

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ABD

129932

BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM EOZİNOFİL
KATYONİK PROTEİN (ECP) DÜZEYLERİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

TEZ YÖNERGESİNE GÖRE
KAYITLI TEZ DANIŞMANI

UZMANLIK TEZİ

129932

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. EREN ERKEN

DR. DİDEM ARSLAN

ADANA-2003

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki katkılarından ötürü Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sayın Eren Erken'e ve Yard. Doç. Dr. Sayın Hüseyin T. E. Özer'e, Göz Hastalıkları ABD'dan Prof. Dr. Sayın Merih Soylu'ya ve Sayın Dr. Ebru Özkan'a, Dermatoloji ABD'dan Yard. Doç. Dr. Sayın Soner Uzun'a ve Sayın Dr. Selma Sönmezoğlu'na teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISATMA LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Behçet Hastalığı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Klinik belirtiler	10
2.1.6. Hastalık aktivitesi	18
2.1.7. Tanı	19
2.1.8. Laboratuvar analizi	20
2.1.9. Prognoz	20
2.1.10. Ayırıcı tanı	21
2.1.11. Yönetim-Tedavi	21
2.1.12. Sonuç	24
2.2. Th1/Th2 Dengesi	25
2.2.1. Th hücrelerinin farklılaşmasını etkileyebilecek faktörler	26
2.2.2. Otoimmünitede Th1/Th2 dengesi	29
2.3. Eozinofiller ve ECP	30
2.3.1. Eozinofillerin özellikleri	31
2.3.2. Eozinofil ürünleri ve fonksiyonu	32
2.3.3. Eozinofili	33
2.3.4. ECP	35

3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Prosedürün esasları	44
3.2. Reagenler	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	69
7. KAYNAKLAR	70
8. ÖZGEÇMİŞ	77



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Literatürde rapor edilen BH klinik özelliklerinin yüzdesi	4
Tablo 2. Behçet hastalığında klinik belirtilerin sıklığı	10
Tablo 3. Sağlıklı bireylerde ECP seviyeleri	41
Tablo 4. Phamacia CAP system ECP FEIA reagenleri	45
Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik verileri	47
Tablo 6. Aktif ve İnaktif Behçet gruplarında klinik verilerin kıyaslanması	48
Tablo 7. Aktif ve inaktif Behçet grubunda hastalık yaşı, ESR ve CRP değerleri	54
Tablo 8. Total IgE, mutlak eozinofil ve ECP değerlerinin tanı gruplarına göre dağılımı	57
Tablo 9. Aktif Behçet, inaktif Behçet, allerjik rinit ve sağlıklı kontrol gruplarında total IgE, mutlak eozinofil ve ECP'nin dağılımı	58
Tablo 10. Tüm Behçet gruplarında oral aft, artrit ve tütün kullanımına göre ECP değerleri	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında aile öyküsü pozitifliğinin dağılımı	49
Şekil 2. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında oral aft bulgusu varlığının dağılımı	50
Şekil 3. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında genital ülser bulgusu varlığının dağılımı	50
Şekil 4. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında göz tutulumu bulgusu varlığının dağılımı	50
Şekil 5. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında cild tutulumu bulgusu varlığının dağılımı	51
Şekil 6. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında derin venöz yetmezlik bulgusu varlığının dağılımı	51
Şekil 7. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında artrit bulgusu varlığının dağılımı	51
Şekil 8. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında artralji bulgusu varlığının dağılımı	52
Şekil 9. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında nörolojik tutulum bulgusu varlığının dağılımı	52
Şekil 10. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında hastalık boyunca herhangi bir zamandaki paterji pozitifliği öyküsünün dağılımı	52
Şekil 11. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında HLAB5 pozitifliğinin dağılımı	53
Şekil 12. Tüm Behçet hastalarında klinik verilerin dağılımı	53
Şekil 13. Aktif ve inaktif Behçet gruplarında hastalık yaşı dağılımları (yıl)	55
Şekil 14. Çalışma gruplarında CRP değeri dağılımı (mg/L)	55
Şekil 15. Çalışma gruplarında ESR değeri dağılımı (mm/h)	56
Şekil 16. Çalışma gruplarında mutlak eozinofil sayısı verilerinin dağılımı (mm^3 'te)	59
Şekil 17. Aktif ve inaktif Behçet gruplarının kontrol gruplarına göre mutlak eozinofil sayısı verilerinin dağılımı (mm^3 'te)	59
Şekil 18. Çalışma gruplarında total IgE değerleri dağılımı (IU/mlt)	60
Şekil 19. Aktif ve inaktif Behçet gruplarının kontrol gruplarına göre total IgE dağılımı (IU/mlt)	60
Şekil 20. Çalışma gruplarında serum ECP değerleri dağılımı ($\mu\text{g/l}$)	61
Şekil 21. Aktif ve inaktif Behçet gruplarının kontrol gruplarına göre serum ECP değerlerinin dağılımı ($\mu\text{g/l}$)	62

ÖZET

BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM EOZİNOFİL KATYONİK PROTEİN (ECP) DÜZEYLERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Bu çalışmada, Behçet hastalığında serum ECP düzeylerinin araştırılması ve klinik aktivite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) tanı kriterlerini karşılayan ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan 48 Behçet hastası (24 kadın, 24 erkek, yaş ortalaması 37.2 ± 9.3 yıl) alındı. Hastaların 23'ü aktif ve 25'i de inaktif idi. Hastalıklı kontrol grubu olarak 21 allerjik rinitli hasta (12 kadın, 9 erkek, yaş ortalaması 34.2 ± 10.0 yıl) ve 21 sağlıklı birey (11 kadın, 10 erkek, yaş ortalaması 34.0 ± 5.5 yıl) çalışmaya dahil edildi. Kolşisin tedavisi alan inaktif hastaların ilaçları kan örnekleri toplanmasından on gün önce kesildi. Allerji veya parazitoz öyküsü olan veya aldığı tedavi kesilemeyecek durumda olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda FEIA yöntemiyle serum ECP düzeyleri ölçüldü.

Aktif Behçet hastalarının (ortalama $\pm$ st sapma 47.1 ± 46.1 $\mu\text{g/L}$) serum ECP düzeyleri, sağlıklı kontrol grubundan (62.9 ± 30.5 $\mu\text{g/L}$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0.003$). Aktif Behçet hastalarının ortalama serum ECP düzeyleri, inaktif gruba kıyasla (65.7 ± 46.3 $\mu\text{g/L}$) daha düşük saptandı ancak anlamlı istatistiksel farklı bulunmadı ($p=0.079$). Tüm Behçet olgularının ortalama serum ECP düzeyi (56.8 ± 46.7 $\mu\text{g/L}$) ile kontrol grubunun ortalama değeri arasında fark görülmedi, fakat allerjik rinitli grubun ortalama değerinden (84.3 ± 40.9 $\mu\text{g/L}$) anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.005$).

Th1/Th2 dengesi, immün sistemde önemli rol oynar. Behçet hastalığında immün yanıtın Th1 polarizasyonu lehine değiştiği gösterilmiştir. Th2 hücrelerden salınan başta IL-5 olmak üzere bazı sitokinler eozinofil proliferasyonunu stimüle ve eozinofil fonksiyonlarını aktive eder. Eozinofiller, immün yanıt regülasyonunda rol oynayan önemli immün modülatör hücrelerdir. ECP, eozinofil aktivitesini ve turnover hızını yansıtan majör proteinlerdendir. Aktif Behçet hastalarında ortalama serum ECP düzeyinin düşük bulunması, aktif dönemde baskılanmış Th2 yanıtı ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Eozinofil Katyonik Protein, Eozinofil, Th1-Th2 Polarizasyonu, IgE

ABSTRACT

THE SERUM EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN LEVELS IN BEHÇET'S DISEASE AND IT'S RELATONSHIP WITH THE DISEASE ACTIVITY

In this study, to investigate the serum ECP levels in Behçet's Disease and to evaluate it's realtionship between clinical activity were aimed.

Behçet patients, who were diagnosed according to the criteria of International Study Group of Behçet's Disease, not receiving any medication were included (n=48, 24 males and 24 females, mean age 37.2 ± 9.3 years). Of the patients, 23 were in active and 25 in inactive period of the disease. As the diseased control group, 21 patients with allergic rhinitis (9 males and 12 females, mean age 34.2 ± 10.0 years) and as the normal control group, 21 healthy subjects (10 males and 11 females, mean age 34.0 ± 5.5 years) were included in the study. The medication was stopped before the blood samples were taken, for the inactive Behçet patients who were on colchicine treatment. The cases with any allergy or parasitosis history or whose medication can not be stopped were excluded. The serum ECP levels were measured by the FEIA method.

The mean serum ECP level of the active Behçet group (mean $\pm$ st deviation: 47.1 ± 46.1 $\mu\text{g/L}$) was significantly lower when compared to the healthy controls (62.9 ± 30.5 $\mu\text{g/L}$), $p=0.003$. The mean serum ECP level of the active Behçet group was lower than the inactive group (65.7 ± 46.3 $\mu\text{g/L}$) but the difference was not statistically significant ($p=0.079$). The mean serum ECP level of the total Behçet group (56.8 ± 46.7 $\mu\text{g/L}$) had no difference when compared to the healthy controls but significantly lower when compared to the allergic rhinitis group (84.3 ± 40.9 $\mu\text{g/L}$) $p=0.005$.

The Th1/Th2 profile plays a really important role in the immune system. It was proven that the immune response is switched to the Th1 polarisation in active state of the Behçet's disease. Some cytokines which are released from the Th2 cells, such as IL5, stimulate the eosinophil proliferation and activate the eosinophil functions. The eosinophils are important immune modulatory cells which play a role in the immune response. The ECP is one of the major proteins which reflect the eosinophil turnover rate and activity. The lower serum ECP levels in active Behçet patients can be explained by the supressed Th2 response in the active disease state.

Keywords: Behçet's Disease, Eosinophil Cationic Protein, Eosinophil, Th1-Th2 Polarisation, IgE

KISALTMALAR

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ANCA: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
BH: Behçet Hastalığı
BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı
BS: Behçet Sendromu
C: Kompleman
CD: Cluster of Differentiation
CRP: C-Reaktif Protein
CT: Komputorize tomografi
DNA: Deoksiribonükleik asid
dsRNA: Çift sarmallı ribonükleik asid
E: Erkek
ECP: Eozinofil Katyonik Protein
EDN: Eozinofil Kaynaklı Nörotoksin
EDTA: Etilendiamintetraasetat
EN: Eritema Nodosum
EPO: Eozinofilik Peroksidaz
FEIA: Floroenzimimmünoassey
GIS: Gastrointestinal Sistem
GMCSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
GTP: Guanozintrifosfat
HCV: Hepatit C Virüs
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
Ig: İmmünglobulin
İK: İmmün Kompleks
İL: İnterlökin
iv: intravenöz
K: Kadın
kDa: Kilodalton Ağırlık

**Y.S. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANLARI İDARESİ**

KML: Kronik Miyelositik Lösemi
MBP: Majör Bazik Protein
MHC: Majör Histokompatibilite Kompleks
mnl: Mononükleer lökosit
MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA: Mesajcı RNA
NK: Doğal Öldürücü
pnl: Polimorfonüveli lökositler
rRNA: Ribozomal RNA
RIA: Radyoimmünoassey
RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RSV: Respiratuar Sinsitial Virüs
ss: standard sapma
SSS: Santral Sinir Sistemi
SST: Serum Seperation Tubes
SPSS: Statistical Program for Social Sciences
TCR: T Hücre Kemokin Reseptörü
Tc: T sitotoksik
Th: T helper
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
TNF-R: TNF Reseptörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı, rekürren oral aftöz ülserler, genital ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır (6). Tedavideki son ilerlemelere rağmen, Behçet hastalığının fonksiyonel prognozu tatmin edici değildir. Hastalığın patogenezi ortaya koymak ve böylece altta yatan patolojik süreci hedefleyen tedaviler geliştirmek halen tam olarak başarılabilmiş değildir.

Hastalığın patogenezinde bozulmuş Th1/Th2 dengesi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır.

Th1/Th2 hücre polarizasyonu tarafından yönetilen oldukça önemli immün modülatör etkileri olduğu bilinen hücrelerden biri de eozinofillerdir. İnsan Eozinofil Katyonik Proteini (ECP), eozinofillerin geniş spesifik granüllerinin matriksinde bulunan bir proteindir. Matür ECP: 15.5 kDa moleküler kütlesi olan tek polipeptittir. Eozinofiller ve onların biyolojik aktivasyon belirleyicisi olan ECP, Th hücre polarizasyonu ile etkileşimleri göz önüne alınarak pek çok otoimmün hastalıkta ayrıntılı olarak çalışılmıştır. ECP, farklı vücut sıvılarında, eozinofilik tutulumun bir göstergesi olarak, astım ve diğer allerjik hastalıklarda, inflamatuvar barsak hastalıklarında, romatolojik hastalıklarda vs. hastalık aktivasyonlarında ölçülmüştür. Ancak Behçet hastalığında ECP serum düzeyleri ile daha önce literatürde sadece yine kendi kliniğimizde yapılmış ancak daha kısıtlı sayıda vaka ile çalışılmış bir yayın söz konusudur (50). Ayrıca literatürde diğer hastalıklarla ilgili yapılan araştırmaların pek çoğu hastaların kortikosteroid veya diğer immünosupresif/sitotoksik ajan veya kolşisin kullandıkları esnada yapılmıştır. Oysa bu ilaçların eozinofil fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Bu yüzden, hastalar özellikle ilaç kullanmıyor iken bu araştırmaları yapmak ihtiyacı doğmuştur.

Bu çalışmada, herhangi bir ilaç almayan Behçet hastalarında serum ECP düzeylerinin araştırılması ve bu düzeylerin klinik aktivite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım

Behçet hastalığı, rekürren oral aftöz ülserler, genital ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır (6). Tüm boylardaki arterleri ve venleri tutan ve rekürren mukokutanöz ve sık oküler tutulumu sahip sistemik bir vaskülitir (2).

Tüm bu belirtiler, göz atakları dışında kendi kendini sınırlayıcıdır. Behçet hastalığı, kronik persistan bir inflamatuvar hastalıktan ziyade akut inflamasyonun rekürren ataklarından oluşur. Her ne kadar yaşamı tehdit edici de olsa, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi (SSS) ve geniş damarların tutulumu nadirdir. Behçet hastalığına duyarlılık, HLA B51 allelinin varlığı ile güçlü şekilde ilişkilidir. Enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörler de patogeneizde öne çıkartılmıştır (6).

Behçet sendromunun belirtileri çok değişkendir. Bu belirtilerin ortak noktası tekrarlama eğilimidir. Mukokutanöz lezyonlar en belirgin özelliği oluşturur, ancak üveit, meningoensefalit ve geniş damar hastalığı en ciddi olaylardır (2).

Klinik özellikleri

- Zamanla yoğunluğu genellikle azalan dalgalı bir gidiş
- Rekürren oral ve/veya genital aftöz ülserasyon
- Tüm vakaların %10'unda körlüğe ilerleyen kronik relapsla giden üveit
- Paterji fenomenini de içeren değişik deri belirtileri
- Kas-iskelet, nörolojik, gastrointestinal sistem ve major arter ve venlerin tutulumudur (2).

2.1.2. Tarihçe

1937'de Hulusi Behçet, oral ve genital ülserasyonu ve hipopiyon üveiti olan üç hasta tarif etti (1). Kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal tutulumu içeren ek klinik belirtiler daha sonra tanımlandı ve hastalık spektrumuna eklendi. Altta yatan patoloji, arter ve venlerin inflamatuvar sürecini içerir. Ohno ve arkadaşları tarafından HLA-B51'in ilişkisinin tanımlanması, Behçet sendromunun gelişimindeki genetik bileşene kanıt sağlamıştır (2).

SAĞLIK BAKANLIĞI
GENEL TIBBİ YARDIM MERKEZİ
GENEL TIBBİ YARDIM MERKEZİ

2.1.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik bilgiler, vaka kayıtlarından ve Türkiye’de yürütülen iki toplum araştırmasından elde edilmiştir. En büyük tutulumu Türkiye, İran ve Japonya’da olmak üzere belirli bir coğrafik dağılım ile karakterizedir (2). Behçet hastalığı vakaları Doğu Asya’dan Akdeniz bölgesine kadar uzanan eski İpek yolu boyunca kümelenmiştir (2). Bildirilen hastalığın global dağılımı, İpek yolu ile tesadüfi bir coğrafik örneği akla getirmektedir. B51 fenotipi ile olan HLA sınıf I ilişkisi de coğrafik farklılıklar gösterir. Akdeniz ülkeleri ve Japonya’dan hastalarda bu ilişki gösterilmişse de, muhtemelen göz hastalığı olanlar hariç, ABD ve İngiltere’den hastalarda gösterilmemiştir. HLA B51 ile olan bağlantı, Akdeniz toplumlarında bile sadece daha şiddetle etkilenen hastalarda oluşmaktadır.

Behçet hastalığının epidemiyolojisi:

Başlangıç yaşı :	(20-35), çocuklarda çok nadir.
Cinsiyet dağılımı:	K:E=1:1, erkeklerde daha şiddetli hastalık var.
Prevalans oranı 1/100.000:	10-15 (Japonya’da, vaka kayıtlarına dayanarak) 80-300 (Türkiye’de iki spot araştırmaya dayanarak)
Yıllık insidans:	Bilinmiyor
Coğrafya:	Başlıca Akdeniz çevresi ve uzak doğu ülkelerinde saptanmıştır. Kuzey Avrupa ve Amerika’da nadirdir.
Genetik ilişki:	HLA B51
Relatif risk (RR):	5-10 (hastanede görülen hastalar arasında) (2).

Türkiye’de en yüksek prevalans vardır: 100.000 nüfusa 80-370 vaka. Japonya, Kore, Çin, İran ve Suudi Arabistan’da prevalans 13,5-20 vaka/100.000 iken, batı ülkelerinde 0,64/100.000 İngiltere’de ve Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 0,12-0,33/100.000 olarak saptanmıştır. Almanya’da, Berlin’de, Türk kökenli şehir halkında prevalans 21/100.000’tir, bu Türkiye’den düşük ancak Alman kökenlilerden (0,41-0,55/100.000) çok daha yüksektir. Behçet hastalığı, Hawaii ve Kaliforniya’daki Japon göçmenler arasında nadirdir. Erkek/kadın oranı Kuzey Avrupa ve Japonya’da eşittir. Ancak bazı Akdeniz ülkelerinde ve Ortadoğu’da hafifçe artar (13). Behçet hastalığı her nasılsa, Japonya ve Kore’de kadınlar arasında daha sık iken, etkilenmiş Orta Asya ülkelerinde erkeklerde daha sıktır. Başlangıç tipik olarak yaşamın üçüncü veya dördüncü dekadındadır. Aileler arası sıklık %2-5 iken, Orta Asya ülkesinde %10-15’tir. Her ne kadar ikizler arası konkordans bilinmese de, bir monozigot ikiz çifti konkordant iken, iki çiftin, Behçet hastalığı için diskordant olduğu tanımlanmıştır.

Epidemiyolojik bulgular, hastalığın gelişimine hem genetik hem de çevresel faktörlerin katkıda bulunduğunu düşündürür (6). BH'nın klinik gelişimi, çocuklarda yetişkinlerden daha az şiddetlidir (8). Paterji pozitifliği, İran, Türkiye ve Japonya'da sık iken, İngiltere, ABD ve Fransa'daki hastalarda daha azdır (14).

Tablo 1. Literatürde rapor edilen BH klinik özelliklerinin yüzdesi

Belirti	Davachi ve ark N=3443	Dilşen ve ark N=496	Benamour ve ark N=601	Nakae ve ark N=3316	Zouboulis ve ark N=82	Kaklamani ve ark N=101
Oral aft	96	99	100	98	99	100
Genital ülser	64	77	82	73	82	78
Deri lz.	74	78	78	87	75	75
Göz lz.	58	47	65	69	48	73
Artrit	40	47	57	57	64	54
SSS tutul.	3	8	14	11	16	20
Vaskülit	6	38	20	9	17	11
GIS tutul.	9	5	RE	16	20	4
Epididimoorşit	6	RE	RE	6	22	13
Paterji	62	RE	62	44	49	37

*RE: rapor edilmemiştir. (7)

2.1.2. Etiyoloji

İpek yolu boyunca olan bölgelerde Behçet hastalarında HLA B51 alleli prevalansı %81 iken, batı ülkelerdeki beyaz hastalar arasında %13'tür. Japonya'da HLA B51 insidansı, Behçet hastaları arasında, hastalığı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir (%55'e karşı %10-15). HLA B51 taşıyanlar arasında hastalığın relatif riski, taşımayanlara kıyasla, Japonya'da 6.7 iken ABD'de sadece 1.3'tür. Bu yüzden hastalığın sık olduğu bölgelerde bu allel Behçet hastalığı riskine önemli bir katkı sağlarken, batı ülkelerinde sağlamamaktadır.

Daha hafif hastalığı olanlara kıyasla posterior üveiti veya ilerleyici SSS (santral sinir sistemi) hastalığı olan hastalar arasında daha yaygın olduğu için bu allel aynı zamanda hastalığın şiddetini de belirlemektedir. SSS lezyonu olan hastalardan %55'inden fazlasında HLA B51 pozitifdir. Bir çalışmada, görme keskinliğinin 0.01'den az olması sıklığı HLA B51 pozitif hastalarda %51 iken HLA B51 negatif hastalar arasında %31 bulunmuştur. Diğer bir

çalışmada SSS tutulumu olan hastalarda allel pozitifliği %84 saptanmıştır. Mikrobiyal infeksiyonlar da Behçet hastalığı gelişimde etken olarak öne sürülmüştür. Kontrollere kıyasla Behçet hastalarında Herpes simpleks virüs DNA'sı ve virüse karşı serum antikorları daha yüksek oranda bulunmuştur. HCV ve parvovirüs B19'u da içeren diğer virüsler de rol oynayabilir. Streptokok sanguis de neden olan ajan olarak düşünülmüştür. Çünkü bu bakteri ve bakteriye karşı antikorlar, sırasıyla oral flora ve serumda hastalarda sıklıkla saptanır. Ancak bu ajanlardan hiç birisinin Behçet hastalığına neden olduğu ispatlanamamıştır. Aslında bir seri çalışmanın sonuçları, mikroorganizmaların ısı şoku proteinlerini de içeren özel antijenlerin Behçet hastalarında kross-reaktif otoimmün yanıtı tetiklediği hipotezine yol açmıştır (6).

2.1.4. Patofizyoloji

Vasküler hasarlanmalar, nötrofillerin hiperfonksiyonu, ve otoimmün yanıtlar, Behçet hastalığının karakteristiklerdir (6). Oral mukozaya karşı antikorlar, dolaşan immün kompleksler, serum lenfotoksinleri, T4/T8 lenfosit oranında azalma ve NK (doğal öldürücü) hücrelerde azalma, hastalığın klinik alevlenmeleri esnasında tanımlanmıştır. Solubl interlökin T reseptörünün artmış seviyeleri, inflamasyon bölgelerinde T hücre antijen reseptörü (TCR) $\gamma\delta$ (+) T hücrelerin birikimi de Behçet sendromunda bulunmuştur. Ancak, antinökleer ve ANCA otoantikorların yokluğu, diğer otoimmün hastalıklar (Sjögren sendromunu da içeren) ile ilişkinin yokluğu ve otoimmün hastalıklarda genellikle görülen HLA sınıf II allelleri ve ağır hastalıktaki erkek baskınlığı, Behçet sendromunu diğer bağ doku hastalıklarından ayırır (2).

Biyopsi: Biyopsiler, oral ve genital ülserler, eritema nodozum, posterior üveit, epididimit, enterit ve santral sinir sistemi lezyonlarını içeren Behçet hastalığı lezyonlarının kenarlarında, vaskülit varlığını doğrularlar. Geniş damarlar, vasa vasorum vaskülit ile etkilenirler. Vasküler hasarlanmalar, aynı zamanda Behçet hastalığının özelliği olan ve aktive endotel hücreleri ve aktive plateletlere bağlı olabilecek hiperkoagülabilite ile süperimpozedir (6).

Behçet sendromunun histopatolojisinin esas özelliği, venöz trombüs oluşumuna eğilimli sistemik vaskülitir. SSS'deki en erken lezyonlar, lenfositler ve histiyositlerin perivasküler infiltrasyonu ardından oluşan perivasküler fibrozis ve sinir lifi dejenerasyonudur. Faktör VIII ilişkili antijenin artmış seviyeleri, büyük damar tutulumu olan hastalarda saptanır (örn: pulmoner arter ve dalları, vena kava vs.) (2). Ayrıca BH'da Faktör V Leiden mutasyon oranında da artma bildirilmiştir (69).

İmmün kompleksler: Dolaşan immün kompleksler %40-60 hastada saptanır ve hastalık aktivitesi ile yakın ilişkilidir, ancak lezyonların biyopsilerinde hiç İK depolarına rastlanmamıştır (13).

Nötrofiller: Vasküler lezyonların biyopsilerinde hiperaktif pnl'ler saptanmıştır. Nötrofil fonksiyonu ile ilgili pek çok çalışmada anormallik saptanmıştır. Kemotaksis, fagositoz ve süperoksid radikal anyon üretimi artmıştır ve yüksek serum elastaz seviyeleri saptanmıştır (10).

Dolaşımdaki Tümör nekroz faktör (TNF) α 1, İnterlökin (IL)1- β ve IL-8'in seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir, bu yüzden bu sitokinler, nötrofil aktivasyonunda ve adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonunun bir sonucu olarak nötrofiller ve endotel hücreleri arası artmış sellüler etkileşimlerde rol oynarlar (6).

Behçet hastalarından alınmış anti CD3/anti CD40 ile stimüle edilmiş (polimorfonükleer lökositler) pnl'ler, IL2, IL4, IL10 ve IL13 salgılar, ancak IFN γ ve IL12 salgılamaz. Bu Th1/Th2 hücrelerinin karışık aktivasyonunu gösterir. Pnl'de mevcut pek çok hücre tipi bu tip ayrı sitokin yanıtına katkıda bulunabilir ve inflamatuvar yanıt ve hastalığın immünopatogenezinde major rol oynar (23). Nötrofillerin güçlü bir kemoatraktan ve aktivatörü olan IL8'in artmış seviyeleri, granülositlerin patojenik önemi kavramını destekler (22). Son zamanlarda ortaya konduğu üzere BH nötrofilleri, TNF α mRNA eksprese ederler ve lipopolisakkarit (LPS) stimülasyonu ile artmış miktarlarda TNF α üretirler. BH nötrofilleri aynı zamanda Th1 immün yanıtın oluşumunda anahtar rol oynayan IL12 ve IL18'i spontan olarak üretirler. Artmış TNF α üretimi kendi kendini yöneten nötrofillere yardım eder ve yaşam döngülerini uzatır; Bunun sonucunda inflamasyon sahasında aktive nötrofiller birikir (11).

Steril iğne ile derinin delinmesi ile yapılan paterji testi esnasında indüklenenler dahil aktive lezyonlar, enfeksiyon yokluğunda nötrofiller ile infiltredir. Behçet hastalığı olan hastaların nötrofillerinde doku hasarlanmasına yol açan fazla aktif nötrofilleri işaret eden, artmış süperoksit üretimi, artmış kemotaksis ve lizozomal enziminin aşırı üretimi mevcuttur (6). Artmış kemotaksis, adezyon ve süperoksid dismutaz seviyeleri ve azalmış süperoksid yakalama aktivitesi gibi nötrofillere ait fonksiyonel değişimler BH'da saptanmıştır (9).

