



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM HIF-1 ALFA DÜZEYLERİNİN VE
HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ÖZLEM ER SAĞLAM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2020



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM HIF-1 ALFA DÜZEYLERİNİN VE
HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ÖZLEM ER SAĞLAM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. SERDA EM

DİYARBAKIR 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e,

Tezimin oluşumu ve tamamlanmasında fikirleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Serda Em'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan tüm değerli Hocalarım'a,

Tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen üniversitemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. İbrahim Kaplan'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta asistan doktor arkadaşlarım olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük payı olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen ANNEME, BABAMA, KARDEŞLERİME, EŞİME ve BİRİCİK KIZIMA saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Behçet hastalığı (BH) ataklarla seyreden, uzun süreli bir seyir gösteren ve etyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik bir hastalıktır. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık, deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, vasküler, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. Patogenezinde enfeksiyon ajanları, immün mekanizmadaki bozukluklar ve genetik faktörlerin etkili olabileceği savunulmuştur. Fakat patogenez net olarak bilinmemektedir. Günümüzde hala BH'nin kesin bir tedavisi yoktur. BH'nin patogenezinde rol alan hücresel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması hastalığın tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF'ler) immün hücre metabolizmasını ve fonksiyonunu kontrol etmek için temel unsurlardır. Hipoksi tarafından indüklenen faktör-1 (HIF-1); immünolojik yanıt, hemostaz, vaskülarizasyon ve anaerobik metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir proteindir. Yeni çalışmalar HIF-1α'nın Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE), Romatoid Artrit (RA), Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Multipl Skleroz (MS), Psöriyazis ve İnflamatuvar Barsak hastalıkları (IBD) gibi otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada amacımız; Behçet hastalarında HIF-1α'nın serum düzeylerini değerlendirmek ve HIF-1α'nın hastalık aktivitesiyle olan ilişkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerini karşılayan 44 hasta ve yaş-cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu olan, bilinen hastalığı olmayan 41 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrollerden periferik kan örnekleri alındı. Serum HIF-1α düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile ölçüldü.

Her 2 grupta cinsiyet ($p=0,898$), yaş ($p=0,845$), sigara kullanımı ($p=0,898$) açısından anlamlı fark bulunmadı. BH ve kontrol grubunda ortalama serum HIF-1α seviyeleri sırasıyla 14.63 (10.02-208.88) pg / ml ve 17.21 (9.95-196.28) pg / ml olarak ölçüldü. Serum HIF-1α ($p=0,275$) değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ESH, CRP, cinsiyet, yaş ile serum HIF-1α düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. WBC ile serum HIF-1α düzeyleri

arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,048$). Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Form (BHAAF) skoru kadın hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p=0.007$). Ayrıca BHAAF skoru ile ESH arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,004$).

HIF-1 α 'nın BH hastalığındaki rolünün belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: BH, HIF-1 α , hastalık aktivitesi

ABSTRACT

Behçet's disease (BD) is a chronic, relapsing, systemic vasculitis of unknown aetiology with clinical features of mucocutaneous lesions, ocular, vascular, articular, gastrointestinal, urogenital, pulmonary and neurologic involvement. Infection agents, immune mechanism disorders and genetic factors have been claimed to be effective in its pathogenesis. However, the pathogenesis is not clearly known. Today, there is still no definitive cure for BD. A better understanding of the cellular and molecular mechanisms involved in BD's pathogenesis will enable the development of new strategies for treating the disease.

Hypoxia-inducible factors (HIFs) are essential elements for controlling immune cell metabolism and function. HIF-1 α is an important protein in the regulation of immunological response, hemostasis, vascularization and anaerobic metabolism. New studies reveal that HIF-1 α plays an important role in autoimmune diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Rheumatoid Arthritis (RA), Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Multiple Sclerosis (MS), Psoriasis, and Inflammatory Bowel Diseases (IBD). Our aim in this study; To evaluate the serum levels of HIF-1 α in Behçet's patients and to investigate the relationship of HIF-1 α with disease activity.

44 patients who met the criteria of the 1990 International Behçet Disease Working Group and 41 healthy volunteer who matched the patient group in terms of age and gender were included in the study. Peripheral blood samples were taken from patients. Serum HIF-1 α levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

No significant difference was found in both groups in terms of the number of women and men ($p = 0.898$), age ($p = 0.845$), smoking ($p = 0.898$). The mean serum levels of HIF-1 α in the BD and in HC group were measured as 14.63 (10.02-208.88) pg/ml and 17.21 (9.95-196.28) pg/ml respectively. There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.275$). There was no significant correlation between ESR, CRP, gender, age and HIF-1 α ($p>0.05$). There was positive correlation between WBC and serum HIF-1 α levels ($p=0,048$). When The Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) score was compared in female and male patients, the BDCAF score of female patients was significantly higher ($p=0.007$). There was also a positive correlation between ESH and BDCAF score ($p=0,004$).

The role of HIF1- α in the Behçet disease needs to be clarified with more extensive and comprehensive studies.

Keywords, BD, HIF-1 α , Disease Activity

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. TANIM VE TARİHÇE	13
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	13
2.3. ETYOPATOGENEZ.....	14
2.3.1. Genetik Faktörler	14
2.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar.....	15
2.3.3. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Proteins).....	16
2.3.4. İmmünolojik Değişiklikler	17
2.3.5. Endotel Hücreleri ve Tromboz.....	19
2.4. KLİNİK BULGULAR	20
2.4.1. Oral ülserler	20
2.4.2. Genital ülserler	21
2.4.3. Oküler tutulum	21
2.4.4. Cilt lezyonları	22
2.4.5. Paterji testi	22
2.4.6. Nörolojik tutulum	23
2.4.7. Gastrointestinal tutulum	23

2.4.8. Vasküler ve Kardiyak tutulum.....	24
2.4.9. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	24
2.4.10. Pulmoner tutulum	25
2.5. TANI	25
2.5.1. Laboratuvar bulguları	26
2.5.2. Prognoz.....	27
2.6. TEDAVİ	27
2.6.1. Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar(NSAİDs)	28
2.6.2. Kolşisin.....	28
2.6.3. Kortikosteroidler.....	28
2.6.4. Dapson.....	29
2.6.5. Azatiyoprin	29
2.6.6. Metotreksat.....	29
2.6.7. Kalsinörin inhibitörleri(siklosporin A, takrolimus).....	29
2.6.8. Alkali ajanlar (klorambusil ve siklofosfamid).....	30
2.6.9 Talidomid.....	30
2.6.10. Interferon-alfa (IFN- α)	31
2.6.11. Pentoksifilin	31
2.6.12. Anti-TNF (Biyolojik ajanlar).....	31
2.7. Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1-Alfa (HIF-1-A)	32
3. MATERYEL VE METOD	35
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	35
3.2 KLİNİK VERİLER	36
3.2.1 Hastalık Aktivitesi	36
3.3 KAN ÖRNEKLERİ VE LABORATUVAR VERİLERİ	36
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	47
6.KISITLILIKLAR	53
7.SONUÇ.....	53
8.KAYNAKLAR.....	55



KISALTMALAR

AAA:	Ailevi Akdeniz Atesi
ANA:	Anti-Nükleer Antikor
ANCA:	Anti Nötrofil Stoplazmik Antikor
AZA:	Azatiyoprin
BH:	Behçet Hastalığı
BHAAF:	Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu
CD:	Crohn Hastalığı
CRP:	C-Reaktif Protein
DM:	Dermatomyozit
EAE:	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
ELİSA:	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
eNOS:	Endotelyal Nitrik Oksit
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FVL:	Faktör V Leiden Mutasyonu
GM-CSF:	Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HSP:	Isı Şok Proteinleri
HSV:	Herpes Simpleks Virüs
HIF1α:	Hypoxia-inducible factor1 alfa
Ig:	İmmunglobulin
IL:	İnterlökin
IBD:	Inflamatuvar Bowel Diasese

KIR:	Killer İnhibitor Reseptör
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MICA:	MHC Class I Chain-Related Gene-A
MS:	Multipl Skleroz
OA:	Osteoartrit
MTX:	Metotreksat
PDR:	Proliferatif Diabetik Retinopati
PAA:	Pulmoner Arter Anevrizması
RA:	Romatoid Artrit
SSA:	Siklosporin-A
SLE:	Sistemik Lupus Eritomatozus
T1DM:	Type 1 Diabetes Mellitus
Th:	T Helper
TNF-alfa:	Tümör Nekroz Faktör alfa
UK:	Ülseratif Kolit
VEGF:	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
WBC:	Lökosit Sayısı

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo-1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri.....	26
Tablo-2. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler	38
Tablo-3. Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri	39
Tablo-4. Hasta grubuna ait klinik verilerin dağılımı	40
Tablo-5. Hastaların kullandığı ilaçlar.....	41
Tablo-6. Hasta ve kontrol grubunda serum HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo-7. Hasta grubunda cinsiyet ile BHAAF skoru ve HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo-8. Behçet Hastalarının klinik bulgularına göre HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo-9. İlaç kullanımına göre HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo-11. Laboratuvar bulguları ile yaş, hastalık süresi ve BHAAF skorlarının korelasyonu	46

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. HIF-1a'nın bağışıklık hücresi fonksiyonundaki rolü. TH yardımcı hücre; Treg Düzenleyici T hücresi; DC dendritik hücre.....34

Şekil-2. Hasta ve kontrol arasında HIF-1 α değerlerinin karşılaştırılması..... 42



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, deri lezyonları, üveit, eklem tutulumu ve vasküler lezyonlarla karakterize multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. BH’de santral sinir sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi tutulumları da görülebilmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteini gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren bireylerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir.

Oksijen basıncındaki değişikliklere yanıt olarak, uyarlanabilir bir mekanizma olarak hipoksiye bağlı faktörler (HIF'ler) etkinleştirilir. HIF-1, HIF-1 α ve HIF-1 β olmak üzere iki alt birimden oluşan heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 α oksijen seviyeleri ve oksijen seviyelerine duyarlı olan post-translasyonel değişiklikler ile düzenlenirken, HIF-1 β çekirdekte yapısal olarak eksprese edilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki HIF-1 α ; T Helper (yardımcı T hücreleri), Treg (düzenleyici T hücreleri) ve Dentritik Hücrelerin (DCs) gelişmeleri ve fonksiyonlarında önemli bir role sahiptir. HIF-1 α 'nın RA ve SLE gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde, özellikle sinovyal inflamasyonun yanı sıra glomerüler ve interstisyel inflamasyonda anahtar rolüne işaret eden çalışmalar vardır. Giderek artan kanıtlar HIF-1 α 'yı otoimmün hastalıkların tedavisinde yeni bir hedef haline getirebilir.

Bu çalışmada kronik inflamatuvar bir vaskülit olan BH’de serum HIF-1 α düzeylerini ve hastalık aktivitesiyle olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

Behçet hastalığı (BH), mukokutanöz, oküler, vasküler ve merkezi sinir sistemi belirtileri ile karakterize kronik, tekrarlayan, multisistemik bir hastalıktır¹.

Behçet hastalığının klinik belirtileri ilk MÖ beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından bahsedilmiştir². Fakat 1937 yılında bir Türk dermatolog olan Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklit trisemptomu ile tanımlanmıştır³. Jensen 1941'de ilk kez Behçet Sendromu eponimini kullanmış ve paterji testini de bir tanı kriteri olarak sunmuştur⁴. İsviçre'nin Cenevre kentinde 1947'de düzenlenen uluslararası dermatoloji kongresinde Zürih Tıp Fakültesinden Prof. Mischner'in önerisi ile hastalığa "Morbus Behcet" (Behçet Hastalığı) ismi verilmiştir³. İlerleyen dönemlerde hastalık "Behçet Sendromu", "Behçet Trisemptomu" şeklinde adlandırılmış olsa da günümüzde "Behçet Hastalığı" terimi kullanılmaktadır⁵.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

BH en çok 'ipek yolu' olarak bilinen antik ticaret yolu boyunca Akdeniz'den Uzak Doğu'ya uzanan ülkelerde görülür. Bu, HLA-B51 gibi çeşitli genetik faktörleri de içeren ajanların bu yol boyunca yayıldığını düşündürmektedir⁵. HLA-B51, BH ile en güçlü ilişkili bilinen genetik faktördür⁶. Fakat epidemiyolojik çalışmalar, hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir⁷. Berlin'deki Türk hastalar arasında Asya Türkiye'sine kıyasla (yaklaşık 18 kez) ve Japonya dışında yaşayan Japonlar arasında (30 kata kadar) belirgin şekilde azalmış hastalık prevalansı, bilinmeyen bir çevresel faktörün hastalıktaki potansiyel varlığını güçlü bir şekilde desteklemektedir⁸.

Hastalığın görülme sıklığının en yüksek olduğu Türkiye'de, prevalansın 100 000'de 110 ila 420 arasında olduğu tahmin edilmektedir^{9,10}. BH'nin prevalansına ilişkin diğer raporlarda, İran'da 80 / 100.000, Irak'ta 17 / 100.000 ve Japonya'da 13.5 / 100.000 olarak bulunmuştur. Suudi Arabistan'ın prevalansının 19.5 / 100.000, İsrail'in

etnik kökenlere göre 15.2 ila 120 / 100.000 ve Kuveyt 2.1 / 100.000 olduğu görülmüştür¹¹⁻¹³.

Hastalık genellikle yaşamın üçüncü veya dördüncü on yılında başlar¹⁴. Başlangıçta, hastalık erkeklerde daha sık rapor edilmişse de, son yıllardaki araştırmalar hastalığın her iki cinsiyette eşit olarak görüldüğünü işaret etmektedir¹⁵. BH'de erkek cinsiyet, sistemik başlangıç, HLA-B51 pozitifliği ve daha genç başlangıç daha ağır seyirle ilişkili iken hastalık genellikle kadınlarda daha hafif seyreder¹⁶.

2.3. ETYOPATOGENEZ

Birkaç immünolojik anormallik kanıtlanmış olmasına rağmen, meydana gelen inflamatuvar değişikliklerin kesin mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. En olası hipotez, herpes simpleks virüsü (HSV) -1 veya Streptococcus sanguinis gibi Streptococcus türleri gibi enfeksiyöz ajanlar veya genetik olarak yatkın kişilerde ısı şoku proteinleri (HSP) gibi bir otoantijen tarafından ortaya çıkan enflamatuvar bir reaksiyondur¹⁷.

2.3.1. Genetik Faktörler

Bireyleri yatkın hale getiren genetik faktörlerin, hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Behçet hastalarında yapılan aile içi çalışmalar, güçlü bir genetik altyapıya ve karmaşık bir kalıtım modeline işaret etmektedir¹⁸. BH ve HLA-B5 (51) arasındaki ilişki ilk olarak 1973'te Ohno ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹⁹. Bu bağlamda, yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, HLA-B51 / B5 taşıyan deneklerde, bu antijeni taşımayanlara kıyasla 5.78 kat BH gelişme riskinde artış olduğunu göstermiştir²⁰. HLA-B51 / B5 taşıyıcılığı erkeklerde baskındır ve genital ülserlerin, oküler ve cilt bulgularının yükselmiş prevalansları ve gastrointestinal tutulum prevalansının azalması ile ilişkilidir²¹. HLA-B51 en az 34 allelik varyanta sahiptir: en yaygın alt tipler olan HLA-B * 5101 ve HLA-B * 5108 dir²². Gül ve ark. HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağlantıyı göstermişler, ancak bu bölgenin, hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 dolayında olduğunu hesaplamışlardır²⁰.

