

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEHÇET VE NÖRO-BEHÇET HASTALIĞI
PATOGENEZİNDE FRAKTALKİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUBA KUZ TEKŞUT**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CEYLA İRKEÇ**

**ANKARA
TEMMUZ 2010**

İÇİNDEKİLER:

1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Behçet ve NöroBehçet Hastalığı	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Klinik Özellikler	4
2.1.3 Etyopatogenezi	7
2.1.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	20
2.1.5. Tedavi ve Prognoz	21
2.2 Kemokinler ve CX3CL1/Fraktalkin	23
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	
3.1. Deneklerin Seçimi	29
3.2. Kullanılan Yöntem ve Kimyasal maddeler	30
3.3.Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	60
7. ÖZET	61
8. SUMMARY	63
9.KAYNAKLAR	65

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH) mukokutanöz, oküler, artiküler, vasküler, pulmoner gastrointestinal ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumları ile karakterize, atak ve remisyonlarla seyreden multisistemik ve kronik bir hastalıktır. Hastalığın en ciddi komplikasyonu olan SSS tutulumu ise nöro-Behçet hastalığı (NBH) olarak adlandırılır. Hastalık ilk olarak nörolojik belirtilerle kendini gösterdiği taktirde, ayırıcı tanıda güçlükler yaşanabilmektedir. Tedavisinde gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, BH ve komplikasyonları ülkemiz gibi endemik olan bölgelerde hala mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın etyolojisi hala bilinmemekle birlikte, günümüzde ileri sürülen hipotez; genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel etkenlerle immünregülasyon bozukluğunun olduğu ve gelişen immünolojik değişikliklerin multisistem organ tutulumuna neden olduğu şeklindedir. Yapılan çalışmalar, BH ve NBH immünopatogenezinde sitokin ve kemokinlerin rolü olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca hastalığın tanı koydurucu spesifik bir testi de bulunmamaktadır.

İnflame endotel hücresinde eksprese edilen fraktalkin, sitotoksik hücrelerin transmigrasyonu, kemotaktik fonksiyonların yanısıra hücre adezyonuna, TNF- α modülasyonuna neden olmakta, IFN- γ aracılığıyla Th1 polarizasyona aracılık etmektedir. Önceden yapılan çeşitli çalışmalarda pekçok otoimmün hastalık ve vaskülitte seviyesinin artmış olarak tespit edilmesi, fraktalkinin BH patogenezinde yer alabileceğini düşündürmektedir.

Kemokinler beyinde inflamatuvar süreç ve nörojeneziste rol almaktadır. Beyinde diğer organlar ve hematopoetik sisteme göre daha fazla sentezlenen tek kemokin olan fraktalkinin, HIV ensefalopati ve multipl skleroz gibi bazı

nörodejeneratif hastalıklarda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Fraktalkinin SSS’de daha ziyade nöroprotektif etkileri üzerinde durulmaktadır.

Bu bilgiler ışığında hastalık immünpatogenezinde yeri olabileceği, tanı ve ayırıcı tanıda yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceği ve modülasyonunun tedavide yararlı olabileceği düşünülerek, daha önceden BH ve NBH’de hiç araştırılmamış olan fraktalkinin, bu hastaların serumlarında düzeyleri ölçülerek, yaş, hastalık süresi, aile öyküsü ve alınan tedavi ile ilişkili olup olmadığı incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BEHÇET HASTALIĞI (BH) ve NÖRO-BEHÇET HASTALIĞI (NBH)

Behçet Hastalığı (BH) rekürren oral ve genital ülserler, üveit, mukokutanöz, eklem, nörolojik, ürogenital, vasküler, intestinal ve pulmoner belirtilerle karakterize, farklı etnik gruplarda değişik bulguları ön planda olan multisistem organ tutulumu ile seyreden kronik, sistemik inflamatuvar bir vaskülitir. Yakın zamanda hastalık patogenezi ve tedavisi konusunda pek çok şey öğrenilmiş olsa da, sık görüldüğü coğrafyada hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. (1,2)

Nörolojik tutulum BH'nin uzun dönemde en ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Nadir görülmekle birlikte SSS'nin inflamatuvar ve demyelinizan hastalıklarının ayırıcı tanısında önemli yere sahiptir. (3)

2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ:

BH için çeşitli etnik gruplarda yapılmış farklı prevalans çalışmaları mevcuttur. Eski İpek yolu coğrafyasında tahmini prevalans 1/1000 -1/10000 arasındadır ki en yüksek prevalans 80–420 vaka/100 000 ile Türkiye ve 7–8,5 vaka/10 000 ile onu izleyen Japonyadır. (2)

BH erkeklerde daha sık görülür ve göz, nörolojik ve kardiyovasküler tutulum riskinin daha yüksek olması, daha erken yaşta başlaması ve kliniğin daha kötü ilerlemesi nedeniyle de erkeklerde daha ciddi seyirlidir. Genellikle 3. ve 4. dekatta başlar, puberte öncesi ve 50 yaş sonrası başlangıç nadirdir. Erken başlangıçlı hastalarda hastalık genellikle daha ciddi seyretmekle birlikte Kore ve Türkiye'de yapılan son çalışmalar geç başlangıcın daha hafif bir seyirle ilişkili olmadığını göstermiştir. (1,2)

Ailevi olgular hastaların %1-18'de tespit edilmektedir ve juvenil başlangıçlı BH'de daha sık görülür. (2)

Farklı serilerde NBH sıklığı geniş bir varyasyon göstermektedir (2,5 - 49%). Bu varyasyon coğrafi, etnik farklılıklardan ve NBH tanımlamasının çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Otopsi serilerinde Behçet hastalarının % 20'si nörolojik tutulumun patolojik bulgularını göstermektedir. NBH prevalansının %5 ile %30 arasında olduğu kabul edilmektedir. (4)

Çoğu çalışmada, NBH erkeklerde 2,8 kat daha fazla görülmektedir. Başlangıç yaşı genellikle 20–40 yaş arasındır ve sıklıkla BH'nin sistemik bulguları geliştikten sonra nörolojik tutulum baş gösterir fakat hastaların küçük bir kısmında nörolojik bulgular hastalığın diğer sık belirtilerinden önce görülebilir. (3,4,5)

2.1.2. KLİNİK ÖZELLİKLER:

BH alevlenme ve remisyonlarla karakterizedir. Atakların süresi birkaç günden birkaç haftaya kadar değişmektedir, genellikle tam iyileşmeyle sonuçlanmakla birlikte sekel de bırakabilmektedir. (4)

Oral ülserler; BH'nin genellikle ilk belirtisidir ve Uluslararası Çalışma Grubunun tanı kriterlerine göre hastalığın olmazsa olmaz tek bulgusudur. Oral aftlar diğer belirtiler olmaksızın yıllarca sürebilir. Bu yüzden, özellikle Akdeniz ve Uzak Asya ülkelerinde, rekürren aftöz stomatit (RAS) hastalarının BH geliştirme olasılığı nedeniyle takip edilmesi gerekir. (6)

Genital ülserler; erkeklerde tipik olarak skrotum, daha az sıklıkla glans peniste gelişir. Kadınlarda ise labia en sık tutulum yeri olmak üzere, vajinal ve

servikal ülserler de görülebilir. BH'den şüphelenilen olgularda skarlar kontrol edilmelidir. (2,4)

Deri bulguları; en sık eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit ve folikülitler, akne benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, kutanöz vaskülit ve papülopüstüler lezyonlar görülür. (2)

Paterji reaksiyonu; tanı kriteri olarak kullanılan test özellikle BH'nin alevlenme dönemlerinde pozitifleşir, bu nedenle aktivasyon kriteri olarak da kullanılmaktadır.(7)

Eklem tutulumu; deformiteye neden olmayan, noneroziv, diz, el-ayak bilekleri, dirsek ve/veya diğer eklemlerin seronegatif mono-, oligo- ya da poliartritidir. Olguların çoğunda artralji de eşlik eder. (4)

Oküler tutulum; en sık hipopiyon formasyonu ile birlikte rekürren anterior üveit görülür. Hastalığa bağlı morbiditenin en önemli sebebidir.(8)

Kardiyovasküler tutulum; BH lezyonlarının histopatolojisinde en önemli bulgu vaskülitir. Nötrofilik ya da monositik vasküler inflamasyon büyük, orta ve küçük damarları tutabilir. Hastalık seyri boyunca küçük damar vaskülit sıklıkla görülür. Arteriyal ve venöz tutulum gelişebilir. Arteriyal inflamatuvar değişiklikler oklüzyon ve/veya anevrizma gelişimi şeklinde olabilir. Kardiyak tutulum ise endokardit, myokardit, koroner arterit ve kapak hastalığı şeklinde olmaktadır. (4,7)

Pulmoner, gastrointestinal, ürogenital tutulum, BH'nin diğer sistemik prezentasyonlarıdır.

Nörolojik tutulum; periferik sinir tutulumu BH'nin nadir bir komplikasyonudur. BH'nin santral sinir sistemi (SSS) tutulumu; parankimal SSS

tutulumu (NBH) ve parankimal olmayan SSS tutulumu (nörovaskülo-BH) olarak iki kategoride incelenir. Parankimal/parankimal olmayan tutulum oranı farklı serilerde 162/38 ve 44/6 olarak bildirilmiştir. İkisinin birlikteliği ise çok nadirdir. Bu iki grup, klinik, paraklinik ve prognostik özellikler açısından farklılık gösterir.

Beyinsapı tutulumu NBH'nin en sık prezentasyonu olmakla birlikte hemisferik bulgularla eşit oranda bildirimler de mevcuttur. Bazı çalışmalarda başağrısı en sık belirti olarak bildirilmektedir. Fakat başağrısına diğer nörolojik bulgular, beyin omurilik sıvısı (BOS) anormallikleri ve / veya nöroradyolojik tetkik anormallikleri eşlik ettiği taktirde NBH olarak kabul edilebilir. (3,4,5)

Parankimal SSS Tutulumu (NBH):

Hemisferik Bulgular: Hemipleji/paresi, hemihipoestesi, görsel alan defektleri, disfazi, nöbet, depresyon ve anksiyete, öfori ve disinhibisyon, parkinsonizm ve istemsiz hareketleri içerir. Bu bulgular korteks ve subkortikal beyaz cevher, bazal ganglia, internal kapsül, hipotalamohipofizyal aks ve talamus tutulumunundan kaynaklanır. Bellek bozukluğu diğer nöropsikolojik bozukluklardan daha sık ve ciddidir. NBH kitle benzeri bulgularla da kendini gösterebilir (tümefaktif NBH). Aseptik menenjit çoğu parankimal NBH ile birlikte ya da tek başına izlenebilir.

Beyinsapı Bulguları: Piramidal bulgular, kranial sinir paralizileri ve serebellar bulguların çeşitli kombinasyonları şeklinde kendini gösterir. Psödobulbar palsi, emosyonel labilite görülebilir.

Spinal Bulgular: Hastaların %10-30'da görülür. Torasik seviyeler daha sıklıkla tutulur.

Nöro-oftalmik Bulgular: Optik nörit ve iskemik optik nöropati nadir değildir.

Nöro-otolojik Bulgular: Kohlear ve nöral işitme kaybı görülebildiği gibi periferik vestibüler anormallikler de bildirilmiştir.

Nöro-ürolojik Bulgular: Nöral tutulumdan ötürü mesane disfonksiyonu nadiren görülür. (3,4,5)

Parankimal Olmayan SSS Tutulumu (Nörovaskülo-BH)

Venöz Tutulum: İntrakranial hipertansiyon bulgularıyla kendini gösterebilir En sık nedeni venöz sinüs trombozudur.

Arteriyal Tutulum: Arteriyal tutulum venöz tutuluma göre nadiren görülür. Serebral arterlerin stenoz, anevrizma oluşumu, disseksiyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Bu patolojiler arteriyal infarkt ya da intraserebral ve/ veya subdural hemorajilere neden olabilir. (3,4,5)

Periferik Sinir Tutulumu:

Guillain- Barre sendromu, sensörimotor polinöropati, mononöritis multipleks ve otonomik nöropati şeklinde kendini gösterebilir. BH’de periferik sinir sistemi nadiren tutulur. (4)

Preseptomatik/ Sessiz NBH:

Aseptomatik NBH vakalarının erken teşhisinde, MRG, vizüel, somatosensöriyel beyinsapı işitsel ve motor uyarılmış potansiyellerin kullanımı tanıya katkı sağlar. (3,4,5)

2.1.3. ETİYOPATOGENEZ:

BH’nin histopatolojik olarak temel bulgusu büyük, orta ve küçük damarların vaskülitidir ve yoğun nötrofil infiltrasyonu dikkati çekmektedir. BH, etkilenen alana bağlı değişiklikler göstermekle birlikte, inflamatuvar vaskülit, lenfosit, monosit ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. NBH’nin

histopatolojik incelemesinde; baskın olarak beyinsapı ve bazal ganglia bölgesinde kronik lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon, multifokal nekrotik odakların yol açtığı doku hasarı izlenir. (4,7,9,10)

BH etyolojisi ve patogenezi hala aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik olarak yatkın bireyde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıktığı kabul edilmektedir. (10)

1.GENETİK TEORİ:

BH'nin belirli etnik gruplarda ve coğrafyalarda daha fazla görülmesi ve ailevi olguların varlığı hastalıkta genetik mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir.