Lenfositler: Behçet hastalarında lenfosit fonksiyonu da anormaldir (6). Hastaların çoğunda T hücre regülatuar sitokinleri olan IL10'un artması ve IL12 plazma seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korelasyonu, Th1 tip immün yanıtın, aktif hastalıktaki patogenetik rolünü düşündürür (22).

Aktif BH'da güçlü Th1 immün yanıtı oluşur ve BH patogenezinde IL12'nin önemli rol oynadığını düşündürür. Spontan ve Fas-indüklenmiş hücre ölümünü önleyerek otoreaktif Th1 lenfositlerinin anormal büyüme ile sonlanması, BH'da uzamış inflamatuvar otoimmün oluşuma katkıda bulunur (16). Çalışmalarda artmış Ig seviyeleri, dolaşan IL'ler, oral mukoza membranı antijenlerine karşı antikolar gibi anormal sellüler ve hümmoral immün anormallikleri açıkça gösterilmiştir. Ek olarak, CD4/CD8 oranında azalma, NK hücrelerinin değişmiş aktivite ve sayısı ve T supresör hücre disfonksiyonunu gösteren T lenfosit fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (22).

Fenotip olarak ayrı bir $\gamma\delta$ T alt hücresi BH patofizyolojisinin karmaşıklığına yol açacak immünolojik anomalilere katkıda bulunabilir. $\gamma\delta$ T hücresi mukokutanöz immünitede önemli rol oynar ve konak savunmasının ilk sırasında yer alır. Dahası bazı $\gamma\delta$ T hücre popülasyonları, bazı deri hastalıklarının kronik inflamasyonunun persistansında yer alır (17).

Son çalışmalar BH'da T hücre aracılı immün yanıtın merkezi rolünü ortaya koyar. Flow sitometri ile bireylerin hücrelerinin intrasitoplazmik sitokin ekspresyonu ile aktif Behçet hastalarında IL2 ve İnterferon (IFN) γ üreten T hücrelerinde artma gösterilmiştir. Yüksek serum IL12 seviyeleri ile paralel artmış periferel IL2 ve IFN γ üreten T hücreleri güçlü polarize T1 immün yanıtını in vivo destekler. İmmünosupresan ilaçlarla aktif hastaların tedavisi ile Th1 tip T hücreler azalır. Diğer taraftan, BH'da inaktif dönemde Th2 tip IL4 üreten T hücrelerinde artma saptanmamıştır. Bazı araştırmacılar, klinik olarak aktif BH'nda artmış sayıda NK hücresi bildirmiştir (11).

Sitokinler: BH'da değişmiş CD4/CD8 oranları, artmış periferel T hücre sayıları, IL6, IL8, TNF α , IFN γ ve solubl IL2 reseptörü gibi proinflamatuvar sitokinlerinin pek çoğunun serumda arttığı gösterilmiştir (21).

IL4 ve IL10 BH'nda T hücre aktivitesini down-regüle edecek hayati rol oynamazlar. Supresör sitokinlerin yokluğu, TNF α ve IL1 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artıştan sorumlu olabilir veya bu sitokinler, hastanın serumunda etki yansımasa bile göz veya deri gibi etkilenmiş dokulardan lokal olarak salgılanabilir. Behçet hastalığında IFN γ , sIL-2R, TNF α , IL12 ve sTNF R-75 değerleri yüksek bulunmuştur. TNF α , IL6 ve IL8'in BH'dan alınan monosit kültürlerinde spontan sekresyonlarının arttığı gösterilmiştir. IL8, esas olarak monosit/makrofajlar, T hücreleri, granüositler ve endotel hücrelerinden inflamatuvar stimulusun ardından salınır, granüositler ve T hücreleri için kemotaktiktir.

BH'da daha yüksek IL8 seviyeleri bildirilmiştir. Spontan IL8 mRNA üretimi, BH'da lenfositlerden olur; Bu, inflamasyon ve doku hasarına neden olan proinflamatuvar sitokinleri

stimule eder ve immün aktivasyon sağlar (18). Aktif klinik bulguların sayısı ve oral aftöz ülserlerin varlığı ile hastalık aktivitesi ve IL8 seviyeleri arası ilişki saptanmıştır (19).

BH'da Th1/Th2 sitokinlerinin hücresel kaynağını saptamak önemlidir. Ancak oldukça eksik IL12 üretimi ve IFN γ 'nın pml'i aktive etmeye özgü yeteneği ve IL12 salgılatmayı indüklemesi, IFN γ 'nın konak savunmasında ve muhtemel tedavi yaklaşımlarında önemli olacağını, BH'da immün düzenleyici sitokin olarak görev yaptığını gösterir (23).

T hücre kaynaklı IFN γ , soluble interlökin-2 reseptör (sIL-2R)'nün olduğu kadar TNF α , IL1, IL6, IL8 gibi sistemik inflamatuvar yanıtların regülasyonunda rol oynayan sitokinlerin artmış seviyeleri saptanmıştır. Nötrofillerin güçlü bir kemoatraktanı ve aktivatörü olan IL8'in artmış seviyeleri, granülositlerin patojenik önemi kavramını destekler. IL1, TNF α , IL6, IL8 ve IL12'yi de içeren sitokinlerin üretimine inhibitör etkisi olduğundan dolayı IL10 önceleri sitokin sentezini inhibe eden faktör olarak adlandırılmıştır. T lenfositleri, monositler ve lenfositler tarafından üretilir. Aksine IL12, güçlü immünoestimülatör etki gösterir, Th1 lenfositleri ve NK hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonunu destekler. Toplam olarak iki sitokin IL10 ve IL12, immün yanıtların regülasyonunda zıt yönlerde yer alır. IL12 ve IL10 gibi sitokinler, Th1 hücrelerin regülasyonunda önemli rol oynuyor gibi görünmektedirler. Sitokin fonksiyonları ile ilgili son görüşler IL12 artımının klinik alevlenme ile eş zamanlı olduğu ve bunun IL10'un proinflamatuvar reaksiyonları kontrol etmede yetersiz oluşu ile ilgilidir. BH'da artmış IL10 seviyeleri, Th1 aracılı immün yanıtın doku regülasyonunu yansıtan BH'nın bir özelliğidir. sTNFR-75, BH klinik olarak saptanmış hastalık aktivitesinin biyolojik belirleyicisi olarak görev yapar. IL10 plazma seviyeleri hastaların çoğunda, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak saptanır. IL12, aktif hastalıkta sistemik olarak saptanabilir (22).

ÇÜTF Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı'nda daha önce Erken ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada, kontrol grubuna göre Behçet hastalarında serum sCD23 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. sCD23, CD23'ün bir parçalanma ürünü olup IL4 ile birlikte IgE regülasyonunda rol oynar ve IgE'yi bağlama kapasitesine sahiptir (68).

Isı şoku proteinleri: Özellikle göz tutulumu olan Behçet hastalarında, bakteriyel ısı şoku proteini 65 ile yüksek derecede homolog olan ısı doku proteini 60'tan seçilmiş self peptitlere spesifik lenfositler bulunur. Deneysel sıçanlarda bu peptitler üveiti indükler. Behçet hastalarında ısı şoku proteinine karşı antikorlar B hücre epitoplari ile örtüşür. Bu epitoplar, ısı şoku proteini 60'ın romatoid artrit ile ilişkili epitoplarından tamamen farklıdır. Isı şoku proteini 60'tan kaynaklı peptitlerin Behçet hastalığı gelişimindeki önemi, normal olgularda olmayan ancak Behçet hastalarının oral mukozaları, dolaşan lökositleri ve derilerinde aberan

olarak bu proteinin ekspresyonu bulguları ile desteklenir. Sonuç olarak aktif Behçet hastalarında, ısı şoku proteini 60'tan kaynaklı peptitler için özgül otoreaktif T hücrelerinin klonal genişlemesi vardır. Ancak otoimmün mekanizmanın Behçet hastalığı gelişimindeki primer veya sekonder olay olduğu saptanamamıştır (6).

Behçet hastalarının dolaşımlarında artmış oranda T hücre reseptörü taşıyan $\gamma\delta$ T hücreleri tanımlanmıştır. Bu artmış $\gamma\delta$ T hücrelerinin inflamasyondaki etkileri bilinmemektedir. Ancak son zamanlarda, BH-özgül ısı şoku proteini (HSP) peptitlerinin ağırlıklı olarak $\gamma\delta$ T hücre popülasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. HSP peptitleri BH için çok özgül olduğundan, $\gamma\delta$ T hücre proliferatif yanıtı araştırması BH tanısında laboratuvar testi olarak kullanılabilir (23).

Hormonal faktörler: BH patogeneğinde hormonal faktörlerin katkısı aydınlatılmayı beklemektedir. Her ne kadar pek çok BH serisinde kadın hastalar ve erkek hastaların sayıları eşitse de hastalık gidişi erkeklerde daha şiddetlidir. Feminizan hormonların endotel aktivasyonundan koruyucu olabileceği ve BH progresyonunu önleyebileceği öne sürülebilir (11).

Diğer: Damar duvarında prostasiklin üretim defektleri antiendotelial hücre antikorları ve serumda artmış endotelin seviyeleri tanımlanmıştır, ama tromboza eğilimin nedenleri açık değildir. Fibrinolitik aktivite defektif gibi görüldüğü için tek bir anormallik şekillenmemiştir. Antifosfolipid antikor seviyeleri artmamıştır.

Behçet hastalarında artmış ve uzamış inflamatuvar yanıt eğilimi vardır ve intradermal olarak enjekte edilen ürat kristalleri abartılı bir inflamatuvar yanıtı neden olur. 48 saatteki paterji reaksiyonunun immünohistolojisi, direkt epidermal hasar ile oluşturulmuş lezyonlara benzer spesifik antijen yokluğunda hızlandırılmış, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunu gösterir. Keratinositlerin bazal ve orta dermis tabakaları, paterji reaksiyonunda HLA-DR ve intrasellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM 1)'in güçlü şekilde ekspresyonunu gösterirlerken, endotelial hücreler, vasküler adhezyon molekülü 1 (VCAM1)'in yokluğunu yansıtır. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ağırlıklı olarak CD4 lenfositlerinden oluşur (2). Endotelial aktivasyon/hasarlanma ve sonuçta oklüzif vaskülopati oluşumu doku hasarına katkıda bulunabilir. TNF lokusu ve Behçet hastalığı arasındaki allelik ilişki, mikrosatellit ve restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) kullanılarak ortaya konmuştur. TNF ve HLA B lokusu arasında genomik segmentin araştırılması, HLA B'ye 4b-4b sentromerik lokalizasyonlu MHC-sınıf-I zincirli ilişkili gen A (MICA) arasında güçlü ilişki ortaya koymuştur. MICA geni, fibroblastlarda, epitel hücrelerde ve monositlerde eksprese edilir. Bu ekspresyon örneğinin BH'da inflamasyon alanlarını açıklayabileceği ve MICA moleküllerinin

BH'nı arttırdığı bilinen patogenetik mekanizma olabilecek $\gamma\delta$ T hücrelerine antijen sunuşunu açıklayabileceği öne sürülmüştür. Yüksek polimorfik mikrosatellitler kullanarak yapılan ince haritalama çalışmalarında, MICA ve HLA-B lokusu arasında 4b-4b segment olan BH için kritik bir bölge varlığı doğrulanmıştır. BH'da hem koagülasyon sisteminin hem de fibrinolitik sistemin aktivitesinin artması, endotel aktivasyon ve/veya hasarlanmasını yansıtır. Aktive mononükleer lökositler (mnl) ve nötrofiller ile perivasküler infiltratlar tarafından endotel hücrelerinin aktivasyonu, BH'nda trombotik eğilimlerin kaynağıdır (11).

2.1.5. Klinik belirtiler

Tablo 2 . Behçet hastalığında klinik belirtilerin sıklığı

Belirti	Sıklık (%)
Oral ülserasyon	97-99
Deri lezyonları	
Folikülit	80
Eritema nodozum	50
Paterji	60 (Akdeniz ülkeleri ve Japonya)
Genital ülserasyon	80
Göz tutulumu	50
Artrit	40.5
Subkutanöz tromboflebit	25
Derin venöz tromboz	5
Arteriyel oklüzyon/anevrizma	4
SSS tutulumu	5
Epididimit	5
Gastrointestinal lezyonlar	30 (Japonya'da)

(2)

Oral aft: Aftöz ülserasyon, Behçet sendromunun genellikle ilk belirtisidir. Behçet'in kriterlerini dolduran hastaların %97'den fazlasında, klinik seyirlerinin herhangi bir döneminde oral aftları mevcuttur (13). Bu semptom bazen birkaç yıl sonra diğer belirtileri öngörür. Ağrılı oral ülserler gingiva, dil ve labial mukozal membranda görülür. Tipik lezyon,

yuvarlak, keskin eritematöz sınırlı ve yüzeyi sarımsı pseudomembran ile kaplıdır (6). Bunlar genellikle sıradan oral ülserasyondan ayrılmazlar, ancak multipl olma eğilimindedirler ve genellikle yumuşak damak ve orofarinks tutarlar. Aftlar genellikle skarsız iyileşirler ama nadiren çok geniş olabilirler ve faringeal stenoza yol açabilirler.

Minör ülserlerin çapı <10 mm'dir, skarsız 1-2 haftada iyileşirler; Majör ülserlerin çapı >10 mm'dir, ağrılıdır, skar ve doku kaybıyla iyileşirler.

Herpetiform ülserasyon , çok sayıda (10-100) , 1-2 mm., sarımsı papüler lezyonlardır birleşirler, geniş plaklar oluştururlar ve skar bırakarak iyileşirler.

Rekürren oral ülserasyon, hastanın ailesinin diğer bireylerinde sıklıkla rapor edilir (13). Oral ülserler dental girişimlerle indüklenir veya alevlenir. Dahası, enfeksiyon ile karıştırılabilecek anormal inflamasyon ile komplikedir (2).

Genital ülserasyonlar: Genital ülserler genellikle erkekte skrotum ve penis üzerinde ve kadında vulvada oluşur. Ağrılıdır ve oral ülserlere morfolojik olarak benzerler ancak genellikle daha derin ve düzensiz sınırlıdır. Lezyonlar tekrarlar ve genellikle skar bırakır (6).

Genital ülserasyon BH'da kadında ve erkekte seksüel ilişki ile tetiklenir veya etkileşir. Bazen ülser ısrarlıdır ve karsinomdan ayırdedilmesi gerekir. Erkeklerde genital ülserin karşısındaki kalçanın iç kısmında transfer yoluyla 'öpüşen ülserler' gelişir (12).

Erkeklerde, genital ülserasyonlar skrotal yerleşimlidir, penisin gövdesinde ve glansta daha nadir görülürler. Kadınlarda labia sıklıkla etkilenir, ancak vajinal ve servikal ülserler de oluşabilir. Üretrit saptanmamıştır. Genital ülserler derindir ve vajinadakiler skar bırakabilir, mesane ve üretral fistül ile komplike olabilir (13).

Kutanöz lezyonlar: 3 ana tip görülmektedir;

1. Eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar
2. Akne benzeri lezyonlar
3. Kutanöz vaskülit ile olan lezyonlar

EN histolojisi özellikle pannikülit içeren veziküllerde fokal küçük damar vaskülit ve perivasküler lenfositik infiltrat içerir (13). Eritema nodozum kadın hastalarda sıktır ve genellikle bacağın ön yüzünde oluşur. Lezyonlar ağrılıdır ve derin pigmentli alanlar bırakarak spontan olarak iyileşirler. Ancak bazen ülserleşirler (6).

Alt ekstremitenin diğer bir lezyonu ağrılı eritematöz nodüler süperfisiyel tromboflebit ve migratuar olabilir (13). Yüzeyel tromboflebit de nodüler deri lezyonları şeklinde temsil edilir ve sıklıkla eritema nodozum ile karışır (2).

Akne benzeri lezyonlar sıklıkla sıradan akneden ayırt edilemez. Yüz ve üst sırt gibi alışılmış bölgelerin dışında aynı zamanda kollar ve bacaklarda oluşma eğilimleri vardır, bu androgenlere end-organ hiperreaktivitesi temsil edebilir. Ancak bunların klinik spektrumun genellikle bir parçası olup olmadığına dair tartışmalar vardır (2). Pseudofolikülitler ve akneiform nodüller erkek hastalarda sıktır ve sırt, yüz, boyun ve özellikle saç çizgisi boyunca dağılmıştır. Adölesanlardaki veya kortikosteroid alan hastalardaki akneiform nodüllerin varlığı tanıda kullanılamaz (6). Akneiform ve papülopüstüler lezyonlar sterildir ve morfolojik olarak adolesan aknesine benzer. Histolojik olarak fibrinoid lökositoklastik vaskülit ile karakterizedir (nötrofil infiltrasyonu söz konusudur). BH'daki cild yaraları artmış inflamasyonla ilgilidir ancak iyileşme bozulmamıştır (13). Diğer kutanöz lezyonlar geçici eritematöz yamaları, küçük ülserleri ve piyoderma gangrenozumu içerir (12). Sweet sendromu (nötrofilik dermatoz) da Behçet hastalığı ile ilişkili olabilir (2).

Paterji reaksiyonu: Paterji reaksiyonu, iğne batması gibi batıcı travmalara derinin hiperreaktivitesini temsil eder. Tipik olarak 24-48 saat içinde bir papül veya bir püstül oluşur, sadece deriye sınırlı değildir. Göz cerrahisinin ardından üveit atakları veya artrosentezin ardından sinovit alevlenmeleri saptanmıştır. Behçet hastaları arasında paterji prevalansı, coğrafik değişiklik gösterir. Türkiye veya Japonya'daki hastalarda tekrarlanmış koşullarda %60-70 pozitif iken Kuzey Avrupa veya ABD'den bildirilen hastalarda nadiren saptanır (2). Paterji reaksiyonunda histolojik incelemede, dermiste özellikle damarlar civarında yoğun T hücre infiltrasyonu, subkorneal püstüller, hücre vakoulizasyonu ve epidermal kalınlaşma görülür. Reaksiyonun derinin cerrahi temizlenmesinin ardından supresyonu, bakteriler ve deri ürünlerinin muhtemel rolünü düşündürür. Paterji testi pozitifliği, sağlıklı bireylerde, nadiren spondiloartropatilerde ve IFN α ile tedavi edilen KML'li hastaların ¼'ünde saptanır. Türk ve Orta Asyalı hastaların %60'ından fazlasında ve Japonların %44'ünde paterji gözlenir. İngiltere ve ABD'de yaşayan bireylerde paterji nadirdir ve bu ülkelerdeki tanı değeri düşüktür (13).

Göz tutulumu: Oküler lezyonlar üvea ve retinada oluşur. Oküler tutulum, Behçet hastalığında %10 hastada ilk belirtidir ancak genellikle oral ülserasyondan sonra oluşur. Oküler lezyonu olan hastalarda görmede bulanıklaşma, göz ağrısı, fotofobi, lakrimasyon ve periglobal hiperemi (muhtemelen episkleritin bir sonucu olarak) içeren değişik subjektif semptomlar vardır.

Ön göz kamarasında görünen püy tabakası olan hipopiyon, her ne kadar HLA B27 ilişkili artropatisi olan hastalarda mevcut olsa da Behçet hastalığının bir özelliğidir. Her ne kadar anterior üveit epizotları spontan olarak bertaraf edilse de, tekrarlayan ataklar irisin

deformitesine ve sekonder glokoma yol açar (6). Hem ön hem arka üveal traktı tutan kronik tekrarlayan bilateral üveit morbiditenin önemli bir nedenidir. Hipopiyonlu arteriyor üveit, göz tutulumu olan Akdeniz’li hastaların %20’sinde saptanır ve kötü prognozu gösterir. İzole arteriyor üveit nadirdir ve genellikle vitreus cisminin inflamasyonu ile ilişkilidir. Konjonktivit nadirdir ama konjonktival ülserasyon görülebilir. Episklerit oluşabilir.

Retina tutulumu ile olan posterior üveal inflamasyon şiddetli olabilir. Retinal lezyonlar eksudalar, hemorajiler, papil ödemi ve maküler hastalık şeklinde oluşur. Sineşi ve retinal skarları içeren postinflamatuvar yapısal değişiklikler göz hastalığının prognozunun önemli belirleyicisidir (2). Behçet hastalığında en ciddi oküler problem retinal hastalıktır. Vazo oklüzif lezyonların bir sonucu olarak, rekürren ataklar posterior segmenti tutabilir. Hastalarda genellikle ağrısız, bilateral görme keskinliğinde azalma vardır (2).

İntraoküler inflamasyon genellikle 1-2 haftada spontan iyileşir ancak tekrarlama eğilimindedir. Rekürren panüveitin uzun dönemli komplikasyonu arteriyor ve posterior sineşi, katarakt oluşumu ve sekonder glokom, vitröz hemoraji ve retinal ayrılma gibi sekeller ile retinal neovaskülarizasyondur. Bu yüzden BH’nda göz bulguları görmeyi tehtit eder ve 3-4 yılda körlük ile sonuçlanır. Sık olmayan oküler belirtiler, konjonktival ve korneal ülserasyon, episklerit ve optik atrofiye neden olan optik nöriti içerir (12).

Oküler tutulum çoğu vakada bilateraldir ancak şiddetli asimetri olabilir. Tipik olarak BH başlangıcından sonraki ilk 2-3 yılda %20 hastada gözlenir. Hastalığın son dönemi, zayıflamış retinal damarlar ile optik ve retinal atrofi, glokom, katarakt ve retinal ayrışmayı içeren komplikasyonlar ile karakterizedir (13).

Oftalmolojik muayeneler, akut faz süresince vitröz sıvıda sellüler infiltrasyonlar ve hemorajik, eksudatif retinal lezyonları gösterir. Remisyon esnasında bile retinal vasküler hasarı tanımak için floresan anjiyografi kullanılabilir (6).

Kas-iskelet tutulumu: Monoartrit veya poliartrit hastaların yaklaşık yarısında gelişir. En sık etkilenen eklemler dizlerdir. Ardından el bilekleri, ayak bilekleri ve dirsekler gelir. Histolojik olarak sinoviyumda nötrofil ve mononükleer lökositlerin (mnl) infiltrasyonu ve tromboze küçük damar lezyonları saptanır. Eklemlerde destrüktif değişiklikler nadiren oluşur (6). Eklem tutulumunun tipik özellikleri genellikle birkaç hafta süren deforme etmeyen, erozif olmayan oligoartrittir. En sık dizler tutulur. Sinoviyal sıvı sıklıkla inflamatuardır. Ancak iyi bir müsin pıhtısı oluşmaz. Sinoviyal histoloji tanı koydurmaz. Plazma hücrelerinin yokluğu ve üst tabaka ülserasyonu göze çarpan özelliklerdir. Nadiren kronik artrit ve osteonekroz da görülebilir. Behçet sendromunun seronegatif spondiloartritler arasında dahil olup olmaması tartışmalıdır. Her ne kadar Behçet hastalığında görülen pek çok özellik inflamatuvar

hastalıklarda da görülse de Behçet hastalığının neden seronegatif spondiloartritler arasına sınıflandırmaması gerektiğine dair pek çok neden vardır. Sırt ağrısı nadirdir ve sakroiliak eklem tutulumu ile ilişkili doğru ve uygun olarak yapılmış çalışmalarda artmış prevalans gösterilmemiştir. Daha önemlisi Behçet Hastalığının klinik özellikleri seronegatif spondiloartritlerden çok farklıdır: Yaygın vaskülit vardır, özellikle genital lezyonlar glanstan ziyade genellikle skrotumu etkiler, üretrit yoktur, tırnak değişiklikleri görülmez ve göz tutulumu gidişi ve doğası benzemez. Behçet hastalığında miyozit olduğu bilinmektedir. Genellikle lokaldır ama yaygın formu da görülür. Yaygın formunda kas enzimleri yükselir. Nadir belirtiler geçici lokalize miyozit, lokalize osteolizis ve polikondritis (kondritis ile olan mukozal ve genital inflamasyon -MAGIC- sendromu) 'i içerir (12).

Nörolojik tutulum: Nörolojik tutulum yaklaşık %5 hastada görülür. Daha şiddetli belirtiler tipik olarak erkeklerde görülür (2). Kronik progressif SSS tutulumu özellikle erken yaşlarda başlayan erkek hastalarda %10-20 oranında oluşur. Klasik olarak menenjit, meningoensefalit, motor bozukluklar ve beyin sapı semptomları gibi nörolojik defisitler ve kişilik değişikliklerini içeren psikiatrik semptomlar Behçet hastalığı tanısı konulduktan sonraki 5 yılda gelişir. Semptomların remisyon ve alevlenmesi vardır ve kademeli olarak irreversibl yetenek kaybına neden olur. Son safhada etkilenmiş hastaların yaklaşık %30'unda demans aşikar hale gelir. Ek olarak akut inflamasyon, semptomun bir parçası olarak hastalığın erken döneminde akut aseptik menenjit veya meningoensefalit şeklinde bazen gelişebilir. Genellikle kortikosteroide iyi yanıt verir ve iyi prognozu vardır (6).

Parankimal hastalıkta beyin en çok etkilenir ancak hemisferler, meninksler ve spinal kord tek başlarına ve kombinasyon olarak etkilenebilir ve hastalığın gidişi esnasında beyin atrofisi gelişebilir (13). Serebellar ve duyuşal belirti ve bulguların ardından en sık piramidal belirtiler görülür. Meningeal irritasyon sendromları ve artmış intrakranial basınç oluşabilir ama baş ağrıları eğer ilişkili diğer SSS belirti ve bulgular da mevcut ise Behçet'e atfedilir (2). Baş ağrıları siktir ve migrenöz doğadadır ancak diğer nörolojik anormalliklerin yokluğunda genellikle ciddi intrakraniyal patoloji beklenmez. Nadiren baş ağrıları aseptik meningoensefalit veya sagittal sinüs trombozunun neden olduğu artmış intrakraniyal basınca bağlıdır (12).

Yoğun kortikal tutulumla bağlı demans bazen oluşur. Papillödem genellikle venöz sinüs oklüzyonuna işaret eder. Diğer vaskülitlerden farklı olarak periferik sinir tutulumu nadirdir.

Her ne kadar güvenilir prevalans oranları olmasa da Behçet'te psikiyatrik problemler de oluşur. En azından bu psikiyatrik rahatsızlıklar, içinde bulunulan kronik hastalığa durumsal bir yanıt veya kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olabilir (2).

BH'da odiovestibüler anomaliler siktır ve hastaların yarısından fazlasında gösterilirler. Bilateral, simetrik sensorinöral kohlear tip işitme kaybı ve unilateral periferel vestibuler disfonksiyon en sık bulgulardır. Santral defisitler de gelişebilir.

Arteriyel oklüzyon/anevrizmalar ve dural sinüs trombozu da gelişebilir (13). BOS sıvı incelemesi yüksek protein seviyeleri, yüksek IgG seviyesi, ve anormal olarak yüksek sayılarda hem pnl hem de lenfositlerden oluşan pleositoz içeriğini gösterir. Myelin bazik proteine karşı antikorlar ve oligoklonal bandlar Behçet hastalığında saptanmaz (6). Nörolojik lezyonları değerlendirmede MRI ve kompütörize tomografi kullanılabilir. T2 ağırlıklı MRI'da multipl yüksek yoğunluktaki fokal lezyonların beyin sapında, bazal gangliyonlarda ve serebral beyaz cevherde saptanması, tipik bulgulardır. Nörolojik komplikasyonların tanınmasında ayrıca 'beyin sapı auditory evoked potansiyelleri ölçümü' gibi elektrofizyolojik muayeneler de yardımcıdır (6). CT tarama ve MRI görüntüleme yöntemleri ile özellikle lokalize nörolojik hastalarda anatomik ilişkiler gösterilebilir. CT taramalardaki hipodens alanlar ve MRI'da hiperdens alanlar ile belirtilen lezyonlar, vaskülitlerle genellikle benzerdir. Her ne kadar spinal kord, serebral hemisferler, serebellum ve meninkslerde de saptansa da en sık SSS tutulum alanı beyin sapıdır. Serebral atrofi de saptanabilir (2).