Bu oran HLA B51'in tek başına patogenezi izah edemediğini, patogeneze çevresel faktörlerin ya da başka genlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada Kafkasyalılarda HLA-B57 nin de son zamanlarda, HLA-B51'inkine eşit oranda hastalık riski taşıdığını ve hastalık duyarlılığı ile de ilişkisinin olduğu belirtilmiştir²³.

Son zamanlarda HLA B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle TNF ve MIC genleri ile ilgili polimorfizmler üzerinde daha yoğun olarak durulmuştur. Türkiye ve İngilterede yapılan çalışmalarda TNF- α -1031T/C promotör polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{23,24}. Meta-analizler, IL10, interlökin 23 reseptörünü (IL23R) ve interlökin 12 reseptör beta (IL12B2) genlerini kodlayan genlerde BH ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu saptamıştır.²⁵

Yapılan son çalışmalarda ise, BH ile (TNF- α), (PSORS1C1), GIMAP, UBAC2, IL10 ve IL23-IL12RB2, CCR1 / CCR3, (MEFV), TLR4, (MICA), interlökin-1 (IL-1), pıhtılaşma faktörü V, (ICAM-1) ve (eNOS) genleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir²⁶⁻²⁸.

BH ve FMF'nin benzer patofizyolojik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri göz önüne alınıp yapılan bir çalışmada ise, MEFV geninin BH patogenezinde de rol oynayabileceği belirtilmiştir²⁹. İsrailde yapılan bir çalışmada BH'de MEFV geninde yüksek mutasyon oranı ve bununla ilişkili olarak yüksek tromboz oranı bildirilmiştir³⁰. Faktör V Leiden geni, BH'de tromboz ve oküler tutulum ile ilişkilendirilmiştir³¹.

2.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Günümüze kadar Behçet hastalığı etyopatogenezinde sorumlu olabileceği öne sürülen ajanlar, herpes virüsler (tip1,2,6), streptokoklar (S. sangius, S. feacalis, S. pyogenes, S. salivarius), Parvovirus B19, Helicobakter pylori, Borelia burgdorferi, hepatit A,B,C,E'dir³². Bu enfeksiyöz ajanların ortak özelliği antijenik yapılarının benzerliğidir^{33,34}. Yapılan başka bir çalışmada ise BH ile Borrelia burgdorferi ve Helicobacter pylori arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır^{35,36}. Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, Parvovirus B19, Varicella zoster virüsü, Hepatit virüsü de olası tetikleyici faktörler olarak araştırılmıştır, ancak bu çalışmalar düşük seviyeli kanıtlarla karakterize edilmiştir^{27,28}.

Tükrük ve genital ülser örneklerinde herpes simpleks virüsü-1 DNA'sı gösterilmiştir³⁷. Behçet hastalarında HSV1'e karşı serum antikorlarının daha yüksek oranda olduğu da bildirilmiştir³⁸. Ayrıca, HSV'nin farelere aşılmasının BH'nı taklit eden lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir^{39,40}.

BH çoğunlukla oral mukozal yüzeylerden başladığından oral mikrobik floranın uzun süredir patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir⁴¹. Dental işlem veya tonsillitin, oral aft gibi ataklara ve diğer belirtilerin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir^{42,43}. Hastalık aktivasyonunu kontrol etmek için antibiyotikler ve antiseptik ajanlar dahil olmak üzere antimikrobiyal ajanlar kullanılmıştır⁴⁴. Oral florada yüksek konsantrasyonlarda bulunan *Streptococcus sanguis*'in tekrarlayan aftöz lezyonların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁴⁵. Behçet hastalarının cilt testlerinde streptokok antijeni ile aşırı duyarlılık gösterilmiştir⁴⁶. Yapılan bir çalışmada *S. sanguis* suşlarına karşı antikor titreleri, Behçet hastalarında kontrollerden daha yüksek bulunmuştur⁴⁷. Son zamanlarda, MALP-404, mycoplasma fermentase lipoproteini, Behçet hastalarının serumlarında saptanmıştır. MALP-404 ve HLAB51'de bulunan bazı peptitlerin homolojisi ve mukozal enfeksiyonlarda mikoplazmanın saptanması nedeniyle mikoplazma ile enfeksiyonun hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülmüştür⁴⁸.

BH'de enfeksiyöz ajanların rolünün, mikroorganizma antijenlerinin insan proteinleri ile yüksek homolojiye sahip olması ve çapraz reaksiyonun bir bağışıklık tepkisine yol açması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HSP60 ve HSP65'in bu hasta grubunda çapraz reaksiyona neden olan moleküler yapılar olduğu gösterilmiştir³⁸.

2.3.3. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Proteins)

Isı şok proteinleri (HSP), hücrel stres altında ökaryotik ve prokaryotik hücreler tarafından sentezlenir. Hücrel proteinlerin denatürasyonunu önleyerek hücreleri ciddi hasar ve erken ölümden korur^{49,50}. İnsan 60-kDa HSP (HSP60) ile ilgili bakteriyel 65-kDa HSP (HSP65) arasında yüksek benzerlik bulunmaktadır.(yaklaşık% 60)⁵¹. HSP60 ve retinal antijen arasındaki antijenik benzerlik de gösterilmiştir⁵². Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının ülseratif lezyonlarında, HSP60'ın değişen

miktarda ekspresyonlarına rastlanmıştır, bu da HSP60'ın bu enflamatuvar lezyonların etyolojisi veya kronikliği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir⁵³.

Yapılan bir çalışmada HSP peptidinin, farelerde deri altına, oral veya nazal olarak uygulanmasının üveit oluşturduğu gösterilmiştir^{54,55}.

Behçet hastalarında, ayrıca yüksek anti-HSP70 antikorları bulunmuştur, ancak BH'deki rolleri hala tanımlanmamıştır⁵⁶.

2.3.4. İmmünolojik Değişiklikler

Behçet hastalarında çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve reseptörlerinin serum ve plazma düzeylerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Araştırmacıları sitokin düzeylerini değerlendirmeye iten gerekçe sadece patogenezin araştırılması değil, aynı zamanda hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilecek olmalarıdır⁵⁷. Behçet hastalarında IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18 ve TNF-a dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin serum seviyeleri yükselir^{58,59}.

Th1 tipi bağışıklıkta önemli rol oynayan proenflamatuvar bir sitokin olan IL-18 seviyeleri Behçet hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve aktif hastalığı olan hastalarda aktivite skoru ile korele bulunmuştur⁵⁹. Bir çalışmada aktif Behçet hastalarının beyin omurilik sıvısındaki IL-15 düzeyleri, remisyon ve sağlıklı kontrollerdeki hastaların seviyelerinden daha yüksek bulunmuştur⁶⁰. IL6, öncelikle mononükleer fagositler, aktive astrositler ve T hücreleri tarafından salgılanan bir proenflamatuvar sitokindir. Nöro-Behçet hastalarının BOS'unda, IL6'daki artışın uzun vadeli sonuç ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve hastalık aktivite markeri olarak önerildiği bildirilmiştir^{61,62}. Behçet hastalarının serumunda, cilt lezyonlarında ve küçük damar endotel hücrelerinde IL8'i hastalık aktivitesi ve vasküler tutulum ile ilişkilendiren yüksek IL8 seviyeleri bildirilmiştir⁶³.

Th1 hücreleri orjinli (TNFa, INF γ , IL8, IL12) ve Th1'den türetilmiş kemokin reseptörü CCR5, CXCR3 ve MCP-1 molekülleri BH'ın oral ve genital ülseri, psödofolikülit, paterji test lezyonları ve gastrointestinal tutulumunda bildirilmiştir⁶⁴⁻

⁶⁶.

T hücreleri, BH patogenezinde yer alan başlıca lenfositlerdir. T hücresi dengesinin, özellikle Th1 / Th17 yönünde genişlemesinin ve Tregs'in regülasyonunun azalması, BH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır^{67,68}. T lenfositlerinin BH'de aktif bir fenotipi vardır ve enflamatuar sitokinler üretir^{69,70}. Son yıllarda BH patogenezinde yeni bir ışık tutan yeni T hücresi alt popülasyonları keşfedilmiştir; cellsT hücreleri ve sitotoksik T hücreleri, Th1 T hücreleri, düzenleyici T hücreleri (Tregs) ve daha yakın zamanda Th17 hücrelerinin BH patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir⁷¹. $\gamma\delta$ T lenfositler mukozal bağışıklıkta konakçı savunmanın ilk hattıdır. BH'de aktive edilmiş $\gamma\delta$ T hücrelerinin artan bir oranı gösterilmiştir^{72,73}, bu da hastalığın patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir^{74,75}. Ayrıca, BH'de inflamasyon bölgelerinde $\gamma\delta$ T hücrelerinin biriktiği bildirilmiştir⁷⁶. $\gamma\delta$ T lenfositlerinin BH'de aktif bir fenotipi vardır (CD 25, CD 29 ve CD 69 gibi aktivasyon marker larını eksprese ederler) ve IFN-g, TNF-a ve IL-8 dahil olmak üzere enflamatuar sitokinler üretir⁵⁷.

BH'nin Th1 ile ilişkili bir enflamatuar hastalık olduğu düşünülürken, son yıllarda yapılan çalışmalarda, Th17'nin patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir ve bu rolü genom çapında çalışmalarla desteklenmiştir⁷⁷. Yapılan bir çalışmada aktif Behçet hastalarının periferik kanında Th17 hücrelerinde artış ve Treglerde azalma olduğunu bildirmiştir⁷⁸. Özellikle, kutanöz lezyonlarda Th17 hücrelerinin artmış düzeyleri bildirilmiştir⁷⁹. Emmi ve ark. Th1 ve Th 17 hücrelerinin, aktif barsak tutulumu olan Behçet hastalarında erken evrelerde mukozal hasarın indüklenmesinde rol oynayabileceğini göstermiştir⁸⁰.

Bazı çalışmalar, Behçet hastalarında IL-4, IL-10 ve IL-13 dahil olmak üzere Th2 tipi sitokinlerin serum düzeylerinde artış olduğunu bildirmiştir⁸¹. Fakat, bu durum, güçlü bir Th1 tipi yanıtına karşı kompansatuvar mekanizmalarla açıklanabilir⁴⁹.

BH nötrofilik vaskülit olarak kabul edilir ve nötrofillerin patogenezindeki rolü uzun zamandır bilinmektedir⁶⁷. Nötrofil aktivasyon durumunu gösteren yüzey molekülleri (CD10,CD14 ve CD16), nötrofillerin oksidatif etkisi ve fagositik fonksiyonları araştırılmış ve Behçet hastalarında proaktif nötrofillerin varlığı rapor edilmiştir⁸². Nötrofiller, artmış kemotaksi, fagositoz, süperoksit üretimi ve miyeloperoksidaz ekspresyonu ile ilişkilidir ve IL-12 dahil olmak üzere çeşitli

sitokinleri üretir^{49,83}. Transgenik HLA-B51 fareleri, gelişmiş nötrofil fonksiyonu gösterdiğinden HLA B-51'in spontan nötrofil aktivasyonu ile birlikteliği savunulmuştur⁸⁴. Nötrofil hiperaktivitesinin kesin mekanizması bilinmemektedir, bununla birlikte, T hücreleri aktivasyonlarında esastır⁵⁷. Değişik in vitro çalışmalarda, monositlerin hastalığın seyrinde aktif bir rol oynadığı ve CD14 ekspresyonunun ve 25F9 ve G16/1 antijenlerinin arttığı gösterilmiştir⁸⁵. Makrofajların hastalıktaki rolü ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konuda yapılan in vitro bir çalışmada, hastalığın etyopatogenezinde klasik yoldan aktive olan makrofajların aktif olarak görev aldığı saptanmıştır⁸⁶.

2.3.5. Endotel Hücreleri ve Tromboz

BH'de tromboz mekanizmaları hala belirsizdir. Faktör V Leiden gibi bazı protrombotik faktörler, bazı durumlarda tromboz riskini artırabilir olsa da, bunlar önde gelen neden değildir. Endotel disfonksiyonu ve nötrofilik vaskülit, trombotik süreçte anahtar aktörlerdir⁷¹. Tromboz, tüm hastalarının kabaca % 25'inde (% 10-37), arteriyel damarlardan daha sık venöz (yüzeysel ve derin) damarlarda görülür^{87,88}. Yapılan geniş çalışmalarda, trombozu olan veya olmayan hastalar arasında; farklı protrombotik faktörlere (yani faktör V Leiden, protrombin G20210A polimorfizmi, vMTHFR C677T polimorfizmi, faktör VIII ve homosistein düzeyi) göre fark bulunamamıştır^{89,90}. Fakat son zamanlarda Faktör V Leiden mutasyonu oküler hastalık ve özellikle oküler vazooklüzyonun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir⁹¹. Fakat bir çalışmada hiperhomosisteinemi ve tromboz arasındaki bir ilişki de tanımlanmıştır⁹². Bazı çalışmalar, hastaların serumlarında endotelial hücrelere karşı artan antikorları ortaya koyarken, antikor miktarı ile vasküler tutulum arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir⁹³. Bu antikorların a-enolaz endotel antijenlerine bağlanarak endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olabileceği varsayılmaktadır. Öte yandan, Behçet hastalarında anti-endotelial antikorların varlığına ilişkin kanıtların bir tartışma alanı olduğuna dikkat edilmelidir^{94,95}. Artmış serum endokan seviyeleri Behçet hastalarında, hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir ayrıca endotelial disfonksiyona neden olarak ve inflamasyonu tetikleyerek patogeneizde rol oynayabileceği gösterilmiştir⁹⁶.

VEGF; enflamasyonu, anjiyogenezi, mikrovasküler hiperpermeability ve endotelial vazodilatasyonu ve endotelden NO üretimini güçlü bir şekilde uyaran güçlü

bir endotelial spesifik sitokindir^{97,98}. Behçet hastalarında da plazma VEGF düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu artmış düzeylerin vasküler ve oküler belirtilerin varlığı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir^{99,100}. VEGF üretiminin endotelial hücrelerde NO sentaz ekspresyonunu up regüle ettiği ve NO'nun endotelial salımını arttırdığı da bilinmektedir¹⁰¹. NO, Behçet hastalığında trombotik olayların veya diğer patofizyolojik değişikliklerin gelişiminde kritik bir rol oynar¹⁰².

2.4. KLİNİK BULGULAR

Behçet hastalığındaki klinik belirtiler değişkendir ve öngörülemeyen nüks ve remisyon dönemleri ile karakterizedir, ancak sıklık ve şiddet zamanla azalır¹⁰³. Deri-mukoza lezyonları, hastalığın en yaygın ortaya çıkan semptomlarıdır. Oküler, vasküler ve nörolojik tutulum daha az görülür ancak daha ciddidir.

2.4.1. Oral ülserler

Oral aftlar vakaların % 98'inde görülür ve Uluslararası Çalışma Grubu tarafından yayınlanan tanı kriterlerine göre BH tanısı için zorunlu kabul edilir¹⁰⁴.