BH ile bazı HLA (Human Leukocyte Antigen/İnsan lökosit antijeni) gruplarının ilişkisi bilinmektedir. HLA-B51 BH ile ilişkisi en kuvvetli gen olmakla birlikte ailesel vakalarla yapılan bir çalışmada HLA-B lokusunda dönüşüm vakaların %20'den daha azında görülmüştür ki; bu da HLA-B51'den başka genlerin hastalık patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir.(11,12)

Birçok proinflamatuvar sitokinin gen polimorfizmleri de önceki çalışmalara konu olmuştur. BH'de major proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) genine odaklanan çalışmalar bildirilmiştir. (1,13) Türk popülasyonunda TNF- α 1031C aleli BH'ye yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur.(1) Buna karşın, Türk hastalarında -308,-238,-376 pozisyonlarındaki TNF- α promoter gen polimorfizmlerinin hastalığa yatkınlık, hastalık ciddiyeti ve klinik özellikleri üzerine etkisini inceleyen Ates ve arkadaşları, hastalarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark saptamamıştır. (14) Tunuslu hastalarda 1031T/C ve 308A/G TNF- α promoter gen polimorfizmleri incelenmiş ve 1031T/C allelinin

kontrollere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiş, 308A/G alelleri kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. (1) IL-6, IL-10, IFN γ , TGF- β 1, ve TNF- α gen polimorfizmlerinin incelendiği bir araştırmada; TGF- β 1 ve IL-10 gen polimorfizmlerinin BH'ye yakınlıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (15) Ortadoğu ve İngiltere populasyonunda interleokinin (IL)10 kodlayan gen ile hastalık ilişkisi incelenmiş ve IL-10 -1082AA genotipi hastalıkla zayıf ilintili bulunmuştur. Koreli hastalarda IL-8 gen haplotipleri dağılımında hastalar ve kontroller arasında önemli farklar saptanmıştır. (1) Koreli hastalarda yapılan başka bir çalışmada IL-18 promoter polimorfizmlerinin haplotip sıklığı sağlıklı bireylerle benzer bulunmuş olup okuler tutulumu olan Behçet hastalarında olmayanlara göre -137 pozisyonundaki GG genotipi daha yüksek tespit edilmiştir. (12) Ayrıca, bazı kemokinlerin gen polimorfizmleri ile de BH yakınlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Değişik etnik gruplarda CCR5 Delta32 varyantının BH ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Koreli Behçet hastalarında CCL2/Monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 promoter -2518 polimorfizmi incelenerek, serum CCL2/MCP-1 düzeyinin G- alel taşıyanlarda daha yüksek olduğu saptanmış fakat hastaların G- alel dağılımlarının kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir. (13)

Klasik olmayan HLA-E ve G moleküllerinin natural killer (NK) hücrelerini ve sitotoksik T-lenfosit ile yürütülen hücre ölümünü inhibe ettiği, ayrıca CD4 T hücrelerinin proliferasyonunu engellediği ve immün sistemde BH'nin düzenlenmesinde önemli sitokinleri salgılattığı gösterilmiştir. Koreli hastalarda yapılan bir çalışmada; HLA-E*0101 ve HLA-G*010101 alellerinin BH için düşük riskle ilişkili, HLA-E*010302, HLA-G*010102 ve HLA-G*0105N varyantlarının ise artmış riskle ilişkili olduğu bulunmuştur (16) İsraili Behçet

hastalarında Ailevi Akdeniz Ateşi geni mutasyonu ve tromboz yüksek oranda tespit edilmiştir. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) gen polimorfizmleri incelendiğinde, hastalığa yatkınlıkla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. (1)

2.ANTİJEN, SUPERANTİJEN VE OTOANTİJENLER

Virüsler:

Hepatit virusleri, Parvovirus B19 ve herpes simplex virusu (HSV) içine alan bazı virusler hastalık etyolojisinde vurgulanmıştır. Bununla birlikte, sadece HSV ile ilgili kanıtlar olası bir ilişkiyi desteklemektedir. HSV-1 genomu ve virüse karşı serum antikorlarının Behçet hastalarında kontrollere göre daha yüksek oranda saptanması, HSV 1 stimülasyonuna karşı CD4 ve CD8 yanıtlarının bozulmuş olması, farelerde HSV inokülasyonu ile hastalığı taklit eden lezyonların oluşturulabilmesi viral teoriyi destekler niteliktedir. (10,17,18)

Viruslerin BH etyolojisinde, direkt infeksiöz bir ajan olmaktan ziyade, genetik yatkınlığı olan kişilerde moleküler benzerlikten dolayı tetikleyici olarak görev aldığı düşünülmektedir.(7)

Bakteriler:

Behçet hastalarının %70’de ilk belirti olarak oral aftların gözlenmesi, dental girişimlerden sonra oral ülserlerin artması ve benzatin penisilin tedavisinden sonra hastalık belirtilerinde azalma izlenmesi, hastalık etyopatogenezinde dikkatleri oral floraya yöneltmiştir. Behçet hastalarında dental ve periodontal parametreler bozulmuştur ve bu daha kötü prognoz ile ilişkilidir. (19) Bununla birlikte, Behçet hastalarının oral floralarında atipik streptokokların daha fazla kolonize olduğu gösterilmiş olup, bu antijenlerle yapılan cilt testlerinde

hipersensitivite tespit edilmiştir. *Stafilococcus aerius*, *propionibacterium acnes* ve koagülaz negatif stafilokoklar *E. coli*, ve *prevotella* türleri gibi gram negatif mikroorganizmalar Behçet hastalarının lezyon kültürlerinden üretilmiştir.(20)

Çeşitli immünolojik çalışmalar BH'de streptokoklara karşı immün hiperreaktiviteyi göstermiştir. *S. sanguis* antijenleri Behçet hastalarında periferik kanında T hücrelerinden IFN γ ve IL-6 üretimini stimüle etmektedir. Bu antijenler ayrıca T hücre kültürlerinde $\gamma\delta$ -T- hücrelerini ve bu hücre serilerinden proinflamatuvar mediatörler olan IL-6, CXCL-8 ve TNF- α üretimini artırır. Streptokokal bir antijen olan lipoteikoik asitin de Behçet hastalarının periferik kanında mononükleer hücrelerinden CXCL-8 sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla sık görülenlerden daha farklı türlere kadar mikrobiyal antijenlerin Behçet hastalarında benzeri bir immün aktivasyona neden olduğu izlenmiş olup, spesifik mikroorganizmanın kendisinden çok mikroorganizmanın varlığı ve persistansı hastalık patogeneziindeki rolünü belirler görünmektedir. (10,20,21)

Etkili antibakterial tedavilere ilişkin çalışmalar da bakterial teoriyi desteklemekle birlikte oral kolonizasyon ve oral ülser gelişimi arasındaki ilişki ve antibakterial tedavinin oral kolonizasyonu etkilediğine dair longitudinal düzeyde çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca BH tedavisinde etkin olan TNF- α antagonistlerinin aktif enfeksiyonda kontrendike olması da enfeksiyöz teoriyi zayıflatan bir taraftır. Ayrıca, BH'nin viral ya da bakterial bir enfeksiyonun direkt sonucu olarak gelişmediği konusunda yaygın görüş birliği vardır.(21)

Isı Şok Proteinleri:

Isı şok proteinleri (HSP), enfeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar gibi hücrel stres durumlarında diğer hücrel proteinlerin denatürasyon ve degranülasyonunu engelleyerek hücreyi ciddi hasar ve prematür ölümden korumak üzere sentezi artan bir grup proteindir. Memeli ve mikrobial HSP'ler arasında önemli dizi benzerlikleri bulunmakta ve HSP cevabı T hücrelerinin çapraz reaksiyon mekanizmalarıyla otoreaktif T hücrelerini uyardığı varsayılmaktadır. İnsanda bulunan HSP 60 mycobacteriumdaki HSP 65 ile yüksek oranda homoloji göstermektedir. Hastalığın etiyopatogenezinde yer alan enfeksiyonlar ve otoimmünitenin birbirleriyle ilişkisinin temelinde, mikrobial HSP ve insan HSP'si arasındaki çapraz reaksiyonun olduğu kabul edilmektedir. Behçet hastalarının aktif cilt lezyonları, eritema nodosum, ve mukokutanöz ülserlerinde HSP 65'in epidermal ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca mycobakteride bulunan, insandaki mitokondrial 60-kDa HSP ile önemli homoloji gösteren bazı 65-kDa HSP peptidlerinin Behçet hastalarındaki $\gamma\delta$ -T-hücrelerinde proliferasyona yol açtığı gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde bu peptidlerin oral ya da subkutan uygulanmasıyla üveit oluşturulabilmiştir. (10,22)

T hücre çalışmalarına benzer olarak anti HSP antikorları için de çapraz reaksiyon gösterilmiştir. Üveitli Behçet hastalarının serum örneklerinde hem streptokokal hem antiretinal HSP 60 antikorları artmıştır. Parankimal tutulumu olan NBH vakalarının BOS'unda anti-HSP 65 antikor cevabı da yüksek tespit edilmiştir. (23)

Direskeneli ve arkadaşlarının bakterial HSP 65'in potansiyel bir T hücre antijeni rolü oynadığına dair öne sürdüğü immünolojik modele göre; oral mukoza

ve muhtemelen deride nonspesifik minör bir zedelenme ya da oral ülser oluşumundan sonra streptokokal ve insan HSP 60 ekspresyonu artmakta ve self-HSP reaktif T hücre klonlarını aktive etmektedir. Bu T hücreleri daha sonra oküler bölüme geçebilmektedir ve retinal HSP-60 ile aktive olup Th1 tip sitokin cevabı ile kronik oküler inflamasyona yol açabilmektedir. Bu model akla yatkın görünmekle birlikte, BH'nin diğer bulgularını açıklayacak yapıdan yoksundur. (22,24)

HSP 60 dışında başka HSP'lerin de BH patogenezinde rolünün olduğu öne sürülmüştür. $\alpha\beta$ -kristalin vertebralıların beyin, lens, iskelet kasları ve böbrekler gibi çeşitli dokularında bulunan küçük bir stres proteinidir. NBH vakalarında BOS'ta $\alpha\beta$ -kristaline karşı geliştirilmiş IgM ve IgG titreleri yüksek bulunmuştur. (25) Benzer şekilde; Behçet hastalarında anti-HSP 70 antikorları da yüksek bulunmuştur fakat bunun BH'deki rolü açık değildir. (10)

Self antijenler:

Çalışmalarda BH üveitinde en çok retinada bulunan ve bazı epitoplari HLA-B51 ve HLA-B27'nin birtakım aminoasit bölgeleriyle homoloji gösteren retinal S antijenine karşı T hücre cevabı gösterilmiştir. Behçet hastalarında α -tropomisine karşı Ig G antikor seviyesi yüksek bulunmuş olup ayrıca Mor ve ark. bu antijeni inokule ederek deneysel olarak BH'deki gibi oküler ve mukokutanöz bulgular oluşturabilmişlerdir. (10,22)

Kolşisisnin eritema nodosum benzeri lezyonlarda etkili olup, artrit ve üveitte sınırlı etkisinin olması, immünsüpresan tedavi alan hastalarda oral ülserlerin görülebilmesi, talidomidin oral ve genital ülserlerde etkili olup, eritema nodozum lezyonlarında artışa yol açması gibi klinik gözlemler de, BH'de aftöz

ülserlerle eritema nodozumun sebebinin aynı olmayabileceği görüşünü doğurmuştur. Mukokutanöz, oküler, ya da artiküler tutulumu olan BH alttiplerinde lokal organ spesifik antijenler immünopatojenik olabilir. Retinal-S antijen, T hücre reaktivitesiyle birlikte sadece posterior üveitte bulunmaktadır ve organ spesifik antijen adaylarındandır. Benzer olarak parankimal NBH'de bulunup pür vasküler formda bulunmayan anti HSP-60 antikoru aynı organda dahi farklı immun yanıtların farklı klinik alttiplere yol açabileceğinin altını çizmektedir. (22)

Endotelyal Hücreler, Endotel hücre disfonksiyonu, koagülasyon ve fibrinolitik yol anormallikleri:

Vasküler tutulum farklı serilere göre BH'nin %9-40'da görülmektedir. Tromboza yatkınlık ve her boyuttaki ven ve arterlerin etkilenebilmesi BH'nin özelliklerinden biridir ve diğer sistemik vaskülitler arasında sınıflandırılmasını zorlaştırır. Baskın olarak venöz tutulum gözlenir ve tromboz herhangi bir vende görülebilir. Arteriyal tutulum daha nadir görülür Gerçek ya da psödo anevrizmalar arteriyal tutulumun tipik formu olmakla birlikte trombotik oklüzyon da oluşabilir.

Endotelyal nitrik oksit, prostaglandinler, koagülasyon ve fibrinolitik yollardaki çeşitli basamaklardaki moleküllerin seviyelerinde değişiklikler, antiendotelyal antikoru varlığı saptanmış olmakla birlikte spesifik bir defekt belirlenememiştir. Tromboza eğilim ve bunun altında yatan prokoagulan, protrombotik durumu açıklayacak net mekanizmalar bilinmemekle birlikte perivasküler hücresel infiltrasyon tüm manifestasyonların ortak bulgusudur ve immün aracılı vaskülitten kaynaklanan endotelyal disfonksiyonun BH'deki tromboza eğilimin temelini oluşturduğuna inanılmaktadır.(26)

3. BH PATOGENEZİNDE İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ:

T Hücreleri:

Aftöz ülserler, paterji reaksiyonları gibi aktif inflamatuvar bölgelerden yapılan immunopatolojik çalışmalarda çoğunluğu T hücreleri olan yoğun hücreyel infiltrasyon varlığı, güçlü bir şekilde Th1 polarizasyonunun gösterilmesi, BH üveitinde kullanılan siklosporin A gibi T hücrelerini baskıladığı bilinen ilaçların terapötik etkinliği, BH patogenezinde T hücre ilişkili immün yanıtın rolünün önemine işaret etmektedir. Behçet hastalarında T hücrelerine ait çeşitli bozukluklar tanımlanmıştır. CD4+ T hücrelerinde azalma ve eşlik eden CD8+ T hücrelerindeki artış sonucu CD4+/CD8+ Thücre oranı bozulmuştur. (10) Hastalık alevlenmesinin başlangıcında anormal supresör T hücre aktivitesinin gözlenip devam eden süreçte ve remisyon döneminde bu aktivitenin normale dönmesi hastalık belirtilerinin gelişiminde supresör düzenleyici defektin rol aldığını düşündürmektedir. (26)

Epitelial bütünlüğün korunmasında, çeşitli sitokin ve kemokinlerin salınımında görev yapan $\gamma\delta$ -T- hücrelerinin Behçet hastalarının periferik kanında oranının arttığı da bildirilmiştir. $\gamma\delta$ -T- hücrelerinin, IFN γ , TNF α ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri ürettiği bilinmektedir.(27)

BH'de T hücrelerinin çeşitli antijenlere karşı hipersensitif olduğu öngörülmektedir. Streptokok kökenli antijenlerin IL-6, IFN γ ve Behçet hastalarında T hücre yoluyla nötrofil proliferasyonuna yol açan peptidlerin üretimini tetiklediği, benzer şekilde E. Coli ilişkili peptidlerin de Behçet hastalarında T hücrelerinden IFN γ üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca mikrobiyal ısı şok proteinlerinin belirli epitoplalarının da çapraz reaksiyonla

özellikle $\gamma\delta$ -T- hücrelerinde olmak üzere artmış T hücre cevabına yol açtığı gösterilmiştir. (10,26) Retinal proteinler gibi otoantijenlere karşı da T hücre cevabı gösterilmiştir. HLA-B27, HLA-B51'in bazı aminoasit bölgeleriyle homoloji gösteren retinal solubl antijen (S antijen) bunlardan en iyi tanımlananıdır (20,26)

