek biyopsisi sonunda sekonder amiloidozis saptanması üzerine anakinra tedavisi 1 mg/kg/gün dozunda başlanmış. 18 aylık tedavi dozunda proteinüride azalma, laboratuvar bulgularında düzelme saptanmış. Yan etki gözlenmeyen bu vaka raporunda da belirtildiği gibi sonuçların alınmasında hedefe yönelik tedavilerin yeri büyüktür (163).

Anakinra kullanımının hem RA hem de BH'nda olumlu sonuçları IL-1 üzerinden etki edecek diğer ilaçların araştırılmasını hızlandırmıştır. Çok zaman geçmeden anti- IL-1 β antikoru olan canakinumab kullanıma girmiştir. Canakinumab kullanımı ile ilgili literatür verileri incelendiğinde Vitale A. ve arkadaşlarının 2014 yılında 3 BH olan vakadan oluşan bir vaka serisi karşımıza çıktı. Kortikosteroid ve daha farklı immün baskılayıcı tedavinin başarısız sonuçlarının ardından 3 hastaya 6 haftada 1 kez 150 mg canakinumab tedavisi başlanmış. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre refraktör fazda olan veya çok ilaç direnci gösteren BH'nda canakinumab kullanımının geçerli bir terapötik yöntem olduğu belirtilmiş. Daha önceki çalışmalara atıfta bulunularak IL-1 β 'nin BH da önemi vurgulanmış (164).

IL-1 ilk saptanan ve iyi bir şekilde tanımlanan bir sitokindir. IL-1 gen ailesi, proinflamatuvar agonistler olan IL-1 α ve IL-1 β ile bunların inhibitörü olan anti-inflamatuvar etkili interlökin reseptör antagonistidir (IL-1Ra).IL-1 β , interlökin 1 reseptör tip 1'e (IL-1R) bağlanıp sinyal iletimi oluşturarak proinflamatuvar fonksiyonlarını açığa çıkarırken IL-1Ra sinyal iletimi oluşturmayıp IL-1'in IL-1R'e bağlanmasını önleyerek inflamasyon oluşumunu engeller.

Behçet hastalığı ve IL-1 ilişkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde 1996 yılında Benezra D. ve arkadaşlarının oküler tutulumlu BH'nda yaptığı bir çalışma karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmaya toplam 91 hasta alınmış, bu hastalardan 58 tanesi oküler tutulumlu BH iken 5 hasta kombine BH ve 28 hastada sadece pars planitisli hasta olarak belirtilmiş. Kontrol grubunu ise 36 sağlıklı gönüllü alınmış. Çalışma verilerine göre BH olan grupta IL-1Ra düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunurken diğer hastalıklı grupla anlamlı farklılık saptanmamış. Diğer anlamlı bulgu ise tedavi ile BH olan grupta IL-1Ra düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı artarken pars planitisli grupta değişmemiştir (165). Bu çalışmanın sonuçları ile de görülebildiği gibi IL-1Ra anti-inflamatuvar etkisinin BH olanlarda belirgin şekilde artmaktadır. Bu durum tedavi hedeflerini yönlendirmemize yardımcı olmaktadır.

Benzer bir çalışmada Düzgün N. ve arkadaşları tarafından 2003 yılında Türkiye'de yapılmıştır. Bu çalışmaya alınan 104 BH olan hasta ile 40 sağlıklı kontrol arasında IL-1 β ve IL-1Ra düzeylerine bakılmış. Çalışma sonucunda hem aktif hem inaktif hasta gruplarında IL-1 β ve IL-1Ra düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuş (166).

IL-1 β ve rekürren aftöz stomatit ilişkisini inceleyen bir çalışmada da IL-1 β 'nin inflamatuvar yanıtla ilişkisi ortaya konmuştur. Bazrafshani ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı bu çalışmaya rekürren aftöz stomatitli 91 hasta ve 91 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edilmiş. Hem hasta grubu hem de kontrol grubu IL-1A 889, IL-1 β 511, IL-1 β 3954, IL-1Ra ve IL-6 174 gen polimorfizmi açısından incelenmiş. İncelenen parametrelerden sadece IL-1 β 511 gen polimorfizmi sağlıklı ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklı olarak değerlendirilmiş. Hasta grubundaki 91 hastadan 25 'inde IL-1 β 511 polimorfizmi izlenirken kontrol grubundaki 91 hastadan 7'sinde izlenmiş. Bu çalışma ile de IL-1 β 'nin stomatit ve inflamasyon üzerine etkisi ortaya konmuştur (163).