Oral aftlar, ağrılı papüller olarak başlar ve kısa sürede ülser dönüşür. Bu yuvarlak veya oval şekilli lezyonlar, eritematöz bir hale ile çevrilidir ve ülser beyaz-sarı bir psödomembran ile kaplıdır¹⁰⁵. Oral ülserasyonun en yaygın bölgeleri dil, dudaklar ve dişeti ve bukkal mukozadır, ancak damak, farenks ve bademcik tutulumu da görülebilir¹⁰⁶. Görülen aftlar minör, majör ve herpetiform olarak üç morfolojik türe ayrılır: Küçük aftlar 1 cm'nin altında bir çapa sahiptir ve oral aftöz ülserlerin % 80-85'ini oluşturur. 5-10 gün içinde yara izi olmadan iyileşirler; Majör aftların çapı 1 cm'den fazladır ve hastaların % 15'inde görülür; Herpetiform aftlar, görülen başka bir formdur ve hastaların % 5'inde görülür¹⁰⁵.

Lokal travma, belirli yiyecek türleri, menstruasyon ve sigaranın bırakılması tetikleyici faktör olarak sayılmaktadır¹⁰⁷. Erken dönemde oral aftöz ülser ataklarının sık görülmesinin, erkek hastalar arasında büyük organ tutulumunun gelişimini arttırdığı gözlenmiştir¹⁰⁸.

Behçet Sendromu tanı ölçütleri için Uluslararası Çalışma Grubu'na (ISG) göre oral aft, BH tanısı için 12 aylık bir süre içinde üç kereden fazla ortaya çıkmalıdır¹⁰⁴.

BH, oral aft ile başvuran hastaların sadece % 1 - 3'ünde gelişir; bu nedenle ayırıcı tanıda diğer nedenlerin dışlanması önemlidir¹⁰⁵. Herpes simpleks enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), çölyak hastalığı, hematolojik hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, reaktif artrit, siklik nötropeni ve otoenflamatuvar hastalıklar (ailevi Akdeniz ateşi, periyodik ateş, aftöz ülserler, farenjit, adenopati (PFAPA), hiperimmünoglobulinemi D) hastaların ayırıcı tanısında düşünülmelidir¹⁰⁹.

2.4.2. Genital ülserler

Genital ülserler vakaların % 72-94'ünde görülür^{7,110}. Morfolojik olarak oral ülserlere benzer, ancak sıklıkla skar ile iyileşir. Erkeklerde en sık skrotumda görülürler ve penil lezyonlar nadirdir. Epididimit de yaygındır, ancak üretrit hastalığının bir özelliği değildir ve Reiter sendromundan ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Kadınlarda ülserler vulva, vajina ve serviks üzerinde görülür ve disparoniye neden olabilir. Her iki cinsiyette kasık, perianal ve perineal ülserler görülür¹⁰⁶. Tekrarlayan genital ülser ayırıcı tanısında; herpes simpleks virüsü enfeksiyonu, eritema multiforme, ilaç erüpsiyonu, sifiliz, şankroid, lenfogranüloma venereum, HIV enfeksiyonu düşünülmelidir^{111,112}.

2.4.3. Oküler tutulum

Oküler belirtiler, BH'deki morbiditenin başlıca ve en sık nedenidir¹¹³. Hastaların % 40-60'ında oküler tutulum görülür¹¹⁴. Erkeklerde kadınlardan daha yaygın ve daha şiddetlidir¹¹⁵. Genellikle oral veya genital ülserlerin başlangıcını takip eder ve hastaların beşte birinde kadar tek taraflı olabilir¹¹⁶. Bilateral panüveit, ayrıca ön ve / veya posterior üveit ile karakterizedir. İridosiklit, keratit, episklerit, vitritis, vitreus kanamaları, retina ven tıkanıklığı, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit de daha az sıklıkla olmak üzere görülebilir^{27,117,118}. İlginç bir şekilde, konjonktivit nadirdir ve konjonktivanın bu paradoksal korunmasının ve solunum mukozal lezyonlarının yokluğu, hastalığın başlamasında ve sürdürülmesinde gastrointestinal patojenlerin pimer rolüne işaret edebilir⁸³. Oküler tutulum erkeklerde ve daha genç yaşlarda görülür. Tekrarlayan ataklar katarakt ve glokom oluşturabilir ve agresif immünsüpresif tedaviye rağmen hastaların % 25'inde körlüğe neden olabilir¹¹⁹.

İzole ön üveit nadirdir, ancak hipopyonlu üveiti vakaların % 20'sinde görülür ve şiddetli retina hastalığı ile ilişkili olduğu için kötü prognozu gösterir. Anterior uveal sistem inflamasyonunun ana semptomu, fotofobidir, oysa posterior sistem enflamasyonunun ana semptomu görme kaybıdır. Retina tutulumu ile birlikte posterior uveal inflamasyon çok şiddetli olabilir, bu da retinal eksüdalara, kanamalara, papilloödem ve maküler hastalığa neden olabilir. Bu durumda, acil tedavi başlatılmazsa kalıcı görme kaybı gelişir¹¹⁶.

2.4.4. Cilt lezyonları

Papülopüstüler lezyonlar BH'de yaygın bir deri bulgusudur ve hastaların % 30-96'sında görülür^{117,120,121}. Papülopüstüler lezyonlar, psödofolikülit veya akneiform lezyonlar ön göğüste, omuzlarda ve sırtta lokalizedir ve erkeklerde daha sık görülür^{105,122}.

Eritema nodozum lezyonları (hastaların% 15-78'i), özellikle kadınlarda sırtır ve yüz, boyun ve kalçalarda da görülebilmelerine rağmen, alt ekstremiteleri ağırlıklı olarak etkiler. Lezyonlar ülserleşmez ve skar bırakarak iyileşebilir^{15,105}.

Kutanöz ülserler hastaların yaklaşık % 3'ünde görülür; aftöz ülserlere benzer, tekrarlar ve genellikle skar bırakarak iyileşir. Boyun, meme, aksilla, kasık bölgesi, bacaklarda ortaya çıkabilirler¹⁰⁵.

Yüzeyel tromboflebit lezyonları, medial tibia yüzeyi boyunca lokalize olan eritematöz, subkütan nodüller ile karakterizedir^{105,111}. Sıklıkla erkeklerde görülür ve safen magna veni en sık etkilenir¹²³.

2.4.5. Paterji testi

Paterji reaksiyonu, cildin travmaya karşı aşırı duyarlılığıdır ve travma bölgesinde 20 gauge iğne ile derinin intradermal enjeksiyonundan sonra 24-48 saat içinde papül veya püstül oluşur¹²⁴. Cildin cerrahi temizlemesinden sonra reaksiyonun baskılanması hastalık patogenezinde bakteri florasının rolü açısından kanıt sağlar¹²⁵. Paterji pozitifliği Behçet hastalarına oldukça özgüdür; ancak hassasiyeti ülkeden ülkeye değişmektedir¹²⁶. Türkiye ve Japonya'daki hastaların % 60-70'inde pozitif

paterji saptanırken, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da hastalarda nadiren pozitiflik görülür¹²⁷.

İğnelerin kalınlığı, delinme sayısı, uygulama yöntemi ve test alanının bir antiseptik ile temizlenip temizlenmediği gibi faktörler, paterji pozitifliğini etkileyebilir^{111,128}.

2.4.6. Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulum olguların % 3-25'inde görülebilir^{111,129}. Genellikle hastalığın başlamasından yaklaşık 5 yıl sonra ortaya çıkar ve uzun süreli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir¹³⁰⁻¹³². Merkezi sinir sistemi tutulumu, periferik sinir sistemi tutulumundan daha sık görülür. Parankimal beyin tutulumu genellikle hastaların % 80'inde görülür, ancak dural sinüs trombozu, arteriyel vaskülit ve aseptik menenjit şeklinde parankimal olmayan tutulum da olabilir¹³³. Parankim tutulumu, parankim dışı tutulumu göre daha kötü prognoza sahiptir¹³⁴. Meningoensefalit, periferik sinir tutulumu ve psikiyatrik sorunlar da bildirilmiştir¹³⁵.

Klinik semptomlar arasında; hemiparezi, davranış değişiklikleri, sfinkter kusuru, kranial sinir felci, baş ağrısı bulunur^{133,136}. Beyin omurilik sıvısı sıklıkla normaldir, ancak artan basınç, nötrofil ve / veya lenfosit sayısını artırır ve artan protein içeriği ile karakterizedir¹³³. Manyetik rezonans görüntülemeye bazal gangliyonlar, beyin sapı veya derin beyaz cevher bölgesinde lezyonlar sıklıkla görülür^{7,133}.

2.4.7. Gastrointestinal tutulum

Behçet hastalarının % 3-26'sında gastrointestinal tutulum bildirilmiştir^{137,138}. Mukozal inflamasyon ve ülserler sıklıkla gastrointestinal sistemin ileoçekal bölgesinde lokalizedir. Budd-Chiari sendromuna sekonder karaciğer tutulumu görülebilir¹²⁹. Özofagus, çıkan kolon ve transvers kolon daha az sıklıkta tutulur⁷.

Klinik semptomlar arasında anoreksi, kusma, ishal, melena, karın ağrısı ve daha az sıklıkla cerrahi müdahale gerektiren perforasyon bulunur^{139,140}.

Gerçekten de Behçet hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalıklarının birçok özelliğini paylaşır ve gastrointestinal inflamasyon tipik olarak Crohn hastalığına benzer, segmental mukozal inflamasyon ve fissür veya aftöz ülserler, en sık ileoçekal tutulum görülür¹⁴¹. Crohn hastalığının ayırt edici özelliği olan granülom Behçet hastalığı ile arasındaki önemli bir farklılıktır¹⁰⁶.

2.4.8. Vasküler ve Kardiyak tutulum

Behçet hastalığı, arteriyel ve venöz sistemdeki tüm damar tiplerini etkileyebilir. En yaygın tutulum, esas olarak alt ekstremitelerde ortaya çıkan ve erkeklerde önemli ölçüde daha yaygın olan, venöz trombozun gelişmesidir. Derin ven trombozu çeşitli bölgelerde olabilir ancak özellikle büyük damarlarda görülür: iliofemoral, superior veya inferior vena kava veya dural sinüs trombozu (baş ağrısı, papilödem, intrakraniyal hipertansiyon), hepatik damarlar (Budd-Chiari sendromu) gibi olağandışı lokalizasyonda da görülebilir¹⁴². Bununla birlikte, tromboembolik hastalık, muhtemelen endotel duvarına sıkı bağlanma gösteren 'yapışkan' trombüsün oluşumu nedeniyle oldukça nadirdir¹⁴³.

Arteriyel tutulum hastaların % 3-12'sinde görülür^{144,145}. Arteriyel tutulumu olan hastaların prognozu kötüdür ve özellikle pulmoner arter ve torasik aort tutulumunda ölüm oranı% 13,5'tir¹⁴⁶.

Kardiyak tutulum nadir görülen bir bulgudur ve perikardit, kapak lezyonlu endokardit, miyokardit, intrakardiyak tromboz, endomiyokardiyal fibroz, koroner vaskülit, miyokardiyal anevrizmayı içerir¹⁴⁷. Behçet hastalığında ateroskleroz riskinin artmadığı belirtilmiştir¹⁴⁸.

2.4.9. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Artralji ve / veya artrit vakaların % 45' inde görülür. Diğer belirtilerden çok daha önce ortaya çıkabilirler. Diz, dirsek, el ve ayak bileği eklemlerinde eroziv olmayan, oligoartiküler veya monoartiküler tutulum şeklinde görülür ve genellikle birkaç hafta içinde deformite olmadan geriler^{129,138}. BH'de papulopustüler lezyonlar olduğunda eklem tutulumu insidansında artış gözlenmiştir¹⁴⁹. Eklem tutulumuna ek

olarak, bu hastalarda ve özellikle kadınlarda fibromiyalji ve ankilozan spondilit tanımlanmıştır¹⁵⁰.

Bel ağrısı oldukça nadirdir, yapılan çalışmalarda sakroileit ve spinal eklem tutulumunda artış görülmemiştir¹⁰⁶. Behçet hastalığında nadir görülen bir diğer durum da kemiklerin aseptik nekrozudur¹⁵¹.

2.4.10. Pulmoner tutulum

Vasküler tutulum baskındır (arteriyel anevrizma, pulmoner emboli). Pulmoner arter anevrizması (PAA), BH'de mortalite ve morbiditenin iyi bilinen bir nedenidir. Üç cm'den büyük anevrizma varlığında mortalite oranları önemli ölçüde artmaktadır. Hemoptizi masif ve ölümcül olabilir ve ana semptomdur¹⁵². PAA'da agresif terapötik tedaviye rağmen, ölüm oranları hala şaşırtıcı derecede yüksektir (yaklaşık% 25)¹⁵³.

Hastalığın diğer pulmoner belirtileri nadirdir ve şu şekilde özetlenebilir: pulmoner enfeksiyon, pulmoner vaskülit, pulmoner fibroz, plevrit ve pulmoner emboli¹¹³.

2.5. TANI

BH'nin patognomonik klinik veya laboratuvar bulguları yoktur ve tanı klinik kriterlere dayanır. 1990'da Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG), dünyanın yedi ülkesindeki 12 merkezden 914 hastanın verilerini gözden geçirerek tanı kriterleri tanımlamıştır¹⁰⁴. Behçet hastalarının sınıflandırılması için ISG kriterleri, önceki kriterlere kıyasla % 92 hassasiyet ve % 97 özgüllük ile güvenilir tanı performansına sahiptir¹¹⁴. Bu kriterlere göre, oral aftlara ek olarak diğer bulgulardan ikisinin eşzamanlı varlığı tanı koydurur: genital ülserler, deri lezyonları, oküler tutulum ve paterji testi pozitifliği. (Tablo 1. 1990Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri).

Tablo-1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

Tekrarlayan Oral Ülser	Hekim veya hasta tarafından gözlenen, yılda en az 3 kez tekrarlayan, minör aftlar, majör aftlar, herpetiform aftlar.
Oral afta ek olarak aşağıdaki kriterlerden 2 tanesinin olması	
Tekrarlayan Genital Ülser	Hekim veya hasta tarafından gözlenen ülser veya skar oluşumu
Göz Lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre
Cilt Lezyonları	Eritema nodozum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyon, akneiform nodül
Paterji Testi	24-48 saat içinde gözlenen püstül

Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler [The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)] 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu güncel kriterlere göre oral aft, genital ülser ve göz bulgularının her biri 2 puan; cilt lezyonları, vasküler tutulum ve nörolojik bulgular 1 puan olarak değerlendirilir. 4 ya da daha fazla puan, Behçet hastalığı tanısı koydurur¹⁵⁴. Paterji pozitifliği testin yapılmasında ve değerlendirmesinde farklılıklar nedeniyle yeni yayınlanan kriterlere opsiyonel olarak dahil edilmiştir. Diğer sınıflandırmadan farklı olarak ayrıca oral ülser varlığı zorunlu kriter değildir.

2.5.1. Laboratuvar bulguları

Spesifik laboratuvar bulguları yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) genellikle orta derecede yükselir, ancak hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon göstermez¹⁵⁵. Hastaların yaklaşık % 15'inde orta derecede kronik hastalık ve lökositoz bulunur. Serum immünoglobulinleri bazen yükselir; serum kompleman seviyeleri de yüksek olabilir. Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), antikardiolipin ve antinötrofilik antikorlar (ANCA) gibi otoantikorlar tespit edilememiştir¹²⁹. BOS bulgularında, parankimal nörolojik hastalığın ayırıcı tanısında,

serebrospinal sıvıda nötrofil ve lenfositleri içeren pleositoz, artmış protein ve IL-6 seviyeleri yararlı kabul edilir^{156,157}.