NK ve NK-T Hücreleri :

NK ve NK-T hücreleri, tümör hücrelerini de içeren hedef hücreleri öldürür. Ayrıca inflamasyon ve/veya immün cevabın erken safhasında IFN- γ ve IL-4 gibi çeşitli sitokinleri üreterek doğuştan ve kazanılmış immunité arasında iletişimi sağlayan hücreleri temsil eder. IFN- γ ve IL-4 (Th1 ya da Th2) sonraki immün yanıtın tipini belirler. Dolayısıyla NK ve NK-T hücreleri sitotoksité ve sitokin üretimi yoluyla birçok otoimmün hastalığı da içine alan çeşitli immün yanıtın regülasyon ve indüksiyonunda rol alır. (26)

BH patogenezinde NK ya da NK-T hücrelerinin direkt rolüne dair kesin kanıt yoktur. Bazı araştırmalarda NK ve NK-T hücrelerinin BH'de arttığı bildirilmişse de, diğerlerinde bu hücreler normal hatta düşük seviyelerde saptanmıştır. (28,29,30) Bir çalışmada ise, Behçet hastalarının periferik kan örneklerinde NK-T hücrelerinin azaldığı bununla birlikte BOS örneklerinde ise NK-T hücrelerinin arttığı, ve bu hücrelerin IFN- γ ürettiği dolayısıyla fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. (31)

Nötrofiller:

Nötrofiller doğumsal immüitenin önemli elemanlarındandır ve nötrofillerin hiperaktivasyonu BH'de izlenen immünolojik disfonksiyonun ana parçalarındandır. BH'de tüm etkilenen dokularda nötrofil infiltrasyonu

bildirilmiştir öyle ki bazıları BH'yi nötrofilik vaskülit olarak bile adlandırmıştır. Benzer şekilde NBH da nöro-nötrofilik hastalık olarak adlandırılmıştır. (32)

Bazı sitokin ve mikrobiyal ürünler nötrofilleri uygun uyarılarla hemen aktive olabilecek şekilde hazır duruma getirirler. BH'de nötrofillerin hiperaktivasyonu, artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit üretimi, myeloperoksidaz seviyeleri ve hücre yüzeyinde artmış CD 11a, CD 10, CD 14 ekspresyonundan sorumlu tutulmaktadır. (26)

BH'de nötrofil hiperaktivasyonunun altında yatan mekanizmalar açıklığa kavuşmuş değildir. HLA B51 ile artmış nötrofil fonksiyonu ilişkisi kesin değildir. BH'de nötrofillerin stimülasyonunda T hücre aktivasyonunun önemi bilinmektedir. Çeşitli proinflatuar sitokinlerin özellikle de IL-17, IFN- γ , IL-8 ve TNF- α gibi Th1 tip sitokin ve kemokinlerin nötrofillerin hazır duruma getirilmesinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Sağlıklı bireylerden alınan nötrofiller Behçet hastalarından alınan serumla inkübe edildiğinde, endotelial hücrelere adezyon ve CD11a, CD18 ekspresyonunda artış ile sonuçlanmıştır. Ayrıca hastalardaki aktive nötrofiller, nötrofillerin hazır hale getirilmesinde ve immün yanıtın Th1 yönünde polarizasyonunda rol alan IL-12, IL-18'i önemli miktarda üretir. BH'ye özgü nötrofillere ait primer bir defekt şimdiye kadar tanımlanmamıştır. (10,26)

Antijen Sunan Hücreler:

BH patogeneğinde, antijen sunan hücreler (ASH) değil de T hücre anormallikleri asıl sorumlu tutulmakla birlikte bazı araştırmacılar bunun tam tersinin olabileceğini savunmaktadırlar. Epidermal Langerhans hücrelerinin paterji reaksiyon bölgesinde artmış olarak bulunması, Behçet hastalarının

monositlerinin kültüre edildiğinde spontan ya da lipopolisakkarit (LPS) stimülasyonu ile daha fazla TNF- α , IL-6, ve IL-8 ürettiğinin gösterilmesi bu savı desteklemektedir. Temel olarak ASH tarafından üretilen IL-12 ve IL-18 immün cevabın Th1 yönüne kaymasında önemli role sahiptir ve BH'de seviyelerinin artması ASH'nin immünopatogeneizde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu olası hiperaktivitenin ASH'de intrinsik bir defekten mi yoksa immün hücreler arası bilinmeyen bir etkileşimden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. (10)

BH patogeneğinde Sitokinler:

BH, kronik hastalık seyrinde akut inflamatuvar ataklarla karakterize bir hastalıktır ve immün yanıt ve inflamatuvar disfonksiyonda major role sahip olan, çeşitli hücrelerce üretilen sitokinler, bu inflamatuvar reaksiyonlarda da önemli görev almaktadır. Temel olarak CD4⁺ T lenfositler fonksiyonel olarak iki gruba ayrılır; hücresel immüniteyi yönlendiren ve IFN- γ , IL-2, ve TNF- β salgılayan Th1 hücreleri ve humoral immüniteyi yönlendiren ve IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 üreten Th2 hücreler. Geçen dekatta Behçet hastalarının serum, sinoviyal sıvı, aquoz humor, BOS gibi lokal alanlarında ya da hastaların kanlarındaki mononükleer hücre kültürlerinde sitokinler araştırılmıştır. Th-1 tip sitokinlerin yanı sıra proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin de üretiminin hastalık aktivitesiyle paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, uygun stimülasyonla inaktif hastalarda da sitokin cevabının arttığı gösterilmiştir. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-10, IL-12, soluble IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve 75 kDa TNF reseptörünü (TNFR-75) içine alan çeşitli sitokin, kemokin ve sitokin reseptörünün serum/plazma düzeyi BH'de artmış olarak tespit edilmiştir. IL-8, IL-12, sIL-2R ve

TNFR-75'in BH klinik aktivitesiyle korele olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte lenfosit kaynaklı IFN- γ sadece inaktif hastaların serumlarında bulunmuştur. (26,33)

Tek tek hücrelerin intrasitoplazmik sitokin ekspresyonu flow-sitometri kullanılarak analiz edildiğinde, IL-2 ve IFN- γ üreten T hücrelerin aktif Behçet hastalarında arttığı ortaya çıkmıştır. BH'deki güçlü Th1 polarize immün yanıtla uyumlu olarak serum IL-12 düzeyleri yükselmektedir. Th1 hücrelerinde azalma, IL-4, IL-10'u üreten Th2 hücrelerinde karşıt bir azalmaya neden olmaksızın BH'deki klinik iyileşmeye eşlik eder. Bu bulgu Th1 polarize immün yanıtla karşıt değildir ve kompanzatuvar mekanizmalarla açıklanabilir. (10,26).

$\gamma\delta$ T hücre popülasyonları analiz edildiğinde, TNF- α , IFN- γ üreten $\gamma\delta$ T hücrelerin arttığı ve yüzeylerinde CD 25 (IL2R'nün α zinciri) eksprese ettikleri görülmüştür. Yamashita ve ark. CD45RA+ $\gamma\delta$ T hücrelerinin CD45RO+ $\gamma\delta$ T hücrelerine göre daha fazla TNF- α mRNA ve lenfotoksin- α eksprese ettiğini fakat iki alt grubun da eşit derecede IL-8 üretilip, IL-4 üretmediklerini göstermişlerdir. (34)

Behçet hastalarının nötrofillerinin esas olarak TNF- α mRNA eksprese ettikleri ve LPS uyarımıyla TNF- α üretiminin arttığı gösterilmiştir. Bu nötrofiller ayrıca IL-12, IL-18'i de spontan olarak üretmektedir ki bu aktive nötrofillerin kendilerini uyarıya hazır duruma getirmesinde ve immün cevabın Th1 polarizasyonunda önemli olabilmektedir.

BH, NBH vakalarının serum ve lokal sıvılarında sitokinlerin artmış olduğu gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu regülatuar mekanizmalarda bir defekt olduğunu ve bunun da genetik bir temeli olduğunu

düşündürmektedir fakat BH ile bir sitokin gen polimorfizmi arasında güçlü bir ilişki şimdiye kadar saptanamamıştır.

Özellikle sitokin (IFN- α gibi) ve sitokin antagonistlerinin (anti-TNF- α monoklonal antikorları) kullanılarak dirençli BH vakalarında oldukça başarılı ve gelecek vaad eden sonuçlar elde edilmesi de sitokinlerin hastalık patogenezindeki yerini vurgulamaktadır. (10,26)

2.1.4. TANI ve AYIRICI TANI:

BH için tanısıl bir test bulunmamaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C- reaktif protein(CRP), C3, C4 kompleman komponentleri hastalığın aktif fazında yükselebilir. Immünoglobulinler (Ig A, Ig M, Ig G) yükselebildiği gibi, immün kompleksler bazı hastaların serumlarında tespit edilebilir.

1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tarafından hazırlanan BH tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterler Tablo 1’de (Sayfa 33) verilmiştir. (2)

NBH tanısı için doğrulanmış, genel kabul gören tanı kriterleri bulunmamakta olup tanı temelde klinik olarak konulmaktadır.(3)

BOS analizleri parankimal ve non-parankimal alttıplerde farklılık göstermektedir. Parankimal NBH vakalarında BOS’ta pleositoz (nötrofilik yada lenfositik), yükselmiş protein ve normal glukoz içeriği mevcuttur ya da tamamen normal olabilir. Vaskülo-NBH, dural sinus trombozunda ise yükselmiş açılış basıncı dışında BOS tamamen normaldir. (4) Ayrıca, hastaların %55’de oligoklonal IgG tespit edilmiş olup immünsüpresif tedavi ile, oligoklonal IgG, IgM ve oligoklonal bandın suprese olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca NBH vakalarında BOS’ta IL-2, 6, 8, 10, 12, 17 yükseklikleri de bildirilmiştir. (3,4,35)

NBH incelemesinde tercih edilen nörogörüntüleme tetkiki manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. En sık tutulum alanları; mezo-diensefalik bileşke, serebellar pedinküller, pons ve medulla, bazal ganglia ve internal kapsül, serebral hemisferler ve optik sinirlerdir. Nörovaskülo-BH, bilgisayarlı tomografi anjiyografi, MRG anjiyografi, MRG, yada konvansiyonel anjiyografi ile doğrulanmalıdır. Beyin lezyonu olan bölgede serebral hipoperfüzyonu göstermede; kesitsel pozitron emisyon tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) de kullanılabilir. SPECT ayrıca kortikal anormallikleri göstermede MRG'ye göre daha duyarlıdır.(3,4)

Uyarılmış potansiyellerin, özellikle presemptomatik hastalarda nörolojik tutulumu göstermede ve hastanın izlem ve tedavisini yapmada yararlı olduğu söylenebilir fakat farklı çalışmalarda saptanan anormallik oranı oldukça çeşitlilik göstermektedir.(4)

Nörolojik bulgular, kriterleri sağlayan BH kliniğinden önce kendini göstermişse NBH tanısında zorluk yaşanmaktadır.(3) Ayırıcı tanıda mevcut tutulumu göre; Multipl Skleroz(MS), Sistemik lupus eritematosus (SLE), kronik menenjit nedenleri, strok nedenleri, SSS'in abse ve tümör gibi yer kaplayan tümörleri, intrakranial hipertansiyon nedenleri, myelopati nedenleri ve nöro-Sweet sendromu gibi nadir sendromlar düşünülmelidir. (4)

2.1.5 TEDAVİ ve PROGNOZ:

BH'de tedavi, tutulan organ ya da organlar ve tutulumun ciddiyetine göre seçilir. Kolşisin mikrotübül formasyonunu bozarak nötrofil migrasyonunu inhibe eden bir alkaloiddir, mukokutanöz ve artiküler tutulumda özellikle tercih edilir ve en fazla kullanılan ilaçtır. Siklofosfamid ve klorambusil, metotreksat, siklosporin

a, tacrolimus, azotioprin, sulfasalazin, İnterferon-alfa2a, TNF- α antagonistleri (infliksimab, etanercept, adalimumabı içeren) kullanılmaktadır. (1,2)

NBH tedavisinde kontrollü karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. NBH akut atak tedavisinde 1 gr/gün intravenöz (iv) metilprednizolon 7 güne kadar verilerek, 2-3 ayda tedricen azaltılarak kesilmek üzere steroid tedavinin devamı önerilir.

Kortikosteroidlere immünsüpresif tedavi ekleme ve immünsüpresif ilaç seçimi konusunda da konsensüs yoktur. Azotioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar eklenerek hastalığın kontrol altına alındığını bildiren çalışmalar mevcuttur. İnterferon-alfa 2a kullanımı bildirilmiştir. TNF- α antagonistleri, agresif seyir ya da steroide iyi yanıt vermeyen vakalarda tercih edilmelidir. (3,4)

Vaskülo-NBH tedavisinde antikoagülan tedavi ve immünsüpresif tedavi önerilir. (4)

Ciddi oküler BH için tercih edilen siklosporin ise nörotoksiktir ve bu tedavi altındaki hastalar daha fazla nörolojik tutulum geliştirmektedir.