Bizim çalışmamızda amaçlanan BH'nın etyopatogenezinde yer aldığı düşünülen en önemli sitokinlerden IL-1 sitokininin genetik mutasyonlarının sağlıklı kişiler ve BH'larındaki oranlarının karşılaştırılması ve genetik mutasyonların Behçet hastalarındaki klinik bulgularının karşılaştırılmasıdır. Birçok çalışmanın sonuçlarına göre BH'na yatkınlıkta birden fazla genetik faktör rol almaktadır. Bu sebeple genetik yatkınlık yaratan genlerin tespiti hastalığın patolojisini anlamaya, profilaksi ve tedavisine büyük katkıda bulunacaktır.

Çalışmamıza katılan 110 BH'nın mutasyonlara bakıldığında rs 1800587 mutasyonunda wild 55, heterozigot 44, mutant ise 11 kişide mevcuttu. Behçet hastalarında rs 2234650 mutasyonu wild 47 kişide mevcuttu, heterozigot 49 kişide vardı, mutant 14 kişide vardı. Behçet hastalığı grubunda rs 16944 mutasyonu wild 26 kişide vardı, heterozigot 57 kişide mevcuttu, mutant 27 kişide mevcuttu. Behçet hastalarında rs 315952 mutasyonu wild 58 kişide pozitif, heterozigot 41 kişide vardı, mutant 11 kişide mevcuttu. Behçet hastalarında rs1143634 mutasyonu wild 58 kişide mevcuttu, heterozigot 43 kişide vardı, mutant 9 kişide mevcuttu. Bu mutasyonlardan rs 2234650 IL1R1 ile rs 16944 ve rs 1143634 IL1B 511 C/T ve IL1B 3954 C/T ile rs 1800587 IL1A 889 C/T ile rs 315952 ise IL1RN ile ilişkili genetik mutasyonlardır.

Sağlıklı kontrol grubunda ise rs 1800587 mutasyonuna bakıldığında wild 66 kişide mevcuttu, heterozigot 49 kişide mevcuttu, mutant 5 kişide mevcuttu. Rs 2234650 mutasyonu wild 47 kişide vardı, heterozigot 43 kişide vardı, mutant 30 kişide mevcuttu, rs 16944 mutasyonuna bakıldığında wild 27 kişide mevcuttu, heterozigot 52 kişide mevcuttu, mutant 41 kişide mevcuttu. rs 315952 mutasyonu wild 78 kişide mevcutken,

heterozigot 36 kişide mevcuttu, mutant 6 kişide mevcuttu. rs 1143634 mutasyonu wild 78 kişide vardı, heterozigot 35 kişide vardı, mutant 7 kişide mevcuttu.

Sağlıklı ve hasta grupların genetik mutasyon açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalık grubu klinik bulgularına göre incelendiğinde Behçet hastalarında nörolojik tutulum karşılaştırıldığında, rs315952 (IL1RN) geni nörolojik tutulumu olanlarda olmayanlara göre mutant grubunda daha anlamlı bulundu ($p = 0,003$). Nörolojik tutulumu olanlarda rs 315952 (IL1RN) geninde mutasyon vardı. Benzer şekilde GIS tutulumu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, GIS tutulumu olanlarda rs 1800587 (IL1A 889 C/T) geninde mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$). GIS tutulumu olanlarda rs 1800587 (IL1A 889 C/T) geninde mutant grupta anlamlı farklılık vardı. Yine istatistiksel açıdan bakıldığında rs 1143634 (IL1B 511 C/T) geninde GIS tutulumu olanlarda mutant grubunda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$).

Diğer klinik bulgular oral ülser, genital ülser, Artrit, Eritema nodozum benzeri lezyon, damar tutulumu, göz tutulumu ve aile öyküsü karşılaştırıldığında genetik mutasyonlar ile anlamlı farklılık saptanmadı.

2011 yılında Özçimen A. ve arkadaşları tarafından Türk BH üzerinde yapılan IL-1 gen polimorfizmi çalışmasına 97 BH ve 77 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Çalışmaya alınan kadın erkek oranı eşitken ortalama yaş 37,8 olarak hesaplanmış. Çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde oral ülser %100, genital ülser %75, göz tutulumu %54, Eritema nodosum %51, nörolojik tutulum %9 olarak raporlanmış. Çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak HLA B51 pozitifliğine de bakılmış. BH tanısı olan hastaların %74,3 ü HLA B51 pozitif olarak saptanmış. Çalışma sonucunda IL-1A ve IL-1R gen polimorfizminde hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış. IL-1 β 511 genomu BH olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. IL-1Ra genotipi ise BH olan grupta daha fazla oranda bulunmasına karşın Bonferroni düzeltmesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olarak hesaplanmamış. Hastaların klinik prezantasyonuna göre karşılaştırıldığında ise sadece Eritema nodozumlu hastalarda IL-1 β 3962 genotipi daha düşük saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. Diğer klinik prezantasyonlardan anlamlı olan saptanmamış (167). Çalışma sonucunda belirtildiği gibi daha önceki literatür verilerine

paralel sonuçlar çıkmıştır. Bizim çalışmamızla da IL-1 β 511 genomu hariç benzer sonuçlar saptanmış.