Kalp tutulumu: Valvüler lezyonlar, miyokardit ve perikardit ile ilgili sporadik raporlar vardır, ancak tüm kalp tutulumu Behçet'te nadirdir. Miyokard infarktüsünün sekeli olarak ventriküler aritmiler ve koroner vaskülitli olan vakalar da dökümante edilmiştir.

Venöz ve arteriyel lezyonlar: Behçet sendromu, büyük ve küçük çaplı bir çok arter ve venleri tutabilen bir vaskülitir. Tüm hastaların %25'inde tromboflebit oluşur. Her ne kadar üst ekstremiteler venleri de korunmamış olsa da, tromboflebit bacaklarda daha siktır. Ülserleşebilecek olan kronik staz dermatiti alt ekstremiteler venlerinin trombozunun sık rastlanan bir komplikasyondur. Büyük damarların trombozu daha az görülür ve tıpkı göz ve nörolojik hastalığın daha şiddetli formlarında olduğu gibi erkeklerde daha şiddetlidir. Tromboz, vena kaval obstrüksiyona suprahepatik venlerin oklüzyonuna (Budd Chiari sendromu) ve intrakranial hipertansiyon ile olan dural venlerin oklüzyonuna neden olabilir. Major ven obstrüksiyonunda genellikle kötü prognoz görülür. Tromboembolizm nadiren saptanır (2).

Her ne kadar süperfisiyel ve derin venöz tromboz eğilimi iyi bilinse de ve özellikle alt ekstremitelerde en sık etkilenen bölge olsa da pulmoner emboli nadirdir (13).

Tüm arteriyel ağaç, oklüzyon ve/veya anevrizma oluşumu ile etkilenebilir. Arteriyel tutulum, serilere dayanarak hastaların %2'si gibi prevalansla erkeklerde daha sıklıkla görülür. Arteriyel lezyonlar genellikle Behçet hastalığının daha geç dönemlerinde oluşur. Esas patoloji vasa vasorumun vaskülitidir. Hem gerçek hem de psödoanevrizmalar görülebilir. Anevrizma oluşumu tipik olarak, oklüzif lezyonlara kıyasla daha ağır prognoz gösterir (2). Arteriyel tıkanmalar, alt ekstremiteleri en sık etkiler ve hastalarda tipik olarak kladikasyon mevcuttur (12).

Küçük damar vaskülitisi sıklıkla Behçet hastalığındaki patolojik sürecin çoğundan sorumludur. Geniş venöz veya arteriyel lezyonlar, hastaların yaklaşık %7 ila 30'unda gelişir. Yüzeyel tromboflebit ve derin venöz trombozu içeren venöz tutulum, tipik belirtilerdir. Major venlerin ve arterlerin oklüzyonu ve anevrizmalar genellikle kanamaya, infarkta, organ yetmezliğine ve kol ve bacaklarda hareket kısıtlılığına neden olur. Anevrizmaların ruptürü fatal olabilir. Tromboz, anevrizma ve arteriobronşiyal fistülü içeren akciğerin vasküler lezyonları dispne, öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizinin rekürren epizotlarına neden olur. Koroner ve valvüler hastalıklar gibi kardiyak belirtiler bazı hastalarda oluşur. Serolojik olarak nötrofil sitoplazmasına karşı antikorlar (ANCA) ve antifosfolipid-antikor sendromu (AFAS) ile karakterize vaskülitlerden farklıdır. Vasküler lezyonları saptamada CT, MRI, anjiyografi ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi faydalıdır (6).

Pulmoner tutulum: Pulmoner arteriyel anevrizmalar, arteriyel ve venöz trombozlar ve pulmoner infarktlar hastaların %5'inden azında oluşur. Masif ve fatal olabilen rekürren hemoptizi esas belirtidir. Pulmoner arteriyel anevrizmalara ve derin venöz trombozlara yüksek sıklıkla rastlanır. Pulmoner anevrizmalar, radyografide kavitasyonsuz gölgeler şeklinde görülür ve 'intravenöz digital subtraction anjiyografi' ve 'komputarize aksiyel tomografi (CAT) scan' ile doğrulanır. MRI da oklüze anevrizmaların muhtemel tanısında yardımcıdır. Plevral effüzyonlar nadirdir. Pulmoner tromboembolizm, trombozun inflame damar duvarına yapışma eğilimi olduğu için nadirdir. Pulmoner arter anevrizmaları iyi tanınır. Genellikle hemoptizi mevcuttur ve derin venöz tromboz ile arasında güçlü bir ilişki vardır. Dahası ventilasyon perfüzyon taramalarında pulmoner arter anevrizması pulmoner tromboemboliye benzer görüntü verir. Hemoptizi ile gelen pulmoner arter anevrizması olan hastada yanlış pulmoner tromboemboli tanısı uygunsuz ve potansiyel olarak ölümcül antikoagülasyona neden olabilir. Bu durumda, tanı spiral CT görüntülemesi ile konulmalıdır. Bu, kesin tanıyı sağlayacak non invazif bir metoddur (12).

Gastrointestinal tutulum: Gastrointestinal tutulum prevalansı değişik popölasyonlarda farklıdır, özellikle Japon hastalarda sıktır (13). Esas gastrointestinal belirtiler, başlıca ileum ve kolondaki mukozal ülserasyonlara sekonder gelişir. Belirti ve bulgular, kanlı da olabilen ishal ve kolik tarzında karın ağrısını kapsar. İlioçekal lezyonlar perforasyona daha eğilimlidirler. Özefagial ülserasyonla ilişkili disfajiler de bildirilmiştir. Gastrointestinal tutulum farklı coğrafik dağılım gösterir ve bunun nedeni halen bilinmemektedir. Japon hastaların üçte birinde oluşur ama Akdeniz kökenli hastalar arasında nadirdir. Erkek hastaların %20'sinde hafifçe büyümüş dalak saptanır. Bu mutlaka ki venöz tromboza sekonder portal hipertansiyonla ilişkili değildir. Budd-Chiari sendromu mevcudiyeti hariç, karaciğer tutulumu Behçet sendromunun bir özelliği değildir (2).

Gastrointestinal tutulum karın ağrısı, diare, melena ve bazen perforasyona neden olur. Oral ülserasyon sıklıkla gastrointestinal tutulumdan farklı kabul edilir. Çünkü oral ülserasyon çok major ve zorunlu bir semptomdur. İleoçekal bölge gastrointestinal sistemin en sıklıkla etkilenen bölgesidir ancak transvers kolon ve çıkan kolon da özefagus gibi bazen tutulabilir. Behçet hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığını ayırt etmek her zaman güçtür, çünkü oral ülserasyon, eritema nodozum, üveit ve artrit gibi ekstraintestinal semptomlar benzerdir. Histolojik olarak BH intestinal ülserleri, ülseratif kolitte oluşan ülserlerden ayrılamaz iken, Crohn hastalığına tipik olan granölom oluşumu Behçet hastalığını dışlamak için kullanılır. Paterji testi inflamatuvar barsak hastalıklarında genellikle negatiftir (6).

Böbrekler: BH her ne kadar sistemik bir vaskülit olsa da, böbrekler karakteristik olarak korunmuştur. Benign hafif proteinüri ve mikroskobik hematüri bazı hastalarda oluşabilir ancak sadece birkaç vakada biyopsi ile kanıtlanmış glomerülonefrit rapor edilmiştir. Amiloid depozitleri ile veya renal ven trombozu ile komplike vakalarda böbrekler etkilenebilir. AA tip sistemik amiloidoz nadir bir komplikasyondur ve hastalığın herhangi bir evresinde gelişebilir. Ancak nefrotik sendrom mevcut olan vakalar özellikle Akdeniz kökenli hastalardır (13).

Glomerülonefrite ait sporadik raporlar mevcutsa da, sistemik vaskülitlerde beklenebileceğinden daha az böbrek tutulumu mevcuttur. Epididimit, hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Dizüriye neden olan meatal ülserasyon bazen bulunabilir. AA tipi amiloidoz Behçet'e eşlik edebilir. Sporadiktir ve nefrotik sendromun bir bileşeni olarak anımsanır (2).

Nonspesifik belirtiler: Yorgunluk, halsizlik ve miyalji BH'da sık rastlanan bir semptomdur ve hastalık aktivitesi ile koreledir. Ancak özellikle bayanlarda birlikte bulunabilecek bir fibromiyaljiden ayrılmalıdır (13).

Hastalarda geçici ateş olabilir. Bu non spesifik semptomlar sendromun önemli bir parçasıdır ve çalışma kapasitesini oldukça azaltabilir (2).

Dental tedavi ve streptokok antijenleri ile deri testi, stabil BH'da şiddetli semptomları başlatabilir. Tonsillit ve dental taşıyıcılık, BH'nın presemptomatik periyodlarında bulunmuşlardır (13).

Cerrahi yaralardaki inflamasyon uzamış ve hastalık aktivitesi ile değişiyor olabilir. Diğer deri testlerinin (tbc için Montoux gibi) paterjiden dolayı yorumları zordur. 2,5 mg monosodyum ürat kristalinin intradermal enjeksiyonunun ardından 48 saat sonra hastada ürat kristal testi okunur. Bu test paterji reaksiyonundan daha duyarlıdır, çünkü görülebilen inflamatuvar yanıt doğal olarak oluşur (12).

Gebelik sabit bir şekilde hastalık aktivitesini değiştirmez ve BH olan gebelerde artmış düşük veya diğer gebelik komplikasyonları bulunmaz (13).

Behçet hastası annelerin bebeklerindeki geçici yenidoğan Behçet hastalığına ait birkaç rapor bildirilmiştir (2).

2.1.6. Hastalık aktivitesi

BS hastalık aktivitesini tanımlamak güçtür. Sendromun organ tutulumunun bir doğası vardır, hastalık dalgalı gidiş gösterir ve tüm hastalık aktivitesini yansıtan güvenilir laboratuvar bulguları yoktur. Bu yüzden klinik pratikte BS hastalık aktivitesi kararı subjektiftir. Dahası BS değişik belirtilerini bildiren araştırmacılar arasında fikir birliği de yoktur. Rekürren oral ülser sayısı, boyutu, sıklığı veya iyileşmesi için gereken zaman için skorlanabilir ve hangisinin geçerli aktiviteyi yansıttığı bilinmemektedir. Bu yüzden BS hastalık aktivitesini yansıtacak klinik araca ihtiyaç vardır (15).

1994 BH aktivite kriterleri

(Japonya BH araştırma komitesi tarafından önerildi)

Aktif BH: En azından aşağıdaki inflamatuvar belirti ve bulgularda biri + laboratuvar verileri olabilir.

1. Fizik Bulgular: Üveit, EN, subkutan tromboflebit, genital ülserler (menstrüel siklusa görülen ülserler hariç), aktif artrit, intestinal ülserler, progresif nörolojik tutulum, progresif vasküler tutulum ve/veya epididimit.
2. Laboratuvar verileri: CRP artımı, anormal BOS bulgular, anormal intestinal endoskopi vs.

İnaktivite: Yukarıdaki kriterleri doldurmazlar.

Aktif dönemde medikasyonun değiştirilmesi veya eklenmesi gerekir.

Oral aftlar ve follikülit, aktif dönemin indikatörleri olarak sayılmazlar çünkü hastalık aktivitesinden bağımsız spontan olaylar olarak oluşurlar, hastalık aktivitesini saptamadaki yararlılıkları minimaldir. Spontan olarak oluşan üveit vakasında olduğu gibi, aktif dönem 2 haftadan az sürer. BH klinik aktivitesi inaktiften aktife anında değişeceği için bu yönden preaktif dönem de denir, dikkatli saptanmaları gereklidir (17). Bazı araştırmalarda, hastalık aktivitesi ile CRP ve ESR arası ilişki bulunmamıştır (19).

Şu anda BH klinik aktivitesi ile korele laboratuvar belirleyicisi yoktur (14). Halen devam eden klinik çalışmaların bazılarında olumlu olabilecek gelişmeler mevcuttur: TNF R-75 seviyeleri ile hastalık aktivitesinin korelasyonu, aktivitenin biyolojik belirleyicisi olarak kullanılabileceğini gösterir (22). Aktif klinik bulguların sayısı ve oral aftöz ülserlerin varlığı ile hastalık aktivitesi IL8 seviyeleri arası ilişki saptanmıştır (19).

2.1.7. Tanı

Behçet hastalığı tanımı için kriterler : 1990 yılında, Behçet Hastalığı İçin Uluslararası Çalışma Grubu 7 ülkeden seçilen 914 hastanın analizini temel alarak yeni tanısal kriterler önerdi (12).

Başka bir klinik açıklama yokluğunda hastada 1-12 aylık bir sürede, bir doktor veya hasta tarafından en az üç kez gözlenen rekürren oral ülserasyon (aftöz veya herpetiform) ve aşağıdakilerden ikisi:

- Rekürren genital ülserasyon
- Göz lezyonları: Arteriyor üveit, posteriyor üveit, düz yarıklı lamba muayenesi ile vitreus'ta hücreler veya bir oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit
- Deri lezyonları: eritema nodozum, pseudofolikülit, papüloüstüler lezyonlar veya kortikosteroid kullanmayan postadolesan hastalarda akneiform nodüller
- 24-48 saatte bir doktor tarafından okunan paterji (8).

Behçet sendromunun tanısı, klinik belirtiler takımının hatırlanması esasına dayanır. Behçet'in klasifikasyonu için kriterler kümesi, tüm dünyadan toplanan uygun kontroller ile 914 vakanın klinik özelliklerinin bilgisayarlı analizine dayandırılarak önerilmiştir. Aftöz ülserasyon sabit bir özellik kabul edilerek, bu kriterler, tanı için organ tutulumunun diğer gruplarından ikisinin varlığını gerektirir. Bu şemada, pozitif paterji reaksiyonu, bir organ sisteminin tutulumuna eşit kabul edilmiştir (2).

Behçet hastalığının değişken klinik özellikleri olduğu için komplikasyonlu vakaları tanımlamak bazen zordur.

Paterji testi, deri irritabilitesini değerlendirmek için yararlıdır ve tanısal bir kriterdir. Bu test hastanın ön koluna steril bir iğneyi batırmaktan ibarettir. Sonuçlar, 24-48 saat sonra iğnenin 2 mm çaptan daha büyük eritematöz nodül veya püstüle neden olması ile pozitif kabul edilir. Reaksiyon alanında, önce nötrofil birikimi ve bunu izleyen mononükleer hücre birikimi mevcuttur. Paterji testi, Sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum gibi diğer bazı hastalıklarda da pozitif olabilir (6).

2.1.8. Laboratuvar analizi

Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Hastaların %15'inde ılımlı bir kronik hastalık anemisi ve lökositoz saptanabilir. Bunlar hiç bir zaman hastalık aktivitesini yansıtmaz. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein, hafifçe yükselebilir, ancak bu parametreler hastalık aktivitesi ile iyi korele değildir. Genellikle anemi olmaz ama hafifçe artmış nötrofil ve/veya platelet sayısı mevcuttur. Her ne kadar bazen IgA artsa da genellikle Ig seviyeleri normaldir. ESR ve CRP diğer romatizmal hastalıklara tipik olan seviyelerden daha düşüktür. Hafifçe artmış da olabilir. Bahsedildiği gibi bazı akut faz yanıtının yokluğu, hastalığın doğal sistemik yapısının göz ardı edilmesine neden olabilir.

Gerçek genetik ilişkinin HLAB51'in kendisi ile mi yoksa kromozom 6'ya yakın yerleşimli diğer bir genle mi olduğu bilinmemektedir (2). Her ne kadar otoantikorlar (romatoid faktör –RF–, antinükleer antikorlar –ANA–) yoksa da, serum immünglobulinleri, özellikle de IgA bazen yükselebilir. Kompleman seviyesi artabilir. Anti nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) Behçet sendromunda sıklıkla pozitif değildir (2).

HLAB5101 alleli Japon ve Yunan hastalarda, B5101 ve B5108 de Avrupalı hastalarda önemli görünmektedir (13).

2.1.9. Prognoz

BH önceden tahmin edilemeyen alevlenmeler ve remisyonlarla olan kronik bir gidiş sergiler. Bunların sıklığı ve şiddeti zamanla azalır (13).

Göz hastalığı olan hastaların %20'sinde kronik üveit komplikasyonu şiddetli görme kaybına neden olabilir. Erkek ve daha genç hastalarda daha gürültülü bir gidiş vardır. Dalgalı hastalık seyrindeki alevlenmeler, hasta yaşlandıkça daha hafif ve daha az sıklıkta olur. Gastrointestinal komplikasyonlar, rupture periferik ve pulmoner anevrizmalar ve nörolojik tutulum, mortalitenin esas nedenleridir. Bazen, Budd-Chiari sendromu ve amiloidoz da ölümcül bir sonuca neden olabilir (2).

2.1.10. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı, kronik oral aftozis, Herpes simpleks virüs enfeksiyonu, Sweet sendromu ve ankilozan spondilit gibi HLA B27 ilişkili sendromları içerir. Behçet hastalığının barsak semptomları, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitinkilerden ayrılmalıdır. Nörolojik semptomlar, multipl sklerozunkinden ayrılmalıdır (6).

Sarkoidozda EN, üveit ve artralji olabilir ancak oral ülserleri, göğüs radyografi bulguları ve ağır olmayan kronik gidişli üveit faydalı ayırıcı özelliklerdir.

Oral ve genital lezyonlar Reiter sendromunda oluşabilir. Ancak artritis tipik olarak eroziftir, sakroiliak eklem tutulumu ile, sirsinat balanit ve üretrit BH özelliği değildir.

Vogt Koyonagi-Harada sendromu, granülomatöz panüveit ile birlikte değişken sıklıkta poliozis, vitiligo, alopesi, işitsel ve SSS bulguları ile ilişkilidir. Katarakt ve glokom ile komplikedir ve steroide iyi yanıt verir.

PFAPA sendromu (Periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit ve servikal adenit) kısa dönemli steroid ve simetidine iyi yanıt veren relaps gösteren benign gidişli, çocukları etkileyen bir durumdur. BH ve relapsla giden polikondrit olan hastalara ait sporadik raporlar bildirilmiştir ve MAGIC sendromu olarak adlandırılır (13). Sendromun tanımı çok kesin olduğu için, rekürren aftlar ve diğer bir organ tutulumu ile olan hastalığın inkomplet formları, tanısız bir çelişkiyi temsil edebilir. Reiter sendromunda da oral ve genital ülserler olabilir, ancak Behçet hastalarında Reiter'de tipik olarak görülen glans lezyonlarından ziyade skrotal lezyonlar olur. Dahası Behçet hastalarında üretrit olmaz. Stevens Johnson sendromu (eritema multiforme eksudativum) da Behçet hastalığını taklit edebilecek mukokutanöz belirtiler sunabilir, ancak oküler tutulum genellikle kronik tekrarlayıcı üveit olmaksızın konjunktival ve kornealdır. Tromboflebit ve arteriyel anevrizma oluşumları Stevens Johnson sendromunun bir parçası değildir. Bazen, inflamatuvar barsak hastalığı olan bir hastada ilişkili oral ülserler, deri lezyonları ve episklerit Behçet'ten ayırımı imkansız kılar. Diğer bir tanısız zorluk ise multipl sklerozlu bir hastada Behçet'in aft gibi bir veya iki izole özelliğinin birlikte bulunmasıdır (2).

BH ve Ailesel Akdeniz Ateşi'nin birlikteliğinin son zamanlarda farkına varılmıştır (72).

2.1.11. Yönetim-Tedavi

Behçet hastalığının doğal öyküsü, hastalığın zaman geçmesi ile kaybolma eğilimi, alevlenmeler ve remisyonlardır. İlaç yönetimi özellikle hastalığın erken yıllarında, irreversibl doku hasarı oluşumunu önlemek amacı ile inflamasyonun supresyonuna yönlendirilmiştir. Genç, erkek hastalar, özellikle oküler komplikasyonlar için artmış risk altındadırlar ve agresif medikal yönetim gerektirirler (2).

Tedavi seçeneği hastanın klinik belirtilerine dayanır. Öncelikle, yüksek doz kortikosteroid, immünosupresanlar veya bazı durumlarda her ikisi de, geniş damar lezyonları, gastrointestinal semptomlar ve SSS tutulumunda uygulanır. Göz lezyonlarının tedavisi, mukokutanöz semptomların tedavisinden daha fazla özen gerektirir. Başarılı tedavi için farklı uzmanların yakın iletişimi gereklidir (6).

Oral ve genital ülserler: Oral ülserasyonlar solubl prednizolon gargaraları ile (5mg, 20 ml suyun içinde, günde 4 kez, yutulmamalıdır) ve daha derin ülserler kortikosteroidli pastiller ile tedavi edilebilir. Potent kortikosteroid kremleri, genital ülserlerde faydalıdır ancak uzun dönem kullanımlarında deri atrofisi olur (13).

Hafif oral ve genital ülserler genellikle kortikosteroidlerin lokal uygulanması ile tedavi edilirler . Şiddetli vakalar immünosupresifler ile tedaviye ihtiyaç gösterir (örn: azatioprin 2.5 mg/kg/gün) (2). Talidomidin oral ve genital ülserlere ve pseudofolikülite efektif olduğu rapor edilmiştir (6). Behçet'in mukokutanöz lezyonlarının dirençli vakalarının tedavisinde haftada üç kez 50 mg'dan günlük 300 mg'a kadar dozlarda talidomid oldukça etkili bir tedavidir. Teratogenezis ve periferik nöropatiden kaçınmak için dikkat edilmelidir. Kolşisin, Behçet sendromunun hemen hemen her özelliği için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ilacın çift kör çalışmalarda plaseboya üstünlüğü ancak eritema nodozum ve artralji tedavisinde bulunmuştur.

Kutanöz lezyonlar: Sistemik kortikosteroidler, kolşisin tedavisine dirençli eritema nodozum için önerilir (6). Şiddetli kutanöz belirtiler ve/veya sistemik vaskülit olan hastalarda 2.0-2.5 mg/kg/gün dozlarda oral olarak veya 500-1500 mg/kg iv boluslar şeklinde haftalık veya aylık olarak verilen siklofosfamid de kullanılır. Genellikle herhangi bir ciddi organ tutulumu için, tedavi remisyondan 2 yıl sonra durdurulabilir. Ancak bu kural için nadir istisnalar vardır (2).

Oküler lezyonlar: Tedavi ile korumaya rağmen oküler lezyonu olan hastaların yaklaşık %25'inde sonunda körlük gelişir. Erken başlangıç yaşı ve erkek cinsiyet, ciddi oküler lezyonlar için risk faktörleridir. Terapötik hedefler, oküler atakların hem şiddetini hem de sıklığını azaltmaktır.

Arterior üveit atakları için topikal miyotik ajanlar ve kortikosteroidli damlalar verilir. Kolşisin, yüksek dereceli etkinliği ve nispeten düşük toksisitesi nedeniyle hem anterior hem de posterior üveiti önlemek için reçete edilir. Her ne kadar oral kortikosteroid tedavisinin tek başına oküler ataklar için palyatif etkisi olsa da visüel prognozu düzeltmez ve sekonder retinal tromboz ve katarakta neden olabilir. Azatioprin, klorambusil ve siklofosfamid gibi sitotoksik ajanlar hastaların yaklaşık %50-70'inde oküler atakları önlemeye yardımcı eder. Azatioprin ve klorambusilin aynı zamanda uzun dönemli visüel

prognozu iyileştirdiği bildirmiştir. Siklosporin; kolşisin, kortikosteroidler, azatiyoprin ve siklofosfamide refrakter olan oküler lezyonların %70-80'inde faydalıdır. Siklosporinin etkinliği giderek azalır. Renal bozukluk, hipertansiyon ve hiperglisemi, siklosporin ile tedavinin ana yan etkileridir. İlacın serum seviyeleri dozajı ayarlamak için periyodik olarak ölçülmelidir (6).

Pulse iv siklofosfamid: Üveitin uzun dönemli tedavisinde etkilidir, nörolojik ve arteriyel tutulumu da etkilidir (13).

Artrit: Behçet hastalığında pek çok artritli vakada non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) ve kolşisin etkilidir. Sulfosalazin de kullanılabilir ancak diğer tip hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar (DMARD) nadiren kullanılır. NSAID, kolşisin veya sulfosalazin ile tedaviye dirençli hastaların artritinde düşük doz steroidler ve azatioprin de kullanılabilir. IFN α da aynı zamanda oldukça etkilidir (2).

Artrit kendi kendini sınırlayıcıdır ve her ne kadar çift kör çalışmalarda efektif olduğu bulunmasa da, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlarla kontrol edilebilir. Rekürren ve uzun süren vakalarda, azatioprin, sulfosalazin ve interferon- α da kullanılabilir (2). Şiddetli eklem tutulumlarında intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları etkilidir (13).

SSS lezyonları: Nörolojik tutulumun akut döneminde yüksek doz kortikosteroidler uygulanır, ardından doz azaltılır. Pulse kortikosteroid tedavi bir alternatiftir. Kortikosteroidler siklofosfamid, klorambusil ve metotreksat gibi sitotoksik ajanlarla desteklenebilir. Hastalığın erken fazında aseptik akut menenjit veya meningoensefalit kortikosteroidler ile tedaviye iyi yanıt verir. Aksine, kronik progresif SSS hastalığı, tüm geçerli mevcut tedavilere dirençlidir. Bir çalışmada kronik nörolojik tutulumu olan hastaların %20'si 7 yıl içinde ölmüştür.

Her ne kadar siklosporin diğer hastalar için nadiren nörotoksikse de Behçet hastalığında %20-30 oranındaki klasik nörolojik lezyonlardan ayrılamayan SSS semptomlarına neden olur. Pek çok siklosporin tarafından indüklenen semptomlar, ilacın kesilmesinden sonra bertaraf edilir ve bazen semptomları azaltmada kortikosteroidler ile ek tedavi yararlı olur. Bazı hastalarda siklosporinin indüklediği semptomlar irreversibl SSS rahatsızlığına neden olur. Bu yüzden manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile saptanan subklinik nörolojik semptomları olan hastalarda bu ilaç kontrendikedir (6).

Geniş damar tutulumu: Arterit, kortikosteroid ve sitotoksik ajanların kombinasyonu ile tedavi edilir. Derin venöz tromboz için antikoagülan ve antiplatelet ajanlar, orta dozlarda kortikosteroidlerin kısa dönemli uygulamaları ile birlikte kullanılır. Antikoagülan ilaçlar potansiyel fatal hemoptizi riski nedeniyle, pulmoner damar hastalığı olan hastalarda dikkatle verilmelidir. Hastaların yarısı, hemoptizi başladıktan sonraki üç yıl içinde ölür. Dirençli geniş

damar hastalığı için cerrahi tedavi düşünülebilir (6). Tromboflebitli hastalarda heparin veya oral antikoagülanların rolü ile ilgili tartışma vardır. Trombüs yaygın değilse antiplatelet ilaçlar (örn: düşük doz aspirin) muhtemelen yeterlidir (2).