BH'de prognoz modern immünsüpresif kullanımlarıyla düzelmekte ve mortalite ve morbidite azalmaktadır. Vaskülo-NBH vakaları uygun tedavi ile yüz güldürücü bir düzelme gösterir ve relaps nadiren görülür. Parankimal NBH vakalarının çoğu da uygun atak ve idame tedavi ile düzelme gösterir fakat hastaların üçte biri tek atak yaşarken, üçte biri relaps ve remisyonlarla, geri kalan üçte biri de progressif bir seyir takip eder. Progressif seyir, sık relapslar ve rezidüel bozukluklar kötü pronozla ilişkilidir. (3)

2.2.KEMOKİNLER ve CX3CL1/FRAKTALKİN

Kemokinler, –kemotaktik sitokinler terimi de kullanılır- küçük (8-14 kDa) temel proteinlerden oluşan, çeşitli fizyolojik ve patolojik fonksiyonları olan geniş bir ailedir. İlk tanımlanan kemokin IL-8 (CXCL8)’dir. Kemokinler, amino terminaline yakın sistein bölgesinin pozisyonuna göre C, CC, CXC ve CX3C olmak üzere 4 altaileye ayrılır. Hedef hücrelerindeki G-protein eşli hücre yüzey reseptörüne bağlanarak aktivite gösterir. (36)

Kemokin ve kemokin reseptörlerinin, gelişim, immün surveyans ve inflamasyon sırasında dolaşımdan dokulara lökosit trafiğindeki rolleri bilinmektedir. Selektin, integrin, kemokin gibi maddeler endotel ve lökosit arasındaki diyalogda yer alırlar. Lökosit sıkı bağlanması, lökomosyon, diyapedesisteki görevleri yanında kemokinler, hücre migrasyonunda konsantrasyona bağlı olarak direkt etkilidir. Fizyolojik konsantrasyonlarda, lökosit kemotaksisi; kemik iliği, kan, dokular ve lenfoid organlar arasında süregelen bir hücre trafiği şeklinde gerçekleşir. Olgun dendritik hücre, T ve B hücre yerleşimi ve resirkülasyonu; lenfatik kanallar, endotelial venüller, ve sekonder lenfoid organlar tarafından sentezlenen CCL19, CCL21 ve CCL13 ile düzenlenmektedir. Maturasyon sırasında. dendritik hücreler lenfatik damarlarca üretilen CCL19, CCL21’e cevap olarak T hücre alanlarına göç ederler. CCR7 ile karakterize olgunlaşmamış T hücreleri CCL19 ve CCL21 etkisiyle lenf nodlarına hareket eder. Benzer şekilde, CXCR 5 eksprese eden B hücreleri de foliküler stromal hücreler tarafından üretilen CXCL13’ün yönlendirmesiyle lenfoid organlara göçünü tamamlar (36)

Homeostatik fonksiyonların yanısıra, kemokinler inflamasyonla seyredenler başta olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinde lökosit kemotaksisinde rol alır. Kemokinler dokulardaki lökosit toplanması ve aktivasyonundan sorumlu tutulur. İnfiltrate eden hücrenin tipi ,yakındaki hücrelerde üretilen kemokin tipi ve burada bulunan reseptör ile ilişkilidir. Romatoid artritte sinovyal dokulardaki karakteristik monosit ve T hücre infiltrasyonunda CCL2, CCL3, CCL5 sorumlu tutulurken, psöriyaziste deriye Th1 hücre göçünde CXCL9, CXCL10, CXCL11'in etkili olduğu bildirilmiştir. Kemokin ve reseptörleri, inflamatuvar hastalıkların yanısıra ateroskleroz, astma, bakteriyel pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu, bakterial ve viral menenjit, sarkoidoz, lepra, tümör biyolojisi ve çeşitli nörolojik hastalıkların patogeneğinde rol oynar.(36,37)

Farklı nörolojik hastalıklarda yer almasından ötürü santral sinir sisteminde kemokin ve kemokin reseptörlerine olan ilgi artmaktadır. Kemokin ve reseptörleri, beyinde hipotalamus, limbik sistem, nucleus acumbens, hipokampus, talamus, korteks, olfaktor soğan, ve serebellum gibi lokalizasyonlarda microglia ve nöronlarda bulunmaktadır. Beyinde nöron ve glialarda selektif olarak dağılım gösteren kemokinler arasında CCL2 (MCP-1), CXCL12(SDF 1 α), CX3CL1(Fralkin), CXCL10(IP10), CCL3(MIP1 α) ve CCL5(RANTES) yer almaktadır. (37,38)

Kemokinler beyin ve periferde bulunan selüler migrasyon ve interselüler iletişimde rol oynarlar. Birçok kemokin ligandı bir veya daha fazla reseptöre bağlanmaktadır. İnsan nöronları multipl fonksiyonlu kemokin reseptörleri ve ligandları eksprese eder. Nöral progenitör hücreler kemokin reseptörlerini eksprese ederler. (38)

Çeşitli yayınlarda kemokinlerin beyin fonkiyonlarında major bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Nöronal ve glial migrasyon, aksonal rehberlik ve yapılanma, proliferasyon gibi nöronal gelişim basamaklarında önemli yer tutarlar, CXCL12 doz bağımlı olarak purkinje nöronlarındaki eksitatör postsinaptik akımların amplitüdünü düşürmektedir. Astrositlerdeki fonksiyonel kemokin reseptörleri glutamati serbestleştirerek nöronal eksitabiliteyi etkiler. CXCR4 nöronal apoptoziste etki etmektedir. Nöronlardaki kemokin reseptör aktivasyonu, kalsiyum geçişini artırarak iyon kanallarını aktive etmektedir ve böylelikle transmitterlerin salınımına neden olabilmektedir. CXCL12 nöronal iletişimde ve hatta kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonunda görev almaktadır. (36,37,38)

Fizyolojik fonksiyonları yanısıra, kemokin ve kemokin reseptörlerinin SSS patolojilerindeki rolleri üzerine de pek çok çalışma mevcuttur. Nörolojik hastalıklar sırasında, mikrogliya, astrositler, nöronlar ve endotelyal hücreleri de içeren çeşitli hücrelerde kemokinlerin ekspresyonu selektif olarak uyarılmakta ve inflamatuvar infiltratların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. SSS tümörlerinde, Alzheimer hastalığı, strok ya da beyin iskemisi, travmatik beyin hasarları, HIV-1 ilişkili demans, multipl skleroz gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda serum, BOS, doku, kanda ya da dokudan elde edilen kültürlerde, deneysel hayvan modellerinde kemokinler çalışılmış ve herbirinde farklı kemokin ve reseptörlerinin ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. (36,37,39)

CX3C ailesinden olan fraktalkin beyinde immün sistem ve periferel dokulara göre daha fazla eksprese edilen tek kemokin olma özelliğine sahiptir. Fraktalkin, hücre yüzeyinde transmembranöz bir molekül olarak sentezlenir ve daha ziyade adezyon fonksiyonuna sahiptir. Bu membranöz form inflamatuvar

sitokinler olan TNF- α ve IL-1 tarafından uyarılarak hücre membranından proteolizise uğrar ve solubl form salınır. Solubl form reseptif hücreler için kemotaksiste görev alır. Fraktalkin reseptörü (CX3CR1) NK hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücrelerini içeren sitotoksik T lenfositlerde daha yüksek selektivitede olmak üzere CD4+ T hücreleri ve monositlerde de bulunmaktadır. (37)

Nishimura ve ark., makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 β ya da IL-8 uyarımıyla CX3CR1+ T ve NK hücrelerinin transmigrasyonunun, membranöz fraktalkin varlığında arttığını göstermiştir. Böylelikle inflame endotel üzerinde eksprese edilen fraktalkin, sitotoksik efektör hücrelerin dokuya migrasyonunu hızlandırarak IFN- γ aracılığıyla Th1 polarizasyonu gerçekleştirmektedir. (40)

NK hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından üretilen IFN- γ Th1 polarizasyonunda önemlidir. Membranöz formdaki fraktalkinle uyarılan NK hücrelerinin ciddi miktarda IFN- γ ürettiği gösterilmiştir ki bu, endotel hücrelerince eksprese edilen fraktalkinin Th1 cevabının gelişmesindeki rolünü göstermektedir. IFN- γ ayrıca endotel hücresinde fraktalkin sentezini de artırır, yani endotel hücresinde parakrin bir geri besleme sistemi mevcuttur. (40)

Akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsaklar gibi çeşitli organlarda sentezlenen fraktalkin, beyinde immün sistem ve periferik dokulara göre daha fazla eksprese edilen tek kemokin olması nedeniyle de ilgi çekmekte ve SSS'deki rolü üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Beyinde temel olarak nöronlarca sentezlenmekle birlikte mikroglia ve astrositlerce de eksprese edilmektedir.(41) CX3CR1 insan SSS'de nöronlar, astrositler ve mikroglialarda eksprese edilmektedir. (42) Fraktalkin CX3CR1'i yüksek oranda eksprese eden mikrogliaların migrasyonuna neden olur. (37)

Sağlıklı SSS’de, süregelen hücresel yeniden yapılanmada görevli olan mikroglialar hasar durumunda antijen sunumu, matrix metalloproteinaz üretimi, büyüme faktörleri, oksijen radikalleri, sitokin üretimi ve fagositöz işlevleri ile olgun myeloid hücre karakterini alır. (43) Aktive mikroglialar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Multipl Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların lezyonlarında izlenmektedir. Ayrıca aktive mikrogliaların sentezlediği sitokin, NO, oksijen radikalleri de nöronal hasarda etkilidir. TNF- α direkt ya da indirekt olarak nöral ve oligodendroglial hasara yol açarken IL-10, TGF- β gibi bazı inhibitör faktörler toksik ajanları suprese eder. Fraktalkinin kemotaktik ve sitotoksik etkileriyle inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve mikroglial aktivasyona neden olacağı için nörodejenerasyonda önemli olduğu düşünülmüş ve bunu destekleyen çalışmalar da bildirilmiştir. (41,43,44)

Fraktalkinin nöroprotektif etkilerini gösteren çalışmalar ağırlık kazanmaktadır. Bu çalışmalarda fraktalkinin, aktive mikroglialardan TNF- α salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca HIV-1 nörotoksinlerine maruz kalan nöronlarda nöronal apoptoziste azalmaya yol açan glial protektif faktörlerin üretimini arttırdığı da belirtilmiştir.(41) Aktive mikroglialardan TNF- α , IL-6 ve NO salınımını inhibe ederek nöronal sağkalımı da arttırmaktadır. (41,45)

İnflame endotel hücresinde eksprese edilen fraktalkinin sitotoksik hücrelerin transmigrasyonuna neden olması, IFN- γ aracılığıyla Th1 polarizasyona aracılık etmesi, önceden yapılan çeşitli çalışmalarda pekçok otoimmün hastalık ve vaskülitte seviyesinin artmış olarak tespit edilmesi, Behçet Hastalığı patogenezinde yer alabileceğini düşündürmektedir.

Beyinde diğ er organlar ve hematopoetik sisteme göre daha fazla sentezlenen tek kemokin olan, HIV ensefalopati, multipl skleroz gibi bazı patolojilerde ekspresyonunun arttığı gösterilen ve son zamanlarda nörolojik hastalık modellerinde nöroprotektif etkileri üzerinde durulan fraktalkinin nörodejeneratif bir hastalık olan NBH immünopatogenezinde rol alabileceği öngörülebilir.

Çalışmamızda, ataklarla giden, küçük, orta ve büyük damarları tutan vaskülitik süreçle seyreden kronik otoimmün bir hastalık olan BH ve onun nörodejeneratif bir formu olan NBH’de daha önce hiç çalışılmamış olan fraktalkinin serum düzeylerini inceleyerek hastalıkla ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1 Deneklerin Seçimi:

Çalışmaya Haziran 2007 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Dermatoloji Anabilim Dalı Nöro- Behçet ve Behçet Polikliniklerinde değerlendirilen toplam 56 Behçet hastası ile yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren 30 sağlıklı birey alındı. Behçet hastalığı tanısı Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterleri ile konuldu.(Tablo1) Behçet hastaları çalışma grubunu, sistemik herhangi bir hastalığı olmayan ve herhangi sistemik tedavi almayan gönüllü sağlıklı bireyler ise kontrol grubunu oluşturdu. Behçet hastaları nörolojik tutulumları olup olmamasına göre sınıflandırıldı. Nöro-Behçet hastalığı, nörolojik muayene ve nöroradyolojik tetkiklerin desteğiyle tanımlandı. Çalışma sırasında hastalığın en az bir kriterini tanımlayanlar aktif, diğerleri inaktif olarak kabul edildi. Hastalar ve sağlıklı kontrollerden 5cc periferik kan örneği alınarak 10 dakika 5000 devirde santrifüj edilerek serumu ayrıldı, serum örnekleri analize kadar -20° C’de saklandı. 39 nörolojik tutulumu olmayan Behçet hastasının aktif dönemdeki ve bu hastalardan 10 tanesinin inaktif dönemdeki serum örneği ile 17 Nöro-Behçet hastası ve bu hastaların 9 tanesinin inaktif dönemdeki serum örneklerinde fraktalkin düzeyleri çalışıldı.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komitesinden onay alındı.(18/06/2007 tarihli 247 sayılı)

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireyler, çalışma konusunda bilgilendirilerek onayları alındı.

Tablo 1: Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubunun kriterleri

Oral aft : 12 ayda en az 3 kez gelişen, doktorun ya da hastanın tanımladığı minor, major ya da herpetiform ülserler ve aşağıdakilerden ikisi;

Rekürren genital ülserasyon : Doktor veya hasta tarafından gözlenen ülser veya skar,

Göz lezyonları : Oftalmolog tarafından tespit edilen anterior/posterior üveit, retinal vaskülit veya slit lamp inceleme ile vitrözde hücre tespit edilmesi,

Deri lezyonları : Hastanın tanımladığı ya da hekimin saptadığı eritema nodozum, streoid tedavisinde olmayan, erişkin hastalarda hekimin saptadığı papülopüstüler lezyonlar, psödofollikülit veya akneiform nodüller,

Paterji testi pozitifliği : 24. ve 48. saatlerde okunan testin pozitif olması

3.2 Kullanılan Yöntemler ve kimyasal maddeler:

Fraktalkinin invitro olarak serum, plazma, hücre kültürlerinde nicel ölçümü için enzim linked immunosorbent assay (ELISA) (Ray Bio® İnsan fraktalkini ELISA kit, Ray Biotech) tekniği kullanılmıştır. Bu yöntemde kullanılan kuyucuklar insan fraktalkini için spesifik antikorlarla kaplıdır. Yöntem; standart ve örneklerin bu kuyucuklara pipetlenmesi sonrası, fraktalkin içeren örneklerin kuyucuktaki immobil antikor aracılığıyla bağlanması esasına dayanır.

Kullanılan Reaktifler:

1. 96 kuyucuklu anti human fraktalkin ile kaplı mikroyet (Madde A)
2. Yıkama Solüsyonu (Madde B)
3. Standartlar (Madde C) Rekombinant insan fraktalkini
4. Assay dilüent A (Madde D) %0,09 sodyum azid koruyucusu içeren 30 ml hayvan serumu. Standart / Örnek (serum yada plazma) için dilüent.