HLA-B51, özellikle endemik bölgelerdeki hastalarda daha sık görülür. Bununla birlikte, HLA B51 testinin hem endemik hem de endemik olmayan bölgelerde tanı veya prognostik değeri yoktur¹⁵⁸.

2.5.2. Prognoz

BH, relapslar ve remisyonlarla karakterize değişken bir seyir gösterir. Genç hastalar ve erkekler daha şiddetli hastalığa sahiptir, bu da hem mortalite hem de göz, vasküler ve nörolojik hastalıkla ilişkili morbidite sıklığını kadınlara ve yaşlı hastalara göre arttırmıştır¹²⁹.

Yetişkin olgularda mortalite serilere göre değişir; en yüksek Türkiye'de bildirilmiştir (% 9.8) ve anevrizma rüptürü veya tromboz nedeniyle ani ölüme neden olan büyük damar vaskülitisi ile ilişkilidir^{110,159}. Mortalite nedenleri arasında majör damar hastalığı (% 43.9) ve merkezi sinir sistemi tutulumu (% 12.2) bulunmaktadır. Birinci ve Beşinci yıldaki ölüm oranı sırasıyla % 1.2 ve % 3.3 idi¹¹⁰.

2.6. TEDAVİ

Behçet hastalarında farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli tedaviler önerilmiştir ve yeni kanıtlar ışığında sürekli olarak değişiklikler önerilmektedir¹⁶⁰. Ana hedefler şunlardır: 1) mukokutanöz lezyonlarla ilişkili semptomları kontrol etmek ve tedavi etmek 2) ağrı, rahatsızlık ve fonksiyonel engelliliği hafifletmek 3) aktif inflamasyonu bastırmak ve kontrol etmek 4) tekrarların sıklığını ve şiddetini azaltmak ve 5) End organ hasarını önlemek¹⁶¹. Tedavi seçimi, organ tutulumu, hastalığın şiddetine, hastanın yaşına ve cinsiyetine ve hastalığın süresine bağlı olarak değişir¹¹¹. Kortikosteroidler sıklıkla BH'de immünoşüpresan ilaçlarla kombinasyon halinde veya monoterapi şeklinde, klinik belirtileri tedavi etmek için kullanılır⁶⁷.

2.6.1. Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar(NSAİDs)

Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar Behçet hastalarında eklem ağrısını kontrol altına için kullanılır²⁸. Üç ay boyunca günde dört kez oral indometasin ile 25 mg'lık tedavinin, eklem şikayeti olan hastaların % 80' inde etkili olduğu bildirilse de, eklem tutulumu olan hastalarda 900 mg / gün azapropazon ile artrit semptomlarında azalma görülmemiştir^{162,163}.

2.6.2. Kolşisin

Kolşisin, mikrotübül oluşumunu inhibe ederek nötrofil göçünü engelleyen bir anti-enflamatuar bitki alkaloididir. Kolşisin 1-2 mg / gün dozlarında mukokutanöz belirtiler ve artrit tedavisinde sıklıkla kullanılır. Kolşisinin, özellikle kadınlarda eritema nodozum benzeri lezyonlar ve genital ülserler için etkili olduğu gösterilmiştir¹⁶⁴. Her ne kadar kolşisin anterior üveitte 1 mg / gün dozunda kullanılabilse de, ciddi posterior oküler hastalık için etkinliği tartışmalıdır¹⁶⁵.

En yaygın yan etkiler gastrointestinal (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı), alopesi ve kemik iliği supresyonunudur, bu nedenle kolşisin alan hastalar kan sayımı ile izlenmelidir¹³⁰.

2.6.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler BH'de yaygın olarak kullanılır ve kısa dönem kullanımı faydalı olabilir; bununla birlikte, yan etki profili nedeniyle uzun süreli kullanım büyük önem taşımaktadır. BH'de kortikosteroid kullanımı hakkında çok fazla sayıda kontrollü çalışma yoktur²⁸. Kortikosteroid tedavisi akut enflamasyonu baskılayabilir, ancak nöksleri önlemez ve bu nedenle genellikle başka bir immünosüpresif ajan ile kombine edilir¹⁶⁵.

BH'de düşük doz depo kortikosteroidlerin çift kör çalışmasında genital ülser, oral aft, folikülit veya artrit üzerinde herhangi bir yararlı etki gösterilmemiştir; bununla birlikte, eritema nodozumun kontrolünde faydalı olmuştur¹⁶⁶. European League Against Rheumatism (EULAR) oküler, vasküler, gastrointestinal ve nörolojik tutulum için kortikosteroidlerin kullanılmasını önermektedir¹⁶⁰.

2.6.4. Dapson

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen, dapsonun nötrofil kemotaksisini ve fonksiyonunu değiştirdiği, miyeloperoksidaz aktivitesini geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği, nötrofil lizozimal aktivitesini inhibe ettiği ve bir anti-oksidan görevi gördüğü görülmektedir¹⁶⁷. Çift-kör kontrollü bir çalışma dapsonun oral ve genital ülser sıklığını ve süresini önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir¹⁶⁸.

2.6.5. Azatiyoprin

Azatiyoprin, bir merkaptopürin türevidir ve pürin halka sentezini inhibe eder. Kortikosteroidlerle birlikte, posterior üveit saptanan Behçet hastaları için ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir¹⁶⁰. Azatiyoprin'in vasküler, bağırsak ve nörolojik tutulum için de etkili olduğu gösterilmiştir¹⁶⁹. Azatiyoprin ayrıca oral ve genital ülserler, artrit ve derin ven trombozunu önlemede faydalı olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, azatiyoprin genellikle düşük dozda verilir ve faydalı bir cevap için en az 3 ay gerekir. Azatiyoprin ile erken tedavi, uzun süreli prognozu da iyileştirir¹⁷⁰.

Kombine tedavi ile önemli bir lökopeni riski nedeniyle azatiyoprinin IFN-a ile birlikte kullanılması önerilmez¹⁷¹.

2.6.6. Metotreksat

Metotreksatın gözlemsel bir çalışmada Behçet hastalarında oküler inflamasyonu azaltmada etkili olduğu bulunmuştur¹⁷². Ayrıca başka bir çalışmada, nörolojik tutulum üzerinde etkinlik göstermiştir¹⁷³.

2.6.7. Kalsinörin inhibitörleri(siklosporin A, takrolimus)

Kontrollü bir çalışmada, 10 mg / kg siklosporinin, oküler atakların sıklığını ve şiddetini azalttığı, görme keskinliğini iyileştirdiğini ve mukokutanöz lezyonları azalttığı gösterilmiştir¹⁷⁴. Hastalık alevlenmesi nedeniyle merkezi sistem tutulumu olan hastalarda siklosporin kullanılması önerilmez¹⁴⁵. Yan etkiler nedeniyle 5 mg / kg veya daha düşük dozlarda kullanılmaktadır ve bu dozlarda bile hipertansiyon, nefrotoksisite ve nörotoksisite için yakından izleme gereklidir. Bıraktıktan sonra

nüksler ortaya çıkabilir. Siklosporin, dirençli vakalarda sıklıkla azatiyoprin ile kombine edilir¹²⁹.

Takrolimus siklosporine benzer özelliklere sahiptir ve bağırsak tutulumu olan hastalarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir¹⁷⁵. Birkaç çalışmada, takrolimusun üveit üzerinde terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir¹⁷⁶.

2.6.8. Alkali ajanlar (klorambusil ve siklofosfamid)

Alkilleyici ajanlar, DNA replikasyonuna etki ederek lenfositlerin proliferatif yanıtını ve fonksiyonlarını bozar. Bununla birlikte, doza bağlı yan etkileri nedeniyle, diğer tedavilere dirençli vakalarda kullanılır¹⁷⁷.

BH'de siklofosfamid için ana endikasyonlar majör vasküler ve parankimal nörolojik tutulumdur²⁸. Pulse intravenöz siklofosfamid Behçet hastalığında üveit tedavisinde kullanılır fakat infertilite, pulmoner fibroz, böbrek toksisitesi ve hemorajik sistit gibi doza bağlı yan etkiler kullanımını kısıtlar, böyle durumlarda tedavi genellikle kalsinörin inhibitörleri ve anti-TNF ajanları ile değiştirilir¹⁰⁶.

Klorambusil santral sinir sistemi tutulumu ve oküler hastalık için endikedir ve kortikosteroidler ile kombinasyon halinde kullanılır ve uzun süreli görsel prognozu iyileştirir^{178,179}.

2.6.9 Talidomid

Talidomid, azalan TNF üretimi ve aktivitesi ve azaltılmış nötrofil göçünü içeren immünomodülatör özelliklere sahiptir¹⁸⁰. Bir çalışmada; günde 100 mg Talidomid, oral ve genital ülser ve papülopüstüler lezyon sayısını azaltmak için etkili bulunmuştur¹⁸¹. Talidomidin ayrıca bağırsak tutulumu üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir¹⁸². Orogenital ülserler için 100 mg / gün ve gastrointestinal sistem tutulumu için 300 mg / gün dozunda etkilidir; bununla birlikte, kullanımı polinöropati, teratojenisite ve sedasyon yan etkileri nedeniyle diğer tedavi rejimlerine dirençli hastalarda önerilmektedir¹¹¹.

Sedasyon, eritema nodozumun alevlenmesi, uyku hali, baş dönmesi, kabızlık, baş ağrısı, bulantı, kilo artışı, ödem, döküntüler, ağız kuruluğu ve papuloveziküler alevlenme olabilir¹⁸⁰.

2.6.10. Interferon-alfa (IFN- α)

İnterferon, immünomodülatör özelliklere sahip doğal olarak oluşan bir sitokindir. Dolaşımdaki $\gamma\delta$ -T hücrelerinin sayısını azalttığı ve endotel hücrelerine T hücresi yapışmasını in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁸³. İnterferon (INF) -a-2a, subkutan olarak, haftada üç kez 6 MU, oral ülserlerin süresini ve ağrısını ve genital ülserlerin ve papülopüstüler lezyonların sıklığını, tedavi öncesi dönemde gözlemlenenlere kıyasla önemli ölçüde azaltmıştır¹⁸⁴. Yan etkiler; grip benzeri bulgular, lökopeni, trombositopeni, alopesi, kaşıntı ve depresyonu içerir. INF- α üzerinde yapılan klinik çalışmalar, kortikosteroid ve immünsüpresyon ile kombine edildiğinde şiddetli refrakter üveit tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir¹⁸⁵.

2.6.11. Pentoksifilin

Pentoksifilin, Behçet hastalığında orogenital ülserasyonun tedavisinde kullanılan anti-TNF aktivitesine sahip başka bir ajandır. Pentoksifilin'in başlıca farmakolojik etkisi, çeşitli pro-enflamatuar sitokinlerin, özellikle TNF'nin üretiminin inhibisyonudur¹⁰⁶

2.6.12. Anti-TNF (Biyolojik ajanlar)

İnfliksimab, Etanercept ve Adalimumab gibi tümör nekroz faktörü (TNF) bloke edici ajanların hastalarda bir miktar başarılı olduğu bildirilmiştir. TNF blokajının, standart immünosüpresif rejimlere dirençli şiddetli hastalığı olan hastalar ve bu tedavilere kontrendikasyon veya intoleransı olan hastalar için önemli bir terapötik ilerlemeyi temsil edebileceği düşünülmüştür¹⁸⁶.

Birçok çalışma, infliksimabın oküler inflamasyonu azaltmada ve üveit ataklarının sıklığını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir¹⁸⁷. İnfliksimab ayrıca dirençli gastrointestinal, nörolojik, vasküler, eklem ve mukokutanöz tutulum için kullanılabilir^{187,189,190}.

Randomize çift kör, kontrollü bir çalışmada, etanerseptin, oral ve genital aft, akneiform lezyonlar, eritema nodozum ve artrit sıklığını azaltmada etkili olduğu bulunmuştur¹⁸⁸. Etanersept'in oküler tutulum üzerinde de yararlı etkileri olabilir¹⁸⁹.

Bazı vaka raporları, adalimumabın Behçet hastalarında üveit, inatçı genital ülserasyonlar, serebral vaskülit ve pulmoner arter anevrizması için yararlı olabileceğini göstermiştir¹⁹⁰⁻¹⁹³.

2.7. Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1-Alfa (HIF-1-A)

HIF1 (hipoksi ile indüklenabilir faktör) -1, Semenza ve arkadaşları tarafından 1992'de keşfedilmiştir¹⁹⁴. Oksijen basıncındaki değişikliklere yanıt olarak, uyarlanabilir bir mekanizma olarak hipoksida bu faktörler etkinleştirilir. HIF yolunun aktivasyonu genellikle hücrelerin hipoksik bir ortamda hayatta kalmasına izin verir¹⁹⁵. HIF-1, HIF-1 α ve HIF-1 β olmak üzere iki alt birimden oluşan heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 α oksijen seviyeleri ve oksijen seviyelerine duyarlı olan post-translasyonel değişiklikler ile düzenlenirken, HIF-1 β çekirdekte yapısal olarak eksprese edilir¹⁹⁶.

HIF-1 α 'yı kodlayan gen, 14q21-q24 kromozomu üzerinde bulunur. Normoksida, HIF-1 α hızlı bir şekilde hidroksillenir ve prolil hidroksilaz domenini içeren protein (PHD) tarafından Von Hippel-Lindau tümör baskılayıcı protein (VHL) aracılı proteazomal patern içinde parçalanır. PHD O₂'yi bir substrat olarak alır, bu nedenle hipoksik koşullar altında aktivitesi azalır. HIF-1'i (FIH-1) inhibe eden faktör, normoksi altında HIF-1 α transkripsiyonel aktivitesini de baskılayabilir. Substratlar olarak O₂ ve α -ketoglutarat kullanılarak, bir asparaginil kalıntısını HIF-1 α üzerinde hidroksilatlar ve daha sonra HIF-1 α 'nın p300 koaktivatör proteini ile ilişkisini önler. Hipoksik ortamda, hem PHD hem de FIH-1 aktiviteleri inhibe edilir. Sonuç olarak, a-alt birimi, HIF-1'i formüle etmek ve hedef genlerin transkripsiyonel aktivitelerini teşvik etmek için b-alt birimi ile heterodimerize olur¹⁹⁷.

HIF-1 α ekspresyonu sadece hipoksi tarafından değil, aynı zamanda lökosit aktivasyonu ve inflamasyonu ile ilişkili çeşitli uyarılarla da tetiklenebilir. Bu

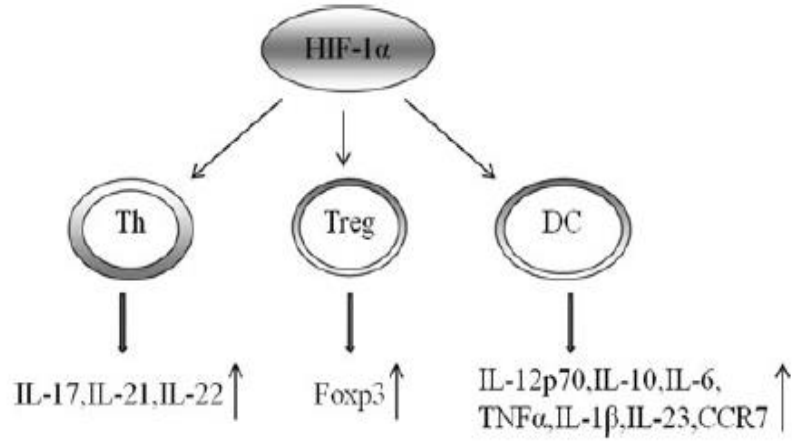
anlamda, IL-1, TNF-y, IL-4 ve TGF-y gibi çeşitli enflamatuvar sitokinlerin, normoksik koşullar sırasında çoklu hücre tiplerinde HIF-1 α oluşumunu indüklediği gösterilmiştir.