Gastrointestinal lezyonlar: İnflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisi için kullanılan tedaviler, BH'nın GIS lezyonu için de faydalıdır. Sulfosalazin ve kortikosteroidler esas ilaçlardır. Gastrointestinal tutulum genellikle 2.0-6.0 g/gün sulfosalazin ile yönetilir. Kortikosteroid dozu, lezyonun şiddetine bağlıdır. Akut batın ve kanamalı hastalarda barsak istirahati şarttır. Barsak perforasyonu ve ısrarlı kanama olan hastalarda cerrahi düşünülür. İnvazif cerrahi girişimler, sıklıkla sonraki anastomotik geçiş için tedavi edilen dokulara yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile sonuçlanır. Bu komplikasyonu önlemek için hastalara cerrahinin ardından gelen birkaç gün orta dozlarda kortikosteroid verilir. Operasyon başarılı olsa bile, hastaların yarısında rekürrens nedeniyle tekrar cerrahi gerekir.

Diğer: Takrolimus (FK506), siklosporin A'nın etkisiz kaldığı aktif üveiti bile baskılayabilir ve daha iyi tolere edilir (13).

IFN, özellikle standard tedaviye dirençli kontrolsüz neoanjiogenezi olan hastalarda, şiddetli oküler tutulum için BH'da alternatif yararlılık gösterebilir (IFN α 2b) (20).

İntravenöz immün globulin infüzyonu, plazmaferez ve granülositoferez az sayıda hastada denenmiştir ama veriler sınırlıdır (6).

2.1.12. Sonuç

Tedavideki son ilerlemelere rağmen, Behçet hastalığının fonksiyonel prognozu tatmin edici değildir. Son hedef, hastalığın patogenezini ortaya koymak ve altta yatan patolojik süreci hedefleyen tedaviler geliştirmektir.

2.2. Th1/Th2 Dengesi

Th1 hücreler, IL2, IFN γ , TNF β ve IL12 yoluyla hücre aracılı immüniteyi kolaylaştırır (17). Mononükleer hücreler vasıtasıyla intrasellüler patojenleri haraplarlar (3). Th2 hücreler, IL4, IL5, IL10 ve IL13 ile hümöral antikor yanıtı oluşturur, B hücrelerinin bölünme, farklılaşma ve antikor üretme fonksiyonlarını yönetirler (3).

Th0 hücreler ise, daha az farklılaşmış görünüm ile hem Th1 hem de Th2 hücelere ait sitokin kombinasyonları üretir. Son çalışmalarda, infeksiyöz hastalıklar, allerjiler, malignansiler, otoimmün ve romatizmal hastalıklarda sitokin ağı gösterilmiştir. Belirli hastalıklarda immün yanıt, patolojik hasarların gelişiminde kritik öneme sahip özgül Th1 ve Th2 hücrelerinin indüksiyonu ile yönetilir ve bazı hastalıkların sonuçları, Th1 veya Th2 değişimi ile (veya tam tersi) saptanır. Örneğin parazitik ve allerjik hastalıklar, daha spesifik olarak yüksek IL4 ve IL10 üretimi ile ilgilidir ve hastalığın iyileşmesi veya kurtulma fazı sürecince Th2 yanıtı ve Th1 yanıtında değişim olur. Virüs tarafından oluşturulmuş bir pnömonide karışık Th1/Th2 hücre yanıtının şiddetli doku hasarına yol açtığı bildirilmiştir. İnflamatuvar hastalıklarda hatalı mekanizmanın bulguları, immün yanıt yetmezliğinden ziyade, hücre kümelerinin dengesizliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (17).

Tanımlayıcı T hücre serisi belirleyicisi, T hücre antijen reseptörüdür (TCR). İki tanımlanmış tip TCR vardır: Biri iki disülfid bağlı polipeptit heterodimeridir (α ve β), diğeri de yapısal olarak benzer ancak γ ve δ polipeptitleri içerir. Her iki reseptör de 5 polipeptit kümesi olan CD3 kompleksi ile ilişkilidir ve birlikte T hücre reseptör kompleksini oluştururlar (TCR-CD3 kompleksi). Kan T hücrelerinin yaklaşık %90-95'i $\alpha\beta$ T hücresi ve kalan %5-10'u $\gamma\delta$ T hücresidir. $\alpha\beta$ T hücrelerinin CD4 veya CD8 ekspresyonları ile ileri ayrımları yapılır.

$\alpha\beta$ hücreleri, iki tane farklı örtüşmeyen popülasyona ayrılır. CD4 belirleyicisi taşıyan alt hücreler immün yanıtlara yardımcı olur veya indükler (Th), CD8 marker taşıyan alt hücreler baskın olarak sitotoksiktir (Tc). CD4 T hücreleri, özgül antijenlerini major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II moleküller ile ilişkili olarak hatırlarken, CD8 T hücreleri, antijenleri MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili olarak hatırlar. Böylece CD4 veya CD8 varlığı, T hücresinin etkileşime girebileceği hücre tipini sınırlar. Küçük bir grup $\alpha\beta$ T

hücreleri ne CD4 ne de CD8 ekspresye eder ve bu “çift negatif” T hücreleri regülatuar fonksiyona sahip olmalıdır. Benzer olarak dolaşımdaki çoğu hücreler de, çok az bir kısmı CD8 olsalar da “çift negatiftir”. Aksine, dokudaki pek çok $\gamma\delta$ hücreleri CD8 ekspresye eder.

$\alpha\beta$ T lenfositleri, sitokin üretimleri temel alınarak da sınıflandırılabilir. T hücrelerinin fonksiyonel ayrımı, Th klonlarının sitokin sekresyon örneklerinin analizleri ile tanımlanabilirler. Farelerde ve insanlarda iki grup CD4+ T hücre klonu tanımlanmıştır. Th1 alt grubu IL2 ve IFN γ salgılamak, Th2 alt grubu IL4, IL5, IL6 ve IL10 üretir. Th1 hücreleri, sitotoksikite ve lokal inflammatuar reaksiyonlar ile ilişkili bazı fonksiyonlara aracılık ederler. Sonuç olarak bu hücreler, virüsler, bakteriler ve parazitleri içeren intrasellüler patojenlerle savaşmada önemlidirler. Th2 hücreleri B hücrelerinin proliferasyonu ve antikör üretmelerini uyarda daha etkilidir ve bu yüzden birincil olarak serbest yaşayan mikroorganizmalara karşı korunmada (hümmoral immünite) önemlidirler.

Sitokin ve hormon ekspresyonlarının lokal paternlerinin lenfosit efektör mekanizmalarını seçmede yardımcı olduğu ve CD4 (+) Th hücrelerinin plazma yanıtlarının sitokin sekresyon profillerinden temel aldığı aşıkardır. Tipik insan Th1 sitokinleri IFN γ , TNF β ve IL2’yi içerir ve bu Th1 hücreleri, IgG2a’yı opsonize eden ve komplemanı fiksye eden antikör üretimini, makrofaj aktivasyonunu, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksikiteyi ve gecikmiş tip hipersensitiviteyi başlatır. Th2 klonları, IL4 ve IL5 ile, IL6, 9, 10 üretimi ile tiplendirilir ve IL13 de aynı zamanda sıklıkla üretilir. Bu hücreler, IgG1 ve IgE izotip değişmesi ve mukozal immünite, mast hücre stimülasyonu ve eozinofil büyümesi, farklılaşması ve IgA sentezini içeren hümmoral immün yanıtlara optimal yardımcı sağlarlar. Polarize olma sinyalleri yoksa, CD4 Th0 hücreler daha az farklılaşmış sitokin profiline sahiptir ve Th1 veya Th2 yolağı boyunca farklılaşabilecek bireysel klonlar ile heterojen bir popülasyonu temsil ederler.

Th1 hücre sitokinleri, Th2 hücre etkilerini inhibe ederler veya bunun tam tersi durum sözkonusudur .

Tek bir Th hücre prekürsörü, Th1 veya Th2 fenotipinden birine farklılaşabilme yeteneğindedir. Th1-Th2 kararı efektif bir immünite için gereklidir ve muhtemelen pek çok kilit faktör bu karara katkıda bulunur.

2.2.1. Th hücrelerinin farklılaşmasını etkileyebilecek faktörler

- Antijen sunum bölgesi
- Ko-stimulatuar moleküller
- İmmünojenin özellikleri

- Peptidin yoğunluğu ve bağlama afinitesi: Yüksek MHC sınıf II peptit dansitesi Th1'i tercih ederken, düşük dansiteler Th2'yi tercih eder.
- Antijen dozu
- Antijen sunan hücreler ve bunların ürettikleri sitokinler
- Lokal çevrede mevcut hormonlar ve ko-stimulatuar moleküllerin aktivitesi
- Konağın genetik temeli
- Antijen tarafından uyarılan sitokinlerin dengesi ve sitokin profili ki bunun esas uyarıcı olduğu düşünülmektedir.

IL12, T hücreleri ve NK hücrelerden IFN γ üretimi için güçlü bir başlatıcı uyarıcıdır (3). IL-12, Th2 T hücrelerin farklılaşmasını inhibe ederken, Th1 fonksiyonları ve farklılaşmasını kolaylaştırır. Bu yüzden, pro-inflamatuar güçlü bir sitokin olmamanın yanı sıra, IL12 Th1 yanıtları için anahtar bir immünoregülatör moleküldür. IL12, Th1 hücrelerin farklılaşmasından sorumlu major sitokindir (25). IFN α , viral enfeksiyonlar boyunca erken evrede üretilen bir sitokindir. Sadece güçlü bir IL12 uyarıcısı değildir, aynı zamanda Th hücrelerini Th2'den Th1 profiline çevirebilir. Aksine, IL4'ün erken üretimi Th2 hücrelerinin oluşumunu tercih eder.

İmmün yanıtlar, her zaman bu yolla güçlü bir şekilde polarize edilmez. Th1 ve Th2 hücreleri, en iyisi, bir skaladaki iki uçlar olarak kabul edilmelidir. Ancak, Th1 ve Th2 yanıtları, farklı korunma rolleri oynar ve immünopatojiye katkıda bulunabilir. Th1 yanıtları ve Th1 T hücre klonlarının izolasyonu, organa özgü immün bozukluklar, akut allograft reddi, açıklanamayan rekürren abortus ve multipl skleroz için tipiktir. Çimen poleninden kaynaklı atipik astmalı hastalardaki tüm T hücre klonları, Crohn hastalığındaki veya SLE'de olduğu gibi hücreler Th2 profiline sahiptir.

CD8 T hücreleri de sitokin ekspresyonları temelinde alt kümelere ayrılabilir. Pek çok CD8 (+) sitotoksik T hücreleri, Th1 hücrelerine benzer sitokin spektrumu yaparlar ve Tc1 hücreleri olarak isimlendirilirler. Th2 ilişkili sitokinler yapan CD8 hücreleri, regülatuar ve supresör fonksiyonlarla ilişkilidir. Bu hücrelerin farklılaşması CD4 hücre sitokin profilinden etkilenebilir. IFN γ ve IL12, Tc1 ve IL4 Tc2 hücre oluşumunu artırabilir. Ancak hem Tc1 hem Tc2 hücreleri, sitotoksik olabilir ve esas olarak Ca^{+2} /perforin-bağımlı mekanizma ile hücreleri öldürürler.

T hücreleri, bariz şekilde T hücre yardımı ile sağlanan pozitif hassasiyet ile immün yanıtları düzenlerler. Dahası, oluşturulan yardım tipi (Th1 veya Th2), humoral veya hücre-

aracılı immüniteyi tercih ederek, immün yanıtın doğasını etkiler, ek olarak, T hücrelerinin, immün yanıtları down-regülasyon yeteneği olduğuna dair açık kanıtlar vardır. CD4 T hücreleri, otoimmünite başlamasını önleyebilir. Otoimmün hastalıkların pek çok deneysel modelinde, CD4 + T hücrelerinin hastalık başlangıcını önleyebildiği gösterilmiştir. Th hücre alt kümeleri, immünglobulin üretiminin regülasyonunda yer alır.

Değişik Th (CD4+) lenfosit alt populasyonları tarafından değişik sitokinlerin üretimi, IgE sentezinin regülasyonuna dayanılarak belirli saptamalar için muhtemelen açıklamalar sağlar. Th alt kümelerinin kross regülasyonu, Th1 hücreleri tarafından salgılanan IFN γ gibi sitokinlerin Th2 hücre yanıtılığını inhibe edebileceği ile açıklanmıştır. Ek olarak, Th2 hücreleri tarafından üretilen IL10, antijen sunan hücrelerin (APC) IL12 ekspresyonunu down regüle ederek daha sonra Th1 aktivasyonunu inhibe eder. IL12, Th1 yanıtının gelişmesinde önemlidir ve Th1/Th2 dengesi, hem IL12 ekspresyonunun seviyesi ile hem de IL12 reseptörünün ekspresyonu ile düzenlenir. T hücre alt küme gelişiminin IL4 varlığı ve IL12 nötralizasyonunda bile, Th1 gelişimini arttıran IFN α tarafından etkilendiği gösterilmiştir. Bu yüzden Th1 veya Th2 hücrelerinin tercihsel aktivasyonu immün sapmada efektör yanıtın özel tipinin seçimi ile sonuçlanabilir. Yanıtların selektif eğilimlendirilmesi, otoimmün hastalık veya allerjinin tedavisinde yararlı olabilir.

Hücrelerin lokalizasyonu tarafından regülasyon, kemokinlerin, değişik hücre tipleri tarafından konumsal ve zamansal üretimleri, immün regülasyonun önemli bir mekanizmasıdır. Th1 ve Th2 hücrelerin eğitimlerinin farklı olarak kontrol edildiğini düşündürecek iyi kanıtlar vardır, böylece lokal olarak polarize immün yanıtın sağlanması garanti edilmiş olur. Th1 hücreleri (CXCR3 ve CCR5) ve Th2 hücreleri (CCR3, CCR4 ve CCR8) üzerindeki farklı kemokin reseptörlerinin ekspresyonu, inflamasyon alanlarına T hücre alt hücrelerinin farklı lokalizasyonlarını sağlayacak kemotaksik sinyallere izin verir.

Pek çok inflamatuvar otoimmün hastalık, IFN γ ve TNF α gibi sitokinler üreten Th1 hücreleri tarafından oluşturulur. Th2 hücrelerinden kaynaklı sitokinler (IL4, IL5, IL6, IL10), antikor üretimini destekler. IL10 gibi Th2 kaynaklı sitokinlerin esas ek etkileri, Th1 ve naive T hücrelerine antijen sunumunu da içeren makrofaj efektör fonksiyonlarının down regülasyonudur. Th2 hücreleri, bu yüzden inflamatuvar (gecikmiş tip hipersensitivite) yanıtları baskılama yeteneğine sahiptirler. Th1 hücre kaynaklı IFN γ , Th0'dan Th2 hücelere farklılaşmayı önleyebilir (3).

2.2.2. Otoimmünitede Th1/Th2 dengesi

T helper tip 1 (Th1) ve T helper tip 2 (Th2) tip CD4(+) T hücre yanıtı kapsamında otoimmün hastalık çalışmaları, her bir T hücre tipinin geliştirdiği özel otoimmün yanıtın klinik hastalığa yol açıp açmayacağını gösterir. Dahası bu etki, özel hastalık sürecinin hücre aracılı veya antikor aracılı olmasına dayanarak çok farklı olabilir. Son yapılan çalışmalarda, Th1 ve Th2 yanıt gelişiminin yanıt veren CD4 T hücreleri tarafından tanınan kostimulatuar moleküllerden ve genetik temeldeki tanımlanmamış diğer faktörler tarafından anlamlı derecede etkilenebileceğini göstermiştir. Aynı zamanda, otoreaktif Th2 CD4 hücrelerinin hastalığa neden olan Th1 CD4 T hücrelerinin in vivo aktivitesini regüle edebileceği gösterilmiştir. Otoimmün hastalık kontrolü, bu yüzden, Th1/Th2 T hücrelerinin otoimmün bir yanıtta relatif katılımını regüle eden prosedürler tarafından başarılmaktadır.

Eskiden otoimmünite, klinik hastalık gelişimi ile eş anlamlı gibi kabul edilirdi. Şu anda aşık bir biçimde, durumun bu olmadığı ve destrüktif ve non destrüktif otoimmünite diye neyin tanımlanabileceği arasında bariz bir ayırım çizmenin mümkün olduğu anlaşılmıştır. Destruktif otoimmünite, klinik hastalık gelişimi ile ilgili iken, non destrüktif otoimmün yanıtlar, hastalığa neden olmazlar. Bu gün, açıktır ki, Th1/Th2 CD4 T hücrelerinin, gelişen otoimmün yanıtta relatif katkıları, otoimmünitenin destrüktif veya non destrüktif bir süreç olarak ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu yüzden immün yanıtı düzenleyerek, klinik otoimmün hastalık gelişimini düzenlemek mümkündür.

Th1 yanıtlarından kaynaklanan otoimmün hastalıklar çoğu vakada, organa özgü otoimmün hastalıkların, Th1 tip self reaktif CD4 T hücresinin gelişiminin sonucu olduğu görülmektedir. Th1 CD4 hücreleri IL2, IFN γ , TNF β ve GMCSF salgırlar ve makrofaj efektör fonksiyonlarını etkili bir şekilde aktive ederler. Makrofajlar, kendileri, Th1 yanıtın gelişimi için istekli olabilirler, çünkü sıçanlarda makrofaj depleasyonu, beklenen bir Th1 yanıtını, Th2 yanıtına çevirebilir. Bazı hastalıklarda, CD4+ T hücrelerinin ve makrofajların dayanışmalı aktivitesi, doku hasarı için yeterlidir. Ancak, Th1 CD4 T hücreleri sitotoksik CD8 T hücreleri için yardım sağlar, aynı zamanda, hepsi komplemanı fikse eden ve antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteyi (ADCC) kolaylaştırmaya muktedir olan IgG2a, IgG2b ve muhtemelen IgG3 antikorlarının üretimine yardım sağlar. Bu yüzden CD4 T hücrelerinin Th1 alt kümesi hem hücre aracılı, hem antikor aracılı yanıtları yönetebilme yeteneğindedir. Th2 yanıtlarından kaynaklanan otoimmün hastalıklarda Th2 CD4 hücreleri de otoimmün hastalıklara aracılık edebilir (24).

2.3. Eozinofiller ve ECP

Eozinofiller, dokularda yerleşen hücrelerdir ve periferel dolaşimleri mevcuttur. Eozinofillerin kandaki yarı ömrü 6-18 saat, dokulardaki yaşam döngüsü ise 2-5 gün arası değişir (26). İnsan kan eozinofillerinin genellikle iki loblu nükleusları vardır ve eozin gibi asidik boyalarla boyanan pek çok sitoplazmik granülleri vardır. Sağlıklı ve allerjik olmayan bireylerde kan lökositlerinin %2-5'ini oluştururlar. Her ne kadar birincil fonksiyonları olmasa da, fagositoz yapma ve yenilmiş mikroorganizmaları öldürme yetenekleri var gibi görünmektedir (5). Son çalışmalarda eozinofillerin sitokinlerin kaynağı olduğu ve lenfositler ve diğer hücreler ile ortak etkileşme yetenekleri olduğu gösterilmiştir (28). Matür eozinofillerdeki granüller, çevre matriksinden elektron yoğunluğu ile ayırt edilen kristaloid merkezlere sahip, zara bağlı organellerdir. Belirli uyarılar, eozinofillerin degranülasyonuna neden olur (5). Çalışmalarda, GM-CSF ve IL-3'ün granül proteinlerinin ekstrasellüler salınımı etkilemeksizin sekretuar olaylarda ilk basamak olan granül solubulizasyonunu başlatarak eozinofil efektör fonksiyonlarını başlattığı gösterilmiştir. Başta depolanmış granüllerin mobilizasyon/solubulizasyonu, ardından ekstrasellüler salınımı gerçekleşir. GM-CSF ve IL3, ECP solubulizasyonunu artırır, salgılanan eozinofil katyonik protein (ECP) miktarı artar (33).

Eozinofillerin degranülasyonu, birkaç yoldan tetiklenebilir. Yüzeydeki FcγRII yoluyla IgG-kaplı parazitlere bağlanarak eozinofil peroksidaz (EPO) hariç , ECP'yi de içeren bazı mediatörlerin salınımı tetiklenir. Aksine FcεRII yoluyla tetiklenme ECP değil de EPO'nun salınımına yol açar. Parazit öldürme, kontakt-bağımlı degranülasyonu içerebilir veya basitçe lokal dokudaki toksinlerin depolanmalarını gerektirebilir. Degranülasyon aynı zamanda direkt olarak in vitro, IL3, IL5, granülosit –makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF), TNF, IFN-β ve platelet aktive edici faktör (PAF)'ü içeren bazı sitokinler ile tetiklenebilir. Bu mediyatörler aynı zamanda ADCC-aracılı degranülasyonu arttırabilir (3). Degranülasyon, intrasellüler granüllerin, plazma membranı ile füzyonunu ve granül içeriklerinin ekstrasellüler çevreye salınımını içerir. Bu tip reaksiyon, fagosit edilemeyen büyük patojenlere (örneğin şistosomula) karşı granül silahlarını kullanabildikleri tek yoldur. Eozinofillerin bu mekanizmayı kullanarak, parazitik kurtlara karşı immünitede özelleşmiş bir rol oynadıkları düşünülmektedir. Eozinofiller, aynı zamanda mast hücre ürünleri olan histamin ve lökositlerin bazılarını inaktivite etmek üzere histaminaz ve aril sülfataz salgırlar. Eozinofil faktörlerin

etkisi bu yüzden inflamatuvar yanıtı baskılamak ve invazyon sahasına granülosit göçünü azaltmaktır.

Bazı helmint enfeksiyonlarının sonucunu saptamada her ikisi de önemli olan mukozal mast hücreleri ve eozinofiller, T hücre ürünü olan sırasıyla IL3, GMCSF ve IL5'e yanıt olarak çoğalırlar. Makrofajlardan ve B hücrelerinden üretilen IL12, Th1 hücrelerin olduğu kadar NK hücrelerinin de büyümesini başlatır. IL12 , özellikle IL4 ve IL5 gibi Th2 sitokinlerin üretimini inhibe eder ve bu yolla, IL4 aracılı olarak IgE üretimini ve intestinal mast hücrelerinin hipertrofisini ve IL5 aracılı olarak eozinofili gelişimini önler (5).

IL-5, insan kemik iliği kültürlerinde, eozinofil üretimini stimüle eder. Rekombinant insan IL5'i, eozinofil fonksiyonları için güçlü ve selektif bir stimülatördür. İnsan rekombinant IL5'inin insan eozinofillerinin morfolojik değişikliklerini ve fonksiyonlarını selektif olarak stimüle ettiği bulunmuştur. Stimüle edilmiş hücreler irregüler bir şekil alır, membran düzensizleşir ve granüller bir uçta konsantre olur (polarizasyon) (39).

2.3.1. Eozinofillerin özellikleri

Eozinofiller nötrofillere benzer. Çünkü kemik iliğinden köken alan, bölünmeyen, granül içeren hücrelerdir, dolaşımla sınırlı yaşam döngüleri vardır ve konak savunmasında önemli rol oynarlar (3). Eozinofiller Percoll gradienti ile izole edilir (29). Kemik iliğinde matürasyonları yaklaşık 2-6 gün , dolaşımdaki yarı ömürleri 6-12 saattir. Eozinofiller, wright boyası ile turuncu veya kırmızı boyanan geniş intrasitoplazmik granüller içeren 'end-stage' hücrelerdir. Elektron mikroskobu altında, çift katlı membrana bağlı elektron-dens bir matriks ile çevrelenmiş karakteristik kristal merkezleri vardır (3).

4 ana eozinofil granül proteini tanımlanmıştır: majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO) ve eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN). Bu proteinler katyoniktir. pI değerleri EDN için ~9 ve MBP, ECP ve EPO için ~11 dir. Bu moleküllerin katyonik yapıları, endotel hücreleri ve bazal membranda bulunan anyonik bariyerlerle etkileşmesine izin verir. Katyonik moleküller, perivasküler mast hücreleri veya diğer vasküler mural hücreleri stimüle ederek indirekt olarak mikrovasküler permeabilityi etkiler. Eozinofil granül proteinlerinin, özellikle ECP'nin direkt olarak mikrovasküler permeabilityi artırıcı etkisi vardır (31).

Eozinofillerin özgül granülleri merkezin yaklaşık %50'sini oluşturan majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidaz (EPO) ve eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN)'i içerirler. MBP, astımlı hastalarda endotel hücre bütünlüğünü

bozacak ve endokardı hasarlayacak olan sitotoksik özelliklere sahiptir. ECP, hipereozinofilik sendromlu hastalarda görülen tromboembolik olguya katkıda bulunan Hageman faktör (Faktör XII) ve plasminojeni aktive eder. Eozinofilik peroksidaz immünolojik, yapısal ve biyokimyasal olarak nötrofillerin miyeloperoksidazından farklıdır ve iodyid ve hidrojen peroksid varlığında, eozinofillerin helmintotoksik foksiyonlarına katkıda bulunabilir. EDN, ECP'ye benzer şekilde, tavşanlarda ve insanlarda serebroserebellar disfonksiyona (Gordon fenomeni) neden olarak sinir sistemi fonksiyonuna etkisi olduğu belirtilen oldukça katyonik bir proteindir. Eozinofillerin diğer fonksiyonları olduğu gibi inflamasyon mediatörleri gibi davranabilen çeşitli lizozomal enzimler içeren küçük granülleri vardır.

Lizofosfolipaz, eozinofil zarında mevcut olan ve dokulardaki eozinofil sayısı ile yakın paralellik gösteren karakteristik Charcot Leyden kristallerini oluşturmak üzere kristalleşen bir enzimdir. Eozinofiller lipoksijenaz yolu ile lökotrien oluşturma ve siklooksijenaz yolu ile prostoglandin oluşturma kapasitesine sahiptir (5).

IgA ve IgG, ECP ve EDN salınımı için potent stimulus iken IgE, EPO salınımını stimüle eder. Aktive kompleman komponentleri ECP sekresyonunun güçlü indükleyicileridir (40).

CD69, 60kD ağırlığında homodimer fosforile yapıdadır. GTP bağlayan protein ile ilişkilidir. Lenfositlerin, özellikle T hücrelerin erken aktivasyon belirleyicisidir ve eozinofillerin aktivasyon belirleyicisi olarak bildirilir. İnsan periferik eozinofilleri, fonksiyonel IFN γ reseptörü eksprese ederler. Rekombinan insan IFN γ stimülasyonu, anlamlı şekilde, doza bağımlı olarak 2-18 saatte kültürlenmiş eozinofillerde ECP ve CD69 ekspresyonunu indükler. IFN γ 'nın eozinofillerin farklılaşması ve fonksiyonları üzerine düzenleyici etkileri olduğu bildirilmiştir. Çünkü IFN γ 'nın eozinofil apoptozunu inhibe ederek, eozinofil ömrünün uzaması üzerine destekleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (38).

2.3.2. Eozinofil ürünleri ve fonksiyonu

Sitotoksik mediatörlerin yanı sıra insan eozinofilleri fonksiyonel aktivitelere göre üç gruba ayrılabilir pek çok sayıda sitokini sentezleme ve salgılama kapasitesine sahiptir: Growth faktörler ve kemokinler; IL3, GM-CSF, IL5, MIP1 α , RANTES, IL16 ve eotaksin İnflamasyonda ve fibrozis gelişiminde yer alan sitokinler; IL1, IL6, IL8, TNF α , TGF α ve TGF β 1'dir, immün yanıt regülasyonunda yer alan sitokinlerise IL4, IL2, IFN γ ve IL10'dur (37).