5. Assay dilüent B (Madde E) 15 ml 5X konsantre buffer. Standart /Örnek (idrar yada hücre kültürleri) için dilüent.
6. Deteksiyon fraktalkin antikor (Madde F): 2 şişe biyotin ile işaretli anti insan fraktalkini
7. HRP streptavidin (Madde G): 8 µl, 16,000X konsantre edilmiş HRP konjuge streptavidin
8. TMB one step substrat solüsyonu (Madde H) Buffer içinde 12 ml 3,3', 5,5' tetrametil benzidine (TMB)
9. Bitirme solüsyonu (Madde I) 8 ml 2 M sülfirik asit

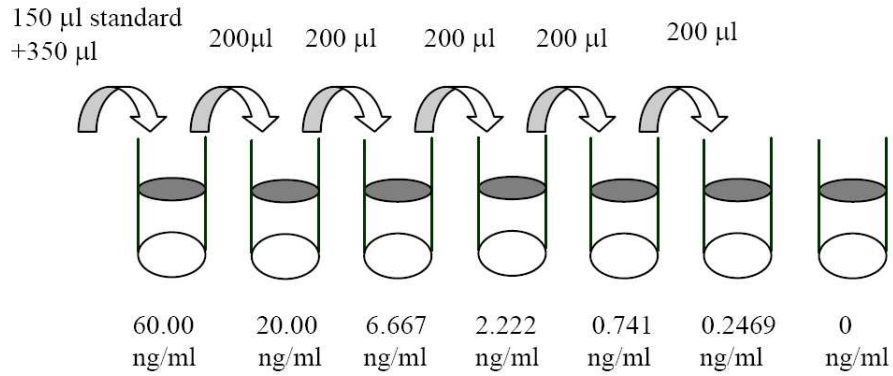
Solüsyonların Hazırlanması:

Tüm kullanılacak solüsyon ve serum örnekleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına (22°C) getirildi.

Serum örnekleri assay dilüent A ile dilüe edildi.

Standartların hazırlanması; rekombinant insan fraktalkini olan C şişesine 200 µl assay dilüent A'dan eklenerek 200ng/ml standardı hazırlandı. C şişesinden 150 µl fraktalkin standardı 350 µl assay diüent A içeren bir tüpe eklenerek 60 ng/ml'lik stok standart solüsyon elde edildi. Herbirine 400 µl assay dilüent A konulmuş tüpler hazırlanıp stok standart solüsyonu kullanılarak aşağıda gösterildiği gibi dilüsyon serileri oluşturuldu ve sonunda assay dilüent A ile sıfır standardı (0 ng/ml) elde edildi. (Şekil 1)

Şekil 1:

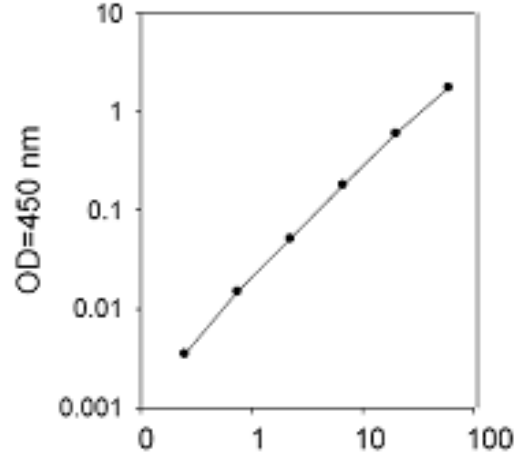


20 ml wash buffer konsantresi distile su ile karıştırılarak 400 ml wash buffer hazırlandı. Deteksiyon antikör konsantresi, assay dilüent B kullanılarak 80 kat dilüe edildi. HRP Streptavidin konsantresi assay dilüent B ile 16,000 kat dilüe edildi.

Yukarıda anlatıldığı gibi hazırlanmış her bir standart ve örnekten uygun kuyucuklara 100 µl konularak oda sıcaklığında 2,5 saat inkübe edildi. Daha sonra her bir kuyucuk 300 µl wash buffer ile doldurularak 4 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra aspire edilerek kuyucuklardan sıvılar iyice boşaltıldı ve plaka temiz kağıt havluların üzerine ters çevrilerek kapatıldı. Bir sonraki aşamada biyotin ile işaretli antikordan 100 µl kuyucuklara eklenip 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Bir önceki aşamadaki gibi dört kez yıkama yapıldı. Yukarıda anlatıldığı gibi hazırlanmış streptavidin solüsyonundan 100 µl her bir kuyucuğa eklenerek 45 dakika inkübe edildi ve yıkama tekrarlandı. Kuyucuklara 100 µl TMB one step substrat solüsyonu eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi. Son olarak 50 µl bitirme solüsyonu kuyucuklara eklenip, kuyucuklardaki reaksiyon sonlandırıldı. Fraktalkin konsantrasyonu spektrofotometrik olarak belirlendi. Absorbanslar 450 nm’de okutuldu. (BioTek)

Sonuçların Hesaplanması :

Şekil 2:



İnsan fraktalkin konsantrasyonu (ng/ml)

Her bir standart, kontrol ve serum örneğinin ortalama absorbans değeri hesaplanıp, bundan sıfır standart optik dansite çıkarıldı. Sigma plot yazılımı kullanılarak x ekseninde standart konsantrasyon ve y ekseninde absorbans değerinin olduğu eğri ortaya çıkarıldı. Standartlar kullanılarak standart eğri elde edilmesinden sonra, fraktalkin konsantrasyonu bilinmeyen örneklere ait fraktalkin düzeyleri standart eğriye göre hesaplandı.

Duyarlılık:

Bu ölçüm tekniğiyle minimum saptanabilen fraktalkin dozu 300 pg/ml'den daha düşüktür.

Özgüllük:

İnsan Angiogenin, BDNF, BLC, ENA-78, FGF-4, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13, IL-15, IL-309, IP-10, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , Leptin, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MDC, MIP-1 α , MIP-1 β , , MIP-1 δ , PARC, PDGF, RANTES, SCF, TARC, TGF- β , TIMP-1,

TIMP-2, TNF- α , TNF- β , TPO, VEGF gibi test edilen sitokinlerle $\times$ apraz reaksiyon göstermemektedir.

3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi:

Verilerin analizi SPSS (Statistical Programme for Social Sciences) 15.0 paket programında yapıldı. Student's t test, Mann Whitney U, One Way ANNOVA, Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Ayrıca, serum fraktalkin düzeyi ile klinik parametrelerin ilişkisi Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile analiz edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya 56 Behçet hastası dahil edilmiş olup bunların 39'nun nörolojik tutulumu bulunmamaktaydı. 17 hastaya, nörolojik şikayet, nörolojik muayene bulgusunun mevcudiyeti ve nöroradyolojik tetkiklerin desteği ile NBH tanısı konuldu. Bu hastaların aktif dönemdeki kanları ile yine bu hastalar içinden 10 nörolojik tutulumu olmayan BH ve 9 NBH'nin inaktif safhada alınan toplam 75 serum örneğinde fraktalkin düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubu ise 30 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Tablo2: Kontrol grubu ve tüm Behçet hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve aile öyküsü yönünden dağılımı

Demografik Özellikler	Kontrol (n=30)	Tüm BH (n=56)	p
Yaş	35,8 ± 9,64 (24-55)	34,6±8,12 (19-53)	0,529
Cinsiyet			0,576
Kadın	66,7 % (n=20)	66,1% (n=37)	
Erkek	33,3% (n=10)	33,9% (n=19)	
Hastalık süresi		7,03±3,41 (2-17)	
Aile öyküsü		14,3% (n=8)	

Kontrol grubunda yer alan bireylerin yaşları 24-55 arasında olup (ortalama:35,8±9,64), 20'si (%66,7) kadın, 10'u (%33,3) erkek, çalışmaya dahil edilen tüm Behçet hastalarının ise yaşları 19-53 arasında olup (ort:34,6±8,12), 37'si (66,1%) kadın, 19'u (33,9%) erkek idi. Çalışmaya alınan Behçet hastaları ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak benzerdir.

($p>0,05$) Bu iki grubun yaş, cinsiyet ve hastaların hastalık süresi ve aile öyküsü açısından dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo3: NBH vakalarının demografik ve klinik özellikleri

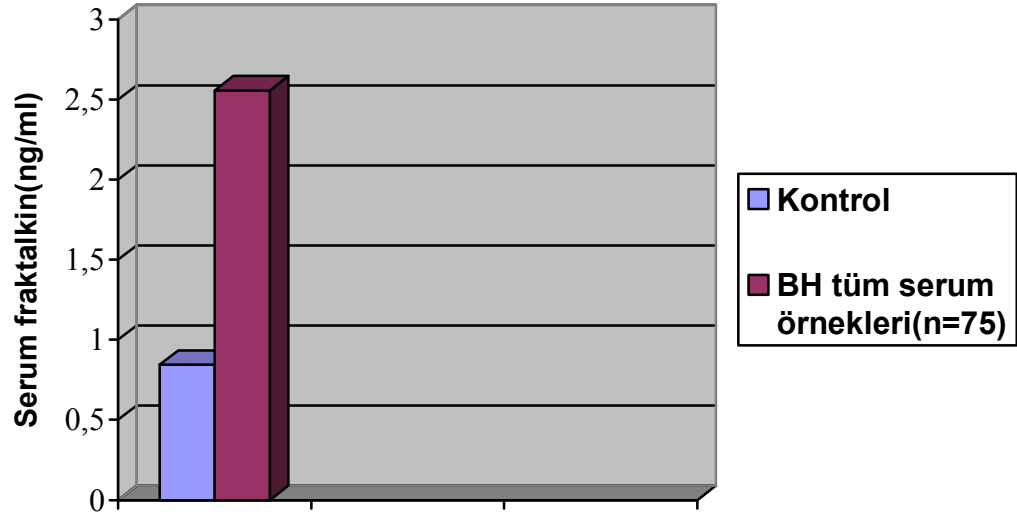
	NBH vakaları (n=17)
Yaş	37,17±7,86
Cinsiyet	
Kadın	35,3% (n=6)
Erkek	64,7% (n=11)
Hastalık süresi	7,35±3,79
Aile öyküsü	11,8% (n=2)
NBH tutulum paterni	
Hemisferik	n=11
Beyinsapı	n=3
Hemisferik+Beyinsapı	n=2
Beyinsapı+Spinal	n=1

Tablo 3’de çalışmaya alınan BH vakalarından nörolojik tutulum tespit edilen (NBH) vakaların demografik ve klinik özellikleri özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 37,17±7,86, hastalık süresi ortalaması 7,35±3,79 yıl ve aile öyküsü pozitifliği %11,8 idi. Nörolojik tutulum gösteren BH vakalarının tamamında tutulum parankimaldi. 17 NBH vakasından 11’inde hemisferik, 3’ünde sadece beyinsapı, 2’sinde beyinsapı ve hemisferik , 1’de beyinsapı ve spinal kordun birlikte tutulumu mevcuttu.

Tablo 4: Behçet hastalarından alınan tüm serum örnekleri fraktalkin düzeyi

Serum fraktalkin(ng/ml)	Ortalama	Minimum	Maksimum	SS	p
Kontrol(n=30)	0,846	0,00	17,14	3,32	0,137
BH tüm serum örnekleri(n=75)	2,557	0,00	43,26	8,36	

Şekil 3: BH vakalarının tüm serum örnekleri (n=75) ile kontrol bireylerin (n=30) serum fraktalkin düzeyleri (ng/ml)

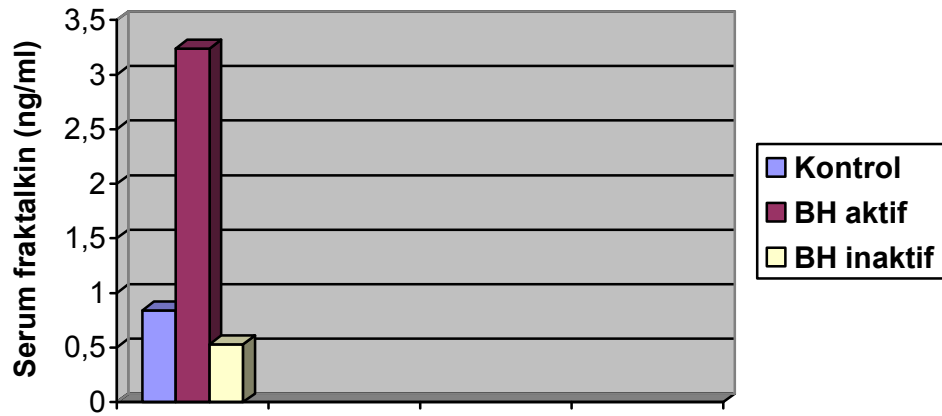


Behçet hastalarının aktif ve inaktif dönemlerde alınan tüm serum örneklerindeki (n=75) fraktalkin düzeyi ($2,55 \pm 3,32$), sağlıklı kontrollerin serum fraktalkin düzeyi ($0,846 \pm 3,32$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,137$) (Tablo4 ve Şekil 3)

Tablo 5: Aktif ve inaktif dönem Behçet hastalarının demografik özellikleri ve serum fraktalkin düzeyleri

	Kontrol (n=30)	BH Aktif dönem (n=56)	BH Inaktif dönem (n=19)	p
Yaş	35,86 ± 9,64 (24-55)	34,62±8,12 (19-53)	38,26±8,60 (22-53)	0,235
Cinsiyet				0,965
Kadın	66,7 % (20)	66,1% (n=37)	63,2(n=12)	
Erkek	33,3% (10)	33,9% (n=19)	36,8(n=7)	
Hastalık süresi		7,03±3,41 (2-17)	8,42±4,35 (2-18)	0,240
Aile öyküsü		14,3%(n=8)	5,3%(n=1)	0,434
Serum fraktalkin(ng/ml)	0,84±3,32 (0,0-17,14)	3,24±9,54 (0,0-43,26)	0,53±1,79 (0,00-7,54)	0,224

Şekil 4: Kontrol grubu ile BH vakalarının aktif ve inaktif dönemlerdeki serum fraktalkin düzeyleri (ng/ml)



Tablo 5’te, kontrol grubu ve Behçet hastalarının aktif ve inaktif dönemlerde incelenen serum örneklerindeki fraktalkin düzeyi ile bu dönemlerde örnekleri alınan hastaların demografik özelliklerine yer verilmiştir. Behçet