Artan kanıtlar, HIF-1'in T hücrelerinin farklılaşmasını düzenlemede önemli bir rol oynayabildiğini göstermiştir. Düzenleyici T hücreleri (Tregler), bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırmasını önlemede önemlidir. HIF-1, Foxp3'i bağlayıp proteazomal degradasyon için hedefleyerek Tregs gelişimini zayıflatır. Aynı zamanda, HIF-1, RORc'un doğrudan transkripsiyonel aktivasyonu yoluyla Th17 gelişimini artırır, böylece IL-17 ekspresyonunu artırır¹⁹⁸. Ayrıca dendritik hücrelerde (DC'ler) kolitte koruyucu Treglerin farklılaşmasını teşvik etmek için IL-10 üretimini aktive eder. Bu hücreler özellikle otoimmün bozukluklarda hastalığın ilerlemesine ve patolojisine önemli ölçüde katkıda bulunur.

HIF-1'in hedef genleri özellikle anjiyogenez, hücre proliferasyonu/sağkalım ve glikoz/demir metabolizması ile ilişkilidir. Ayrıca HIF-1 α aktivasyonunun çeşitli tümörler ve onkojenik yollar ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁹⁹. Hipoksiye hücresel yanıtın ana düzenleyicisidir ve tüm bağışıklık sistemi hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir.

Sitokinler ayrıca normokside HIF'yi düzenler. Örneğin, interlökin (IL) -1b ve tümör nekroz faktörü (TNF) -a, insan hepatom hücrelerinde HIF-1 DNA'sını arttırdığı izlenmiştir.²⁰⁰

Ek olarak, araştırmalar HIF-1 α 'nın ekspresyonunun sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) anormal olduğunu göstermiştir²⁰¹. Makrofajlarda, HIF-1 α , hücre hareketliliğini ve pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır.^{202,203} HIF-1 α 'nın, Th17 hücre gelişimini desteklediği ve CD8 T hücrelerinde granzim B ve performans gibi sitolitik moleküllerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir^{204,205}.



Şekil 1. HIF-1α'nın bağışıklık hücresi fonksiyonundaki rolü. TH yardımcı hücre; Treg Düzenleyici T hücresi; DC dendritik hücre.

HIF-1α özellikle sinovit, anjiyogenez, kırıkta yıkımı ve kemik erozyonuna yol açan yolları aktive edebilir^{196,206-208}. HIF-1α, miyeloid hücrelerde glikolitik kapasitenin düzenlenmesi için gereklidir, HIF-1α yokluğunda, miyeloid hücre agregasyonu, motilite, invazivlik ve bakteri öldürme gibi ciddi bozulmalar meydana gelir²⁰². HIF-1α ayrıca adaptif bağışıklıkta da işlev görür. Şimerik farelerin lenfoid dokularındaki HIF-1α eksikliğinin, anormal B hücresi gelişimine ve otoimmüniteye yol açtığı bildirilmiştir²⁰⁹.

HIF-1α seviyeleri otoimmün hastalıklarda yükselir ve bu hastalıkların aktiviteleri ile güçlü bir şekilde ilişkiliyken, HIF-1α'nın tükenmesi otoimmün hastalıklara benzeyen lezyonlara yol açar²¹⁰.

3. MATERYEL VE METOD

3.1 HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine, Kasım -Mayıs 2020 tarihleri arasında başvuran 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerini karşılayan yeni tanı ve takipli 44 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu olan 41 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi. Sözlü ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. 18-65 yaş arası
2. Kooperasyon kurulabilen
3. 1990 Uluslararası Behçet Sınıflama kriterlerine göre Behçet tanısı almış hastalar
4. Çalışmaya alınmayı kabul eden katılımcılar çalışmaya alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Ek romatolojik hastalığa sahip olması (Romatoid Artrit, SLE gibi)
2. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi ek sistemik/metabolik hastalıkları olmak
3. Malignite öyküsünün olması
4. Akut enfeksiyon ve tiroid disfonksiyonu olan hastalar

3.2 KLİNİK VERİLER

Hastaların ad soyad, cinsiyeti, yaşı, hastalık süresi, ailede hastalık öyküsü, geçirilmiş tromboz öyküsü, üveit öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, sigara kullanımı not edildi. Hasta ve kontrol grubundan ayrıntılı olarak anamnez alınıp fizik muayeneleri yapıldı. ESH, CRP ve beyaz küre değerleri kaydedildi.

3.2.1 Hastalık Aktivitesi

Hastalık aktivitesi, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BHAAF) kullanılarak değerlendirildi. Hastanın başvurduğu tarih öncesindeki son 4 haftada; baş ağrısı, oral ülser, genital ülser, eritema nodozum, deri püstülleri, artrit, artralji, bulantı/kusma/karın ağrısı, diyare/rektal kanama, yine son 4 hafta içinde santral sinir sistemi tutulumu, göz tutulumu ve büyük damar tutulumu düşündürtecek şikayet varlığı sorgulandı. Her bir sistem için semptom varlığında hastaya 1'er puan verildi. Hastaların mevcut cevapları üzerinden 0-12 arasında bir değer hesaplandı. 2'den yüksek değerler aktif hastalık olarak değerlendirildi²¹¹.

3.3 KAN ÖRNEKLERİ VE LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışmaya katılan her iki gruptaki bireylerin periferik venöz kanları biyokimya tüplerine konularak 1000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Serumlar ayrılarak ependorflara konuldu. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarındaki -80 °C derin dondurucuda muhafaza edildi. Hasta grubuna ait ayrıca, poliklinik muayenesi esnasında rutin olarak bakılan, akut faz belirteçleri olan periferik kan ESH, CRP ve WBC değerleri de kaydedildi.

Hasta ve kontrol gruplarının dondurucuda muhafaza edilen serum örnekleri ilgili kit prosedürlerine göre ölçülerek serum HIF-1 α düzeyleri, pg/ml olarak tespit edildi. Sonuçlar kaydedildi. [lot numarası 202003 Sun Red Human (HIF-1 α) Elisa Kit)].

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde "IBM SPSS for Windows Version 22.0" paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerde normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma ile normal dağılıma uymayan veriler median ve minimum-maksimum değerler ile gösterildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Behçet hastalığındaki farklı klinik bulguların HIF-1 α düzeyi ile ilişkisi; değişkenlerin dağılımının normal olması durumunda t testi ile dağılımın normal olmaması durumunda ise Mann Whitney-U testi ile incelendi. Veriler arasındaki ilişkiler değişkenlerin dağılımı normal olduğunda Pearson korelasyon testiyle, normal olmadığına ise Spearman's korelasyon testiyle incelendi. P değerinin 0.05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 44 hasta ile 41 gönüllü sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 86 kişi dahil edildi. Hasta grubu 23 kadın (%52.2), 21 erkek (%47.8) hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubu 22 kadın (%53.7) ve 19 erkek (%46.3) bireyden oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması 38.04 ± 9.6 kontrol grubunun yaş ortalaması 37.63 ± 8.6 olarak saptandı. Hasta grubunda 23 (%52.2) kişi sigara içerken 21 (%47.8) kişi sigara içmemektedir. Kontrol grubunda 22 (%53.7) kişi sigara içerken 19 (%46.3) kişi sigara içmemektedir.

Cinsiyet ($p=0.898$) yaş ($p=0.852$) ve sigara ($p=0.898$) açısından iki grup açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo-2’de her iki grubun demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo-2. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler

Parametre	Hasta	Kontrol	P
n	44	41	
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	23/21	22/19	0.898
Yaş (Ort $\pm$ SS)	37.70 ± 9.48	37.34 ± 8.37	0.852
Sigara	23/21	22/19	0.898

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, ESH ortalaması hasta grubunda 12.27 ± 10.5 mm/saat iken, kontrol grubunda 8.56 ± 5.8 mm/saat olarak tespit edildi. CRP değerlerine bakıldığında ortalama hasta grubunda bu değer ortalaması 0.86 ± 1.5 mg/dl iken, bu değer kontrol grubunda 0.48 ± 0.5 mg/dl olarak bulundu. WBC değeri ortalaması hasta grubunda 8.16 ± 2.3 , kontrol grubunda 7.78 ± 2.3 olarak saptandı. (Tablo 3).

İki grup arasında ESH ($p=0.141$), WBC($p=0.449$) ve CRP ($p=0.777$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-3. Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri

Parametre	Hasta (Ort±SS)	Kontrol (Ort±SS)	p
n	44	41	
WBC	8.16±2.3	7.78±2.3	0.449
CRP	0.86±1.5	0.48±0.5	0.777
ESH	12.27±10.5	8.56±5.8	0.141

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Çalışmaya katılan 44 hastadan; 19 (%43.2) hastada oral ülser, 9 hastada (%20.5) genital ülser, 1 (%2.3) hastada artrit, 19 (%43.2) hastada hassas eklem, 11 (%25) hastada geçirilmiş üveit, 2 (%4.4) hastada aktif üveit mevcuttu. 24 (%54.5) hastada paterji pozitif olarak saptanırken, 20 (%45.5) hastada paterji negatif olarak saptandı. 2 (%4.4) hastada geçirilmiş tromboz öyküsü vardı. 8 (%18.2) hastanın ailede BH öyküsü mevcuttu. Hasta grubunda erkeklerde üveit, tromboz ve periferik artrit gibi ciddi komplikasyonlar daha sık saptanırken; kadınlarda ise oral ülser, genital ülser ve eklem hassasiyeti gibi daha hafif klinik bulgular saptandı. (Tablo 4).

Tablo-4. Hasta grubuna ait klinik verilerin dağılımı

	n	%
Aktif oral ülser	19	43.2
Aktif genital ülser	9	20.5
Eklem hassasiyeti	19	43.2
Geçirilmiş tromboz	2	4.5
Geçirilmiş üveit	16	36.4
Paterji pozitifliği	24	54.5
Aile öyküsü	8	17.8

Hasta grubunun aldığı tedavilere baktığımızda, 37 (%84.1) hasta kolşisin, 14 (%31.9) hasta metilprednizolon, 16 (%36.4) hasta azatiyoprin, 5 (%11.4) hasta infliksimab tedavisi almaktaydı. İnfliksımab alan kadın hasta yoktu. Erkek hastalar daha fazla immünsüpresif tedavi almaktaydı (Tablo 5).

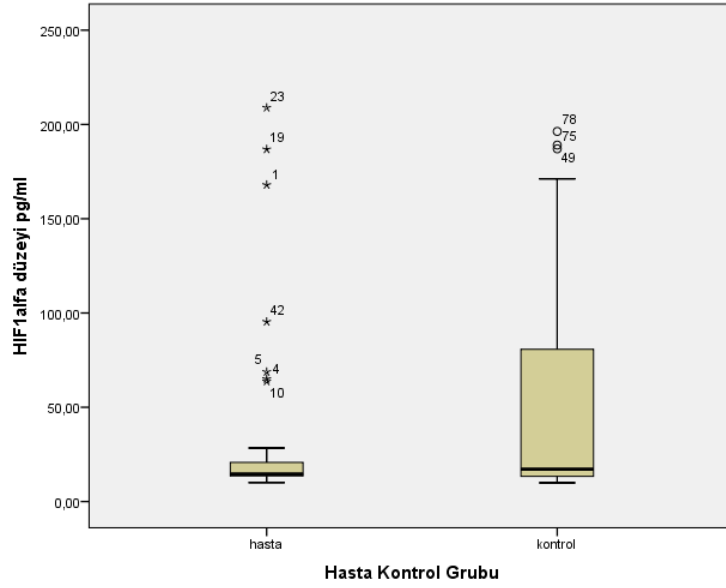
Tablo-5. Hastaların kullandığı ilaçlar

Tedavi	n	%
Kolşisin	37	84.1
Azatiyoprin	16	36.4
Metilprednizolon	14	31.9
Biyolojik	5	11.4

Hasta grubunun HIF-1 α düzeyi 14.63 (10.02-208.88) pg/ml olarak bulunurken, kontrol grubunda ortalama 17.21 (9.95-196.28) pg/ml olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun HIF-1 α düzeyi karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunmadı.(p=0.275) (Tablo 6).

Tablo-6. Hasta ve kontrol grubunda serum HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Median (Min-Max)	Kontrol Median (Min-Max)	p
HIF-1α (pg/ml)	14.63 (10.02-208.88)	17.21 (9.95-196.28)	0.275



Şekil-2. Hasta ve kontrol arasında HIF-1α değerlerinin karşılaştırılması

Kadın hastalarda HIF-1α düzeyleri 14.30(10.02-186.80) pg/ml olarak saptanırken, erkek hastalarda HIF-1α düzeyleri 14.68(10.28-208.88) pg/ml olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (p=0.751) (Tablo 7).

Kadın hastaların, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Form (BHAAF) skoru ortalama 4.13±1.96 olarak saptanırken, erkek hastalarda 2.57+1.54 olarak saptandı. Kadın ve erkek hastaların BHAAF skoru karşılaştırıldığında, kadın hastaların BHAAF skoru anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.007) (Tablo 7).

Tablo-7. Hasta grubunda cinsiyet ile BHAAF skoru ve HIF-1α düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Kadın (Ort±SS) Veya Median (Min-Max)	Erkek (Ort±SS) Veya Median (Min-Max)	p
BHAAF	4.13±1.96	2.57+1.54	0.007*
HIF-1α	14.30 (10.02-186.80)	14.68 (10.28-208.88)	0.751

Behçet hastalarında, klinik bulgular, paterji testi ve sigara ile HIF-1 α düzeyleri arasındaki ilişkisi incelendiğinde; aktif oral ülser, aktif genital ülser, artrit, hassas eklem, paterji pozitifliği ve sigara ile hastaların HIF-1 α değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Fakat HIF-1 α düzeyi üveit saptanan hasta grubunda 10.43(10.02-10.84) pg/ml, üveit saptanmayan hasta grubunda ise 14.74 (10.28-208.88) pg/ml olarak hesaplandı. HIF-1 α değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulundu. (p=0.021). (Tablo 8).

Tablo-8. Behçet Hastalarının klinik bulgularına göre HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması

İlaç		HIF-1α Median (Min-Max)	p
Aktif oral ülser	var	14.30 (12.75-186.80)	0.485
	yok	14.81 (10.02-208.88)	
Aktif genital ülser	var	14.48 (12.75-186.80)	0.850
	yok	14.68 (10.02-208.88)	
Hassas eklem	var	14.30 (10.02-186.80)	0.485
	yok	15.50 (10.28-208.88)	
Üveit	var	10.43 (10.02-10.84)	0.021*
	yok	14.74 (10.28-208.88)	
Geçirilmiş tromboz	var	21.27 (21.17-21.36)	0.176
	yok	14.52 (10.02-208.88)	
	var	14.44 (10.02-167.94)	

Paterji	yok	15.20 (10.84-208.88)	0.383
Sigara	var	14.63 (10.02-208.88)	0.830
	yok	14.55 (12.88-186.80)	

İlaç kullanımı ile HIF-1 α düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; hasta grubu kolşisin alan ve almayan olarak 2 gruba ayrıldı. Kolşisin kullanan gruba, kolşisin kullanmayan grubun HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0.712).