Kandaki eozinofiller genellikle 450 /mlt'den azdır. Plasma kortizol seviyeleri ile resiprokal ilişkili olarak yaklaşık iki katı bir değişim, diurnal varyasyon nedeniyle oluşur.

Eozinofil sayıları akşam pik yapar. Eozinofillerin proliferasyonu, matürasyonu ve kemik iliğinden salınımları GM-CSF, IL3 ve IL5 tarafında stimüle edilir. Yardımcı T lenfositler (CD4) IL5 üretirler ancak eozinofiller de bazı hipereozinofili sendromlarının patogeneğinde yer alan otokrin parakrin mekanizmayı düşündürecek şekilde GM-CSF, IL3 ve IL5 üretirler. Glukokortikoidler bu yanıtı inhibe edebilir. Eozinofillerin yüzeylerinde CDIIa/CD18, CDIIb/CD18 ve endotel hücrelerinin yüzeylerinde intrasellüler adezyon mükülü-1 (ICAM-1), ICAM-2, vasküler adezyon mükülü -1 (VCAM-1), E-selektin , P-selektin olmak üzere eksprese edilen adezyon mükülleri (integrinler ve selektinler) yoluyla endotel hücrelerine yapışır ve boşluklar arasından dokulara göç ederler. Lenfosit kemoatraktan faktör, IL2, GM-CSF, IL3 ve IL5, eozinofillerin dokulara göçünü başlatacak güçlü kemoatraktanlardır. Eğer parazit yenilmek ve fagositik aktivite için çok büyükse sekretuar yanıt oluşur. Granüller salgılanır ve bu salgılar, parazitin sindirmine katkıda bulunmak üzere ekstrasellüler boşluklarda depolanır (5).

Eozinofiller, sıklıkla fibrotik reaksiyonlarla yakından ilişkili oldukları, özellikle barsak, deri ve solunum yollarının atopik hastalıkları gibi birkaç hastalıktaki inflamatuvar lezyonlarda açıkça saptanmıştır. Örneğin astımda, eozinofil granül proteinleri, astmatik atakların ardından, kanda ve akciğerlerde saptanabilir. MBP, bazı pnömositleri ve trakeal epitelial hücreler öldürebilirken, EPO tip II pnömositleri öldürür. MBP aynı zamanda mast hücrelerinin histamin salgılamasını indükleyebilir, bu yolla allerjik inflamasyonu alevlendirebilir (3). Eozinofiller, toksik eozinofil granül proteinleri salgılayarak bronşial epitelial hücrelerine zarar verirler (30).

Kan pıhtılaşması esnasında, eozinofil granüositler aktive olur ve seruma protein salgırlar. Eozinofillerin in vitro pıhtılaşma esnasında ne derecede ECP salgıladıkları, in vivo eozinofil popülasyonun aktivasyon durumunu yansıtabilir. İn vitro spontan pıhtılaşmanın bir sonucu olarak eozinofilik granüller aktive olur ve seruma ECP salınır. ECP serum konsantrasyonunun ölçümü, eozinofil aktivitesinin bir göstergesidir. Ancak, serum seviyeleri yeteri kadar in vivo konsantrasyonları yansıtmayabilir, çünkü in vitro pıhtılaşma esnasındaki aktivasyon farklı biçimde esansiyel ECP salınımı ile sonuçlanabilir. Ek olarak uygun bir değerlendirme için serum ECP saptamak için preanalitik süreci standardize etmek önemlidir (45).

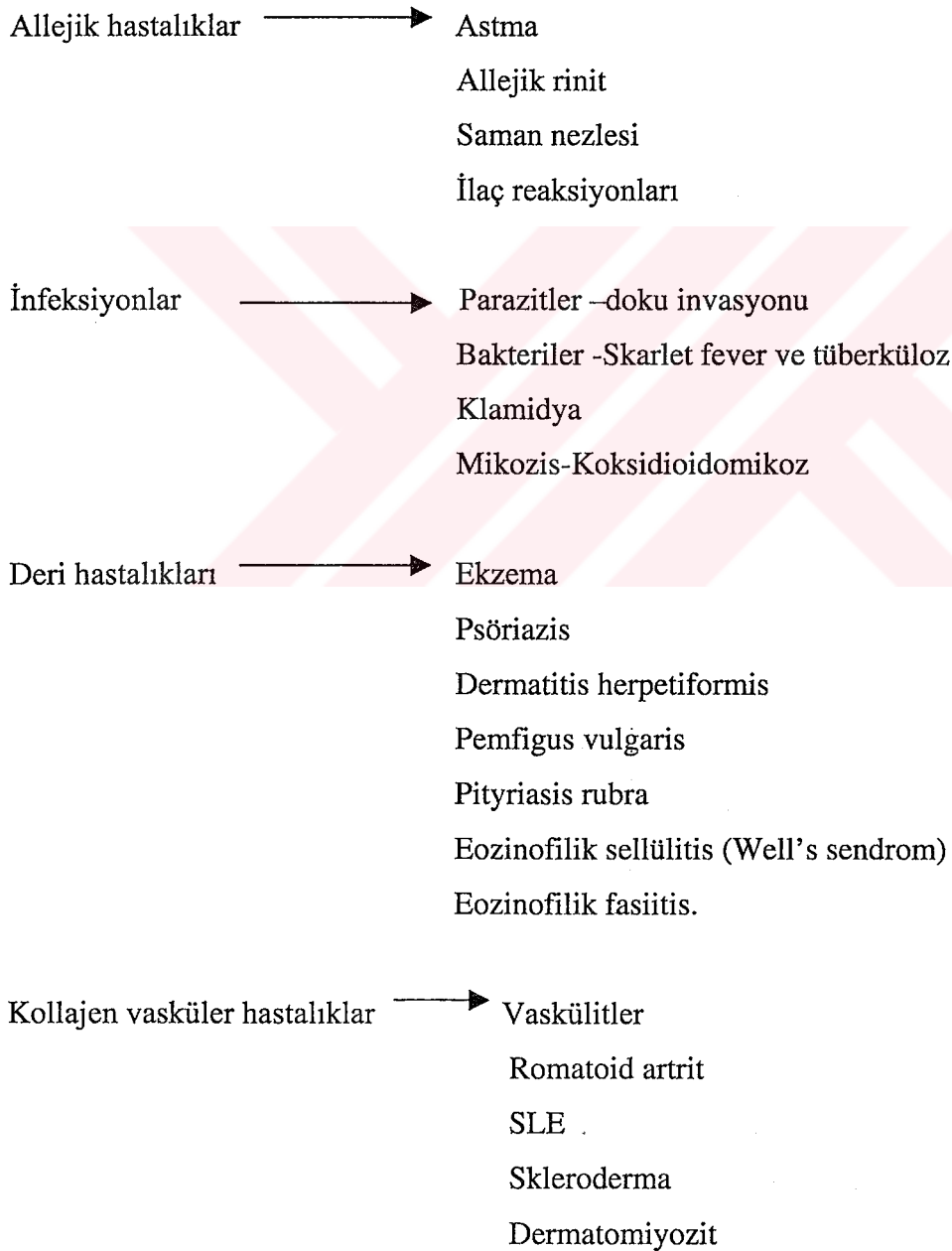
2.3.3. Eozinofili

Artmış eozinofil sayısı (>450/mL) primer veya değişik etyolojilere sekonder olabilir. Pek çok faktör eozinofilopoezi (GM-CSF, IL3 ve IL5) ve eozinofil kemotaksisini (GM-CSF,

IL3, IL5 LTB4, PAF ve C5 kompleman fraksiyonu) artırır. Ancak sadece IL5 bu hücrelere özgüdür. En önemlileri IL3, IL5, LTB4, C3 ve C5 kompleman fraksiyonları gibi stimuluslar ile eozinofiller granüler proteinlerini ortama serbestleştirir (47).

Eozinofilinin etiyolojisi rutin öykü ve fizik muayenenin ardından belirlenebilir. Bazı hastalarda, parazitler, vaskülitler, lenfoma veya solid tümörler için geniş değerlendirme gerekebilir. Eozinofili, akut miyeloid lösemnin belirli subtiplerinde belirgin olabilir. Bu kromozom 16'da tipik inversiyon ve iyi bir prognozla ilişkili akut myelomonositik lösemi (M₄)'tür.

Sekonder eozinofili nedenleri şunlardır:



Hepatitis - kolestatik

Neoplazi → Hodgkin hastalığı

Kutanöz T hücreli lenfoma, T hücreli lenfoblastik lenfoma ve adult

T hücreli lökomi /lenfoma (HTLV-I;II)

Lösemi- akut miyeloid

Miyeloproliferatif sendromlar: Kronik granülositik lösemiye de içerir

Solid tümörler

İmmün yetmelikler → Wiskott-Aldrich sendromu

Job sendromu (hiper IgE sendromu)

Graft versus host hastalığı

IgA yetmezliği

Siklik nötropeni

Endokin hastalıklar → Addison hastalığı

Hipopituitarizm

Renal hastalıklar- İntestisyel nefrit

Çeşitli → postosplenektomi, kemik iliği supresyonu ve viral hastalıkları takiben.

(5)

Eosinofili, mural trombus, serebral infarkt veya retinal damar mikrotrombusu gibi tromboembolilerle sıklıkla komplike olan bir durumdur. ECP ile Faktör XII aktivasyonu artımı rapor edilmiştir. Her ne kadar eozinofilide tromboembolizm komplikasyonu sık olsa da, pulmoner embolizm az sıklıktadır. Hipereozinofilik sendromun %9'u pulmoner tromboembolizm ile komplikedir (32).

2.3.4. ECP

ECP, eozinofil granül proteinlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur (43). İnsan ECP'i, eosinofillerin geniş spesifik granüllerinin matriksinde bulunan bir proteindir. Matür ECP: 15,5 kDa moleküler kütlesi olan tek polipeptittir, ancak 16-21 kDa arası değişen formları da tanımlanmıştır. EDN ve ECP genleri, 30 milyon yıl önce yer almış bir duplikasyon olayından sonra ortaya çıkmıştır ve RNaz aktivitesi için yapısal ve katalitik özelliklerini korurken, her

iki gen de, farklı biyolojik özellikler ile alışılmadık evrimsel zorlamalar altında hızla evrimleşmiştir (44).

ECP, insan miyeloid hücrelerinden 1971'de saflaştırıldı ve 1975'te eozinofil granül proteini olarak tanımlandı. ECP'nin değişik izoformları, sitotoksiteleri ve fibroblastlar üzerine etkilerine göre değişik biyolojik özelliklere sahip gibi görünmektedirler. ECP, biyolojik sıvılarda, duyarlı immünoasseyler ile eozinofil turnoverı ve in vivo aktivitesinin bir göstergesi olarak ölçülebilir. ECP'nin, hem insan ribonükleazları hem de diğer omurgalı orijinli RNaz'lar ile homolojileri olduğundan dolayı ribonükleaz 3 olarak adlandırılır. ECP, diğer bir eozinofil granül proteini olan eozinofil protein X/ eozinofil kaynaklı nörotoksin (EPX/EDN) ile %70 homoloji gösrerir (27). EDN ve ECP'nin her ikisinin de RNaz aktivitesi vardır. EDN ve ECP'nin RNase aktivitesi spesifiktir. EDN ve ECP pankreatik RNaz' a yapısal ve fonksiyonel homoloji gösterir. EDN ve ECP'nin nörotoksik özellikleri vardır (41). ECP pH 11'den yüksek olan oldukça bazik bir moleküldür, 18 farklı aminoasid içerir, 15 prolil rezidü, bir lisil rezidü, iki triptofan rezidü, aspartat glutamat oranı 3:1, 21 arjinin rezidü, 10 yarım-sistin rezidü (reaktif sulfidril grubu olmaksızın) ve bir tek methionil rezidü içerir (43). MBP ve ECP'nin bakterisidal özellikleri vardır, ribonükleaz aktivitesi vardır ve model zarlarda göreceli olarak non selektif membran porları oluşturabilir. Bu özellikler ECP'nin sitotoksik etkilerine katkıda bulunabilir. MBP ve ECP aracılı bakterisidal aktivite eşdeğerli değildir (42).

Sentez ve salınım: ECP mRNA üretimi, Northern blot ile ve RT-PCR ile eozinofil büyümesini başlatan sitokinler IL3, GM-CSF ve IL5'in kültüre CD34 hücrelerin büyümesi için eklendikten 3 gün sonra gösterilebilir. CD34 hücreleri, eozinofillere farklılaşabilen plüripotent kök hücrelerdir. mRNA transkripsiyonunun başlangıcında matür proteinde bulunmayan sekansı kodlayan kısa bir peptit bulunur. Bu 27 aminoasitlik peptidin, translasyondan sonra proteinin daha da uzaması için mRNA/ribozom kompleksini endoplazmik retikuluma yönlendiren bir sinyal peptidi olduğu düşünülür (27).

ECP, 27 rezidülü bir sinyal peptidi ile preprotein olarak sentezlenir ve 133 aminoasitli bir matür proteindir. Nativ protein, 10.8 pI'lı, 15,5 kDa olan tek polipeptit bir proteindir. Ve 18-21 kDa arası değişen üç glikozile formu vardır. ECP mRNA'sı, eozinofille zenginleştirilmiş periferel kan hücrelerinde ve eozinofilik farklılaşma için indüklenmiş HL-60 hücrelerinde saptanmıştır. ECP, RNaz-3 olarak bilinir, sığır pankreatik RNaz A süperailisine aittir ve diğer bir eozinofil RNaz'ı olan eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN veya RNaz-2) ile %67 aminoasidi aynıdır ve RNaz A'ya %31 primer sekans benzerliği vardır. ECP için gen (RNS3), EDN geni ile aynı bölgede yerleşmiştir, tek bir intron ile ayrılan bir kodlayıcı ekson

ve kodlamayan bir eksondan oluşur. ECP, yaklaşık 30 milyon yıl önce ECP/EDN prekürsör geninden oluşmuştur ve tüm çalışılmış primat genleri içinde en fazla evrimsel orana sahip olanlardan biridir. Sekansta, çok daha yüksek pI ve yeni anti-patojen özellikleri olan olgun proteini oluşturmak üzere 12 arjinin parçası eklenir (26).

Kültürlenmiş eozinofilik promiyelositlerde ECP'nin mRNA ekspresyon hızı, yavaş yavaş artar ve büyümenin 2 ile 4. haftasından sonra maksimuma ulaşır. Farklı tiplerde eozinofilisi olan hastalarda ECP mRNA'sı hücreler dolaşımında olgun eozinofiller haline geldikten sonra da üretilir (27). ECP salınımı daha önce tanımlanan geniş stimulus aralıkları ile indüklenir. İnsan kan eozinofillerinin plazma membranı üzerinde ağırlıklı olarak ekspese edilen antijenlere karşı oluşan monoklonal antikorlar, ECP salınımını indükler (34).

ECP, dolaşımdaki nötrofiller tarafından üretilmez ama internalize edilir, çevreden alınır ve primer granüllerinde kısmen depolanır. Protein, primidin-özü ribonükleaz ailesinin bir üyesidir (46).

Aktivite: ECP, orta dereceli bir ribonükleotik aktivite ve parazitler, bakteriler, tek sarmallı RNA virüsleri ve memeli hücrelerine karşı oldukça yüksek sitotoksik sergiler. Histamin ve triptaz salgılanması, çeşitli epitelial hücre reseptörlerinin upregülasyonu, kompleman yolağının regülasyonu ve proteoglikan üretimi gibi non sitotoksik özellikleri de in vitro saptanmıştır. Bu aktiviteler in vivo olarak immünoregülatuar rol oynayabilir. Her ne kadar etki mekanizması bilinmese de bir konak savunma proteini olarak rol oynadığı düşünülür.

Kemik iliği hücrelerinde ECP'nin farklı glikozile formlarının biyosentezi in vitro olarak analize edilmiştir. ECP'nin hiperglikozilasyonu, bir promiyelositik lösemi hücre serisinde ve farklılanmış periferik kan progenitor hücrelerinde saptanmıştır. ECP'nin glikozile formunun artmış sitotoksitesi, artmış intrasellüler stabilitesinin bir sonucu olabilir.

Deglikozile ECP, 16kDa'da tek bir band olarak göç eder. PNGaz F (peptid N-glikosidaz F), hibrid asparajin bağlı asparajinlerin tüm kompleks tiplerini yer değiştirir ve yüksek-mannoz N-bağı oligosakkaridleri yarıklayan endoglikosidaz-H, ECP izoformlarını yıkamaz iken, tüm ECP formlarının heterojenitesini elimine eder.

Tüm ortak araştırılmış RNaz substratları için ECP'nin düşük bir katalitik yeteneği vardır. ECP'nin RNaz aktivitesi, nörotoksik ve antiviral özellikleri için gerekmektedir ancak antibakteriyel ve antihelmintik aktivitesi için gerekmemektedir. ECP'nin bariz bir tek sarmallı RNA tercihi vardır, maya RNA'sına düşük aktivitesi vardır. İnsan pankreatik RNA'sı, poli(A) ve dsRNA için aktif iken ECP total olarak inaktiftir.

Çift sarmal substratlara ECP'nin atak yetersizliği, heliks destabilizan aktivitesi yokluğu ile koreledir. RECP (rekombinan ECP)'nin kinetik özellikleri ve son zamanlarda

anlaşılmış olan üç boyutlu yapısının analizi, ECP'nin katalitik ve substrat bağlayan bölgesinde yer alan bazı potansiyel anahtar rezidülerin tanınmasını sağlamıştır (26).

İnsan eozinofil katyonik proteini ECP'nin major özellikleri şunlardır:

- *16-22 kDa moleküler ağırlığa sahip heterojen protein
- *İzoelektrik noktası yaklaşık pH 11 civarında
- *RNaz ailesinin proteinleri ile homoloji
- *Vücut sıvılarında eozinofil aktivasyon belirleyicisi olarak ölçülebilir
- Majör biyolojik aktiviteler:
 - *Sitotoksik
 - *İmmünomodülatör
 - *Fibroblast aktivitelerini düzenleme
 - *Havayolu mukus sekresyonunun indüksiyonu
 - *Koagülasyon ve kompleman sistemi ile etkileşim (27)

ECP'nin biyolojik özellikleri:

**Antibakteriyel aktivite*

Eozinofiller, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive olurlar ve spesifik bir ECP salınımı saptanır. ECP, hem gram pozitif hem de gram negatif türlere karşı aktiftir. Antibakteriyel aktivite sadece EDN veya atalardan kalma EDN/ECP prekürsörü ile ortak değildir, aynı zamanda Saguinus oedipus'tan salgılanan mEDN ile de ortakır. ECP'nin antibakteriyel aktivitesinde eksternal faktörlerin etkisi analiz edilmiştir.

ECP'nin antibakteriyel aktivitesi yüksek oranda büyüme koşullarına bağlıdır. Eğer orta-logaritmik faz bakteriler, durağan faz organizmalar ile yer değiştirir ise aktivite artar. Besinsiz ortamlarda ve DNP ve karbonil siyanid m-klorofenil hidrazon (CCCP) gibi protein ionoforları varlığında ECP'nin antibakteriyel aktivitesi inhibe edilir. PH 6 ile 7.5 arası eşdeğer aktivite sağlanırken pH 5'in altında sağlanmaz. 140 mM NaCl, 1mM Ca⁺² veya 1mM Mg⁺² eklenmesi de antibakteriyel aktiviteyi azaltır.

**Nörotoksiste*

Deney hayvanlarına intratekal olarak eozinofiller enjekte edildiğinde, nörotoksik reaksiyon tetiklenmektedir. Bu sendroma 'Gordon fenomeni ' denir, müsküler rijidite, ataksi ve paraliziyi içerir. Etkilenmiş hayvanların histopatolojik incelemesinde, gri madde normal kalır iken, serebellum, pons ve spinal kordun beyaz maddesinde spongioform değişiklikler ve serebellar purkinje hücre kaybı görülür. Gordon fenomeni, ECP ve EDN ile de indüklenir.

Eozinofil granül proteinlerinin nörotoksitesi, hipereozinofilide saptanan nörolojik anormallikler ile ilişkilidir.

**Antiviral aktivite*

**Helmintotoksiste*

Bir çok trematod, nematod ve sesto d türlerinde, eozinofil granül proteinlerinin salınımı saptanabilir.

**Memeli hücrelerine karşı sitotoksiste:*

Eozinofiller, bronşial astmadaki doku hasarı için sorumlu primer lökositler olarak adlandırılır. İn vitro olarak kobayların trakeal aspiratında ECP'nin toksitesi analize edilmiştir (26). Aktive eozinofiller, astmatik inflamasyonda merkezi rol oynarlar. Eozinofil aktivasyon tespitini serum ECP ölçümleri ile yapmak kabul görmüş referans değerdir. Ek olarak, diğer sık bahsedilen eozinofil proteini majör bazik protein (MBP) bazofillerde de mevcut olduğu için ECP, eozinofiller için daha spesifiktir (49).

En dikkat çeken fonksiyon, memeli ve memeli olmayan hücrelere yönelik sitotoksik aktivitedir. Bu bağlamda ECP'nin etki mekanizması, su ve diğer küçük moleküllerin geçişine izin verecek şekilde hücre zarlarında porlar açma kapasitesidir. ECP'nin aynı zamanda antijene proliferatif T lenfosit yanıtı ve B lenfositleri tarafından immün globulin sentezinin inhibisyonu gibi in vitro pek çok non-sitotoksik aktiviteleri vardır. Bazofillerden histamin salınımı ECP tarafından güçlü bir şekilde indüklenir ve endotel hücrelerinde ICAM-1 upregüle olur. Tüm bu fonksiyonlar, ECP salınımı yoluyla eozinofillerin immünomodülatör etkisini düşündürür. Dahası ECP, kollajen salınımını artırarak ve fibroblastların proteoglikan metabolizmasını değiştirerek fibroblast aktivitesini de etkiler. İnsan eozinofil proteinlerinin ECP ailesinin sadece bir varyantı kanser hücrelerine de sitotoksiktir ancak pek çok varyantın fibroblast aktivitesi üzerine etkisi vardır ancak bu etki de varyantlar arası farklılık gösterir. ECP'nin heterojenitesi, moleküler özellikleri ve biyolojik fonksiyonları göz önüne alınırsa, çok merak uyandırmaktadır ve farklı sitokinler ile eozinofillerin uyarılması ile ECP'nin posttranslasyonel modifikasyonlarının bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir. ECP'nin diğer bir sellüler etkisi de bronşial astmalı hastalarda görülen havayolu hipersekresyonundan sorumlu olmasıdır.

Bu hücresel etkilere ek olarak ECP, oldukça önemli olabilecek diğer bazı biyolojik fonksiyonlara da sahiptir. Bunlardan biri, koagülasyon kaskadının hızlanmasına yol açacak etkileri gerçekleşirken, bir yandan da fibrinolitik mekanizmaların potansiyasyonu söz konusudur. Bu etkiler, özellikleri arasında şiddetli tromboembolik fenomen ve plazmada yüksek ECP seviyeleri olan hipereozinofilik sendromlarda etkili olabilir. ECP aynı zamanda

C1q ve C4 bağlayan protein gibi kompleman sistemi proteinleri ile de etkileşebilir. Bu son bahsedilen etkinin önemi kesinleşmemiştir (27).

Eozinofili, müral trombus, serebral infarkt veya retinal damar mikrotrombusu gibi tromboembolilerle sıklıkla komplike olan bir durumdur. ECP ile Faktör XII aktivasyonu artımı rapor edilmiştir. Her ne kadar eozinofilide tromboembolizm komplikasyonu sık olsa da, pulmoner embolizm az sıklıktadır. Hipereozinofilik sendrom %9'unda pulmoner tromboembolizm ile komplikedir (32). ECP heparine bağlanır ve antikoagülan aktiviteyi nötralize eder, Faktör XII bağımlı koagülasyon yollarını artırır (43).

ECP, plazma hücre yanıtlarını kontrol etmede IL 6 ile etkileşebilir, pek çok hedef hücre üzerine inhibitör etki gösterir, fitohemaglutinin ile indüklenen insan T hücre proliferasyonunu suprese eder, immün yanıtları etkiler. Plazma hücre serilerinde proliferasyonu ve Ig üretimini inhibe eder (36).

ECP'nin, ribonükleaz ve perforin benzeri aktivitesi vardır, in vitro lökosit proliferasyonunu inhibe eder ve insan kardiyak mast hücrelerini aktive eder (35).

ECP, nonsitotoksik hasar ile T hücre proliferasyonunu suprese eder. B hücre serilerinde, devam eden Ig üretimini inhibe eder (hücre büyümesini ve sayısını etkilemeksizin sitokinler yoluyla, muhtemelen IL4 yolu ile yapar (36).

Biyolojik sıvılarda ECP seviyesinin ölçümü: ECP, son zamanlarda eozinofil ve inflamatuvar hastalıkların tanısı ve monitorizasyonu için klinik çalışmalarda bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Ancak ECP ölçümü inflamatuvar hastalıkların tanı ve takibinde bir tamamlayıcı olarak kabul edilmelidir, ve inflamasyonun şiddetinin değerlendirilmesinde diğer klinik metodların yerini alamaz. Artan sayıda klinik çalışmalarda son zamanlarda ECP bir belirleyici olarak kullanılmaktadır ve Pharmacia & Upjohn, gelişmiş bir FEIA ve RIA sistemi geliştirmiştir. Pharmacia CAP Sistemi, 2 ngr/mlt konsantrasyona kadar ECP'yi saptayabilir.

Tablo 3 : Sağlıklı bireylerde ECP seviyeleri

ÖRNEK	ECP KONSANTRASYONU
Eozinofiller	3.4 µgr/mlt/10 ⁶ hücre 5 µgr/10 ⁶ hücre
Nötrofil	0.16 µgr/10 ⁶ hücre 0.05 µgr/10 ⁶ hücre
Bazofiller	0.08 µgr/10 ⁶ hücre
Serum	7-20 µgr/lt
Balgam	50-100 µgr/lt
Alt havayolu sekresyonları	5-35 µgr/lt/mgr protein
Nazal sekresyonlar	3-50 µgr/lt
İdrar	0.65 µgr/gr kreatinin

a) **Eozinofiller:** Nötrofillerde saptanan ECP içeriğinin, eozinofiller tarafından salgılanan proteinin nötrofiller tarafından aktif alımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Eozinofilisi olan hastaların kan örnekleri normal bireyler ile kıyaslandığında eozinofillerin iki popülasyonu ortaya konmuştur: Hipodens ve normodens hücreler. Hafif yoğunluklu eozinofillerin sayısı kan eozinofilisinin derecesi ile koreledir. Hipodens eozinofillerin küçük granülleri vardır ve daha az granül proteini içerirler, aktive eozinofiller olarak adlandırılırlar. Periferik eozinofillerdeki ECP'nin intrasellüler ekspresyonunda azalma, astmatik çocuklarda saptanmıştır.

b) **Kan:** EDTA-Plazma'lı ECP seviyelerinin daha ziyade dolaşan seviyeleri yansıttığı düşünülürken, serum seviyeleri, eozinofillerin sekretuar aktivitelerini ve granül proteinlerini salgılama eğilimlerini yansıtır. ECP serum seviyeleri, kanın muamelesi esnasındaki spontan salınımın bir sonucudur ve iki değerlikli katyonların varlığına, zamana ve inkübasyon ısısına bağlıdır. Serum kontrol değerlerinin 200-500 µgr/lt'ye göreceli artışı, inflamatuvar hastalıklarda bildirilmiştir. Kan örnekleri, EDTA'lı veya EDTA'sız olarak biriktirilir, değişik ısılarda veya farklı zaman aralıklarında inkübe edildikten sonra plazma ve serum 3000g'de 4dk santrifüj edilir ve -2 °C'de dondurulur.

c) **Balgam:** Balgam, havayolu pasajı inflamasyonun non-invazif bir belirleyicisidir. Balgam ECP seviyeleri, yüksek oranda tükürük kontaminasyonu ile etkilenebilir. Tükürük kontaminasyonunun, yassı hücre yüzdesinin sayımı ile ölçülmesi ve % 40'an fazla yassı hücre içeren örneklerin atılması önerilir.

d) **Diğer biyolojik sıvılar:** Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, akciğer havayolu inflamasyonu çalışmalarında kullanılır. ECP seviyeleri ve astım şiddeti arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. BAL'ın ECP içeriği diğer inflamatuvar hastalıklar ve allograftların akut rejeksiyonu için de çalışılır. RSV enfeksiyonunda kontrol değerlere göre alt havayolu sıvılarında ECP artışı saptanmıştır.