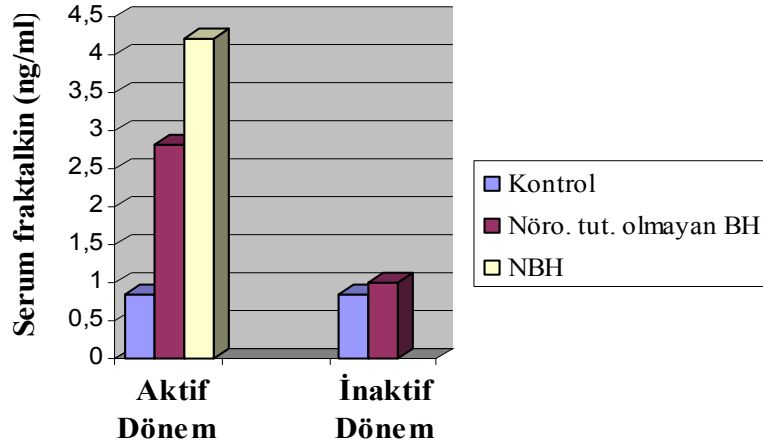
hastalarının aktif dönemde alınan serum örneklerinde fraktalkin değeri ($3,24 \pm 9,54$), inaktif dönemde alınan serum örneklerindeki fraktalkin değeri ($0,53 \pm 1,79$) ve sağlıklı kontrollerinki ($0,84 \pm 3,32$) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,224$) Şekil 4’te de grupların ortalama serum fraktalkin değerleri şematik olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. ($p=0,235$) Cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. ($p=0,965$) Hastalık süresi ortalamaları gruplar arasında farklılık göstermemektedir. ($p=0,240$) Aile öyküsü açısından da bir farklılık görülmemiştir. ($p=0,434$)

Behçet hastalarının aktif ve inaktif dönemdeki ortalama serum fraktalkin düzeyleri kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (sırasıyla; $p=0,094$ ve $p=0,707$)

Tablo 6: Kontrol grubu, nörolojik tutulumu olmayan BH ve NBH hastalarında aktiviteye göre sınıflandırılmış grupların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Kontrol (n=30)	Nörolojik tutulumu olmayan BH aktif dönem (n=39)	NBH aktif dönem (n=17)	Nörolojik tutulumu olmayan BH inaktif dönem (n=10)	NBH inaktif dönem (n=9)	p
Yaş	$35,86 \pm 9,64$	$33,51 \pm 8,07$	$37,17 \pm 7,86$	$40,10 \pm 9,3$	$36,22 \pm 7,74$	0,156
Cinsiyet						0,002*
Kadın	66,7% (n=20)	79,5% (n=31)	35,3% (n=6)	90% (n=9)	33,3% (n=3)	
Erkek	33,3% (n=10)	20,5% (n=8)	64,7% (n=11)	10% (n=1)	66,7% (n=6)	
Hastalık süresi		$6,89 \pm 3,28$	$7,35 \pm 3,79$	$8,00 \pm 3,77$	$8,88 \pm 5,10$	0,696
Aile öyküsü		15,4 % (n=6)	11,8% (n=2)	0% (n=0)	11,1% (n=1)	0,616
Serum fraktalkin (ng/ml)	$0,84 \pm 3,32$	$2,82 \pm 8,30$	$4,20 \pm 12,15$	$1,01 \pm 2,43$	$0,0 \pm 0,0$	0,694

Şekil 5: Kontrol grubu, Nörolojik tutulumu olmayan BH ve NBH vakalarının aktif ve inaktif dönemlerdeki serum fraktalkin düzeyleri (ng/ml)



Tablo 6’da ise kontrol grubu ile hastaların nörolojik tutulum ve hastalığın aktif ve inaktif dönemine göre sınıflara ayrılarak oluşturulan grupların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve aile öyküsü yönünden dağılımı ve serum fraktalkin düzeyi ortalamaları görülmektedir. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,156$), hastalık süreleri ise benzer bulunmuştur. ($p=0,696$) Aile öyküleri yönünden de anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0,616$) Fakat gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık olduğu görülmüştür. ($p=0,002$) Nörolojik tutulumu olmayan hastalarda kadın cinsiyet oranı fazla iken, NBH olgularında erkeklerin kadınlara oranla belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Nörolojik tutulumu olmayan BH vakalarının aktif dönemdeki serum fraktalkin düzeyi ($2,82\pm 8,30$), NBH vakalarının aktif dönemdeki serum fraktalkin düzeyi ($4,20\pm 12,15$), nörolojik tutulumu olmayan BH vakalarının inaktif dönemdeki serum fraktalkin düzeyi ($1,01\pm 2,43$), NBH vakalarının inaktif dönemdeki fraktalkin düzeyi ($0,0\pm 0,0$) ve

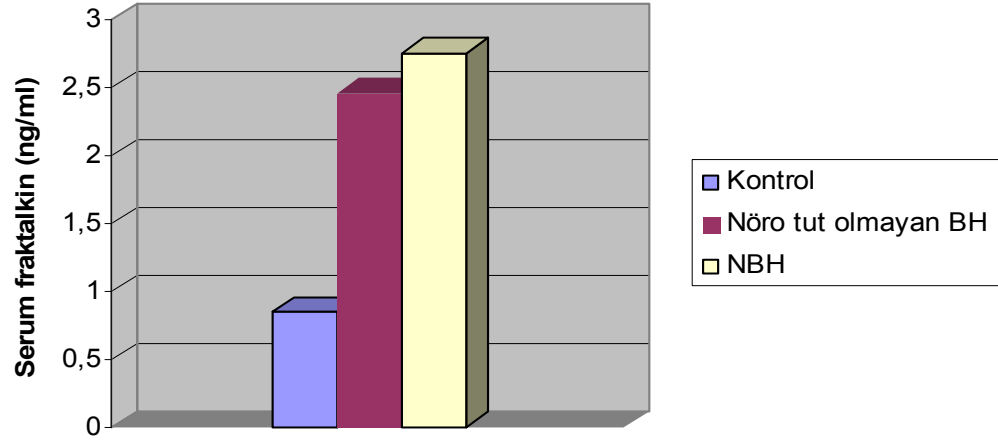
sağlıklı kontroller ($0,84 \pm 3,32$) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,694$) (Tablo 6 ve Şekil 5)

Nörolojik tutulumu olmayan BH aktif dönem, NBH aktif dönem, nörolojik tutulumu olmayan BH inaktif dönem ve NBH inaktif dönem gruplarının serum fraktalkin düzeyleri kontrol grubununki ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Sırasıyla $p=0,181$, $p=1,00$, $p=0,580$, $p=0,255$) Bu gruplar birbirleriyle ikili olarak da karşılaştırılmış, bu değerlendirmede de anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 7: NBH, Nörolojik tutulumu olmayan BH vakaları ve kontrol grubunun tüm serum örneklerinde fraktalkin düzeyinin karşılaştırılması

Serum fraktalkin(ng/ml)	Ortalama	Minimum	Maksimum	SS	p
Kontrol	0,846	0,00	17,14	3,32	0,888
BH nöro tutulum yok(n=49)	2,457	0,00	41,23	7,50	
NBH(n=26)	2,746	0,00	43,26	9,93	

Şekil 6: Kontrol grubu, nörolojik tutulumu olmayan BH ve NBH vakalarının tüm serum örneklerinde fraktalkin düzeyleri (ng/ml)



Tablo 7 ve Şekil 6’da nörolojik tutulumu olmayan BH vakaları, NBH vakalarının alınan tüm serum örnekleri kontrol grubunununki ile birlikte karşılaştırmalı değerlendirildiğinde fraktalkin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0,888$) Bu gruplar ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. (Sırasıyla; $p=0,195$ ve $p=0,359$)

Tablo 8: Serum fraktalkin düzeyi ve medikal tedavi:

	İlaç kullanmayan n	Kolşisin	İmmünsüpresif/ İmmunmodülatör±Kolşisin	p
Serum örneği sayısı	n=15	n=52	n=8	
Serum fraktalkin düzeyi				0,594

Hasta serum örneklerinden 15 tanesi ilaç kullanmayan hastalardan elde olunmuştur. 52 serum örneği kolşisin kullanan hastalardan alınmış iken, 8 serum örneği de, beraberinde kolşisin kullansın ya da kullanmasın

immünsüpresif/immünmodölatör tedavi altındaki hastalara aittir. İmmünsüpresif kullanan grupta; serumlar; Azotioprin (AZT) ±Kolşisin (n=2), AZT±düşük doz steroid(n=4), Siklosporin+ Kolşisin(n=1) ve IFN(n=1) tedavileri kullanan hastalardan alınmıştı. Bu gruplar arası fraktalkin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.(p=0,594) (Tablo8) Kolşisin kullanan grup ve immunsüpresif yada immünmodölatör tedavi alan gruplar tedavi görmeyen grupla ayrı ayrı karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir. (Sırasıyla p=0,320 ve p= 0,692)

Serum fraktalkin düzeyi ile demografik özellikler ve alınan tedavi arası ilişkinin değerlendirilmesi:

Tablo 9: Serum fraktalkin düzeyi ile yaş ve hastalık süresi arasında korelasyon analizi

Serum fraktalkin (ng/ml)	Yaş	Hastalık süresi
Pearson korelasyon katsayısı	-0,039	-0,144
P	0,623	0,097

Serum fraktalkin değeri ile yaş ve hastalık süresi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptanmış olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Sırasıyla; p=0,623 ve p=0,097) (Tablo9)

Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, cinsiyetler arası serum fraktalkin ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,262)

Tablo 10: Serum fraktalkin düzeyi ile aile öyküsü ve ilaç kullanımı arasında korelasyon analizi

Serum fraktalkin (ng/ml)	Aile öyküsü	İlaç kullanımı
Spearman korelasyon katsayısı	-0,183	0,071
P	0,117	0,544

Serum fraktalkin düzeyi ile aile öyküsü arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulunmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,117) Serum fraktalkin düzeyi ile hastanın ilaç tedavisi alıyor olması arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış olup bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,544) (Tablo 10)

5. TARTIŞMA:

BH inflamasyonla karakterize multisistemik, kronik, otoimmün bir hastalıktır ve. NBH hastalığın en ciddi komplikasyonlarından. Hastalığın etyolojisi hala bilinmemekle birlikte, günümüzde ileri sürülen hipotez; genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel etkenlerle immunregülasyon bozukluğun olduğu ve gelişen immünolojik değişikliklerin multisistem tutulumuna zemin hazırladığı şeklindedir. BH ya da NBH’de, çeşitli otoimmün hastalıklarda incelenen ve inflamasyonda katkısı olduğu öne sürülen nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda da önemi vurgulanan fraktalkin ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bununla birlikte, sitokin ve kemokinlerin BH ve NBH immunpatogenezindeki rolünü aydınlatmak amacıyla pek çok çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi amaç; etyopatogeneze ışık tutmanın yanı sıra, tanı ve hastalık aktivitesini belirlemede kullanılabilecek bir belirteç bulma arayışıdır.

Behçet hastalarının serumlarında yapılan çalışmalar potent bir nötrofil kemoatraktanı olan IL-8 üzerine yoğunlaşmış olup, IL-8 seviyesinin kontrollere göre daha yüksek bulunduğu ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Zoubolis ve arkadaşları, IL-8 seviyesindeki artışın, oral aftöz ülserler ve nörolojik tutulumda daha belirgin olduğunu vurgulamıştır. Başka bir çalışmada da, IL-8 düzeyi hastalık aktivitesi ile korele bulunmuş, ayrıca aktif safhadaki hastalardan vasküler tutulumu olanlarda daha yüksek seviyelerde saptandığı, vasküler tutulumu belirlemede, erken dönemde belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. (46–53) Behçet hastalarının serumunda sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-15,

IL-18 ve TNF- α seviyesinin kontrollerle karşılaştırıldığında artmış olduğu bildirilmiş, IL-1 β seviyeleri ise benzer bulunmuştur. (53,54,55,56)

Kaburaki ve ark. tam kanda kemokin ölçümünün önemini vurgulamışlar, IL-8 ve MCP-1'i aktif safhadaki Behçet hastalarında yüksek saptamışlardır. (57) Ozer ve ark., BH'de serum MIP1 α 'yı kontrollere göre daha yüksek, MCP-1 ve RANTES'i ise benzer bulmuştur. (58) Başka bir çalışmada ise; Behçet hastalarının serumunda ve tam kan hücre kültürlerinde MIP1 α seviyeleri yükselmiştir ve IL-8, RANTES ve MCP-1 seviyeleri ile koreledir. (59)

Behçet hastalarının CD3+ T hücrelerinde flow-sitometrik analiz ile 6 tane kemokin ve IL-4 ve IFN γ ekspresyonu incelenmiş ve inflamatuvar kemokin reseptörlerinden spesifik olarak CCR5, CCR6, CXCR3 eksprese edilip, CCR1-3'ün az miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir. CXCR3, BH'deki asıl inflamatuvar kemokin resptörü olarak saptanmış ve SSS ve pulmoner tutulumla ilişkili bulunmuştur. IFN γ üreten CXCR3+ CD4+ hücrelerin arttığı, IL-4'ün ise azaldığı tespit edilmiştir ki sonuçta bu bulgular, BH'de Th1 polarizasyonu desteklemektedir. (60)

İntestinal Behçet hastalarının periferik kan lenfositlerinde Th1 ilişkili kemokinler olan CCR5 ve CXCR3 ekspresyonu artmıştır. (61) Uveitli aktif Behçet hastalarında serum GRO- α , MCP-1, RANTES ve IL-8 düzeyleri kontrollerden daha yüksek saptanmıştır. (62) Bununla birlikte uveitli BH vakalarının serum CCL2, CXCL8-10 seviyelerini kontrollerle benzer bulan bildiri de mevcuttur. (63) Aktif üveiti olan Behçet hastalarında IL-23, IL-17 ve IFN- γ seviyelerinin intraoküler inflamasyonla ilişkili olduğundan da bahsedilmiştir. (64)

BH mukokutanöz lezyonlarında IL-8, MCP-1, IL-12, IFN γ mRNA ekspresyonunun arttığı, IL-10 hariç Th2 sitokinlerden IL-4 ve IL-13'ün tespit edilemediği bildirilmiştir ki bu bulgular, BH'de Th1 polarizasyonu desteklemektedir. (65) Yoğun immünsüpresif tedavi alan bir Behçet hastasının kolonunda IFN γ , TNF- α , IL-17 mRNA ekspresyonunun artmış olduğu bildirilmiştir. (66) IL-1 β 'nın BH'deki synovit patogenezinde rolü olabileceği vurgulanmış,(67) ayrıca Behçet hastalarının sinovyal sıvısında, ELR(+) kemokinlerden, ENA78, IL-8, GRO- α , GCP-2 seviyeleri yüksek saptanmıştır. (68)

BH'de sitokin ve kemokinlerin aktivite ile ilişkisine dair çeşitli yayınlar mevcut olmakla birlikte, sitokin, kemokin ve reseptörlerinin NBH patogenezindeki rolünü araştıran klinik çalışmalar daha kısıtlıdır.