Azatiyoprin kullanan hastalar ve azatiyoprin kullanmayan hasta grubunda da HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0.223).

İnfliksimab kullanan hasta grubuyla kullanmayan hasta grubunun HIF-1 α düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.732).

Metilprednizolon kullanan hasta grubunda HIF-1 α düzeyi 19.85(14.14-208.88) pg/ml, metilprednizolon almayan hasta grubunda 13.90(10.02-186.80) pg/ml olarak ölçüldü. Metilprednizolon kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında HIF-1 α düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edildi (p=0.001).

Tablo-9. İlaç kullanımına göre HIF-1 α düzeylerinin karşılaştırılması

İlaç	n	HIF-1α Median (Min-Max)	p
Kolşisin var	37	14.57 (10.02-208.88)	0.712
Kolşisin yok	7	14.57 (10.02-208.88)	
Azatiyoprin var	16	15.54 (10.02-95.34)	0.223
Azatiyoprin yok	28	14.16 (10.28-208.88)	
Metilprednizolon var	14	19.85 (14.14-208.88)	0.001***
Metilprednizolon yok	30	13.90 (10.02-186.80)	
İnfliksimab var	5	17.33 (10.28-63.69)	0.732
İnfliksimab yok	39	14.63 (10.02-208.88)	

Hastaların yaşları ile HIF-1 α düzeyleri arasında Spearman korelasyon analizi yapıldı. Yaş ve HIF-1 α düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir korelasyon saptanmadı(p=0.298) (Tablo 11).

BHAAF skoru ile HIF-1 α düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Hastalık aktivitesini gösteren BHAAF skoru ile HIF-1 α düzeyleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir korelasyon saptanmadı (p=0.992) Hastaların BHAAF skoru ile ESH değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. (p=0.004) (Tablo 11).

Hastaların laboratuvar değerleri ile HIF-1 α düzeyleri arasında Spearman korelasyon analizi yapıldı. Hastaların ESH, CRP, WBC düzeyleri ile HIF-1 α düzeyleri arasındaki korelasyon ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların WBC değerleri ile HIF-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p=0.048). ESR ve CRP ile HIF-1 α arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. (Tablo 11).

Tablo-11. Laboratuvar bulguları ile yaş, hastalık süresi ve BHAAF skorlarının korelasyonu

Parametre		Yaş	Hastalık Süresi	HIF-1 α	BHAAF
ESH	r	0.190	-0.016	-0.028	0.423
	p	0.216	0.915	0.855	0.004*
CRP	r	0.141	0.218	0.076	0.151
	p	0.363	0.154	0.626	0.326
WBC	r	-0.037	-0.095	0.300	0.025
	p	0.814	0.540	0.048*	0.898
HIF-1 α	r	0.161	0.054	1.000	-0.001
	p	0.298	0.728		0.992
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz küre					
*=p<0.05					

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler ve oküler inflamasyon ile karakterize olan ve eklemleri, deriyi, merkezi sinir sistemini ve gastrointestinal sistemi de tutabilen kronik sistemik bir vaskülitir. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak hastalık patogenezindeki en yaygın hipotez, genetik olarak duyarlı bir konakçıda enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen derin bir enflamatuvar yanıttır.

Bu çalışmamızda; HIF-1 α 'nın, inflamatuvar bir vaskülit olan BH'de serum düzeylerini ve hastalık aktivitesiyle olan ilişkilerini araştırmayı, yüksek düzeylerin saptanması halinde bu peptidleri hedef alan tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızda, BH grubunun serum HIF-1 α düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, daha düşük bulduk fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Ayrıca laboratuvar değerlerinden WBC ile HIF-1 α arasında pozitif korelasyon saptadık. Literatürde daha önce romatolojik hastalıklar ile serum HIF-1 α düzeylerinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar olsa da Behçet Hastalarında serum HIF-1 α düzeyleri ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bu yönüyle çalışmamız BH'de serum HIF-1 α düzeyleri ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma gibi görünmektedir.

Hastalık genellikle yaşamın üçüncü veya dördüncü on yılında görülür²¹². Çalışmamızdan elde ettiğimiz epidemiyolojik verileri değerlendirdiğimizde bizim hastalarımızın yaş ortalaması 38 olup bu veri literatür verileri ile uyumluydu. Başlangıçta, hastalık erkeklerde daha sık rapor edilmişse de, son yıllardaki araştırmalar hastalığın her iki cinsiyette eşit olarak görüldüğünü işaret etmektedir. Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir, ancak hastalık erkeklerde daha kötü prognozla seyreder. Tursen ve ark nın Türkiyede yaptığı bir çalışmada hastalığın her iki cinsiyeti eşit etkilediği görülmüştür.¹¹⁵. Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 1.09 du ve bu mevcut literatür bulguları ile uyumluydu.

Cinsiyet ile HIF-1 α ve BHAAF arasındaki ilişkide kadın ve erkek hastalar arasında HIF-1 α düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Ancak

çalışmamızda kadın hastaların ortalama BHAAF skoru erkek hastaların BHAAF skorundan anlamlı derecede daha yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

HIF-1, enflamatuvar ve hipoksi arasındaki önemli bağıdır. Otoimmün hastalıklara esas olarak iki açıdan katılır: 1) anjiyogenezi teşvik eder ve 2) bağışıklık hücrelerini ve bazı sitokinleri düzenler. Ayrıca, HIF-1 aracılı metabolik kayma bazı otoimmün bozukluklarda önemli roller oynayabilir. HIF-1'in özellikleri, otoimmün hastalıklar için umut verici bir tedavi hedefi olmasını sağlar²¹³.

Ayrıca çeşitli çalışmalar, büyüme faktörlerinin ve transkripsiyon faktörlerinin (örn. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α)) ekspresyonu yoluyla birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte önemli bir faktör olabileceğini bildirmiştir. Yara iyileşmesi, inflamasyon ve anjiyogenez bunlara örnek olarak verilebilir.²¹⁴ Behçet hastalığının patofizyolojisinde artmış anjiyogenez ve inflamasyonun; HIF-1 α ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Miyokard iskemisi, serebral iskemisi, retinal iskemisi gibi iskemisi ilişkili durumlarda HIF-1 önemli rol oynamaktadır. Pulmoner hipertansiyon, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği ve kanser patofizyolojisinde de HIF-1'in rolü bildirilmiştir²¹⁵.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Sarkoidoz hastalarının akciğer granülom dokularında bol miktarda HIF-1 α ekspresyonu gösterilmiştir. HIF izoformlarının artmış ekspresyonu mekanik olarak yüksek IL-1 β ve IL-17 ile bağlantılı bulunmuş, HIF-1 α 'nın inhibitörler yoluyla down regülasyonunun, IL-1 β ve IL-17'nin üretimlerini azalttığını göstermiştir. Bir lizozomal inhibitör olan klorokin kullanılarak yapılan farmakolojik müdahalede, HIF-1 α seviyeleri ve modifiye sitokin üretimini azalmıştır. Bu veriler, HIF-a izoformlarının artan aktivitesinin, sarkoidozda Th1 / Th17 aracılı enflamasyonu düzenlediğini göstermektedir²¹⁶. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, BH patogenezinde Th17'nin rol oynadığı bildirilmiştir ve bu rolü genom çapında çalışmalarla desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada aktif Behçet hastalarının periferik kanında Th17 hücrelerinde artış ve Treglerde azalma olduğunu bildirmiştir. Özellikle, kutanöz lezyonlarda Th17 hücrelerinin artmış düzeyleri bildirilmiştir⁷⁷⁻⁷⁹. Biz de burdan yola çıkarak BH'de artmış Th17 aktivitesi ve düzeylerinin HIF-1 α ile

bağlantısının olabileceğini düşündük. Bu amaçla Behçet hastalarında serum HIF-1 α düzeyini araştırmayı amaçladık.

Brouwer E. ve ark, HIF-1 α -pozitif hücreleri, RA hastalarından alınan sinoviyal dokularda ölçmüşlerdir. Kontrol olarak osteoartritli (OA) hastalardan alınan sinoviyal dokular kullanılmıştır. HIF-1 α , RA grubunun sinoviyal doku örneklerinde güçlü bir şekilde aksine OA sinoviyal dokusunda sadece zayıf bir şekilde eksprese edilmiştir. HIF-1 α -pozitif hücrelerin sayısı, RA sinoviyal dokudaki kan damarlarının sayısı ve enflamatuvar endotel hücre infiltrasyonu (kan damarları), hücre proliferasyonu (Ki67) ve sinovit skoru ile güçlü bir şekilde korelasyon göstermiştir. Dolayısıyla bu sonuçlar, HIF-1 α 'nin RA'da hem anjiyogenezi hem de enflamasyonu hedefleyen önemli bir yeni terapötik hedef olarak hizmet edebileceğini göstermektedir²¹⁷. Bizim çalışmamızda inflamatuvar sistemik bir vaskülit hastalığı olan BH'de HIF-1 α düzeyine bakıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum çalışmamızda hasta popülasyonunun yetersiz olması , yeni tanı alan hastalar yerine tedavi altında ki hastaların alınması , Behçet hastalığının patogenezinin diğer konnektif doku hastalıklarından farklı olması ile açıklanabilir.

Lupus hastalarıyla yapılan bir çalışmada 22 LN hastasından ve 20 renal karsinomlu hastadan renal biyopsiler alınmıştır. LN hastalarında hem glomerüler hem de tubulointerstisyel alanlarda daha fazla HIF-1 α görülmüştür. İntraglomerüler HIF-1 α seviyeleri LN hastalarında renal patoloji aktivite indeksi ve klinik bulgularla yakından ilişkili bulunmuştur. HIF-1 α , çoğalma ve apoptozun inhibisyonu yoluyla mezangiyal büyümesini teşvik edebilir ve bu nedenle LN patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür²¹⁸. Biz çalışmamız da periferik kan örneklerinden izole ettiğimiz serum düzeyini HIF-1 α değerlendirdik. HIF-1 α ile ilgili yapılmış, otoimmün hastalıklarda daha çok doku düzeyinde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da Behçet hastalarında tutulumun olduğu dokulardan alınan doku örneklerinde HIF-1 α bakılması ile anlamlı bir farklılık saptanabilirdi.

Bu çalışmaya benzer bir çalışmada Chunyang Ma ve ark, 2012 yılında yaptıkları çalışmada, lupus nefriti (LN) olan hastalarda üriner HIF-1 α düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmaya 42 LN hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu alınmış, üriner HIF-1 α düzeyi ölçülmüştür. Üriner HIF-1 α düzeyleri LN hastalarında sağlıklı

kontrollere göre daha yüksek bulunmuş ve histolojik kroniklik değişiklikleri ve böbrek fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur, bu da HIF-1 α 'nın LN'de histolojik kronikliğe katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Fakat üriner HIF-1 α düzeyleri ile histolojik aktivite indeksleri, anti-dsDNA, ANA, C3 ve C4 seviyeleri ve proteinüri ile korelasyon gösterilmemiştir²¹⁹. Bizim çalışmamızda da HIF-1 α ile CRP gibi hastalık aktivite belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı.

Maria Ioannou ve ark Sklerodermada HIF-1 α ve VEGF'nin rolünü araştırdıkları bir çalışmada, daha önce hiçbir tedavi almamış Skleroderma hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır, Skleroderma hastalarından alınan deri biyopsileri grubunda HIF-1 α ve VEGF'nin ekspresyonu kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur²²⁰. Bizim çalışmamıza alınan Behçet hastaları tedavi alan hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hasta grubumuzun tedavi altında olması belki de çalışmalarda etkisi olduğu gösterilen HIF-1 α düzeyinin anlamlı çıkmasına neden olmamış olabilir. HIF-1 α gen polimorfizmlerinin sistemik skleroz ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, 659 SSc hastasında ve 511 sağlıklı kontrolde bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Rs12434438 geninin en az bir G alelini taşıyan genotiplerin sıklığı SSc hastalarında kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, rs12434438 varyantı ile renal kriz veya PAH gibi ciddi vasküler komplikasyonlar arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, HIF-1 α geninin SSc patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. HIF-1 α ile ilgili hipoksi yolunun araştırılması, SSc'de anjiyogenez, proliferasyon ve hücre dışı matris birikimi üzerindeki pleiotropik etkisi açısından ilgi çekicidir ve bu nedenle yenilikçi tedaviler için potansiyel yeni bir hedef sunabilir²²¹.

Primer Sjögren sendromunda (pSS) HIF-1 α genlerinin polimorfik bölgelerinin alel ve genotip frekanslarını değerlendiren bir çalışmaya 110 pSS hastası ve 141 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Burada HIF-1 α Pro582Ser (rs11549465) T alel ve C / T genotipinin pSS için koruyucu olduğunu belirlenmiştir²²². Başka bir çalışmada, HIF-1 α nın bloke edilip kuru göz oluşturulmuş fare modelinde, İlginç bir şekilde kuru göz indüksiyonu ile lakrimal bezlerde artmış asiner hücre apoptozu ve glandüler yapıların ve polaritelerin kaybı görülmüş ve HIF-1 α COX-2 ekseninin blokajının inflamasyonu arttırdığı belirtilmiştir. Sjögren sendromuna benzer şekilde, CD3 + ve

CD11b + hücreler lacrimal glandı infiltre etmişlerdir. Sonuçlar, kuru gözde daha fazla asiner hücre hasarını önlemek ve normal lacrimal gland işlevini sürdürmek için otofaji sinyallerini aktive eden HIF-1 α ekspresyonunun indüklendiğini gösterilmiştir.²²³ Bu veriler HIF-1 α 'nin otoimmün hastalıklarda, proinflamatuvar etkisinin yanında antiinflamatuvar etkisi olduğunu düşündürmektedir

Vasilopoulos ve ark, Psoriasis hastalarında serum HIF-1 α seviyelerini inceledikleri bir çalışmada, 20 psöriyazis vulgaris tanılı hasta 20 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hasta grubunda HIF-1 α seviyeleri normal bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca beklenildiği gibi, ya (IL2, IL-12) ya da (IL-6, TNF α , IFN γ) enflamasyonun sürdürülmesinde rol oynayan diğer sitokinler de normal kontrollere kıyasla Psoriasis hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat HIF-1 α düzeyinin sadece IL-6 ile korele bulunmuştur. Bu durum Psöriyazis patogenezinde merkezi olan hipoksiye bağlı anjiyogenezin bağışıklık-mikro ortamında HIF-1 α ve IL-6 arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir²²⁴. Bizim çalışmamızda da HIF-1 α ile ESH, CRP, BHAAF gibi hastalık aktivite belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı.

Kronik deneysel otoimmün ensefalomyeliti (EAE) olan farelerde MS' in HIF-1 seviyesinin arttığı ve EAE'de koruyucu bir faktör olan edilmiş eritropoietin (EPO) ile korele bulunmuştur²²⁵. Ayrıca, HIF-1, ölüm sonrası MS hastalarının beyinlerinde de biriktiği gösterilmiştir²²⁶. Çoğu çalışma, HIF-1'in MS'te koruyucu olduğunu desteklemiştir. MS in Balo tipinde HIF-1 esas olarak oligodendrositlerde eksprese edilir ve HIF-1 nöroprotektif etkileri periplak dokunun başka hasarlara direnmesine yardımcı olabilir²²⁷. Öte yandan, HIF-1, MS'de kan-beyin bariyer geçirgenliğini veya T hücresi aktivasyonunu artırmak için IL-1 β yolağında veya CD4 + T hücrelerinin metabolik yeniden programlanmasında rol oynayabilir^{228,229}. Bu nedenle MS'de çelişkili bir role sahip olabilir.