BH hastalığının aktif, inaktif ve oküler formlarının; IL-1A , IL-1 β ve IL-2 polimorfizmini araştıran Taheri S. ve arkadaşları Türk hasta popülasyonunda yapılan bir araştırma yayınlamışlardır. 2015 yılında yayınlanan bu çalışmaya aktif BH olan 10 hasta, inaktif BH olan 10 hasta, oküler BH olan 10 hasta ve 10 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alınmış. Bu hastalarda PCR yöntemi yapılan analizler sonucunda IL-2 330 T/G polimorfizmi BH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuş. IL-1A 889 C/T ve IL-1 β 511 C/T polimorfizmi ise hastalıklı ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış. IL-1A mRNA ekspresyon düzeyleri klinik olarak aktif hastalık grubunda azalmış bulunurken, IL-1 β mRNA ekspresyon düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmış. Tartışma kısmında ise daha önce IL-1 β 511 C/T polimorfizmini anlamlı bulan çalışmalardan farklı sonuçlar elde edildiği belirtilmiş. Bizim çalışmamızda mRNA ekspresyon düzeyleri bakılmadı ancak polimorfizmi bulguları benzer oranlarda izlendi (168).

Çalışmamıza benzer şekilde dizayn edilen bir başka çalışmada 2003 yılında Karasneh J. ve arkadaşları BH olanlarda IL-1A, IL-1 β ve IL-1Ra spesifik gen polimorfizminin BH'na yatkınlık yaratıp yaratmadığı araştırılmış. Bu çalışmaya 128 Behçet hastalığı olan vaka grubu ve 105 gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edilmiş. Çalışma sonucunda IL-1A 889C allellerinde ve CC genotipinin BH olan grup ile sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılması ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış. IL-1 β geninde ise 4 farklı polimorfizmi gözlenirken sadece 5887 allelinde kontrol grubuna göre artış gözlenmiş. Ayrıca IL-1A 889CC ve IL-1 β 5887TT genotiplerinin birlikte taşınmasının her iki genotipi tek başına taşımaktan daha fazla risk içerdiği gözlenmiş. Ancak çalışmanın tartışma kısmında p değerlerinin Bonferroni gibi düzeltme işlemlerinden geçirilmediği belirtilmiş. IL-1 gen havuzu polimorfizminin BH için artmış risk taşıdığı öne sürülmüş (29). Bizim çalışmamızda ise bu referans çalışmadan farklı olarak hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

BH için coğrafi dağılım özellikleri önemlidir. Bu bağlamda literatür verileri kıyaslandığında çalışmaların yapıldığı etnik kökenin değişmesi ile sonuçların da gen

polimorfizmi açısından değişebileceği görülmüştür. Bu sebeple bizim çalışmamıza benzer şekilde 2007 yılında Akman A. ve arkadaşları tarafından Türk BH'nda IL-1 gen polimorfizmi ve BH ile ilişkisini inceleyen bir çalışmayı inceledik. Bu çalışmaya 57 BH, 41 rekürren aftöz stomatitli hasta ve 57 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Çalışmaya alınan 57 hastanın ortalama yaşı 35,9 olarak saptanmış. Oral ülser, genital ülser, Eritema nodosum, nörolojik ve gastrointestinal tutulum değerleri bakımından çalışmamıza benzer oranda bulunmuş. Çalışma sonucunda bizim çalışmamızdan farklı olarak IL-1A 889 C/T gen polimorfizmi sağlıklı grup ile hasta ve RAS'lı grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Daha önceki çalışmayan allellerden olan IL-1β 3962 T/C gen polimorfizmi de RAS'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuş. Bu çalışmanın bizim çalışmamızda incelenmeyen diğer önemli bir bulgusu da periodontitisin BH gelişiminde ve/veya prognozunda etkili olabileceği olarak dikkat çekilmiş (169).