Proinflamatuvar bir sitokin olan ve BH'de serumda, periferik kan hücrelerinde ve vitroz aspiratta seviyesinin yükseldiği bildirilen IL-6, NBH vakalarının serum ve BOS'unda incelenmiş, serum IL-6 seviyelerinin kontrollere göre farklılık göstermediği, BOS IL-6 seviyesinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu ayrıca, hastalığın uzun dönem seyrini kestirmede belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Hastaların izleminde BOS proteininde artış ve/veya pleositozun kötü prognozla ilişkili olmakla birlikte özellikle kronik progresif vakalarda hastalık aktivitesini monitorize etmede, BOS IL-6 incelemesinin de kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda BOS IL-6 seviyesinin parankimal NBH vakalarında yükseldiği, vaskülo-NBH'de anlamlı farka neden olmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada NBH'de arttığı belirlenen BOS IL-6'nın metotreksat tedavisi ile düştüğü ve tedaviye ara verilmesinin ardından klinik

kötüleşmenin yanı sıra BOS'ta tekrar IL-6 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. (69-73)

MS hastalarında yükseldiği bildirilen IL-15'in serum ve BOS düzeyleri Behçet ve nöro-Behçet hastalarında araştırılmış, kontrol grubu olarak inflamatuvar ve noninflamatuvar nörolojik hastalığı olan hastalar kullanılmıştır. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan aktif Behçet hastalarında remisyonundaki hastalara göre serum IL-15 düzeyi yükselmiştir ki bu, IL-15'in nörolojik tutulumda çok önemli olmayabileceğini göstermektedir. Aktif NBH ve inflamatuvar nörolojik hastalıkta serum IL-15 düzeyi benzer ve her iki grup hastanın BOS IL-15 düzeyi noninflamatuvar hastalarinkine karşılaştırıldığında yüksek saptanmıştır. BOS IL-15'in lokal olarak üretilip üretilmediğini anlamak amacıyla BOS/serum IL-15 oranı incelenmiş ve bu oranın, nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında noninflamatuvar nörolojik hastalığı olanlarınkine göre arttığı tespit edilmiştir. IL-15, NK hücrelerini ve IFN γ , TNF- α üretimini stimüle etmektedir. BH'de IFN γ , TNF- α seviyelerinin yükseldiği çeşitli yayınlarda bildirilmiş olup IL-15'in bu sitokinler üzerinden BH ve NBH patogeneze katkıda bulunduğu varsayılmıştır. (74-76)

Direskeneli ve arkadaşlarının NBH, MS, infeksiöz/inflamatuvar nörolojik hastalık(IN) ve noninflamatuvar nörolojik hastalığa(NIN) sahip vakalarla yaptıkları bir çalışmada, serum ve BOS'ta CXCL10, CXCL8 (IL-8), CCL2, IL12, IL10 ve IL17 düzeyleri araştırılmıştır. BOS CXCL10 ve CXCL8 düzeyi NBH'de anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. CXCL8'in BH'de hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak arttığı bilindiğinden, BOS'taki yükseklik CXCL8'in sistemik sentezinin sonucu olarak yorumlanmıştır. (77)

Parankimal, nonparankimal NBH, BH ile ilişkilendirilen başağrısı, viral menenjit ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada, BOS'ta IL-6, 8, 10, TNF- α , IFN- γ seviyeleri incelenmiştir. IFN- γ hariç tüm sitokinler viral menenjitte diğer gruplara göre yüksek saptanmıştır. BOS IL-6 seviyesi parankimal NBH'de kontrollere göre artmış olup, BH'ye atfedilen başağrısı hastaları ile kontroller arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. BH'ye atfedilen başağrısı hastalarının sitokin profili açısından anlamlı fark göstermemesi migreni olan Behçet hastalarının pek çok yönüyle diğer migren hastalarından farklılık göstermediği görüşünü desteklemektedir. (78,79)

MS, NBH vakalarının araştırıldığı ve kontrol grubunun noninflamatuvar nörolojik hastalıklara sahip vakalardan oluşturulduğu bir çalışmada NBH ve MS hastalarının BOS'ta makrofaj inhibitör faktör(MIF) düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Behçet hastalarının serumunda da yükseldiği rapor edilen MIF'in NBH'de aktive T hücre, makrofaj ya da endotel hücrelerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir. (80,81)

Kendi merkezimizde yapılan bir çalışmada, nörolojik tutulumu olmayan BH, NBH vakalarında aktif safhada inaktif safha ve kontrollere göre serum ve BOS TNF- α , IL-6, MIP-1 α , RANTES, ET-1 ve NO düzeyleri yüksek saptanmıştır. (82) NBH vakalarında, BOS'ta $\alpha\beta$ crystalin ve HSP 65 kDa, β 2 mikroglobulin, antiendotelial hücre antikorlarının ve VEGF mRNA ekspresyonunun arttığına dair bildiriler de yayınlanmıştır. (83-85)

Çalışmamızda Behçet ve Nöro-Behçet hastalarında araştırmış olduğumuz fraktalkinin daha önce, glomerulonefrit, kronik karaciğer hastalığı, alerjik rinit,

astma, sepsis, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, pulmoner arteryal hipertansiyon, ateroskleroz, neoplazmlar, otoimmün ve nörolojik hastalıklar gibi geniş spektrumda pek çok hastalıktaki rolü araştırılmıştır. Ancak Behçet ya da nöro-Behçet hastalarında fraktalkin ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

CX3CL1, inflamatuvar ve immün hücrelerin endotelial hücreler(EH) ile ilişkisini düzenlemektedir. İnflamasyon endoteliumunda ekspresyon edilen CX3CL1, CX3CR1+ sitotoksik hücreler için vasküler bir kapıcı görevi üstlenip, bu hücrelerin ekstrasvazasyonuna neden olur ve IFN γ üretimi yoluyla da Th1 polarizasyonu tetiklenir. EH üzerindeki CX3CL1 ekspresyonunun artışı ve inflamatuvar hücrelerin toplanması vaskülitte neden olan patofizyolojiyi açıklayabileceğinden, romatoid artrit (RA) sistemik skleroz, sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi çeşitli inflamatuvar hastalığın yanı sıra vaskülit ve ateroskleroz, pulmoner hipertansiyon gibi vaskülopatilerde önemi vurgulanmıştır. (86)

Sistemik vaskülit hastaları bir çalışmada; Wegener granülomatosis (WG), Churg Strauss Sendromu (CSS), mikroskopik polianjitis(MPA)'yı içine alan küçük damar vaskülit(KDV), poliarteritis nodoza (PAN)'ı içine alan orta çaplı damar vaskülit(ODV), dev hücreli arterit (GCA) ve Takayashu arteriti (TA)'yı içine alan büyük damar vaskülit(BDV) alt gruplarına ayrılmıştır. Serum CX3CL1 seviyeleri tüm vaskülit hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Vaskülit hastaları arasında da, CX3CL1, KDV hastalarında ODV ve BDV'ye göre daha yüksek, MPA hastalarında ise CSS, WG, ODV ya da BDV ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek olan CX3CL1 seviyesinin ayrıca hastalık aktivitesi ile korele olduğu belirlenmiştir.(87)

MPA ve WG hastalarının serum fraktalkin seviyelerinin yüksek olduğu başka yayınlarda da bildirilmiştir. (88, 89)

RA patogeneğinde fraktalkinin rol alabileceğini öne süren çeşitli yayınlar mevcuttur. RA hastalarının periferik kan hücrelerinde akım sitometrik analizi yapılarak; fraktalkinin özellikle CD4⁺ Thücrelerinde Th1 tip sitokin profili ile eksprese edildiği ve RA hastalarının sinovyumunda, makrofaj, dendritik hücreler, endotelial hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir. RA hastalarında tedaviye cevap alınan vakalarda, hastalık aktivite skoru, ESR, CRP ile birlikte fraktalkin seviyesinin de düştüğü yayınlanmıştır. (40,90,91)

Bizim çalışmamamıza benzerlik gösteren Matsunowa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. RA hastaları; vaskülit olmayan, ekstraartiküler bulguları olup vaskülit histopatolojik olarak kanıtlanmamış ve ekstraartiküler manifestasyonu olup vaskülit kanıtlanmış vakalar olarak üç gruba ayrılmıştır. Hastaların aktif ve inaktif dönemde serum solubl fraktalkin seviyelerinin yanısıra fraktalkin ve CX3CR1 ekspresyonu incelenmiştir. Serum fraktalkin seviyeleri RA hastalarında kontrollere göre ve vaskülit olan RA hastalarında vaskülitik komplikasyonu olmayanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Serum fraktalkin seviyesi ile CRP, RF, immun kompleks, immunkompetan seviyeleri ve hastalık aktivite skoru arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon tespit edilmiştir. İmmunohistokimyasal analizle de fraktalkin seviyeleri vaskülitik arterlerdeki endotelial hücrelerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca CX3CR1 mRNA ekspresyonu aktif vasküler tutulumu olan RA hastalarında diğer gruplara göre daha yükselmiştir. Başarılı bir tedavi sonrası Fraktalkin seviyelerinin düştüğü de bildirilmiştir. Vaskülitte artmış olduğu bilinen TNF α 'nın fraktalkin salınımını

indüklediği dolayısıyla TNF α başta olmak üzere bozulmuş sitokin regülasyonunun fraktalkin salınımı üzerinden RA ve vaskülitte neden olabileceği öne sürülmüştür. BH de, RA'ya benzer olarak, atak ve remisyonlarla giden, sistemik vaskülitik tutulumun izlendiği otoimmün bir hastalık olup hastalık patogenezinde Th1 polarizasyon vurgulanmaktadır. (92)

Sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarında serum fraktalkin seviyesinin kontrollere göre arttığı gösterilip hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Nöropsikiyatrik tutumlu olan SLE hastalarında ise BOS fraktalkin seviyesinin nöropsikiyatrik tutulumu olmayan hastalara göre yükseldiği tespit edilmiştir. (93) Sistemik skleroz hastalarında da serum fraktalkin seviyelerinin yükseldiği, (94) bir deneysel Sjogren modeli çalışmasında, fraktalkinin ekzokrin bezlere lenfosit migrasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. (95)

İmmün sistem ve periferik dokulara göre beyinde daha fazla sentezlenme özelliğiyle ilgi çeken fraktalkinin nörodejenerasyonda rolü olabileceği gibi nöroprotektif etkilerini öngören çalışmalar da mevcuttur.

Nöronlarda fraktalkinin otokrin etkisi, HIV-protein gp120 gibi maddelere karşı nöronal korunmayı içermektedir. Önceki çalışmalarda, nöronal fraktalkinin, nöron ve CX3CR1 üreten mikroglialar arasında iletişimi mikroglial aktivasyon ve migrasyona yol açarak düzenlediği öne sürülmüştür. Aktive mikrogliaların ise strok, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı, Parkinson ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patolojik beyin lezyonları ve çevresinde baskın olduğu bilinmektedir. Fasiyal motor sinir aksotomisi sonrası fasiyal nukleustaki mikroglialar dramatik değişikliklere uğrayarak proliferer olur, CX3CR1 eksprese

eden mikroglialar da artar. Fraktalkini bloke eden antikorların mikroglia kültürlerine uygulanması ile artmış mikroglial proliferasyon inhibe olur. Bu gözlemler, hasarlı nöronlardan salınan fraktalkinin hasarlı beyin bölgelerinde mikroglial proliferasyon ve aktivasyona neden olduğunu göstermektedir. İnsan beyin endotelial hücre serisinde TNF- α ile fraktalkin sentezinin arttığı da gösterilmiştir. Hastalık ya da sağlık durumunda fraktalkinin SSS’de önemli rolü olduğu varsayılmaktadır. (42,96)

HIV ensefalitinde beyin dokusunda, inflame alanlardaki nöronal fraktalkin seviyesi yükselmiştir. HIV ile ilişkili demansta, beyin dokusu ve BOS’ta fraktalkin üretimi artmaktadır ve CX3CR1 eksprese eden mikrogliaların toplanması ve aktive olmasına neden olmaktadır. (97) Deneysel iskemik modellerde, fraktalkinin mikrogliaların infarkt alanına kemotaksisini sağladığı ve mikroglial aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir. Yine deneysel bir Parkinson hastalığı modelinde, substansiya nigrada fraktalkin ve CX3CR1 ekspresyonunun arttığı, substansiya nigraya dışarıdan fraktalkin uygulandığında mikroglial aktivasyon, dopaminerjik nöronlarda azalma, motor disfonksiyon görülmüştür. Selektif mikroglial bir inhibitör uygulandığında ise, bu etkilerin inhibe olduğu gösterilmiş ve fraktalkinin hastalık patogeneze katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. (98)

Ayrıca fraktalkinin nöroprotektif etkisini öngören çalışmalar da mevcuttur. Invitro murine nöronal, glial ve astrosit kültürlerinde LPS ile fraktalkin ya da reseptörünün ekspresyonunda bir değişiklik kaydedilmemiştir. fraktalkinin doza bağlı olarak aktive mikroglialarda NO, IL-6 ve TNF α üretimini bloke ettiği ayrıca LPS ve IFN γ ile indüklenen mikroglial aktivasyonun yol açtığı nöron ölümünü de

suprese ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla, fraktalkinin nörotoksositeye karşı intrinsik bir inhibitör olduğu vurgulanmıştır. (41) Hulshof ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; nörolojik hastalığı olmayan kontrol hastalarla MS hastalarının beyin dokularında CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyonu incelenmiştir. CX3CL1'in asıl insan SSS astrositlerinde invivo ve bazal şartlarda insan astrosit kültürlerinde eksprese edildiği, CX3CR1'in ise astrosit ve mikrogliyalarda hem invivo hem invitro eksprese edildiği gösterilmiş. CX3CL1 üretiminin proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak arttığı bulunsa da kontrol hastalarla MS hastalarının beyin dokusu arasında, CX3CL1 ekspresyonu anlamlı fark göstermemiştir. CX3CL1 proinflamatuvar şartlar olmadığında da üretildiğinden daha çok fzyolojik fonksiyonları olduğu yorumu yapılmıştır. (99) Fraktalkin reseptörünün yokluğunun deneysel Parkinson hastalığı ve ALS modellerinde nörotoksositeyi arttırdığı görülmüştür. (45)

Çalışmaların önemli bir kısmını teşkil eden hayvan deneylerinde elde edilen etkilerin insanda doğrulanmasında bazı zorluklar mevcuttur, kemokin sistemi, insan ile hayvanlar arasında ortoloji göstermemektedir bu yüzden hastalıklar için oluşturulmuş çoğu hayvan modeli çok güvenilir değildir.(36) Bu noktada, invivo ve klinik çalışmaların önemi ortaya çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda fraktalkinin rolünün araştırıldığı kısıtlı sayıda klinik çalışma mevcuttur.