HIF-1, aktif Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarından alınan biyopsi numunelerde yüksek oranda eksprese edilmiştir. Ancak, RA'dan farklı olarak, deneysel kolitte HIF-1 çoğunlukla koruyucu olabilir ve azalmış HIF-1 ekspresyonu in vivo daha ciddi klinik semptomlarla (mortalite, kilo kaybı, kolon uzunluğu) ilişkili bulunmuştur. Aktive edildiğinde, HIF-1 tarafından düzenlenen bariyer koruyucu genler artar, bu da

zayıflatılmış bariyer kaybına neden olur ve mukozal iyileşmeyi teşvik eder. IBD'de HIF-1'in koruyucu rolüne dayanarak, HIF-1'in stabilize edilmesi IBD tedavisi için denenmiştir^{230,231}. Bu veriler HIF-1 α 'nin proinflatuar etkisinin yanında antiinflatuar etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Xiaoqin Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proliferatif diabetik retinopatili DM u olan 42 hasta ile 23 DM'si olmayan hasta serum ve vitrea sıvılarındaki HIF-1 α ve VEGF(vascular endothelial growth factor) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Vitrea sıvısındaki VEGF ve HIF-1 α düzeyleri diabetik retinopatili hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur²³². Loukovaara ve arkadaşları, yüksek VEGF seviyelerinin PDR'de anjiyogenezi teşvik ettiğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, VEGF'nin kritik bir hayatta kalma büyüme faktörü ve fizyolojik olarak anjiyojenik indükleyici olabileceğini ve intravitreal HIF-1 α 'nın muhtemelen gözde VEGF aktivitesine katkıda bulunduğunu gösterir. HIF-1 α 'nın VEGF üretimi yoluyla neovaskülarizasyonu teşvik etmesi muhtemeldir²³³. Bu nedenle HIF-1 α ve VEGF'nin intraoküler üretimi, PDR'li diyabetik hastaların retinasının anjiyogenezinde önemlidir. Göz içi HIF-1 α ile VEGF arasındaki korelasyon, HIF-1 α 'nın diyabetik retinopatinin tedavisinde potansiyel etkisine yeni bir bakış açısı sağlar. Ayrıca Behçet hastalarında da plazma VEGF düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu artmış düzeylerin vasküler ve oküler belirtilerin varlığı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir^{99,100}. Biz çalışmamızda HIF-1 α 'nın VEGF üretimi mekanizması nedeniyle serum HIF-1 α düzeylerini de anlamlı olarak yüksek bekliyorduk. Fakat çalışmamıza dahil ettiğimiz BH olgularında üveit olan grupta HIF-1 α düzeyini daha düşük bulduk ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Önceki çalışmalarda vitreada ölçülen HIF-1 α düzeyi, bizim çalışmamızda serum da ölçülmüş olması nedeniyle böyle bir sonuçla karşılaşmış olabiliriz. Ayrıca hasta popülasyonundaki farklılık nedeniyle de böyle bir sonuçla karşılaşmış olabiliriz.

6.KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın dizaynı gereği neden-sonuç ilişkisinin gösterildiği, hasta takibinin olduğu bir çalışma dizaynında değildi. Çalışmaya alınan vaka sayısının az olması ve hastaların çalışmaya alınma esnasında tedavi rejimi altında olmaları çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Daha geniş katılımın ve tedavi almamış hastaların olduğu prospektif çalışmalar ile serum HIF-1 α daha iyi değerlendirilebilir. Bu şekilde tedavi öncesi ve tedavi sonrası farkların tespiti ile Behçet hastalığının patogeneze daha fazla katkı sağlanabilir. Çalışmanın sonuçlarının doğrulanması için progresif dizaynda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

7.SONUÇ

1-Çalışmamızda, hipoksiye hücrel yanıtın ana düzenleyicisi olan anjiyogenez, hücre proliferasyonu/sağkalım ve glikoz/demir metabolizması,onkojenik yollar ile yakından ilişkili HIF-1 α proteinlerinin Behçet hastalarında serum düzeylerini araştırdık. Serum HIF-1 α düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubu ile Behçet grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

2-Serum HIF-1 α düzeyi ile WBC düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. HIF-1 α düzeyi ile yaş, hastalık süresi, CRP ve ESH arasında korelasyon saptanmamıştır.

3- Serum HIF-1 α düzeyi ile sigara, paterji pozitifliği, oral aft, genital ülser,hassas eklem, geçirilmiş tramboz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fakat üveit saptanan ve üveit saptanmayan hastalar arasında HIF-1 α düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

4- Serum HIF-1 α düzeyi ile kullanılan ilaçlar arasındaki ilişkide, kolşisin azatiyopurin ve biyolojik kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat hasta grubunda,

metilprednizolon kullllanan grup ile kullanmayan grup arasından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

5- Serum HIF-1 α ile WBC değerleri arasında ayrıca hasta grubunda BHAAF skoru ile ESH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

6- HIF-1 α bazı otoimmün hastalıklarda proinflamatuvar bazılarında ise antiinflamatuvar etkileri olduğu çalışmalarla kanıtlanmış moleküllerdir. Behçet Hastalığı kompleks etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. İnflamatuvar bir vaskülit olan BH patogenezinde HIF-1 α rol oynayabilir. Daha önceki çalışmaların çoğu doku HIF-1 α düzeyleri ile yapılmış olmakla beraber romatolojik hastalıklarda serum düzeylerinin çalışıldığı az çalışma mevcuttur. Çalışmamız serum HIF-1 α düzeyi ile BH aktivitesi arasındaki ilişki açısından literatürde yapılan ilk çalışma gibi görünmektedir. Bu moleküllerin Behçet hastalığı seyrinde ve patogenezinde katkısının anlaşılması için daha fazla hasta sayısı olan, tedavi altında olmayan hastaları da içeren, çok merkezli ve genetik ekspresyon düzeyini de kapsayan yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.KAYNAKLAR

1. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:20. doi:10.1186/1750-1172-7-20
2. Feigenbaum A. DESCRIPTION OF BEHÇET'S SYNDROME IN THE HIPPOCRATIC THIRD BOOK OF ENDEMIC DISEASES*. *Br J Ophthalmol.* 1956;40(6):355-357.
3. Jensen T. Sur les ulcérations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau génitale combinées avec les symptômes oculaires (= Syndrome Behçet). *Acta Dermatol Venereol.* 1941;22:64–79.
4. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63(7-8):512-519.
5. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens.* 1999;54(3):213-220. doi:10.1034/j.1399-0039.1999.540301.x
6. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(9):1455–1458.
7. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's Disease. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1284-1291. doi:10.1056/NEJM199910213411707
8. 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(1):49-66. doi:10.1111/j.1610-0387.2006.05841.x

9. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003;42(10):803-806. doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01893.x
10. Idil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002;9(5):325-331. doi:10.1076/oep.9.5.325.10338
11. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease: from east to west. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):823-833. doi:10.1007/s10067-010-1430-6
12. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: Differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3951-3959. doi:10.1002/art.24149
13. NAKAE K. Recent epidemiologic features of Behcet's disease in Japan. *Behcets Dis*. Published online 1993:145-151.
14. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016;43(6):620-632. doi:10.1111/1346-8138.13381
15. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150(6):488-498.
16. Alpsoy E, Elpek GO, Yilmaz F, et al. Androgen Receptor Levels of Oral and Genital Ulcers and Skin Pathergy Test in Patients with Behçet's Disease. *Dermatology*. 2005;210(1):31-35. doi:10.1159/000081480
17. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanli A, Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol*. 2007;34(6):485-491. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01085.x

18. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(8):622-625. doi:10.1136/ard.59.8.622
19. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. HL-A5 AND BEHCET'S DISEASE. *The Lancet.* 1973;302(7842):1383-1384. doi:10.1016/S0140-6736(73)93343-6
20. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):239-240. doi:10.1002/1529-0131(200101)44:1<239::AID-ANR31>3.0.CO;2-X
21. Maldini C, LaValley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology.* 2012;51(5):887–900.
22. Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B* 51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens.* 2001;58(3):166–170.
23. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):807–813.
24. Akman A, Sallakci N, Coskun M, et al. TNF- α gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):350–356.
25. Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):39–44.
26. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):241–245.

27. de Chambrun MP, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):687–698.
28. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5(3):112–134.
29. Imırzalıoğlu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakıcıer MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(1):56–58.
30. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(1):48–52.
31. Chamorro A-J, Marcos M, Hernández-García I, et al. Association of allelic variants of factor V Leiden, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase with thrombosis or ocular involvement in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(5):607–616.
32. BORLU M. BEHÇET HASTALIĞINDA ETYOPATOGENEZ. *Sağlık Bilim Derg.* 16(1):63–73.
33. İlknur T, Pabuççuoğlu U, Akin C, Lebe B, Gunes AT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. *Eur J Dermatol.* 2006;16(2):146–150.
34. Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR, Lee KW, Lee IH. HLA-B51 and its allelic types in association with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5; SUPP/24):S–31.
35. Onen F, Tuncer D, Akar S, Birlik M, Akkoc N. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2003;23(6):289–293.
36. Ersoy O, Ersoy R, Yayar O, Demirci H, Tatlıcan S. H pylori infection in patients with Behcet's disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2007;13(21):2983.

37. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol.* 1991;34(1):39–43.
38. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van Der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun.* 1991;59(4):1434–1441.
39. Seonghyang S, Eun-So LEE, Dongsik B, Sungnack LEE. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol.* 1998;8(1):21–3.
40. Shim J, Byun HO, Lee YD, Lee ES, Sohn S. Interleukin-6 small interfering RNA improved the herpes simplex virus-induced systemic inflammation in vivo Behcet's disease-like mouse model. *Gene Ther.* 2009;16(3):415–425.
41. Mumcu G, Ergun T, Inanc N al, et al. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology.* 2004;43(8):1028–1033.
42. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):444–454.
43. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol.* 1988;15(6):1029–1030.
44. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4):532.
45. Cho SB, Zheng Z, Ahn KJ, et al. Serum IgA reactivity against GroEL of *Streptococcus sanguinis* and human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in patients with Behçet disease. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):977–983.

46. Mizushima Y. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease—A multicenter study. *J Rheumatol*. 1989;16(4):506–511.
47. ISOGAI E, OHNO S, TAKESHI K, et al. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease. *Bifidobact Microflora*. 1990;9(1):27–41.
48. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2003;192(3):149–155.
49. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2003;60(9):1903–1922.
50. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol*. 2010;29(11):1211–1216.
51. Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette J-C. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Médecine Interne*. 2006;27(11):843–853. doi:10.1016/j.revmed.2006.02.014
52. Kaneko F, Togashi A, Saito S, et al. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol*. 2010;2011.
53. Deniz E, Guc U, Buyukbabani N, Gul A. HSP 60 expression in recurrent oral ulcerations of Behçet's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2010;110(2):196–200.
54. Hu W, Hasan A, Wilson A, et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336–351. *Eur J Immunol*. 1998;28(8):2444–2455.
55. UCHIO E, STANFORD M, HASAN A, et al. HSP-derived peptides inducing uveitis and IgG and IgA antibodies. *Exp Eye Res*. 1998;67(6):719–727.

56. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4; SUPP/30):S44–S48.
57. Pay S, Şimşek İ, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int*. 2007;27(5):417–424.
58. Kulaber A, Tugal-Tutkun I, Yentür SP, et al. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2007;27(12):1113–1118.
59. Musabak U, Pay S, Erdem H, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int*. 2006;26(6):545–550.
60. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Ghorbel I, Khanfir M, Houman H. Levels of IL-15 in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Behçet's Disease. *Scand J Immunol*. 2006;64(6):655–660.
61. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008;44(3):373–376.
62. Haghighi AB, Ittehadı H, Nikseresht AR, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behçet's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(6):507–510.
63. Kartal Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlıcan S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol*. 2009;48(3):259-264. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.03905.x
64. 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 Rheum Off J Am Coll Rheumatol*. 2004;50(7):2291–2295.
65. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease

(BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(6):472–475.

66. Ferrante A, Ciccio F, Principato A, Peralta S, Triolo G. A Th1 but not a Th17 response is present in the gastrointestinal involvement of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):S27.

67. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):567–575.

68. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2017;49(3):438.

69. Alipour S, Nouri M, Sakhinia E, et al. Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behçet's disease: Review. *Biomed Pharmacother*. 2017;91:526-533. doi:10.1016/j.biopha.2017.04.106

70. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y. Cytokines and Behcet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):699–704.

71. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):687-698. doi:10.1016/j.autrev.2011.11.026

72. Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau S-H, Fortune F. Diversity of $\gamma\delta$ T cells in patients with Behcet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis*. 2006;12(3):271–277.

73. Van Hagen PM, Hooijkaas H, Beemd MV, Verjans G, Baarsma GS. T- $\gamma\delta$ Receptor Restriction in Peripheral Lymphocytes of Patients with Behçet's Disease. In: *Adamantiades-Behçet's Disease*. Springer; 2004:267–268.

74. Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of $\gamma\delta$ T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med*. 2003;141(1):33–40.

75. Hasan A, Fortune F, Wilson A, et al. Role of $\gamma\delta$ T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet*. 1996;347(9004):789–794.
76. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, et al. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2301–2306.
77. Hamzaoui K. K. Hamzaoui. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(67):S71–S76.
78. Sonmez C, Yucel AA, Yesil TH, et al. Correlation between IL-17A/F, IL-23, IL-35 and IL-12/-23 (p40) levels in peripheral blood lymphocyte cultures and disease activity in Behcet's patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2797–2804.
79. Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, et al. Excessive CD4⁺ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- γ in patients with Behçet's disease: IL-17⁺ IFN- γ ⁺ CD4⁺ T cells in BD. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(1):68-74. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04543.x
80. Emmi G, Silvestri E, Bella CD, et al. Cytotoxic Th1 and Th17 cells infiltrate the intestinal mucosa of Behcet patients and exhibit high levels of TNF- α in early phases of the disease: *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5516. doi:10.1097/MD.0000000000005516
81. Raziuddin S, Al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, Al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behcet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol*. 1998;25(2):329–333.
82. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5; SUPP/24):S–19.
83. Verity DH. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(9):1175-1183. doi:10.1136/bjo.87.9.1175

84. Takeno M, Kariyone AI, Yamashita N, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with behcet's disease and from hla-b51 transgenic mice. *Arthritis Rheum.* 1995;38(3):426–433.
85. Şahln Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behcet's disease. *Rheumatology.* 1996;35(5):424–429.
86. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(4):205–210.
87. Haznedaroğlu İ, Çelik İ, Büyükaşık Y, Koşar A, Kirazlı Ş, Dündar S. Haemostasis, thrombosis, and endothelium in Behcet's disease. *Acta Haematol.* 1998;99(4):236–237.
88. Yazici H. The lumps and bumps of Behçet's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3:S53–4.
89. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(12):1081–1085.
90. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1445–1449.
91. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behcet disease. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(3):352–356.
92. Aksu K, Turgan N, Oksel F, et al. Hyperhomocysteinaemia in Behcet's disease. *Rheumatology.* 2001;40(6):687–690.
93. Direskeneli H, Keser G, D'cruz D, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 1995;14(1):55–61.