Türk BH'nda yapılan başka bir çalışma ise 2005 yılında Coşkun M. ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde BH'nda IL-1 gen polimorfizminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya ortalama yaşı 33,6 olan toplam 72 BH ve 163 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hem vaka hem kontrol grubu IL-1A 889, IL-1Ra, IL-1β 3953 T ve IL-1β 511 gen polimorfizmi açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda IL-1A 889, IL-1β 511 genotiplerinde sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiş. Öteki taraftan IL-1β 3953 T allelinde mutasyon hastalıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuş. IL-1Ra allelinde ise her iki grupta benzer dağılımlar gözlenmiş istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış (170). Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar çıktığı göze çarpmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı oranda farklı bulunan allel IL-1β 3953 T bizim hasta ve sağlıklı grubumuzda çalışılmamıştır.

Türk BH hastaları dışında FMF hastalarında da IL-1 gen polimorfizmi araştıran çalışmalar mevcuttur. 2008 yılında Balcı B. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Türk FMF hasta grubunda IL-1β ve IL-1Ra gen polimorfizmi araştırılmış. Çalışmaya amiloidozis olmayan 99 FMF hastası, amiloidozis olan 54 FMF hastası ve 60 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. IL-1β 511, IL-1β 3953 ve IL-1Ra gen polimorfizmleri PCR yöntemi kullanılarak bakılmış. Çalışma sonucunda hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-1β 511, IL-1β 3953 ve IL-1Ra gen polimorfizmi açısından

anlamli farklilik saptanmamis. FMF hastalarindaki M694V mutasyonu ile iliskileri olmadigi belirtilmis (171).

Sitokin gen polimorfizmi ve BH riski ile iliskili yayınlanan bir diger referans calisma da Liang Y. ve arkadaslarinin 2013 yilinda yayinladiklari meta analizdir. Bu calismada IL-1, IL-10 ve TNF-a polimorfizminin BH duyarlilikgi incelenmistir. Meta analize toplam 4003 hasta ve 4748 kontrol grubundan olusan toplam 19 calisma katilmis. IL-1A 889 C/T polimorfizmi ile ilgili 5 calisma incelenmis. 5 calisma toplam 508 vaka ve 543 saglikli kontrol grubu iceriyormus. Bu calismalarin 1 tanesi Asya populasyonu iken diger 4 calisma Avrupa populasyonundaymis. Calismalarin sonucunda gen polimorfizmi ve BH arasında anlamlili iliski saptanmamis. IL-1β 511 C/T polimorfizmi ile ilgili 3 calisma incelenmis. 286 vaka ve 240 saglikli kontrol grubu iceren bu calismalar sonucunda istatistiksel olarak anlamlili farklilik tespit edilememis. IL-1β 3962 C/A polimorfizmi ile iliskili toplam 240 vaka ve 274 saglikli kontrol grubu iceren 3 calisma incelenmis. Bu calismalarda da IL-1β 3962 C/A polimorfizmi ve BH arasında istatistiksel anlamlili birliktelik gozlenmemis. Calismanin tartisma kismina IL-1 gen polimorfizmini iceren calismalarin dusuk ornek sayili olmasi sebebiyle guvenilirliklerine suphe ile yaklasilmis (172). Bizim calismamizda da bu meta analize paralel sonuclar ortaya konmustur. Meta analizdeki cogu calisma ile hasta sayilari acisindan calismamizın benzer olduğu gorulmüstür.

BH ve IL-1 gen polimorfizmi ile ilgili birçok calisma yapildiği halde bizim calismamizda belirtilen BH'ndaki klinik tutulumların IL-1 gen polimorfizmiyle iliskisini inceleyen 1 calismaya rastlanilmistir. Calismamizda genel literatur verileri ile uyumlu olarak gen polimorfizminin vaka ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlili farklilik olmadigi saptanmistir. Diger calismalara bakildiginda literatur verilerine aykiri sekilde birkaç kez anlamlili bulunan gen mutasyonu IL-1β 511 C/T polimorfizmidir. Calismalarin buyuk kismina gen polimorfizmlerin anlamlili olmasi da IL-1 seviyelerinin hastalik aktif olsun veya olmasin BH olan gruplarda yuksek bulunmustur. IL-1 gen ailesi havuzunun çok genis olmasi ve bir çok gen bölgesinin BH ile iliskili olabileceği için daha fazla allel için yapılacak calismalar önem arz etmektedir.