Nazal lavaj, ağırlıklı olarak allerjik rinit çalışmalarında kullanılır. Riniti olan hastaların allerjene maruz kalmaları sırasında artmış ECP seviyeleri saptanır.

İdrarda ECP seviyeleri sadece eozinofilürinin bir belirleyicisi olarak kullanılır. Ancak EDN idrar seviyeleri, inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde iyi bir belirleyicisidir.

Hastalık süreçlerindeki rolü: ECP, farklı vücut sıvılarında, eozinofilik tutulumun bir göstergesi olarak, astım ve diğer allerjik hastalıklarda, inflamatuvar barsak hastalıklarında, romatolojik hastalıklarda vs. hastalık aktivasyonlarında ölçülür. Bu ölçümler açıkça ortaya koymuştur ki eozinofiller inflamatuvar hücrelerdir. Bu hastalıkların pek çoğunda, eozinofillerin birikimi ile ilgili olarak doku yıkımı olduğu öne sürülür. Ancak ECP'nin spesifik inhibitörleri olmadığı için, bu rolüne ilişkin kesin kanıtlar halen yoktur. Uzun yıllardır yapılan gözlemlere göre, fibrotik lezyonlardaki hücresel tutulumda eozinofiller vazgeçilmez bir yer alır ve bu süreçte eozinofillerin rolünü destekleyecek şekilde etkilenmiş organlarda ekstrasellüler olarak yüksek konsantrasyonlarda ECP bulunur (27).

Artmış ECP seviyeleri, bronşial astımlı , ankilozan spondilitli hastaların serumlarında ve RA hastalarının serum ve eklem sıvılarında saptanır, geç astmatik reaksiyonlarda serum ECP seviyeleri artar ve tedavinin ardından düşer. Bu çalışmalar gösterir ki; ECP, immünoregülatuar rol oynamaktadır (36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya BH Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerini karşılayan (24 kadın, 24 erkek, yaş ortalaması 37.2 ± 9.3) 48 Behçet hastası dahil edildi. Muayenede aktif hastalık süreci olarak değerlendirilen ancak henüz herhangi bir ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastalığı inaktif olup kolşisin kullanan hastalardan, kan örneklerinin toplanılmasında on gün öncesinde ilaçlarını kesmeleri istendi (Kolşisin, ilaç kesildikten 3 gün sonraya kadar idrarda, 10 gün sonraya kadar lökositlerde tespit edilebilir). Kolşisin ve kortikosteroid gibi ilaçların eozinofil fonksiyonlarını etkilediği bilindiğinden, kan toplandığı esnada hastaların hiç birisi ilaç kullanmıyordu. Herhangi bir allerji, parazitoz öyküsü olan hasta çalışmaya alınmadı. Klinik durumları veya kullandıkları ilacın özelliği nedeniyle ilacı kesilemeyecek olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalıklı çalışma grubu olarak 21 (12 kadın, 9 erkek, yaş ortalaması 34.2 ± 10.0) allerjik rinitli hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak 21 birey (11 kadın, 10 erkek; yaş ortalaması 34.0 ± 5.5) çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar ve gönüllülerden yazılı aydınlatmış onam alındı.

Hastalar klinik bulgularına göre aktif ve inaktif gruba ayrıldı. Sistem tutulumu değerlendirmesinde, mukokutanöz, göz, eklem, nörolojik, vasküler sistem gibi organ sistemi tutulumu olan hastalar aktif kabul edildi. Yalnızca oral aftı veya yalnızca folikülit olan hastalar; 2 haftadan uzun süredir veya iyileşmekte olan göz tutulumu, iyileşmekte olan genital ülseri veya sadece artraljisi olan hastalar aktif kabul edilmedi.

Eozinofil granül proteinleri hem serumda hem de plazmada tetkik edilebilir. Ancak örneğin ECP için değerler serumda, EDTA-plazmadan daha yüksektir. Çünkü ECP'nin dolaşımdaki dönüşümü hızlıdır (yarı ömrü yaklaşık 45 dk). EDTA-plazma'da ECP seviyelerinin sıklıkla düşük olması şaşırtıcı değildir ve sağlıklı ve astımlı çocukların ayırımında kullanılamaz. Ek olarak, pıhtılaşma süreci esnasında, aktive veya prime iken periferik kana maddeler eklenmeden eozinofiller proteinler salgılar. EDTA içeren kan örneklerinde eozinofiller inaktif olur ve in vivo granül proteinleri salgılayamazlar. Öyle görünüyor ki, EDTA-plazma'daki ECP seviyeleri dolaşımdaki konsantrasyonları yansıtırken, serum konsantrasyonları, eozinofillerden eozinofil granül proteinlerinin salgılanabilirliğini yansıtır.

Bu yüzden kan örnekleri çok kontrollü ve standardize ortamlar altında biriktirilmelidir (örn: ısı, konteynir tipi, pıhtılaşma sürecinin süresi) (48, 49).

Bu yüzden literatürde örnekleri biriktirme ve muamele esnasında uyulacak protokoller belirtmiştir. Bu protokollere uygun olarak, hastaların serum örnekleri, iki ay boyunca kliniğin laboratuvarında, saat 10:00 ve 12:00 arasında ön kubital fossadan, standard vakumlu enjektörler ile, literatürde önerilen jelli SST (serum separation tubes with clot activator and gel barrier) tüplerine alınmıştır. Kanlar oda ısısında 1 saat bekletildikten sonra 3.000 rpm'de 4 dk çevrildi. Üst kısımları 2 cc'lık Eppendorf tüplere alınarak -20°C'de saklandı.

Çalışma günü tüpler oda ısısında çözündürüldükten sonra çalışmaya alındı.

Serum ECP düzeyleri Unicap ECP FEIA kitleri ile (Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB Uppsala, Sweden) CAP System ile tam otomatik cihazlarla ölçüldü.

Pharmacia CAP System, allerji ve diğer klinik alanlarda in vitro tanılar için Pharmacia AB tarafından geliştirilen ve üretilen tam modüler bir sistemdir. Sistem immüno CAP teknolojisine dayanır ve reagenler, bilgi ve araştırma yönetim donanımları ve otomatik işlevli donanımları içerir. Serum ECP değerinin referans aralığı 2-200 $\mu\text{gr/l}$ 'dir.

Pharmacia CAP system FEIA, insan serumunda, ECP'nin kantitatif ölçümü için kullanılan bir in vitro test sistemidir. Eozinofillerin, in vitro pıhtılaşma süreci esnasında granül içeriklerini salgılama özellikleri vardır. Bu salınım, ısının artması ile artar. Salınmış ECP'nin saptanması, eozinofil aktivasyonunu içeren durumların monitorizasyonu için bir yoldur.

3.1. Prosedürün esasları

Anti-ECP, immüno CAP'e kovalan olarak bağlanır, hastanın serum örneğindeki ECP ile reaksiyona girer. Yıkama sonrası, ECP'ye karşı enzim işaretli antikorlar, bir kompleks oluşturmak üzere eklenir. İnkübasyondan sonra bağlanmamış enzim-anti ECP yıkanarak uzaklaştırılır ve bağlı kompleks, developing ajanlarla inkübe edilir. Reaksiyonun durmasından sonra, eluatın fluorosansı, FluoroCount 96 ile ölçülür. Fluorosans, direkt olarak serum örneğindeki ECP konsantrasyonu ile orantılıdır.

Auto CAP, tüm yıkama ve elusyon basamaklarını ve aynı zamanda reagen eklenmesi ve inkübasyonu içerecek şekilde tüm işlem basamaklarını otomatik olarak uygular.

3.2. Reagenler

Her bir paket Phamacia CAP system ECP FEIA'da, 48 tetkik için reagenler mevcuttur. Önerilen depolama ısısı 2-8°C'dir.

Tablo 4 . Phamacia CAP system ECP FEIA reagenleri

ECP Standard (insan)	2; 5; 15;100 ve 200 µg/L : 0.5 mlt
ECP diluent	5 mlt
Anti-ECP İmmüno CAP	Monoklonal antikor, fare orijinli)
Enzim-Anti ECP	β-galaktosidaz (monoklonal antikor, fare orijinli) : 7.2 mlt Mavi kodlu renk
Development solüsyonu	4-methilumbelliferil- β -D-galaktosidaz
Stop solüsyonu	83 mlt
Pharmacia CAP system yıkama solüsyonu	

Kan biriktirme tüpü, koagülasyon zamanı ve ısı gibi özellikler, serum örneklerindeki salınan ECP konsantrasyonunu etkileyeceğinden, sabit tutulmuştur (SST tüpleri, 60 dk, 20-24 °C).

Serum, SST tüplerine alındıktan sonra 5 kez baş aşağı edilmiştir. Pıhtılaşma ile ECP salınımı 60-120 dk da oda ısısında (20-24 °C) gerçekleşmektedir.

Total IgE: ‘ Dade Behring 100 Analyzer’ nefelometre cihazı ile, bu cihaza özgü ‘Dade Behring’ marka kitler kullanılarak ölçüldü. 0.0-180.0 IU/mlt seviyeleri referans aralığı olarak kabul edildi.

Mutlak eozinofil sayısı: Tam kan sayımı değerleri (CBC), Beckman Coulter Gen S System II cihazı ile çalışıldı.

ESR: (Eritrosit sedimentasyon hızı) Erline otomatik eritrosit sedimentasyon cihazı ile çalışıldı.

CRP: (C- reaktif protein) ‘Dade Behring 100 Analyzer’ nefelometre cihazı ile, bu cihaza özgü yüksek sensitif CRP kitleri kullanılarak ölçüldü. 0.0-6.0 mg/lt değerleri referans değerleri olarak kabul edildi.

İstatistik analizler için SPSS 11 paket programı kullanıldı. Analizlerde Ki Kare, Student-t testi, Mann Whitney-U, Kruskal Wallis ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan grupların demografik verileri Tablo 5’de görülmektedir. Çalışmaya 48 Behçet hastası (24 kadın, 24 erkek), 21 allerjik rinitli hasta (12 kadın, 9 erkek), 21 sağlıklı kontrol (11 kadın, 10 erkek) dahil edilmiştir . Behçet hastalarının yaş ortalaması 37.2 ± 9.3 yıl iken, allerjik rinitli hastaların yaş ortalaması 34.2 ± 10.0 yıl ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 34.0 ± 5.5 yıldır. Tüm Behçet, allerjik rinit ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.1$).

Tablo 5 . Çalışma gruplarının demografik verileri

	Aktif Behçet	İnaktif Behçet	Tüm Behçet	Allerjik Rinit	Sağlıklı Kontrol
Cins E/K	11/12	13/12	24/24	9/12	10/11
Toplam	23	25	48	21	21
Yaş (ort$\pm$ss) yıl	35.2 ± 11.4	39.0 ± 6.6	37.2 ± 9.3	34.2 ± 10.0	34.0 ± 5.5

Behçet hastaları aktif (n=23) ve inaktif (n=25) olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Aktif hastalar grubun %47.9’unu oluştururken, inaktif hastalar ‘%52.1’ini oluşturmaktadır.

Tablo 6 . Aktif ve İnaktif Behçet gruplarında klinik verilerin kıyaslanması *

	Aktif Behçet	İnaktif Behçet	Toplam Behçet	p
	n %	n %	n %	
Aile öyküsü	5 (21,7)	5 (20,0)	10 (20,8)	0,5
Oral aft	19 (82,6)	3 (12,0)	22 (45,8)	0,000
Genital ülser	3 (13,0)	1 (4,0)	4 (8,3)	0,2
Göz tutulumu	9 (39,1)	2 (8,0)	11 (22,9)	0,01
Cild tutulumu	15 (65,2)	5 (20,0)	20 (41,7)	0,000
Derin venöz yetmezlik	6 (26,1)	8 (32,0)	12 (29,2)	0,4
Artrit	6 (26,1)	0 (0)	6 (12,5)	0,008
Artralji	13 (56,5)	19 (76,0)	32 (66,7)	0,1
Nörolojik tutulum	1 (4,3)	0 (0)	1 (2,1)	0,4
Paterji pozitifliği**	7 (30,4)	8 (32,0)	15 (31,3)	1,000
HLA B5 ***	2 (28,6)	8 (53,3)	10 (45,5)	0,2

* : Çalışmada kan örneklerinin toplanması esnasındaki mevcut klinik durumla ilgili verilerdir.

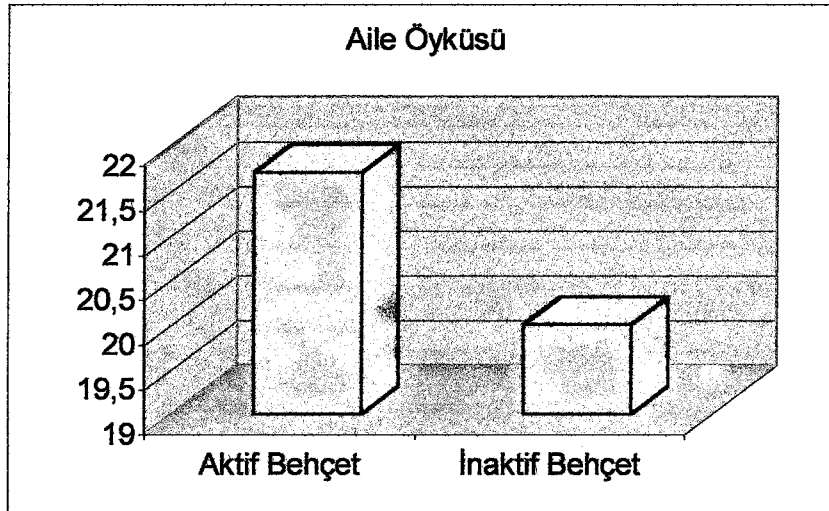
** : Tüm hastalık seyri boyunca herhangi bir zamanda saptanmış Paterji pozitifliği verileridir.

*** : HLAB5 , 7 aktif , 15 inaktif olmak üzere toplam 22 hastada incelenmiştir.

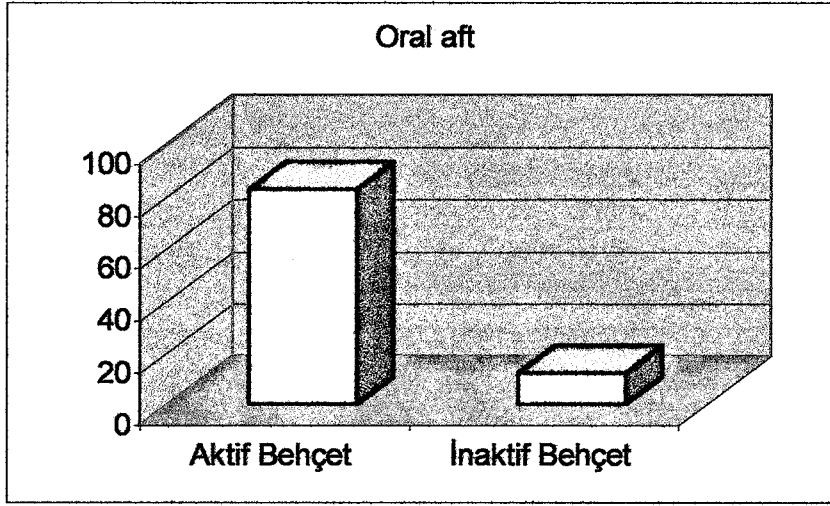
Çalışmada, kan örneklerinin toplanması esnasında hastalarda mevcut olan klinik veriler Tablo 6’te özetlenmiştir. Paterji pozitifliği, hastalık seyrinde herhangi bir zamanda saptanan verileri içermektedir. HLAB5 ise toplam 22 hastada değerlendirilmiştir. Aktif hastaların %21.7’sinde Behçet hastalığına ait aile öyküsü mevcuttur. İnaktif hastalarda bu oran %20.0’dır. İki grup arasında aile öyküsü açısından fark saptanmamıştır ($p=0.6$). Aktif hastalarda: Oral aft %82.6, genital ülser %13.0, göz tutulumu %39.1, cilt tutulumu %65.2 derin venöz yetmezlik %26.1, Artrit %26.1, artralji %56.5, nörolojik tutulum %4.3, paterji pozitifliği %30.4 idi. İnaktif grupta ise oral aft %12.0 genital ülser %4.0 göz tutulumu %8.0, cilt tutulumu %20.0, derin venöz yetmezlik %32.0, artrit %0, artralji %76.0, nörolojik tutulum %0 ve paterji pozitifliği %32.0 idi. Aktif ve inaktif gruplar arasında aile öyküsü ($p=0.6$), genital ülser ($p=0.3$), derin venöz yetmezlik ($p=0.4$), artralji ($p=0.1$), nörolojik tutulum ($p=0.5$), paterji pozitifliği ($p=1.00$) arasında anlamlı fark saptamaz iken, oral aft ($p=0.000$), göz tutulumu ($p=0.01$), cilt tutulumu ($p=0.000$), artrit ($p=0.008$) oranları anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

HLA B5 pozitifliği 7 aktif, 15 inaktif olmak üzere toplam 22 hastada incelenmiştir. Aktif hastalarda %28.6 pozitif bulunur iken inaktif hastalarda %53.3 pozitif saptanmıştır. Gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.3$).

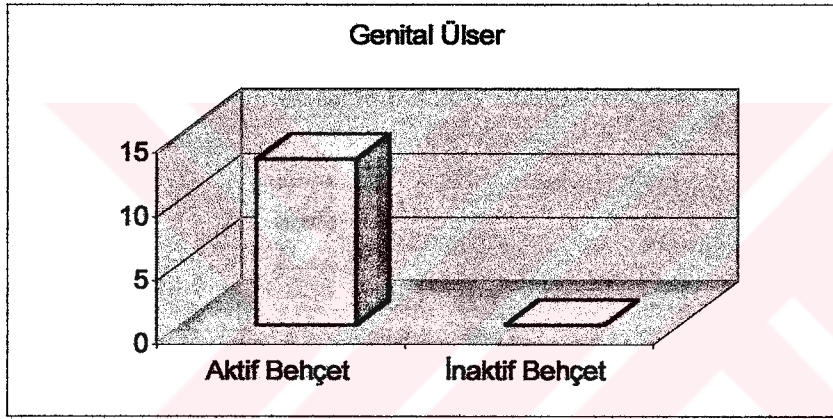
Klinik veriler ile ilgili grafikler Şekil 1 ile 13’te görülebilir.



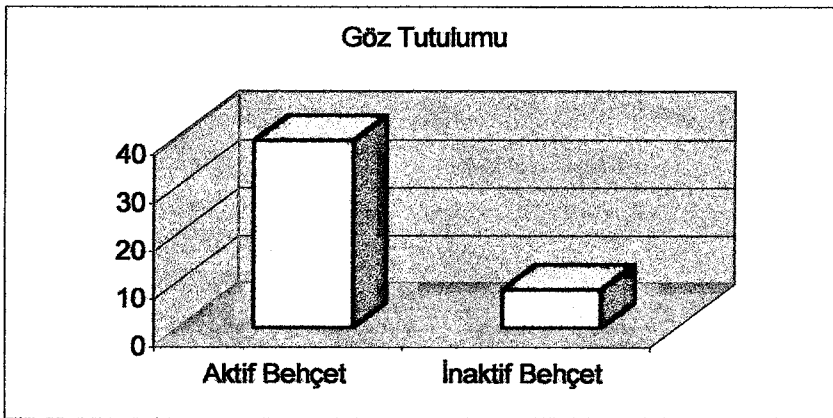
Şekil 1 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında aile öyküsü pozitifliğinin dağılımı



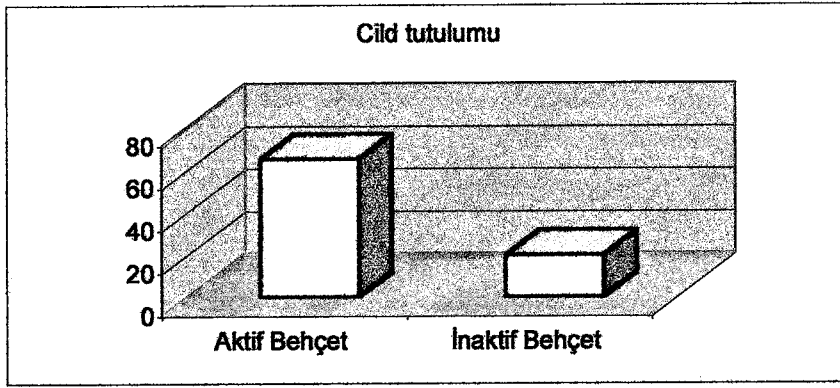
Şekil 2 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında oral aft bulgusu varlığının dağılımı



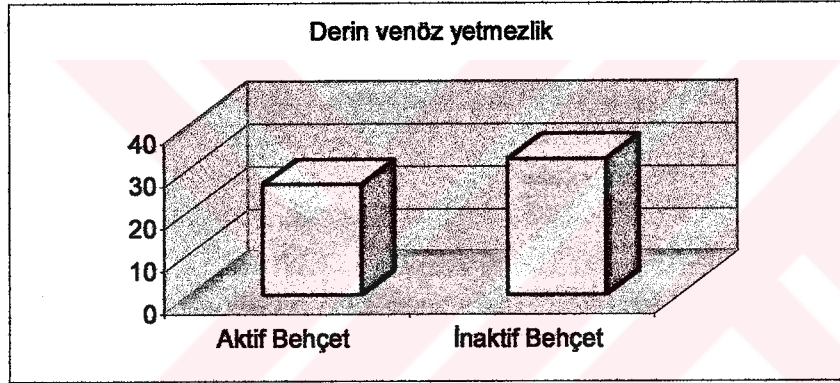
Şekil 3 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında genital ülser bulgusu varlığının dağılımı



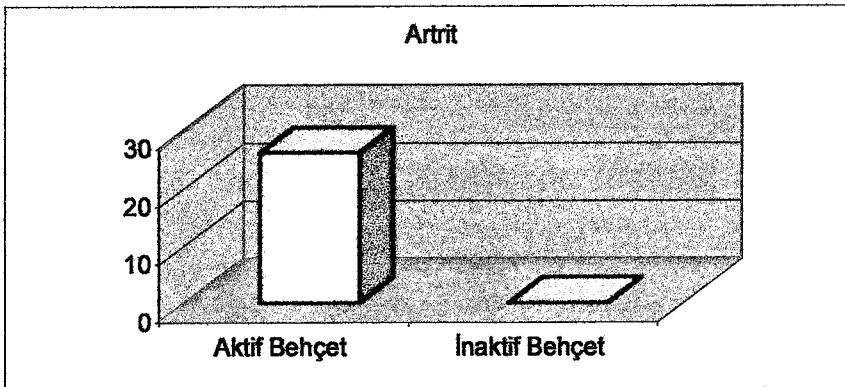
Şekil 4 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında göz tutulumu bulgusu varlığının dağılımı



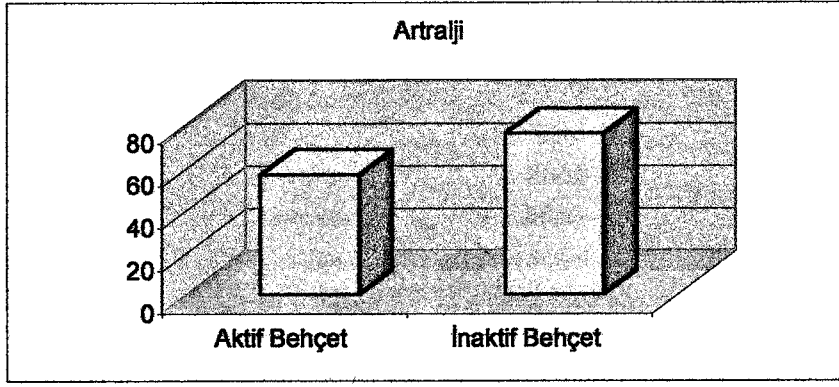
Şekil 5 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında cild tutulumu bulgusu varlığının dağılımı



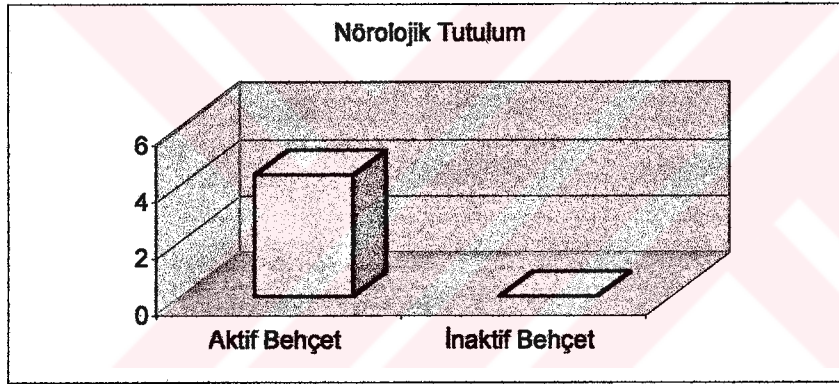
Şekil 6 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında derin venöz yetmezlik bulgusu varlığının dağılımı



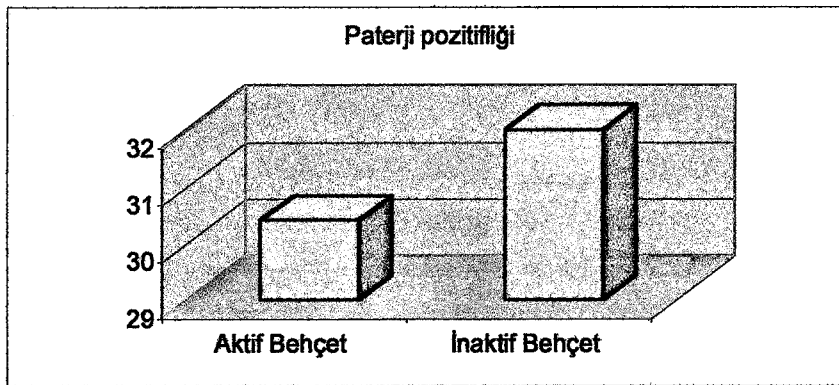
Şekil 7 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında artrit bulgusu varlığının dağılımı



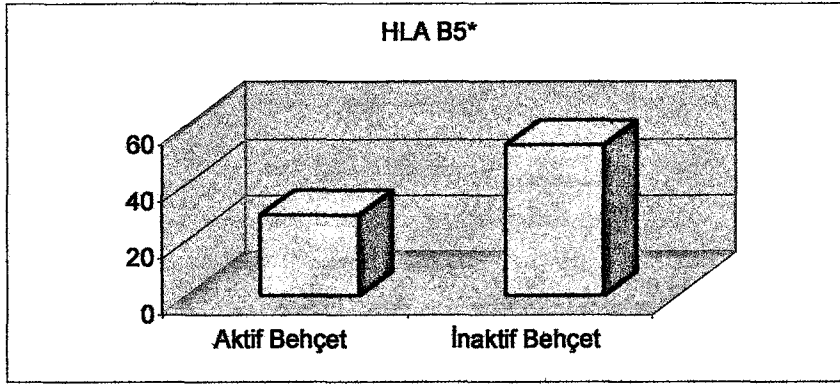
Şekil 8 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında artralji bulgusu varlığının dağılımı



Şekil 9 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında nörolojik tutulum bulgusu varlığının dağılımı

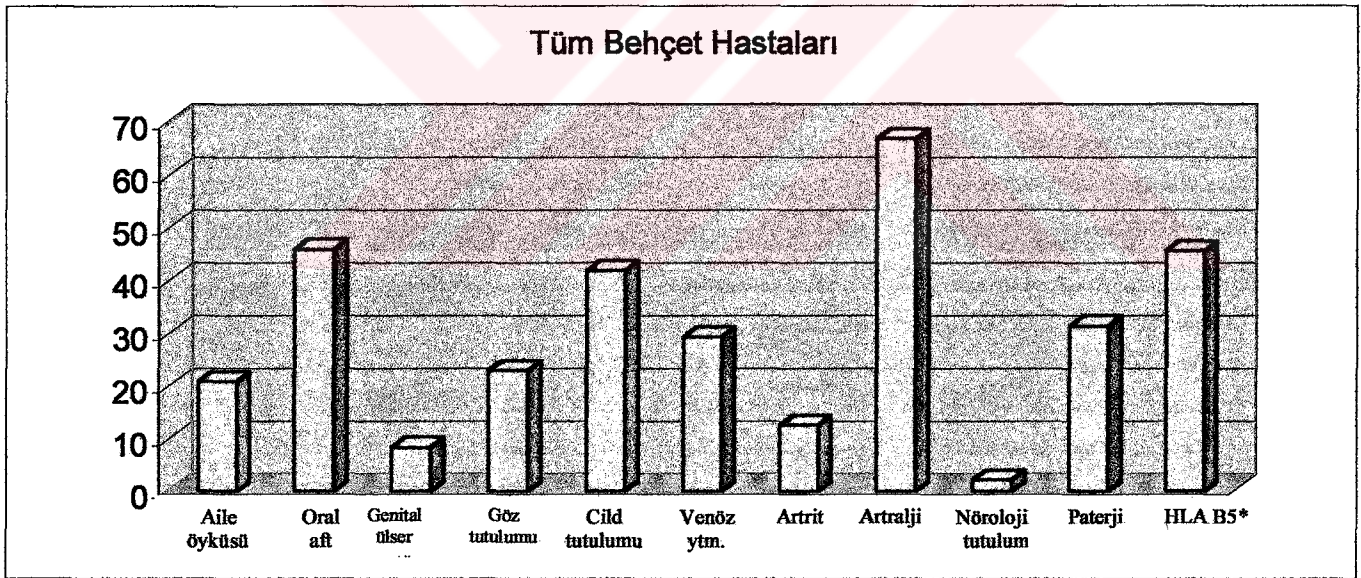


Şekil 10 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında hastalık boyunca herhangi bir zamandaki paterji pozitifliği öyküsünün dağılımı



* : HLAB5 , 7 aktif , 15 inaktif olmak üzere toplam 22 hastada incelenmiştir.