94. Aydıntug AO, Tokgöz G, D’cruz DP, et al. Antibodies to Endothelial Cells in Patients with Behçet’s Disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;67(2):157-162. doi:10.1006/clin.1993.1059
95. Dinc A, Takafuta T, Jiang D, Melikoglu M, Saruhan-Direskeneli G, Shapiro SS. Anti-endothelial cell antibodies in Behçet’s disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4; SUPP/30):S27–S30.
96. Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):291–296.
97. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxyl-terminal domain (111165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem*. 1996;271(13):7788–7795.
98. Han SW, Kim GW, Seo JS, et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(9):1173–1177.
99. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet’s syndrome. *Int J Dermatol*. 2003;42(11):870–875.
100. Shaker O, Ay El-Deen MA, El Hadidi H, Grace BD, El Sherif H, Abdel Halim A. The role of heat shock protein 60, vascular endothelial growth factor and antiphospholipid antibodies in Behçet disease. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):32–37.
101. Detmar M, Yeo K-T, Nagy JA, et al. Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol*. 1995;105(1):44–50.
102. Sancak B, Onder M, Oztas M, Bukan N, Gurer M. Nitric oxide levels in Behçet’s disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(1):7-9. doi:10.1046/j.1468-3083.2003.t01-1-00574.x

103. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-119. doi:10.1038/nrrheum.2017.208
104. Weichsler B, Davatchi F, LEHNER T, O'DUFFY J, RIGBY A. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet Br Ed*. 1990;335(8697):1078-1080.
105. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):573. doi:10.3349/ymj.2007.48.4.573
106. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(3):291-311. doi:10.1016/j.berh.2004.02.008
107. Volle G, Fraison J-B, Gobert D, et al. Dietary and nondietary triggers of oral ulcer recurrences in Behçet's disease. *Arthritis Care Res*. 2017;69(9):1429-1436.
108. Hamuryudan V, Hatemi G, Sut N, Ugurlu S, Yurdakul S, Yazici H. Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3 Suppl 72):S32-4.
109. BULUR I, ÖNDER M. Behçet hastalığında deri bulguları. *Turk Klin Dermatol-Spec Top*. 2011;4(4):4-9.
110. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, 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.
111. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):352-361.
112. Lehman JS, Bruce AJ, Wetter DA, Ferguson SB, Rogers III RS. Reactive nonsexually related acute genital ulcers: review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(1):44-51.

113. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57-65. doi:10.1080/17446666X.2016.1205486
114. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's syndrome. *Drugs*. 2012;72(17):2223–2241.
115. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):346–351.
116. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373–380.
117. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):125–132.
118. Chi W, Zhu X, Yang P, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3058–3064.
119. Okada AA. Behçet's disease: general concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(6):551–556.
120. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):423–427.
121. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):901–906.
122. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy Ç, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol*. 1998;37(11):839–842.

123. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(3):341–346.
124. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):573–585.
125. Fresko I, Yazici H, Bayramiçli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(8):619–620.
126. Tüzün Y, Yazici H, Pazarli H, Yalcin B, Yurdakul S, Müftüoğlu A. The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. *Acta Derm Venereol*. 1979;59(1):77–79.
127. Yazici H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(1):74–75.
128. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Number VI recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2006;12(1):1–21.
129. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):793-809. doi:10.1016/j.berh.2008.08.005
130. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease—a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):178–188.
131. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2806–2812.
132. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-Term Outcome of Neuro-Behçet's Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1306–1314.
133. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122(11):2171-2182. doi:10.1093/brain/122.11.2171

134. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):192–204.
135. Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behçet's disease. *Dermatology*. 2001;203(3):238–240.
136. Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(11):1084–1090.
137. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(3):208–210.
138. Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasilias EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behçet's disease: A case report. *Gastroenterology*. 2001;120(4):995–999.
139. Beales ILP. Gastrointestinal Involvement in Behçet's Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(12):2633-2633. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.02633.x
140. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):455–460.
141. Bayraktar Y, Özaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(2):144–154.
142. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):24–31.
143. Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E. Vascular manifestations of Behçet's disease. *Joint Bone Spine*. 2003;70(5):384–389.
144. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor α , interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*. 1998;134(7):827–831.

145. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):421-434. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.004
146. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):18-24.
147. Geri G, Wechsler B, Isnard R, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):25-34.
148. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Behçet's syndrome. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Vol 38. Elsevier; 2008:1-12.
149. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hızlı N. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1074-1076.
150. Yavuz S, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Fibromyalgia in Behçet's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25(11):2219-2220.
151. Yurdakul S, Leccese P. Locomotor System Disease. In: *Behçet Syndrome*. Springer; 2020:105-115.
152. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med*. 2004;117(11):867-870.
153. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):35-48.
154. Disease (ITR-ICBD) IT for the R of the IC for B, Davatchi F, Assaad-Khalil S, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338-347.

155. Müftüoğlu A, Yazici H, Yurdakul S, et al. Behçet's Disease: Relation of Serum C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity. *Int J Dermatol*. 1986;25(4):235–239.
156. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122(11):2171–2182. doi:10.1093/brain/122.11.2171
157. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 121. Elsevier; 2014:1703–1723.
158. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, eds. *Textbook of Autoinflammation*. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-319-98605-0
159. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr*. 1998;132(4):721–725.
160. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. Published online April 6, 2018:annrheumdis-2018-213225. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
161. Goker B, Goker H. Current therapy for Behcet's disease. *Am J Ther*. 2002;9(5):465–470.
162. Moral F, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Inefficacy of azapropazone in the acute arthritis of Behcet's syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(4):493–495.
163. Simsek H, Dundar S, Telatar H. Treatment of Behçet disease with indomethacin. *Int J Dermatol*. 1991;30(1):54–57.
164. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2686–2692.

165. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):297–350.
166. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 2006;45(3):348–352.
167. Wolf R, Tüzün B, Tüzün Y. Dapsone: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol*. 2000;18(1):37–53.
168. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002;29(5):267–279.
169. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281–285.
170. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol*. 1997;40(4):769–774.
171. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2002;4(11 Suppl):928–930.
172. Davatchi F, Shahram F, Chams H, et al. High Dose Methotrexate for Ocular Lesions of Behçet's Disease. In: *Adamantiades-Behçet's Disease*. Springer; 2004:579–584.
173. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Low Dose MTX for Progressive Neuro-Behçet's Disease. In: *Adamantiades-Behçet's Disease*. Springer; 2004:575–578.
174. Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *The Lancet*. 1989;333(8647):1093–1096.

175. Matsumura K, Nakase H, Chiba T. Efficacy of oral tacrolimus on intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(2):188–189.
176. Sloper CML, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology*. 1999;106(4):723–728.
177. Okada AA. Drug therapy in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000;8(2):85–91.
178. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med*. 1984;76(1):75–84.
179. Mudun AB, Ergen A, Unal Ipcioglu S, Yarkin Burumcek E, Durlu Y, Arslan MO. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2001;9(4):219–229.
180. Shek LPC, Lim DLC. Thalidomide in Behçet's disease. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(1):31–35.
181. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(6):443–450.
182. Sayarlioglu M, Kotan MC, Topcu N, Bayram I, Arslanturk H, Gul A. Treatment of recurrent perforating intestinal ulcers with thalidomide in Behçet's disease. *Ann Pharmacother*. 2004;38(5):808–811.
183. Treusch M, Vonthein R, Baur M, et al. Influence of human recombinant interferon- α 2a (rhIFN- α 2a) on altered lymphocyte subpopulations and monocytes in Behçet's disease. *Rheumatology*. 2004;43(10):1275–1282.
184. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138(4):467–471.

185. Kötter I, Dürk H, Eckstein A, Zierhut M, Fierlbeck G, Saal JG. Erosive arthritis and posterior uveitis in Behçet's disease: treatment with interferon alpha and interferon gamma. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(3):313–315.
186. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Vol 41. Elsevier; 2011:61–70.
187. Tanaka H, Sugita S, Yamada Y, et al. Effects and safety of infliximab administration in refractory uveoretinitis with Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2010;114(2):87–95.
188. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32(1):98–105.
189. Curigliano V, Gioviale M, Fonnesu C, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of a patient with Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27(7):933.
190. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(3):226–232.
191. Olivieri I, Padula A, Leccese P, Mennillo GA. Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2 Suppl 53):S112–S112.
192. Belzunegui J, López L, Paniagua I, Intxausti JJ, Maíz O. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol Test Stamp*. 2008;26(4).
193. Lee S-W, Lee S-Y, Kim K-N, Jung J-K, Chung W-T. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clin Rheumatol*. 2010;29(1):91.

194. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12(12):5447–5454.
195. Harris AL. Hypoxia — a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(1):38-47. doi:10.1038/nrc704
196. Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia—a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(3):153.
197. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012;148(3):399–408.
198. Dang EV, Barbi J, Yang H-Y, et al. Control of TH17/Treg balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell.* 2011;146(5):772–784.
199. Lee J-W, Bae S-H, Jeong J-W, Kim S-H, Kim K-W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med.* 2004;36(1):1-12. doi:10.1038/emm.2004.1
200. Hellwig-Bürgel T, Rutkowski K, Metzen E, Fandrey J, Jelkmann W. Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α Stimulate DNA Binding of Hypoxia-Inducible Factor-1. *Blood J Am Soc Hematol.* 1999;94(5):1561–1567.
201. Yang Z-C, Liu Y. Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Autoimmune Lupus, Arthritis. *Inflammation.* Published online March 31, 2016. doi:10.1007/s10753-016-0337-z
202. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell.* 2003;112(5):645–657.
203. Peyssonnaud C, Datta V, Cramer T, et al. HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1806–1815.
204. Dang EV, Barbi J, Yang H-Y, et al. Control of TH17/Treg balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell.* 2011;146(5):772–784.

205. Doedens AL, Phan AT, Stradner MH, et al. Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of CD8⁺ T cells to persistent antigen. *Nat Immunol*. 2013;14(11):1173.
206. Biniecka M, Canavan M, McGarry T, et al. Dysregulated bioenergetics: a key regulator of joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2192–2200.
207. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*. 2015;18(4):433-448. doi:10.1007/s10456-015-9477-2
208. Hu F, Liu H, Xu L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α perpetuates synovial fibroblast interactions with T cells and B cells in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2016;46(3):742–751.
209. Kojima H, Gu H, Nomura S, et al. Abnormal B lymphocyte development and autoimmunity in hypoxia-inducible factor 1 α -deficient chimeric mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(4):2170–2174.
210. Guan S-Y, Leng R-X, Tao J-H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α : a promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(7):715-723. doi:10.1080/14728222.2017.1336539
211. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology*. 1999;38(8):728–733.
212. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):783-789. doi:10.1136/ard.43.6.783
213. Deng W, Feng X, Li X, Wang D, Sun L. Hypoxia-inducible factor 1 in autoimmune diseases. *Cell Immunol*. 2016;303:7-15. doi:10.1016/j.cellimm.2016.04.001

214. Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, et al. Extracellular matrix and HIF-1 signaling: The role of prolydase. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1435-1440. doi:10.1002/ijc.23263
215. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev*. 2000;14(16):1983-1991. doi:10.1101/gad.14.16.1983
216. Talreja J, Talwar H, Bauerfeld C, et al. HIF-1 α regulates IL-1 β and IL-17 in sarcoidosis. van der Meer JW, Taniguchi T, van der Meer JW, Bekkering S, eds. *eLife*. 2019;8:e44519. doi:10.7554/eLife.44519
217. Brouwer E, Gouw AS, Posthumus MD, et al. Hypoxia inducible factor-1-alpha (HIF-1alpha) is related to both angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):945–951.
218. Deng W, Ren Y, Feng X, et al. Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha Promotes Mesangial Cell Proliferation in Lupus Nephritis. *Am J Nephrol*. 2014;40(6):507-515. doi:10.1159/000369564
219. Ma C, Wei J, Zhan F, et al. Urinary Hypoxia-Inducible Factor-1alpha Levels Are Associated with Histologic Chronicity Changes and Renal Function in Patients with Lupus Nephritis. *Yonsei Med J*. 2012;53(3):587. doi:10.3349/ymj.2012.53.3.587
220. Ioannou M, Pyrpassopoulou A, Simos G, et al. Upregulation of VEGF expression is associated with accumulation of HIF-1 α in the skin of naïve scleroderma patients. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1245-1248. doi:10.3109/s10165-012-0787-6
221. Wipff J, Dieude P, Avouac J, et al. Association of hypoxia-inducible factor 1A (*HIF1A*) gene polymorphisms with systemic sclerosis in a French European Caucasian population. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):291-294. doi:10.1080/03009740802629432
222. Hernández-Molina G, Rodríguez-Pérez JM, Fernández-Torres J, et al. *HIF1A* (rs11549465) and *AKNA* (rs10817595) Gene Polymorphisms Are Associated

with Primary Sjögren's Syndrome. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1-8. doi:10.1155/2017/5845849

223. Seo Y, Ji YW, Lee SM, et al. Activation of HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α) prevents dry eye-induced acinar cell death in the lacrimal gland. *Cell Death Dis.* 2014;5(6):e1309-e1309. doi:10.1038/cddis.2014.260

224. Vasilopoulos Y, Sourli F, Zafiriou E, et al. High serum levels of HIF-1 α in psoriatic patients correlate with an over-expression of IL-6. *Cytokine.* 2013;62(1):38-39. doi:10.1016/j.cyto.2013.02.029

225. Mengozzi M, Cervellini I, Bigini P, et al. Endogenous Erythropoietin as Part of the Cytokine Network in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Mol Med.* 2008;14(11):682-688. doi:10.2119/2008-00086.Mengozzi

226. Graumann U, Reynolds R, Steck AJ, Schaeren-Wiemers N. Molecular Changes in Normal Appearing White Matter in Multiple Sclerosis are Characteristic of Neuroprotective Mechanisms Against Hypoxic Insult. *Brain Pathol.* 2006;13(4):554-573. doi:10.1111/j.1750-3639.2003.tb00485.x

227. Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Balo's type of multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(5):979-987.

228. Argaw AT, Zhang Y, Snyder BJ, et al. IL-1 β regulates blood-brain barrier permeability via reactivation of the hypoxia-angiogenesis program. *J Immunol.* 2006;177(8):5574-5584.

229. De Riccardis L, Rizzello A, Ferramosca A, et al. Bioenergetics profile of CD4⁺ T cells in relapsing remitting multiple sclerosis subjects. *J Biotechnol.* 2015;202:31-39.

230. Giatromanolaki A. Hypoxia inducible factor 1 and 2 overexpression in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol.* 2003;56(3):209-213. doi:10.1136/jcp.56.3.209

231. Goggins BJ, Chaney C, Radford-Smith GL, Horvat JC, Keely S. Hypoxia and Integrin-Mediated Epithelial Restitution during Mucosal Inflammation. *Front Immunol*. 2013;4. doi:10.3389/fimmu.2013.00272

232. Wang X, Wang G, Wang Y. Intravitreal vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):883–889.

233. Loukovaara S, Robciuc A, Holopainen JM, et al. Ang-2 upregulation correlates with increased levels of MMP-9, VEGF, EPO and TGF β 1 in diabetic eyes undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013;91(6):531–539.