Anakinra ve canakinumab gibi hedefe yönelik tedavilerde alınan olumlu sonuclar, hasta populasyonunda IL-1 seviyelerinin yuksek olmasi; daha fazla hasta sayili, tedavi öncesi

ve sonrası bulgular ile değişikliklerin gösterileceği ve gen polimorfizmi için daha çok gen bölgesinin araştırılacağı çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Sut N, Seyali E, Yurdakul S, şenocak M, Yazıcı H. A cost analysis of Behcet's syndrome in Turkey. *Rheumatology*, 2007, 46:678-682.
2. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y. The prevalence of Behcet's syndrome in rural areas in northern Turkey. *Journal of Rheumatology*, 1988, 15:820-822.
3. James DG. Silk route disease. *Postgrad Med J* 1986; 62: 151-153.
4. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Yeni Kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 8-14
5. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Et Al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003; 42: 803-806.
6. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 49-64.
7. Önder M. Behçet hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkderm* 2009; 43 Özel sayı 2 : 28-31
8. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2006, 24(5):125.
9. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92-99
10. Kötter I, Vonthein R, Müller CA ; Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004; 31: 133-139.
11. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 2012, 53(1):35-42.
12. Davatchi F, Shahram N, Chams H: The influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behçet's disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 2003;528:65-66.
13. Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S: Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Advances in experimental medicine and biology*, 2003;528:59-63.

14. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297–350.
15. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogenezi Güncel Bilgiler. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 32–38
16. Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Et Al . Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011;2011:681956.
17. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Waller GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*,1999, 54:213-220.
18. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clinical Rheumatology*, 2010, 29(11):1211-1216.
19. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheumatism*, 2009, 61(10):1287-1296.
20. Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 103–131.
21. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou. HLA-B51 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 1998; 59: 250–255.
22. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y . HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 200; 58: 181–184
23. Piga M, Mathieu. Genetic susceptibility to Behçet's disease: role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology*, 2011, 50(2):299-310.
24. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K . RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3084–3090.
25. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW . HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1999; 54: 264–272.
26. Ahmad T, Wallace GR, James T. Mapping the HLA Association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms?. *Arthritis Rheumatism*, 2003, 48:807-913.
27. Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis*. 2002; 6: 157–160.

28. Mizuki N, Ota M, Kimura M . Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1298–1303.
29. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin-1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 860–864.
30. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1178–1180.
31. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 73–76.
32. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175–1183
33. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996–1002.
34. Lee S, Bang D, Cho YT, Lee Es, Shon S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Archives of Dermatological Research*, 1996, 288(4):179-783.
35. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, Et Al : Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 186–190
36. Isogai E, Ohno S, Takehashi K. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease. *Bifidobact Microflora* 1990; 9: 27–41
37. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*, 1996, 192(2):125-128.
38. Isogai E, Isogai H, Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Oguma K et al. Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behçet's disease. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 425–429.
39. Mochizuki M, Suzuki N, Takeno M, Nagafuchi H, Harada T, Kaneoka H, Et Al. Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by

- repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, *Streptococcus sanguis*. *European Journal of Immunology*, 1994, 24(7):1536-1543.
40. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 317–324
41. Jindal S, Dudani AK, Singh B, Harley CB, Gupta RS. Primary structure of a human mitochondrial protein homologous to the bacterial and plant chaperonins and to the 65-kilodalton mycobacterial antigen. *Molecular and Cellular Biology*, 1989,9(5):2279-2283.
- 42-Doğanavşargil E, Gümüşiş G. Klinik Romatoloji El Kitabı. 1.baskı 2003:473–499
- 43-Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L Et Al HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904–909.
44. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behcet's disease. *Journal of Rheumatology*, 1992, 19(4):588-592.
45. Pay S. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*2005; 1: 10–18
46. Pay S, Simşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behcet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatology International*. 2007, 27(5):417-424. Review.
47. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism* 2004; 50: 2291–2295.
48. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8+ and gamma delta T cells in patients with active Behcet's disease and HLA-B51. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2008, 26(4 Suppl 50):59-63.
49. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, Et Al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *The Journal of Immunology*, 2000, 15(165):5814-58 21.
50. Lenk N, Aksaray S, Allı N, Çoban Ö. Behçet hastalığında otoimmünite. *T Klin J Dermatol* 1996; 6: 65–68.

51. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, Et Al. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2005; 140: 368–375.
52. Lu Y, Ye P, Chen SL, Tan EM, Chan EK. Identification of kinectin as a novel Behcet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1133–1139
53. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y. Behçet Sendromu. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL editors. *Dermatoloji* 3rd edition. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008: 913–928
54. Boyvat A. Behçet hastalığının etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004;1415-1421.
55. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
56. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-54.
57. Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 1997; 86: 197–204.
58. Çekmen M, Evereklioğlu C, Er H et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 870–875
59. Donmez A, Aksu K, Celik HA, Keser G, Cagirgan S, Omay SB, Et Al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behcet's disease. *Thromb Res* 2005;115:287-292.
60. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet Hastalığı Etiyopatogenezi *Turkiye Klinikleri J. Dermatol* 2006; 16: 181–185
61. Chae EJ, Do KH, Seo JB, Park SH, Kang JW, Jang YM, Et Al ,Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics* 2008; 28:e31
62. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri, *Turkderm*, 2009, 43(Ek 2):42-47.
63. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423–427.
64. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 370–379.

65. Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573–585.
66. Aktan Ş, İlknur T. Behçet Hastalığı Mukokutan Bulguları. *Türkiye Klinikleri J IntMed Sci* 2007; 3: 15–20
67. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, Yazici H. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome.
68. Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkiye Klinikleri J Int MedSci* 2005; 1: 19–23.
69. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrentaphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 208–212.
70. Alpsyoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Et Al. Clinical featuresand natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br JDermatol.* 2007; 157: 901–906.
71. Rosen T, Brown TJ. Genital ulcers. Evaluation and treatment. *Dermatol Clin*1998; 16: 673–685.
72. Mat C, Göksügür N, Ergin B, Yurdakul S, Yazıcı H. The frequencyof scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *International journal of Dermatology*, 1998, 37:839-842.
73. Alpsyoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled andblinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol*1998; 37: 839–842.
74. Ergun T, Gürbüz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of thespontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol.* 1998; 37: 194–196.
75. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and itsaetiologicalfactors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2001, 15:126-136.
76. Kim B, Leboit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions inBehçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role ofvasculitis. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22: 379–390.
77. Yazıcı H. The lumps and bumps of Behcet's syndrome. *Autoimmunity Reviews*,2004, 1:53-54.

78. Korkmaz C. Vascular and otherorgan involvement in Behcet's disease. *TürkiyeKlinikler Journal International Medicine Science*, 2005, 1(25):42-47.
79. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patientswith Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371–374.
80. International Study Group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic('classification') criteria in Behçet's disease--towards internationally agreed criteria. *BrJ Rheumatol.* 1992; 31: 299–308.
81. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *ArchDermatol Res* 2010; 302: 155–168
82. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *ClinDermatol* 1999; 17: 209–223.
83. Gül A, Esin S, Dilsen N, Koniçe M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*, 1995, 132:901-907.
84. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis inBehçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373–380
85. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Et Al. Behcet's disease: from Eastto West. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 823–833
86. Evereklioglu C. Oküler Behçet hastalığı (Derleme). *Türkiye Klinikleri Dahili TıpDermatoloji Dergisi*, 2007, 3(9):21-25
87. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet Journal Rare Diseases*, 2012, 12:7-20.
88. Can M, Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve DamarTutulumu. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 54–60.
89. Lee SK, Lee J. Behçet's disease a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J*1997; 38: 395–400
90. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, Et Al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *AnnRheum Dis.* 1983; 42: 505–515.
91. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1997, 26(2):125-129.
92. Akar S. Behçet Hastalığında Eklem Tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*2007; 3: 26–28.
93. Karaoğlu B. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular ve Lokomotor Sistem Tutulumu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54 Özel Sayı 1: 34–37

94. Heper G, Polat M, Yetkin E, Senen K. Cardiac findings in Behçet's patients. *Int JDermatol*. 2010; 49: 574–578.
95. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *HumPathol* 1985 Aug; 16: 790–795.
96. Hamuryudan V, Melikoğlu M. Vascular disease in Behçet's syndrome. In Yazıcı Y, Yazıcı H, eds. *Behçet's Syndrome*. 1st ed. New York *Springer Science and BusinessMedia*, 2011, 112-133.
97. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Et Al . The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*(Baltimore), 2003, 82(1):60-76.
98. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23: 24–31.
99. Kırımlı Ö, Pabucu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet. *Türkiye klinikleri Journal of Medicine Science*, 2007, 3:36
100. Tsui KL, Lee KW, Chan WK. Behçet's aortitis and aortic regurgitation: a report of 2 cases. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 83–86.
101. Erkan F. Pulmonary involvement in Behçet disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:314–318.
102. Siva A, Kantarci O, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Et Al ,Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; 248: 95–103.
103. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's Syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265–269.
104. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur JNeurol* 2007; 14: 729–737.
105. Örmeci N. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı2: 61–64
106. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192–204.
107. Saip S, Siva A. Nöro-Behçet Sendromu. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:32–41