Şekil 11 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında HLAB5 pozitifliğinin dağılımı



* : HLAB5 , 7 aktif , 15 inaktif olmak üzere toplam 22 hastada incelenmiştir.

Şekil 12 . Tüm Behçet hastalarında klinik verilerin dağılımı

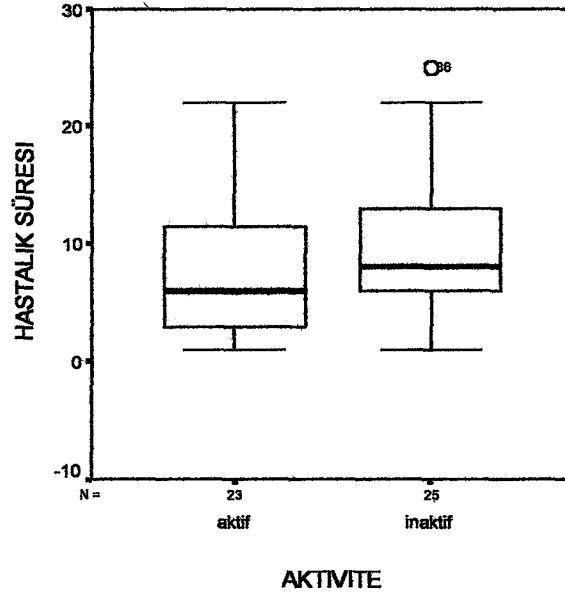
Hastalık yaşı: Aktif grupta 7.7 ± 5.6 yıl iken inaktif grupta 9.8 ± 6.2 yıldır. Anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0.2$).

CRP ve ESR değerleri arasında aktif ve inaktif Behçet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (sırasıyla $P=0.3$, $p=0.5$).

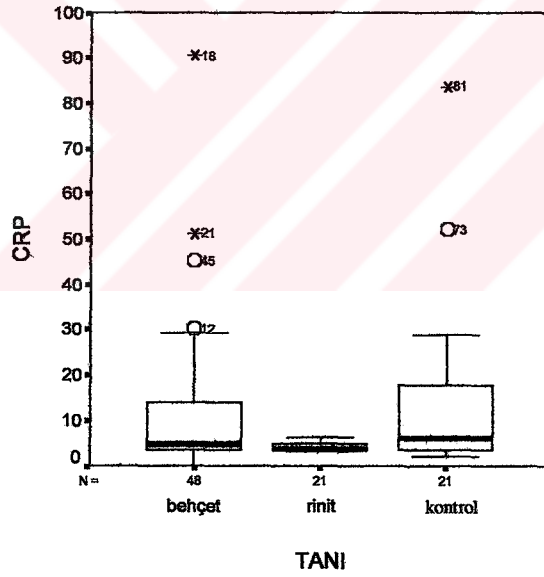
Tablo 7 . Aktif ve inaktif Behçet grubunda hastalık yaşı, ESR ve CRP değerleri

	Aktif Behçet ort $\pm$ ss ortanca(AD-ÜD)	İnaktif Behçet ort $\pm$ ss ortanca(AD-ÜD)	Tüm Behçet Grubu ort $\pm$ ss ortanca(AD-ÜD)	P
Hastalık Yaşı (yıl)	7.7 ± 5.6 6,0(1,0-22,0)	9.8 ± 6.2 8,0 (1,0-25,0)	8.8 ± 6.0 8,0(1,0-25,0)	0,2
CRP mg/L	14.3 ± 20.1 7,1 (3,5-90,5)	9.0 ± 0.4 3,9 (0,0-45,2)	11.5 ± 15.8 4,7 (0,0-9,5)	0,2
ESR mm/h	22.0 ± 21.0 13,00(5,00-91,00)	18.5 ± 14.8 14,0(2,0-67,0)	20.2 ± 17.9 13,5 (2,0-91,0)	0,4

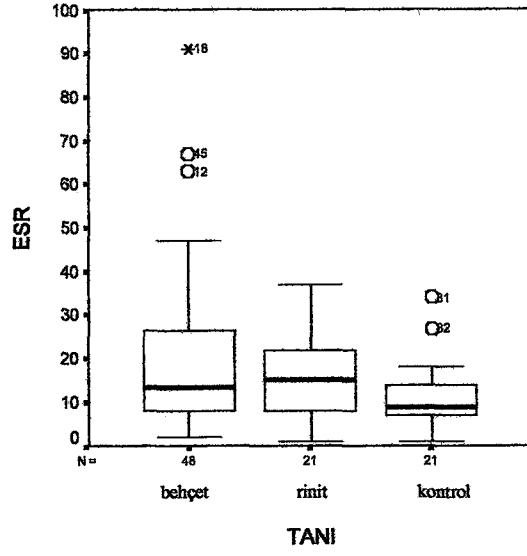
*AD: alt değer, ÜD: üst değer



Şekil 13 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarında hastalık yaşı dağılımları (yıl)



Şekil 14 . Çalışma gruplarında CRP değeri dağılımı (mg/L)



Şekil 15 . Çalışma gruplarında ESR değeri dağılımı (mm/h)

Tüm Behçet hastalarının, allerjik rinitli ve sağlıklı kontrol gruplarının mutlak eozinofil, total IgE ve serum ECP değerlerinin karşılaştırmalı bulguları Tablo 8’te görülmektedir. Tüm Behçet grubunda, allerjik rinit grubuna göre mutlak eozinofil sayıları, total IgE değerleri ve serum ECP değerleri daha düşük saptanmıştır (sırayla $p=0.043$, $p=0.001$ ve 0.005). Allerjik rinit grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre mutlak eozinofil değerleri ($p=0.001$) ve serum total IgE değerleri ($p=0.000$) ve serum ECP değerleri ($p=0.087$, sınırda) daha yüksektir. Tüm Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında mutlak eozinofil, total IgE ve serum ECP değerleri arasında fark bulunmamıştır, sırasıyla $p=0.3$, $p=0.4$ ve $p=0.1$. Veriler Bon Feroni metodu ile değerlendirildiğinde, $p=0.017$ ’den küçük değerler anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 8 . Total IgE, mutlak eozinofil ve ECP değerlerinin tanı gruplarına göre dağılımı

	Behçet (n=48) Ort±ss ortanca(AD-ÜD)	Allerjik rinit (n=21) ort±ss ortanca(AD-ÜD)	Sağlıklı kontrol (n=21) ort±ss ortanca(AD-ÜD)
Mutlak eozinofil (mm ³)	155.4±130.5 ^a 110.0(20.0-530.0)	312.3±194.8 ^b 290.0(0.00-820.0)	184.8±145.7 150.0(30.0-570.0)
Total IgE (IU/mlt)	149.3±192.7 ^{aa} 56.0(17.0-723.0)	305.8±249.0 ^{bb} 237.0 (31,0-853.0)	53.8±33.1 43.0(17.0-113.0)
ECP (µg/lt)	56.8±46.7 ^{aaa} 44.2 (5.4 –200.0)	84.3±40.8 ^{bbb} 90.1(18.0-81.0)	62.9±30.5 63.1 (18.4-117.2)

^a : Tüm Behçet ve allerjik rinit grubu mutlak eozinofil değeri için $p=0.043$

^{aa} : Tüm Behçet ve allerjik rinit grubu total IgE değeri için $p=0.001$

^{aaa} : Tüm Behçet ve allerjik rinit grubu serum ECP değeri için $p=0.005$

^b : Allerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu mutlak eozinofil değeri için $p=0.016$

^{bb} : Allerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu total IgE değeri için $p=0.000$

^{bbb} :Allerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu serum ECP değeri için $p=0.087$ (sınırda)

Aktif Behçet hastalarının ECP ortalaması (47.1 ± 46.1), sağlıklı kontrol grubundan (62.9 ± 30.5) anlamlı derecede düşüktür ($p=0.003$). (Tablo 9). Aktif Behçet grubunun mutlak eozinofil değerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür ($p=0.090$, sınırda). Aktif Behçet hastalarının ortalama serum ECP düzeyleri, inaktif gruba kıyasla (65.7 ± 46.3) daha düşüktür ($p=0.079$, sınırda). Aktif Behçet grubunun mutlak eozinofil değerleri allerjik rinitli gruptan daha düşüktür ($p=0.000$). İnaktif Behçet grubunda, allerjik rinit grubuna göre mutlak eozinofil değerleri daha düşüktür ($p=0.012$).

Tablo 9 . Aktif Behçet, inaktif Behçet, allerjik rinit ve sağlıklı kontrol gruplarında total IgE, mutlak eozinofil ve ECP'nin dağılımı

	Aktif Behçet (n=23) ort±ss ortanca(AD-ÜD)	İnaktif Behçet (n=25) ort±ss ortanca(AD-ÜD)	Allerjik Rinit (n=21) ort±ss ortanca(AD-ÜD)	Sağlıklı Kontrol (n=21) Ort±ss Ortanca(AD-ÜD)
Mutlak eozinofil (mm^3)	$123.3 \pm 100.8^{c,e}$ 79.0(20.0-370.0)	184.1 ± 149.2^d 140.0(40.0-530.0)	312.3 ± 194.8^b 290.0(0.00820.0)	184.8 ± 145.7 150.0(30.0-570.0)
Total IgE (IU/mlt)	127.4 ± 171.7 26.0(17.0-624.0)	169.4 ± 211.6^{ff} 67.0(17.0-723.0)	305.8 ± 249.0^{bb} 237.0(31.0-853.0)	53.8 ± 33.1 43.0(17.0-113.0)
ECP ($\mu\text{g/lit}$)	$47.1 \pm 46.1^{eee,g}$ 34.4(5.4-200.0)	65.7 ± 46.3 55.0(9.7-160.0)	84.3 ± 40.9^{bbb} 90,1 (18.0-181.0)	62.9 ± 30.5 63.1(18.4-117.2)

^b :Allerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu mutlak eozinofil değeri için $p=0.016$

^{bb} :Allerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu total IgE değeri için $p=0.000$

^{bbb} :Allerjik rinit ve sağlıklı kontrol grubu serum ECP değeri için $p=0.087$ (sınırda)

^c :Aktif Behçet ve allerjik rinit grubu mutlak eozinofil değerleri için $p=0.000$

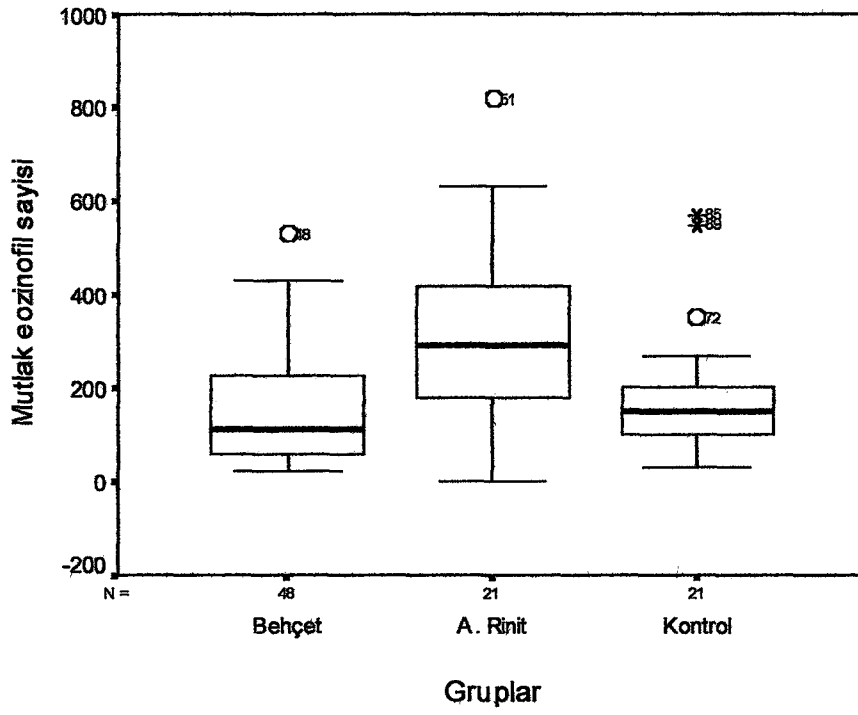
^d :İnaktif Behçet ve allerjik rinit grubu mutlak eozinofil değerleri için $p=0.012$

^e : Aktif Behçet ve sağlıklı kontrol grubu mutlak eozinofil değeri için $p=0.090$ (sınırda)

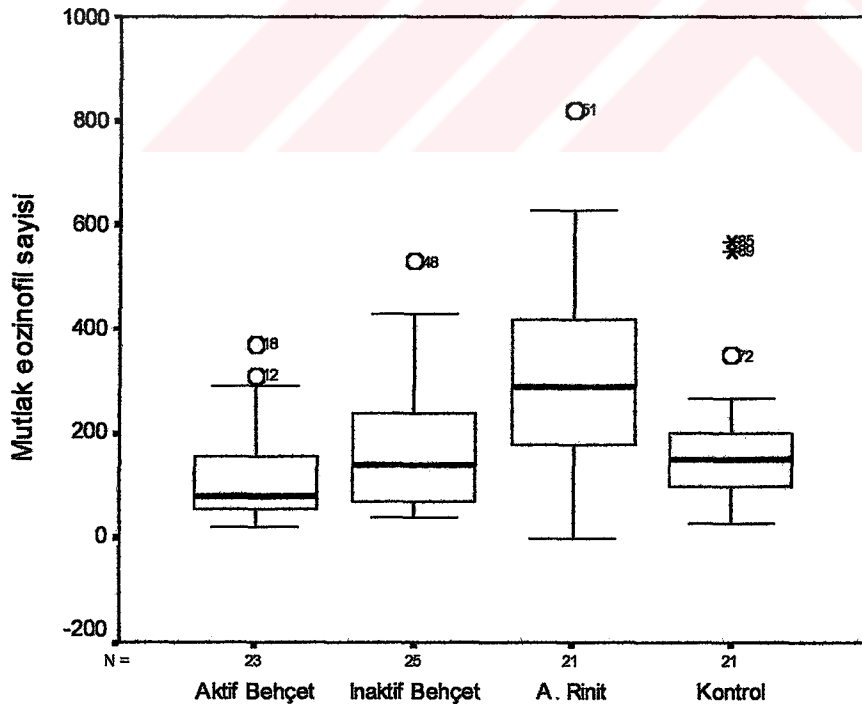
^{eee} : Aktif Behçet ve sağlıklı kontrol grubu ECP değeri için $p=0.003$

^{ff} : İnaktif Behçet ve sağlıklı kontrol grubu total IgE değerleri için $p=0.09$ (sınırda)

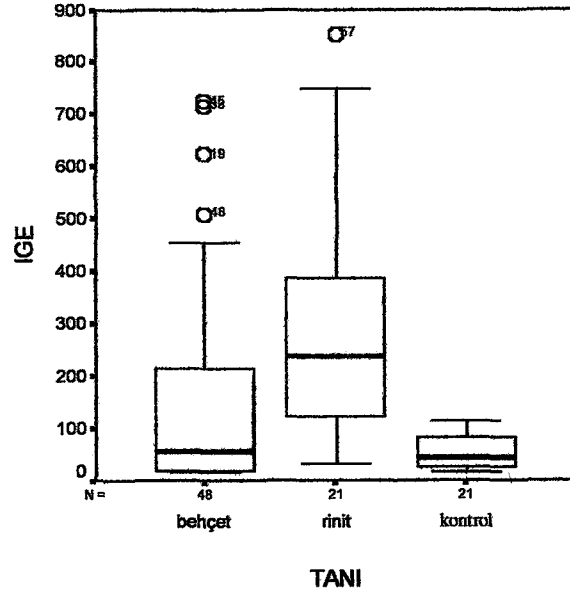
^g : Aktif Behçet ve inaktif Behçet grubu ECP değeri için $p=0.079$ (sınırda)



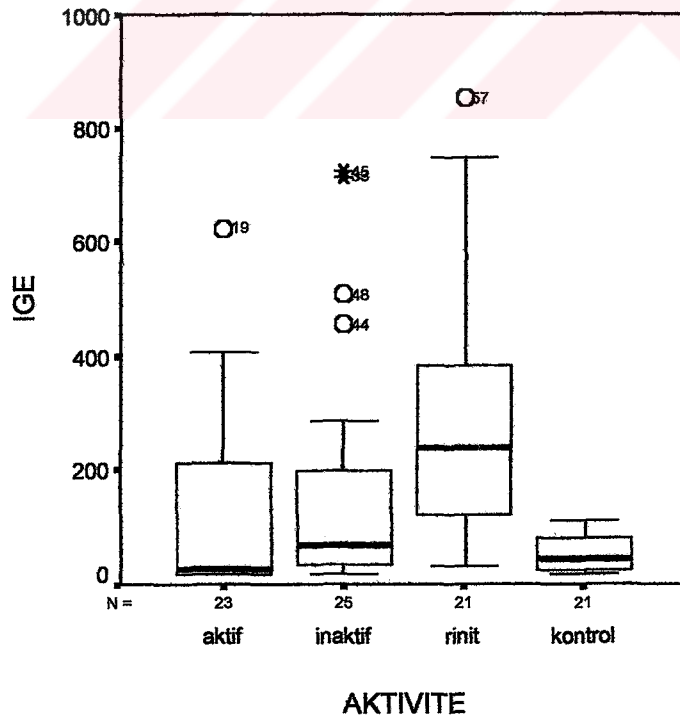
Şekil 16 . Çalışma gruplarında mutlak eozinofil sayısı verilerinin dağılımı (mm³ 'te)



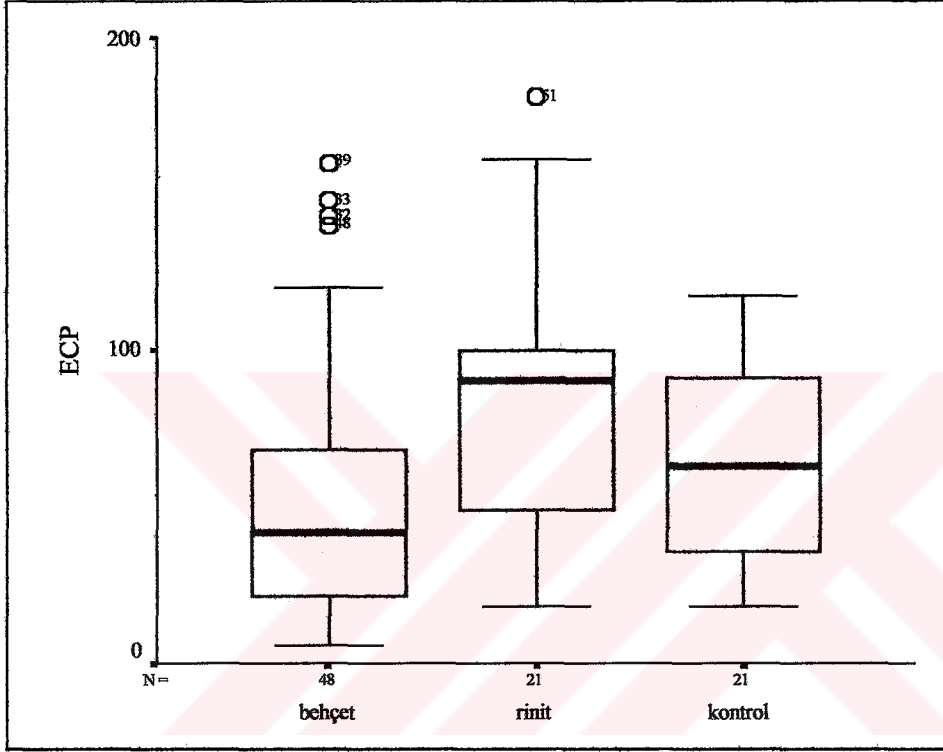
Şekil 17 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarının kontrol gruplarına göre mutlak eozinofil sayısı verilerinin dağılımı (mm³ 'te)



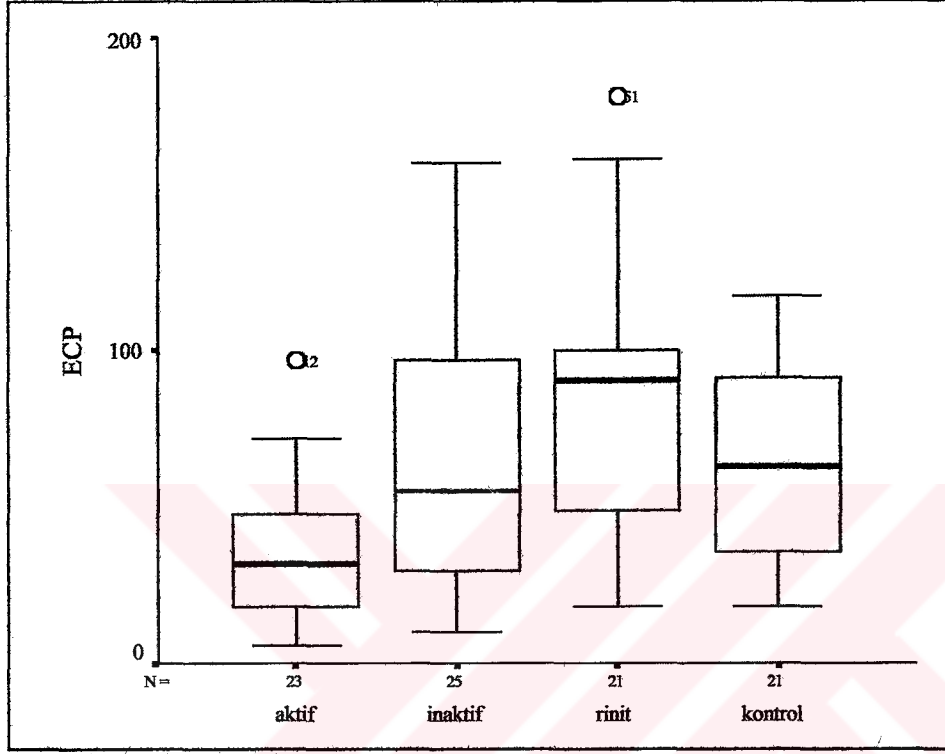
Şekil 18 . Çalışma gruplarında total IgE değerleri dağılımı (IU/mlt)



Şekil 19 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarının kontrol gruplarına göre total IgE dağılımı (IU/mlt)



Şekil 20 . Çalışma gruplarında serum ECP değerleri dağılımı (µg/Lt)



Şekil 21 . Aktif ve inaktif Behçet gruplarının kontrol gruplarına göre serum ECP değerlerinin dağılımı (µg/Lt)

Gruplarda ECP, IgE ve eozinofil korelasyonu incelendiğinde:

Tüm çalışma grupları birlikte değerlendirildiğinde, ECP ile eozinofil sayısı ($r=0.493$, $p=0.019$) ve ECP ile IgE ($r=0.408$, $p=0.000$) arasında korelasyon mevcuttur. Tüm Behçet hastaları grubunda ECP ile eozinofil sayısı ($r=0.342$, $p=0.017$) ve ECP ile IgE ($r=0.419$, $p=0.03$) arasında korelasyon mevcuttur.

Aktif Behçet grubunda ise ECP, IgE ve eozinofil sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır.

İnaktif Behçet grubunda ECP ile IgE arasında korelasyon mevcuttur ($r=0.554$, $p=0.004$).

Allerjik rinit grubunda ECP ile eozinofil sayıları koreledir ($r=0.485$, $p=0.026$).

Sağlıklı kontrol grubunda da ECP ile eozinofil sayıları koreledir ($r=0.613$, $p=0.03$).

Aktif, inaktif ve tüm Behçet'li hastalarda serum ECP seviyeleri, hastaların klinik özellikleri (aile öyküsü, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, cilt tutulumu, derin venöz yetmezlik, artrit, artralji, nörolojik tutulum, paterji pozitifliği, HLA B5 pozitifliği ve tütün kullanımı) ' ne göre değerlendirildiğinde; Tütün kullanan hastaların serum ECP değerleri kullananlara göre daha yüksektir ($p=0.03$). Artriti olan hastaların olmayanlara göre ECP değerleri daha düşüktür ($p=0.02$). Oral aftı olan hastaların olmayanlara göre ECP değerleri daha düşüktür ($p=0.05$). Bu veriler, tablo 10'da özetlenmiştir.