108. Akdal G. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Nöro-Behçet. *TürkiyeKlinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 33–35
109. Borhani Haghghi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease. A review. *Neurologist* 2005; 11: 80–89.
110. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009;54: 201–207.
111. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1996, 55(3):208-210.
112. Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *TürkiyeKlinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 29–32
113. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144–154.
114. Yi SW, Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Lee YC, Et Al . The prevalence and clinical characteristics of esophageal involvement in patients with Behçet's disease: a single center experience in Korea. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 52–56.
115. Ardalan MR, Sadreddini S, Noshad H, Ebrahimi A, Molaeefard M, Somi MH, Et Al . Renal involvement in Behçet's disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20: 618–622.
116. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, Et Al. Renal Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 241–248.
117. Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Böbrek Tutulumuyla Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 44–46
118. Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003, 23: 261–268
119. İtil BO. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. *TürkiyeKlinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 40–43
120. Ceylan N, Bayraktaroglu S, Erturk SM, Savas R, Alper H. Pulmonary and vascular manifestations of Behçet disease: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*.2010; 194: W158–164.
121. Karıncaoğlu Y. Çocukluk Çağı Behçet Hastalığı. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı2: 69–70.

122. Erdi H, Gürler A. Jüvenil Behçet hastalarının klinik özellikleri. *T Klin Dermatoloji* 1994; 4: 75–80
123. Shang Y, Han S, Li J, Ren Q, Song F, Chen H. The clinical feature of Behçet's disease in Northeastern China. *Yonsei Med J.* 2009; 50: 630–636.
124. Öztürk MA. Behçet Hastalığında Laboratuvar Bulguları. *Turkiye Klinikleri J IntMed Sci* 2005; 1: 55–58
125. Türsen Ü, Gürler A. Behçet Hastalığı ve Genetik. *T Klin Dermatoloji* 2000, 10:37–43
126. Fisman E. Z, Morto M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovascular Diabetology*; 2: 1-10, 2003.
127. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacological Reports*; 58:81-88, 2006.
128. Keen LJ. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol*; 10: 143-146, 2002.
129. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*; 19:683-765, 2001.
130. Kunz M, Ibrahim SM. Cytokines and Cytokine Profiles in Human Autoimmune Diseases and Animal Models of Autoimmunity. *Mediators Inflamm* Oct 26: 979258. Epub, 2009.
131. Steinkasserer, A, Spurr, N. K., Cox, S., Jeggo, P., Sim, R. B. (1992) The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of IL-1 alpha and IL-1 beta loci. *Genomics*, 13, 654–657
132. Dinarello, C. A. (1996) Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 87, 2095–2147.
133. Chikanza IC, Roux-Lombard P, Dayer J-M, Panayi G, Dysregulation of the in vivo production of interleukin -1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 1995; 38:642-648
134. Haukim N, Bidwell JL, Smith AJP, Keen LJ, Gallagher G, Kimberly R, Et Al . S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 2. *Genes and Immunity*. 3, 313–330, 2002

135. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MF, Et Al., Cytokine genepolymorphism in human disease: on-line databases, supplement 1. *Genes Immun*2(2):61-70, 2001.
136. Mwantembe O, Gaillard MC, Barkhuizen M. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in control individuals. *Immunogenetics*: 52:249–254, 2001
137. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–80.
138. Kim ES, Chung WC, Lee KM, Lee BI, Choi H, Han SW, Et Al ,A case of intestinal Behcet's disease similar to Crohn's colitis. *J Korean Med Sci*. 2007;22: 918–922.
139. Turker H, Terzi M, Bayrak O, Cengiz N, Onar M, Us O. Visual evoked potentials in differential diagnosis of multiple sclerosis and neurobehcet's disease. *Tohoku J Exp Med*. 2008; 216: 109–16.
- 140-.Yates PA, Michelson JB. Behçet's disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006; 46: 209-33.
141. Keogam MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2009; 156: 1–11.
142. Uzun S. Gebelikte Behçet Hastalığının Klinik Seyri. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 71–73.
143. Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behcet's disease. *Therapy*, 2006, 3(1):139-151
144. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, Niehaus C, DePaola LG, Siegel MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1991, 72(4):425-429.
145. Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gluconate gel. *British Dental Journal*, 1976, 141(4):118-120.
146. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology*, 1978, 7(6):376-382.

147. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behcet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Dermatology*, 1999, 135(5):529-532.
148. Köse O, Dinç A, Simşek I. Randomized trial of pimecrolimus cream plus colchicine tablets versus colchicine tablets in the treatment of genital ulcers in Behcet's disease. *Dermatology*, 2009, 218(2):140-145.
149. Bacanlı A, Yerebakan Dicle O, Parmaksizoglu B, Yilmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behcet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006, 20(8):931-935.
150. Alpsoy E, Akman A. Behcet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Archives for Dermatological Research*, 2009, 301(10):693-702.
151. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Et Al ,A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44(11):2686-2692.
152. Sun A, Wang YP, Chia JS, Liu BY, Chiang CP. Treatment with levamisole and colchicine can result in a significant reduction of IL-6, IL-8 or TNF-alpha level in 70 patients with mucocutaneous type of Behcet's disease. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2009, 38(5):401-405.
153. Rosselet E, Saudan Y, Zenklusen G. Effects of azathioprine ("Imuran") in Behcet's disease. Preliminary therapeutic results. *Ophthalmologica*, 1968, 156(3):218-226.
154. Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, Harris W. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplantation Proceedings*, 1988, 20(3 Suppl 4):136-143.
155. Kötter I, Zierhut M, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Et Al . Human recombinant interferon alpha2a (rhIFN alpha2a) for the treatment of Behcet's disease with sight-threatening retinal vasculitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2003, 528:521-523.
156. Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2002, 61(2):ii51-53.
157. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behcet disease. *American Journal of Ophthalmology*, 2008, 146(6):845-850.

158. Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioğlu-Demiralp E. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*, 2008, 27(3):373-375.
159. Sharquie KE, Najim RA, Al-Dori WS, Al-Hayani RK. Oral zinc sulfate in the treatment of Behçet's disease: a double blind cross-over study. *Journal of Dermatology*, 2006, 33(8):541-546.
160. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*, 1996, 192(2):125-128.
161. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 1997, 38(6):455-460.
162. Cem Evereklioglu, Yusuf Turkoz, Hamdi Er, Serhat Inaloz, Emin Ozbek and Mustafa Cekmen, Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: Is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-54.
163. Yelda Bilginer, Nuray Aktay Ayaz, Seza Ozen. Anti-IL-1 Treatment For Secondary Amyloidosis In An Adolescent With FMF And Behçet's Disease. *Clin Rheumatol* (2010) 29:209–210.
164. Antonio Vitale, Donato Rigante, Francesco Caso, Maria Giuseppina Brizi, Mauro Galeazzi, Luisa Costa, Et Al. Inhibition Of Interleukin-1 By Canakinumab As A Successful Mono-Drug Strategy For The Treatment Of Refractory Behçet's Disease: A Case Series. *Dermatology* 2014;228:211–214
165. David Benezra, Genia Maftzir And Vivian Barak. Blood Serum Interleukin-1 Receptor Antagonist In Pars Planitis And Ocular Behçet Disease. *American Journal Of Ophthalmology* 1997;123:593-598.
166. Nursen Duzgun, Ergin Ayas, Hüseyin Tutkak, Olcay T. Aydınтуğ. Cytokine Inhibitors: Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 And Interleukin-1 Receptor Antagonist In Behçet's Disease. *Rheumatol Int* (2005) 25: 1–5
167. A. Özçimen, K. Dilek, U. Bingöl, H. Sarıcaoğlu, Ö. Taşkapılıoğlu, M. Yurtkuran, Et Al. IL-1 Cluster Gene Polymorphisms In Turkish Patients With Behçet's Disease. *International Journal Of Immunogenetics* 38, 295–301.
168. Serpil Taheri, Murat Borlu, Cem Evereklioglu, Sevda Yesim Ozdemir, Yusuf Ozkul. mRNA Expression Level Of Interleukin Genes In The Determining Phases Of Behçet's Disease. *Ann Dermatol Vol.* 27, No. 3, 2015.

169. Ayse Akman, Nilufer Cicek Ekinci, Hasan Kacaroglu , Ugur Yavuzer, Erkan Alpsoy, Olcay Yegin. Relationship Between Periodontal Findings And Special Polymorphisms Of İnterleukin-1AAnd 1Bİn Turkish Patients With Behçet’s Disease. Arch Dermatol Res (2008) 300:19–26.
170. Mesut Coskun, Ali Bacanli, Nilgun Sallakci, Erkan Alpsoy, Ugur Yavuzer and Olcay Yegin. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet’s disease. Experimental Dermatology 2005; 14: 124–129.
171. B. Balci-Peynircioğlu, Z.E. Taşkıran, B. Türel, M. Arıcı A. Bakkaloğlu, Et Al, The Analysis Of İnterleukin-1 Receptor Antagonist And İnterleukin-1 Gene Polymorphisms İn Turkish Fmf Patients: Do They Predispose To Secondary Amyloidosis? Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (Suppl. 50): S99-S102.
172. Yan LIANG, Wang-Dong XU, Min ZHANG, Li-Juan QIU, Jing NI, Xiao-Song WANG Et Al. Meta-Analysis Of Association Between Cytokine Gene Polymorphisms And Behcet’s Disease Risk. International Journal Of Rheumatic Diseases 2013; 16: 616–624.