Allerjik rinit ve sağlıklı kontrol gruplarında tütün kullanan ve kullanmayan olguların ECP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm gruplar birarada incelendiğinde, tütün kullanımı açısından anlamlı istatistiksel fark yoktur ($p=0.1$).

Tablo 10 . Tüm Behçet gruplarında oral aft, artrit ve tütün kullanımına göre ECP değerleri

BULGU	OLGU SAYISI	ECP (µg/lt) Ort±SS	p
Aft	var (n=22)	40.3±33.3	0.05
	yok (n=24)	60.8±43.2	
Artrit	var (n=6)	22.1±9.5	0.02
	yok (n=42)	55.6±40.9	
Tütün	kullanıyor (n=32)	70.5±46.7	0.03
	kullanmıyor (n=16)	33.9±21.4	

5. TARTIŞMA

Tedavideki son ilerlemelere rağmen, Behçet hastalığının fonksiyonel prognozu tatmin edici değildir. Hastalığın patogenezi ortaya koymak ve böylece altta yatan patolojik süreci hedefleyen tedaviler geliştirmek halen tam olarak başarılabilmiş değildir.

Bu çalışmada, Behçet hastalarının ESR ve CRP değerleri ile serum ECP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Genel bilgilerde daha önce de belirtildiği gibi BH'da ESR ve CRP değerlerinin aktivite açısından tek başına anlamları yoktur. Behçet hastalarında, oral aft, göz tutulumu, cild tutulumu ve artrit aktif grupta inaktif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Hastalığın patogenezinde bozulmuş Th1/Th2 dengesi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Th1/Th2 hücre polarizasyonu tarafından yönetilen oldukça önemli immün modülatör etkileri olduğu bilinen hücrelerden biri de eozinofillerdir. Eozinofiller ve onların biyolojik aktivasyon belirleyicisi olan ECP, Th hücre polarizasyonu ile etkileşimleri göz önüne alınarak pek çok otoimmün hastalıklarda ayrıntılı olarak çalışılmıştır.

ÇÜTF Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı'nda daha önce yapılmış olan bir çalışmada, Behçet hastalarında serum ECP düzeyleri Behçet grubunda, kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Aktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında serum ECP düzeyler açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, çalışmaya dahil edilen hastaların eozinofil fonksiyonunu etkileyebilecek olan kolşisin, prednizolon ve siklosporin A kullanımlarına atfedilmiştir (50).

Yine ÇÜTF Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı'nda yapılmış olan bir çalışmada ile astmalılara kıyasla Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) olan hastaların serumunda artmış ECP düzeyleri saptanması sonucu, AAA patogenezinde Th2 yardımcı lenfosit alt kümesinin baskın rolü olabileceğine işaret edilmiştir (50).

Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada, normal kan eozinofil sayılarına rağmen, hastalarda serum ECP düzeylerinde 5 kat artma saptamıştır. RA'de dolaşan eozinofillerin yüzdesinde ılımlı bir artış saptanmıştır. Daha önce inflame sinoviyal sıvılarda RA'de eozinofili olmaksızın artmış ECP seviyeleri saptanmıştır. En yüksek ECP seviyeleri, hastalığı hızlı ilerleme gösteren hastalarda saptanmıştır (55).

Sağlıklı kontrollere kıyasla sistemik sklerozlu (SSc) hastalarda dolaşımdaki ECP seviyelerinin 4 kat arttığı Gustafsson ve ark., yaptığı çalışmada ortaya konmuştur (51). Hastalarda bozulmuş akciğer fonksiyonlarıyla korele olarak artmış bronkoalveolar ECP düzeyleri mevcuttur. SSc hastalarının deri biyopsi örneklerinde, aktive eozinofillerle olan deri

infiltrasyonu ve ECP'nin ekstrasellüler depozitleri saptanmıştır ve SSc'da inflamatuvar sürecinin bir parçası olarak eozinofil aktivasyonunun yer aldığı sonucuna varılmıştır (51, 53).

Mavilla ve arkadaşlarının sistemik sklerozda yaptığı bir çalışmada, Th2 baskınlığı saptanmıştır. SSc hastalarının deri infiltrasyonundan sorumlu T hücrelerinin sitokin örneği araştırılmıştır. Deri biyopsi örneklerinden geliştirilen çoğu CD⁺ T hücre klonunda T helper sitokin profili (IL4 üretiminde artış ancak IFN γ üretimi yok) ve Th2 yanıt baskınlığını gösteren yüksek CD30 ekspresyonu saptanmıştır (52).

Hällgren ve ark'nın temporal arteritli 16 olgudan aldıkları temporal arter biyopsi örneklerinde: Temporal arteritteki vasküler hasarlanmanın aktive eozinofiller tarafından invazyon ile karakterize olduğu ve sitotoksik granül proteini olan ECP'nin inflamasyonlu damarın tüm katmanlarında ekstrasellüler olarak depolandığı gösterilmiştir (54).

HSP (Henoch-Schönlein purpurası) olan hastalarda ECP seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Anormal idrar bulguları olan HSP grubunda ECP seviyeleri daha yüksektir. HSP ve IgA nefropatisinde, IgA'nın mezengial depolanması bilinmektedir. HSP'nin, IgA nefropatisinin sistemik bir varyantı olduğu kabul edilir. IgA nefropatisinde Th1 hücrelerinde azalma ve Th2 hücrelerinde artma saptanmıştır (57).

İdiopatik pulmoner fibrozlu (IPF) hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında artmış eozinofili ve ECP konsantrasyonları saptanmıştır. BAL sıvısında artmış eozinofili, IPF'de ilerleyici akciğer hastalığının bir belirleyicisi olabilir (58). IPF'in inflamatuvar yanıtı Th2 tip immün yanıtı uyar. Eozinofiller, mast hücreleri ve Th2 sitokinlerinden IL4 ve IL13'ün artmış miktarları mevcuttur (59).

Churg-Strauss anjiitisi; Astım, doku ve kan eozinofilisi ve granümatöz vaskülit klinikopatolojik triadı ile karakterizedir. Churg-Strauss hastalığının aktif döneminde serum ECP ve MBP seviyeleri artmıştır ve remisyonda azalmıştır. Hastalığın aktivitesinin ve tedavi etkinliğinin gözlenmesinde ECP ve MBP, hematolojik belirleyiciler olarak kabul edilebilir (60). Kiene ve ark.'ın CSS'da T hücreleri tarafından artmış IL4 ve IL13 üretimleri ile ilgili yaptığı çalışmada, Wegener granüloamatöz hastalar ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında CSS'da Tip 2 sitokin salgılarının ağırlıklı olduğu saptanmıştır (62).

Allerjik rinitli hastalarda serum ECP düzeylerinde artma ve diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi Th2 hücre aktivasyonu pek çok yayında bildirilmiştir (71).

Astımda eozinofillerin önemi uzun yıllardır bilinmektedir. ECP ve eozinofil protein X (EPX) gibi sitotoksik proteinlerin artmış yoğunluğu astımın patofizyolojik mekanizmasında önemi olabilir (63).

ÖZET
ÖZET
ÖZET

Allerjik inflamasyonun Th2 lenfositlerin aktivasyonunu temsil ettiği ve onların proinflamatuvar sitokinlerinin salgılanmasıyla gerçekleştiği kabul edilir. Astımlı hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında IL4 ve IL5 için artmış mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. Bu ve diğer saptamalar, astmatik hava yollarındaki inflamatuvar yanıtı yönetmede Th2 hücrelerinin, özellikle IgE üretiminin (IL4, IL13) ve eozinofilinin (IL5) major rol oynadığını ispatlamaktadır (4).

İnflamatuvar barsak hastalıkları, intestinal mukozada eozinofil granülositler, mast hücreleri, lenfositler ve nötrofilik granüllerin birikimi ile karakterizedir. Aktif ülseratif kolitli olguların, ECP konsantrasyonu, nötrofilik granülosit sayımı, ESR, CRP ve albumin konsantrasyonu ile ayrımı yapılabilir. İki haftalık kortikosteroid tedaviden sonra serum ECP konsantrasyonları anlamlı olarak azalır. Bir çok çalışmada serum ECP'nin inflamatuvar sürecin aktivite seviyesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (65). Daha önce yapılan çalışmalarda, ülseratif kolitte Th2 hücrelerinin baskınlığına işaret edilmiştir (64).

Crohn hastalığında (CH), etkilenmiş mukoza bölgelerinde en yüksek ECP konsantrasyonları saptanmıştır. CH'nın etiyoloji ve patogenezinde, intestinal IgE üretimi, IL5 sentezi ve eozinofil up-regülasyonu erken lezyonlarda saptanmıştır (66).

Dermatitis herpetiformis, Th2 benzeri fenotipe baskın polarizasyon gösteren aktive lenfositler ile birlikte nötrofilik ve eozinofilik infiltratlar ile karakterize subepidermal büllöz bir hastalıktır. Bu hastalarda, yüksek oranda MPO ve ECP serum seviyeleri, aktive nötrofil ve eozinofillerin varlığı için iyi birer belirleyici olduğunu doğrular. Bu hastalarda IL5 seviyeleri de yüksek bulunmuştur (67).

Kısaca, daha önce yapılmış çalışmalarda yüksek ECP seviyeleri bildirilen AAA, romatoid artrit, sistemik skleroz, Henoch-Schönlein purpurası ve IgA nefropatisi, İdiopatik pulmoner fibrozis, Churg-Strauss sendromu, allerjik astım, allerjik rinit, ülseratif kolit ve dermatitis herpetiformis gibi hastalıkların hepsinde Th1/Th2 immün yanıtı, Th2 hücrelerin lehine dönmüştür. Th2 hücrelerden ağırlıklı salınan bir sitokin olan IL5'in muhtemel artışı ile eozinofil aktivasyonu gerçekleşmektedir. Temporal arterit ve Crohn hastalıklarında da artmış ECP seviyeleri yüksek IL5 aktivasyonuna bağlanmıştır.

Behçet hastalığında serum ECP değerlerinin incelendiği bu çalışmada serum örneklerinin toplanılması esnasında hastaların herhangi bir ilaç kullanmıyor olması, ECP için önerilen özel jelli tüplerin kullanılması sonuçları daha değerli ve anlamlı kılmaktadır.

Bu çalışmada, tüm çalışma gruplarında serum ECP ile eozinofil ve ECP ile IgE değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Yine tüm Behçet hastalarında ECP ile eozinofil ve ECP ile IgE değerleri arasında pozitif korelasyon mevcut iken inaktif Behçet

grubunda ECP ve IgE arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Ancak aktif Behçet grubunda ECP, IgE ve eozinofil değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, aktif Behçet hastalarında ECP düşüklüğü ile ortaya konan Th2 baskılanmasının, IgE düzeyleri ve eozinofil sayısından bağımsız olduğunu göstermektedir. Kaldı ki, çalışmamızda aktif ve inaktif tüm Behçet hastalarının IgE düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu da, Behçet hastalığı patogenezinde IgE'nin rolü olmadığını göstermektedir. Nitekim, Dinç ve ark. yaptığı bir başka araştırmada, Behçet hastalarında IgE ve eozinofil seviyeleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (70).

Aktif Behçet hastalığında korelasyon olmaması, aktif dönemde çeşitli tetikleyicilerin etkisiyle inflamasyon faktörlerinin ortaya çıkması ile multifaktöriyel etkileşimin bir sonucu olabilir. Aktif hastalıkta ECP, eozinofil ve IgE düzeylerini birbirinden bağımsız olarak etkileyen faktörler, bu parametreler arasındaki direkt korelasyonu etkileyebilir. İnaktif dönemde ise tümüyle olmamakla beraber inflamasyon baskılandığı için ECP, IgE ve eozinofil sayısını etkileyecek değişkenler azalmaktadır. Bu nedenle inaktif dönemde bulgular birbiri ile daha bağlantılı olabilir. Ancak serumdaki değerlerin bir çok faktörden etkilenmesi ve in vivo dinamiklerin etkisi fizyolojik ve fizyopatolojik beklentileri her zaman ortaya koymaz. Ancak bu çalışmanın verileri BH'da eozinofil sayısı, ECP ve IgE'nin paralel olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada aktif hastalıkta öncelikle ECP'nin baskılandığı görülmüştür.

Sağlıklı kontrol grubunda ECP ve eozinofil sayıları arasında bulunan korelasyon fizyolojik bir bulgudur.

Bu araştırmada, aktif Behçet hastalarında serum ECP seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla düşük bulunmuştur. Bu sonuç, hastalıkta Th1/Th2 polarizasyonunun, Th1 hücreleri lehine artması ile açıklanabilir. Th2 hücreler tarafından salınan başta IL5 olmak üzere eozinofil aktivatörü maddelerin baskılanması sonucu eozinofil aktivasyon belirleyicisi olan ECP'nin de düşmesi beklenebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda allerjik rinitli hastalarda mutlak eozinofil, total IgE ve ECP düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da sağlıklı kontrollere göre allerjik rinitli hastalarda mutlak eozinofil, total IgE ve ECP düzeylerinin yüksek bulunması çalışmanın güvenilirliğinin göstergesidir. Sonuçta bu bulgular, allerjik rinit ve Behçet hastalığı gibi iki farklı hastalıktaki iki farklı patofizyolojik mekanizmayı ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

Tüm bu bilgilerin ışığında, aktif Behçet hastalığında serum ECP seviyelerindeki düşmeyi Th1 lehine artmış Th1/Th2 dengesine bağlamak yanlış olmayacaktır. Bu çalışmanın devamında, IL5 gibi Th2 fonksiyonlarını yansıtan bir sitokin olarak ECP ile korelasyonunun değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Halen Behçet hastalığının aktivitesini gösteren uluslararası kabul edilmiş bir laboratuvar belirleyicisi yoktur. Aktif dönemdeki sitokin dengesizliği ipucundan yola çıkılarak yapılacak kapsamlı araştırmalar, doğru hasta yönetimine ışık tutacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. **Behçet H.** Über residivierende aphtose, durch ein virus verursachte geschwure am mund, am augen und an der genitalen. *Derm Wschr*, **1937**; 105:1151-1152.
2. **Yazıcı H.** Behçet's Disease. In: Klippel J H. Eds. *Rheumatology*, 2nd Ed., London: Mosby; **1998**: 26.1-6
3. **Roitt I.** *Immunology*. 6th Ed. , London: Mosby, **2001**.
4. **Busse W.** The Biology of Astma. In: Fishman P A. Eds. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*, 3rd Ed., Philadelphia: McGraw-Hill; **1998**: 725-727.
5. **Friedenberg W R.** Eosinophils. In: Mazza J J. Eds. *Manuel of Clinical Haemathology*, 3rd Ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; **2002**:172-6.
6. **Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I.** Behçet's disease. *N Engl J Med* , **1999**; 341(17): 1284-1291.
7. **Kaklamani V G, Kaklamanis P G.** Treatment of Behçet's disease-an uptade. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **2001**; 30(5): 299-312.
8. **Dongsik B.** Clinical spectrum of Behçet's disease. *The Journal of Dermatology*, **2001**; 28: 610-613.
9. **Ekşioğlu Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoğlu T.** Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* , **2001**; 19(24): 19-24.
10. **Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone M C, Ferrante A, Ciccio F, Giardina E.** Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **2000**; 495-498.
11. **Gül A.** Behçet's disease: An update on the pathogenesis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **2001**; 19(24): 6-12.
12. **Pickering M C, Haskard D O.** Behçet's syndrome. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, **2000**; 34(2): 169-177.
13. **Kontogiannis V, Powel R J.** Behçet's disease. *Postgrad Med J* , **2000**; 76: 629-637.

14. **Bhakta B B, Brennan P, James T E, Chamberlain M A, Noble B A, Silman A J.** Behçet's disease: Evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *British Society for Rheumatology*, 1999; 38: 728-733.
15. **Hamuryudan V, Fresko İ, Direskeneli H, Tenan M J, Yurdakul S, Akoğlu T, Yazıcı H.** Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *British Society for Rheumatology*, 1999; 38: 734-736.
16. **Antonia Frassanito M, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F.** Th1 polarization of the immune response in Behçet's Disease: A putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis & Rheumatism*, 1999; 42(9): 1967-1974.
17. **Yamashita N, Kaneoka H, Kaneko S, Takeno M, Oneda K, Koizumi H, Kogure M, Inaba G, Sakane T.** Role of $\gamma\delta$ lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* , 1997; 107: 241-247.
18. **Mantas C, Direskeneli H, Öz D, YAvuz S, Akoğlu T.** IL-8 producing cells in patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2000; 249-251.
19. **Katsantonis J, Adler Y, Orfanos C E, Zouboulis C C.** Adamantiades-Behçet's disease: Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology*, 2000; 201: 37-39.
20. **Durand J M, Kaplanski G, Telle H, Soubeyrand J Paulo F.** Beneficial effect of interferon- γ 2b in Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*, 1993; 36(7): 1025-1026.
21. **Sayinalp N, Özcebe O İ, Özdemir O, Haznedaroğlu İ C, Dündar S, Kirazlı Ş.** Cytokines in Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology*, 1996; 23: 321-322.
22. **Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel B A, Villiger P T.** Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *The Journal of Rheumatology* , 1997; 24: 128-132.
23. **Raziuddin S, Dalaan A AL, Bahabri S, Siraj A K, Sedairy S AL.** Divergent cytokine production profile in Behçet's disease: Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *The Journal of Rheumatology*, 1998; 25: 329-333.
24. **Charlton B, Lafferty K J.** The Th1-Th2 balance in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 1995; 7: 793-798.

25. **Trinchieri G.** Interleukin 12. In: Theze J. Ed. *The cytokine network and Immune Functions*, Oxford: Oxford University Press; **1999**; 97-107
26. **Boix E.** Eosinophil Cationic Protein. *Clin. Exp. Allergy*, **1999**; 29:1172: 287-30.
27. **Venge P.** Molecules in focus: Eozinofil cationic protein (ECP). *The Int. J. of Biochemistry and Cell Biology*, **1998**; 30:433-437
28. **Weller P F:** Eosinophils: Structure and functions. *Current Opinion in Immunology*, **1994**; 6: 85-90.
29. **Kurosawa M, Ishizuka T, Shimizu Y.** Formation of phosphatidylinositol-4-phosphate in human peripheral blood eosinophils. *Clinical and Experimental Allergy*, **1993**; 23: 770-776.
30. **Takafuji S, Ohtoshi T, Takizawa H, Tadokoro K, Ito K.** Eosinophil degranulation in the presence of bronchial epithelial cells. *The Journal of Immunology*, **1996**; 156: 980-985.
31. **Minnicozzi M, Duran W N, Gleich G J, Egan R W.** Eosinophil granule proteins increase microvascular macromolecular transport in the hamster cheek pouch. *The Journal of Immunology*, **1994**; 153: 2664-2670.
32. **Mukai H Y, Ninomiya H, Mitsuhashi S, Hasegawa Y, Nagasawa T, Abe T.** Thromboembolism in a patient with transient eosinophilia. *Annual Hematology*, **1996**; 72: 93-95.
33. **Tai P C, Spry J.** The effects of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-3 on the secretory capacity of human blood eosinophils. *Clinical and Experimental Allergy*, **1990**; 80: 426-434.
34. **Tai P O C, Capron M, Bakes D M, Barkans J, Spry C J F.** Monoclonal antibodies to human eosinophil plasma membrane antigens enhance the secretion of eosinophil cationic protein. *Clinical and Experimental Immunology*, **1986**; 63: 728-737.
35. **Sugihara R, Kumamoto T, Ito T, Ueyama H, Toyoshima I, Tsuda T.** Human muscle protein degradation in vitro by eosinophil cationic protein (ECP). *Muscle Nerve*, **2001**; 24: 1627-1634.
36. **Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, Jiang Y, Mikawa H:** Eosinophil cationic protein inhibits immunoglobulin production and proliferation in vitro in Human plasma cells. *Cellular Immunology*, **1992**; 141: 422-432.

37. Desreumaux P, Capron M: Eosinophils in allergic reactions. *Current Opinion in Immunology*, 1996; 8: 790-795.
38. Ishihara C, Ochiai K, Kagami M, Takashahi H, Matsuyama G, Yoshida S, Tomioka H, Koya N. Human peripheral eosinophils express functional interferon-gamma receptors (IFN-R). *Clinical and Experimental Immunology*, 1997; 110: 524-529.
39. Lopez A F, Sanderson C J, Gamble J R, Campbell H D, Young I G, Vadas M A. Recombinant Human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J. Exp. Med*, 1988; 167: 219-224.
40. Shute J. Signal transduction mechanisms in human eosinophils. *Clinical and Experimental Allergy*, 1993; 23: 713-717.
41. Slifman N R, Loegering D A, McKean D J, Gleich G J. Ribonuclease activity associated with Human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein. *The Journal of Immunology*, 1986; 137: 2913-2917.
42. Lehrer R I, Szklarek D, Barton A, Ganz T, Hamann K J, Gleich G J. Antibacterial properties of eosinophil major basic protein and eosinophil cationic protein. *The Journal of Immunology*, 1989; 142: 4428-4434.
43. Ackerman S J, Loegering D A, Venge P, Olsson I, Harley J B, Fauci A S, Gleich G J. Distinctive cationic proteins of the Human eosinophil granule: Major basic protein, eosinophil cationic protein, and eosinophil-derived neurotoxin. *The Journal of Immunology*, 1983; 131(6): 2977-2982.
44. Boix E, Nikolovski Z, Moiseyev G P, Rosenberg H F, Cuchillo C M, Nogues M V. Kinetic and product distribution analysis of Human eosinophil cationic protein indicates a subsite arrangement that favors exonuclease-type activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999; 274: 15605-15614.
45. Admiraal C J P, Bartels P C M. Total amount of ECP per eosinophil as indicator for the activity state of eosinophils. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001; 61: 453-458.
46. Byström J, Garcia R C, Hakansson L, Karawajczyk M, Moberg L, Soukka J, Venge P. Eosinophil cationic protein is stored in, but not produced by, peripheral blood neutrophils. *Clinical and experimental Allergy*, 2002; 32: 1082-1091.
47. Espana A, Sanz M L, Sola J, Gil P. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis) : correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. *British Journal of Dermatology*, 1999; 140: 127-130.

48. Wilson N, Pedersen S. Inflammatory markers in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 548-551.
49. Koller D Y. Sampling methods: Urine/blood analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 531-532.
50. Özer T H E, Erken E, Soy M, İdrisoğlu S, Güneşacar R. Serum eosinophil cationic protein levels in patients with Behçet's disease. In: Dongsik Bang, Eun-So Lee Sungnack Lee Eds: *Proceedings of 9th and 8th International Conferences on Behcet's Disease*, Seoul, Korea: 2000; 179-182.
51. Gustafsson R, Fredens K, Nettelbladt O, Hallgren R. Eosinophil activation in systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism*, 1991; 34: 414-422.
52. Mavilla C. Type 2 Helper T-Cell Predominance and High CD30 Expression in Systemic Sclerosis. *Am J Pathol*, 1997; 151:1751-1758
53. Cox D, Earle L, Jimenez S A, Leiferman K M, Gleich G J, Varga J. Elevated levels of eosinophil major basic protein in the sera of patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 1995; 38: 939-945.
54. Hallgren R, Gudbjörnsson B, Larsson E, Fredens K. Deposition of eosinophil cationic protein in vascular lesions in temporal arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1991; 50: 946-949.
55. Hallgren R, Feltelius N, Svenson K, Venge P. Eosinophil involvement in rheumatoid arthritis as reflected by elevated serum levels of eosinophil cationic protein. *Clinical and Experimental Immunology*, 1985; 59: 539-546.
56. Konca K, Erken E, İdrisoğlu Ş. Serum eosinophil cationic protein (ECP) levels in familial Mediterranean fever (FMF). *Annals of Medical Sciences* , 1998; 7: 18-22.
57. Namgoong M K, Lim B K, Kim J S. Eosinophil cationic protein in Henoch-Schönlein purpura and in IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*, 1997; 11: 703-706.
58. Hallgren R, Bjermer L, Lundgren R, Venge P. The eosinophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* , 1989; 139: 373-377.
59. Gross T J, Hunninghake G W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* , 2001; 345(7): 517-525.
60. Morita H, Kihara T, Tatsumi Y, Kitano Y, Sagami S. Allergic granulomatosis and angiitis of Churg-Strauss. *Acta Derm Venereol*, 1992; 72: 201-202.

61. **Tai P C, Holt M E, Denny P, Gibbs A R, Williams B D, Spry C J F.** Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: The Churg-Strauss syndrome. *British Medical Journal*, **1984**; 289: 400-402.
62. **Kiene M :** Elevated Interleukin-4 and Interleukin 13 Production by T Cell Lines from Patients with Churg-Strauss Syndrome: *Arthritis and Rheumatism*, **2001**; 44.2:469-473
63. **Carlson M, Hakansson L, Peterson C, Stalenheim G, Venge P.** Secretion of granule proteins from eosinophils and neutrophils is increased in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **1991**; 27-33.
64. **Schönermarck U.** Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides. *Clin and Exp Rheum* , **2000**; 18: 457-463
65. **Admiraal C J P, Linskens R K, Bodergraven A V, Tuynman H, Bartels P.** Serum eosinophil cationic protein in active and quiescent ulcerative colitis. *Clin Chem Lab Med*, **2000**; 38(7): 619-622.
66. **Winterkamp S:** Secretion and tissue content of eosinophil cationic protein in Crohn's disease: *J Clin Gastroenterol*, **2000**; 30(2): 170-175
67. **Caproni M.** Serum eosinophil cationic protein, myeloperoxidase, tryptase, eotaxin and Th2-like cytokines in dermatitis herpetiformis. *Int Arch Allergy Immunol*, **2002**; 128:67-72
68. **Erken, E.** Behçet hastalığında serum sCD23, sCD14, IL-6, immünglobulin ve immünglobulin G subtipleri, *Yan dal uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana*, **1994**
69. **Toydemir P B, Elhan A H, Tukun A, Toydemir R, Gurler A, Tuzuner A, Bokesoy I.** Effects of factor V gene G1691A methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and protrombin gene G20210A mutation on deep venous thrombogenesis in Behcet's disease. *J Rheumatol* , **2000**; Dec 27(12):2849-54
70. **Dinc A, Karaayvaz M, Çalışkaner A Z, Pay S, Erdem H, Turan M.** Dermographism and atopy in patients with Behcet's disease. *J invest Allergol Clin Immunol* , **2000**; Nov-Dec 10(6):368-71
71. **Benson M, Strannegard I L, Srtannegard O, Wennergren G.** Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid Th2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN- gamma, I1 beta, TNF- alpha, or neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* , **2000**; Aug 106(29):307-12

72. Tunç R, Uluhan A, Melikoğlu M, Özyazgan Y, Özdoğan H, Yazıcı H. A reassessment of the international study group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2001; 45-47.



Y.C. YÜKSEK İHTİSAP KURUMU
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
MÜHÜRÜ

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Didem Arslan

Doğum Tarihi ve Yeri : 21. 08.1972

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Turgut Özal Bulvarı Abbas Bilir Sitesi A Blok 9/17
ADANA

Telefon : 2336636

Fax : -

E. mail : drdidemarslan@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
ABD

Dernek Üyelikleri : -

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil(ler) : İngilizce, Almanca