Kastenbauer ve arkadaşları, Bell paralizi(BP), Guillain Barre Sendromu(GBS), Multipl skleroz (MS), viral menenjit(VM), bakterial menenjit(BM) hastaları ve kontrol grubu olarak nörolojik hastalığı olmayan hastaların serum ve BOS fraktalkin seviyesini ölçmüştür. Tüm inflamatuvar

nörolojik hastalığı olan hastaların BOS fraktalkin seviyesi kontrol hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Serumda ise sadece MS hastalarının fraktalkin seviyesi anlamlı fark göstermiştir. BM, VM, GBS hastalarının BOS/serum fraktalkin oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat hiçbir grupta fraktalkinin intratekal üretimi anlamlı derecede yüksek saptanmamıştır.(100)

Bizim çalışmamızdaki amaç; etyolojisinde sitokin ve kemokinlerin rolüne dikkat çekilen BH ve NBH’de hiç araştırılmamış olan fraktalkinin, hastalık immünopatogenezinde etkisini sorgulamak, ayrıca hastalık tanı, ayırıcı tanısı ve hastalık aktivitesini belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek idi.

Bu çalışmada, Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum fraktalkin düzeyi çalışılarak hastalık aktivitesi ve nörolojik tutulumla ilişkisi irdelenmiştir. Hastalar nörolojik tutulum olup olmamasına göre gruplandırılıp, aktif ve inaktif dönemde serum örnekleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $34,6 \pm 8,12$ ve yaş aralığı 19–53 arasındır Bu bulgu, literatürle uyumludur. (2,7) Hastalık erkeklerde daha sık görülür. Çalışmaya dahil edilen hastaların 37’si (%66,1) erkek, 19’u (%33,9) kadın idi. Bu bulgu hastalığın cinsiyet dağılımını yansıtmamaktadır. Ancak, oluşturulan kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Behçet hastalarınıninki ile istatistiksel olarak benzerdir. Literatürde cinsiyetin serum sitokin, kemokin seviyesi üzerine etkisinden bahsedilmemiş olup, cinsiyetler arası serum fraktalkin düzeyi arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmaya dahil olan tüm Behçet hastalarının sekizinde (%14,3) aile öyküsü pozitif idi ki bu da literatürde belirtilen %1–18 aralığıyla uyumludur. (2)

Behçet hastalarından alınan tüm serum örneklerinin ortalama fraktalkin düzeyi ile kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı. Behçet hastalarının aktif ve inaktif dönemde alınan serum fraktalkin düzeyleri de kontrol grubununkinden farklılık göstermiyordu.

NBH prevalansının %5 ile %30 arasında olduğu kabul edilmektedir. Çalışmaya alınan 56 Behçet hastasının 17'si (%30,4) NBH vakası idi. Bu oran da literatürdeki oran ile uyumludur. NBH vakalarının tümü parankimal tutulumlu NBH idi. 17 NBH vakasından 12'sinde hemisferik, 3'ünde sadece beyinsapı, 2'sinde beyinsapı ve hemisferik, 1'de beyinsapı ve spinal kordun birlikte tutulumu mevcuttu. Literatürde ise; beyinsapı tutulumunun en sık görüldüğü, bazı yaynlarda ise hemisferik tutulumla benzer oranlarda izlendiği bildirilmiştir.(4) Spinal tutulum nadir görülür ve sıklıkla torakal bölge etkilenir. Bizim hastalarımızdan da sadece bir tanesinde klinik, spinal tutulum ile giden hemisferik tutulumu düşündürüyordu ve lezyon torakal seviyeye işaret ediyordu.

Serum fraktalkin seviyesi ile nörolojik tutulum arasında bir ilişki bulunmadı. Aktif ve inaktif dönemde NBH ve nörolojik tutulumu olmayan BH vakaları ile kontrol grubunun serum fraktalkin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu grupların yaş, hastalık süresi, aile öyküleri benzerlik gösteriyordu fakat cinsiyet dağılımları homojen değildi. Nörolojik tutulumu olmayan BH vaka gruplarında kadın cinsiyet oranı fazla iken, NBH vaka gruplarında erkek yoğunluğu dikkati çekti. Nörolojik tutulumu olmayan BH vakalarında K/E oranının fazla olması, çalışmaya alınan hasta grubunun cinsiyet dağılımı ile ilişkili olabilir. NBH vakalarında E/K oranının yüksek oluşu literatürle uyumludur. (3,4)

Serum fraktalkin seviyesi ile yaş ortalaması, aile öyküsü, hastalık süresi, alınan tedavi arasında korelasyon analizi yapıldığında, anlamlı ilişki saptanmadı.

Bizim çalışmamızda hastaların önemli bir kısmının serum fraktalkin düzeyi saptanabilir seviyenin altında idi. Araştırmacılar Behçet hastalarının serumlarında çeşitli sitokinlerin saptanabilir düzeyi için negatif sonuç elde etmiştir. Bu, hem lokal olarak aktif, geçici olarak üretilen çok kısa yarı ömürlü küçük moleküllerin sistemik seviyelerinin ölçümündeki probleminden, hem de solubl reseptörleri ve/veya reseptör antagonistlerini de içine alan sitokin ekspresyonunun sıkı düzenleyici mekanizmalarından kaynaklanabilir (26) Matsunowa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi (92), bizim çalışmamızda da, hastalar, aktivite ve belli bir tutulumun varlığına göre gruplandırılmış, serum fraktalkin seviyeleri araştırılmıştır. Fakat gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fraktalkin seviyesinin hastalık ve hastalık aktivitesiyle ilişkisini saptamadığımızdan, ayrıca ESR, CRP ile de korelasyonu incelemesine gerek görülmemiştir.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesi NBH vakalarında BOS fraktalkin seviyesinin çalışılmamış olmasıdır. Bununla birlikte, tersini saptayan araştırmalar olmakla birlikte, Kastenbauer ve arkadaşlarının yaptığı ve bazı benzeri çalışmalarda, BOS'taki yüksekliğin seruma göre düşük olup, intratekal üretimden değil sistemik dolaşımdan kaynaklandığı öne sürülmektedir Bu çalışmalar dikkate alındığında, çalışmamızda hem BH, hem NBH vakalarının serum fraktalkin seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmamış olup, NBH vakalarının BOS seviyelerinin de düşük olarak ölçülmesi beklenebilir. (77,100)

Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bir faktör; serum örneklerinden 52 tanesinin kolşisin, 8 tanesinin de immünsüpresif tedavi altında alınmış olmasıydı. Örneklerin 15'i bu ilaçları kullanmayan hastalardan elde edilmişti. Glukokortikoidler ve immünsüpresif tedaviler, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu azaltmaktadır. Kortikosteroid tedavi ile IL-8, IL-12 ve NO'nun serum ve hücre kültüründe azaldığı görülmüştür ve bunun tedavi süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada levamizole ve kolşisin tedavisi ile mukokutanöz tip BH'de serum IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Kolşisin, genellikle BH ve ailesel Akdeniz ateşi(FMF) tedavisinde kullanılmaktadır ve FMF hastalarında yükselen IL-8 seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Fakat başka bir yayında da kolşisinin hücresel migrasyonu inhibe ettiği ve CXCL 8 seviyesini etkilemediği, Azotioprin ve kolşisinin sitokin ve kemokin üretimini engellemediği belirtilmiştir. Bu tedavilerden glukokortikoidin akciğer epitel hücrelerinde TNF- α , IFN γ ile indüklenen fraktalkin ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda, ilaç kullanmayan, kolşisin tedavisi alan ve immünsüpresif/immünmodülatör $\pm$ kolşisin tedavisi alan hastaların serum örneklerindeki fraktalkin seviyesi arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. (52,101,102,103)

Çalışmamızda, daha önce BH ve NBH'de hiç çalışılmamış olan, önemli bir kemoatraktan olup son zamanlarda SSS'de nöroprotektif etkileri üzerinde durulan fraktalkinin, hastalık etyopatogenezindeki yerini araştırmayı, ayrıca tanı, ayırıcı tanıda bir belirteç bulmayı amaç edindik. Serum fraktalkin seviyesi ile hastalık, hastalık aktivitesi ve nörolojik tutulum arasında ilişki saptamadık. Hastaların önemli kısmının ilaç tedavisi alıyor olması çalışmanın önemli bir kısıtlılığı

olmakla birlikte, ilaç alan ve almayan gruplar arasında da fraktalkin seviyesi farklılık göstermiyordu. Yeni tanı alıp ilaç başlanmamış hastalar seçilerek oluşturulan daha geniş serilerde, BOS incelemesi yapılarak ya da periferik kan mononükleer hücrelerinde PCR analizi gibi daha ayrıntılı tetkikler kullanılarak çalışmalar düzenlenebilir.

6. SONUÇ

- 1- Çalışmaya dahil edilen Behçet hastaları ile sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet özellikleri istatistiksel olarak benzerdir. BH vakalarından alınan tüm serum örneklerinde fraktalkin düzeyi ortalaması sağlıklı kontrollerinkine karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.
- 2- Behçet hastalarının aktif ve inaktif dönemdeki serum fraktalkin düzeyi ve kontrollerinkine karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Bu grupların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri ve aile öyküleri de istatistiksel olarak benzerdir.
- 3- Nörolojik tutulumu olmayan BH vakaları, NBH vakaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum fraktalkin düzeyi istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.
- 4- Aktif dönem nörolojik tutulumu olmayan BH, aktif dönem NBH, inaktif dönem nörolojik tutulumu olmayan BH, inaktif dönem NBH vakaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum fraktalkin düzeyi anlamlı fark göstermemiştir. Bu grupların yaş ve hastalık süreleri ve aile öyküleri de istatistiksel olarak benzer olmakla birlikte cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. NBH vakalarının E/K oranının daha yüksek olduğu görüldü.
- 5- Serum fraktalkin düzeyi ile yaş, hastalık süresi, aile öyküsü ve alınan tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

7. ÖZET

Behçet Hastalığı(BH), kronik inflamasyonla karakterize multisistemik bir hastalıktır ve en ciddi manifestasyonlarından biri nöro-Behçet hastalığıdır. (NBH) Hastalık etyolojisi bilinmemekle birlikte, immünopatogeneze yönelik çalışmalar sitokin ve kemokinler üzerine yoğunlaşmaktadır. İmmün sistem ve periferel dokulara göre beyinde daha fazla eksprese edilen tek kemokin olan fraktalkin pek çok otoimmün hastalık, vaskülit ve bazı nörodejeneratif hastalıklarda araştırılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, daha önce BH ve NBH’de çalışılmamış olan fraktalkinin bu hastalıkla ilişkisini incelemektir. Böylelikle patognomonik bir testi bulunmayan hastalığın tanısında ve özellikle NBH’nin ayırıcı tanısında yardımcı bir belirteç bulunabilir. Bu amaçla merkezimizde değerlendirilen 17’si NBH, 39’u nörolojik tutulumu bulunmayan BH vakası olmak üzere, toplam 56 Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların aktif dönemde ve 19’nun inaktif dönemde serum örnekleri alınarak enzim–linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile fraktalkin düzeyi ölçüldü.

Hasta ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında serum fraktalkin seviyesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hastalar aktivite ve nörolojik tutulumu göre gruplara ayrıldığında, serum fraktalkin seviyesi ile nörolojik tutulum ve serum fraktalkin seviyesi ile hastalık aktivitesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Serum fraktalkin seviyesi ile yaş, hastalık süresi, aile öyküsü, alınan tedavi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

BH ve NBH ‘de daha önce birçok sitokin ve kemokin çalışması yapılmış olup fraktalkin ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce hiç literatürde incelenmediği görülen bu parametrenin araştırılmasının, daha geniş serilerle ve daha ayrıntılı tetkik yöntemleriyle yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

8. SUMMARY

Behcet's Disease (BD) is a multisystemic disorder characterized by chronic inflammatory with neuro-Behcet's disease as one of the most serious manifestations. (NBD) The etiology is not well defined; however, studies towards immunopathogenesis focus on cytokine and chemokines. Fractalkine being the only chemokine expressed more in the brain compared to immune system and peripheral tissues has been investigated in many autoimmune diseases, vasculitis and certain neurodegenerative diseases.

The objective of this study is to analyze the link of fractalkine which has not been examined in BD and NBD before. Thus, an auxiliary indicator could be found in the diagnosis of a disease without pathognomonic test and especially in the distinctive diagnosis of NBD. To that end, 56 Behcet patients (NBD in 17 of them and no neurological retention in 39 of them) and 30 healthy individuals have been included in this study. Serum samples of the patients have been collected during active period and inactive period (19 patients) and fractalkine level has been measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Upon comparison of the patients with healthy individuals, no significant difference has been observed in terms of fractalkine level. Furthermore, when the patients are divided into groups based on activity and neurological retention, no statistically significant relation has been observed between serum fractalkine level and neurological retention and serum fractalkine level and disease activity. No significant correlation has been found between serum fractalkine level and age, duration of disease, familial history and the received treatment.

9. KAYNAKLAR

1. Krause I, Weinberg A. Behçet's disease. Curr Opin Rheumatol 2008;20:82–87
2. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O.et al. Behçet's disease- a contemporary review. J.of autoimmunity,2009(32):178–188
3. Al Araj A. Kidd D.P, Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Review. Lancet Neurol 2009;8: 192–204

4. Borhani Haghighi A. Pourmand R, Nikseresht A.R, Neuro-Behçet's disease- a review. *The Neurologist* 2005;11: 80–89
5. Piraye Serdaroğlu. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol*, 1998;245:197–205
6. Field E.A, Allan R.B. Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 949–962
7. Adışen H. Behçet hastalığında kolşisin ve E vitamini tedavilerinin lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerine etkileri, Uzmanlık tezi, Gazi Üniv ersitesi, Ankara, 2003
8. Okada A.A. Behçet's disease: general concepts and recent adveances. *Curr Opin Ophtalmol.*,2006;17: 551-556
9. Arai A, Kohno S, Takahashi Y, Miyajima Y, Tsutsi Y. Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology* 2006; 26: 579–585
10. Pay S, Şimşek İ, Erdem H, Dinç A. İmmunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int.*2007;27: 417–424
11. Gul A: Behçet's Disease: an update on the pathogenesis: *Clin Exp. Rheumatol* 2001; 19(Suppl 24): S6–12
12. Jang WC, Park SB, Nam YH, Lee SS, Kim JW, Chang IS, Kim KT, Chang HK. Interleukin 18 gene polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease, *Clin Exp Rheumatol* 2005;23: (Suppl. 38) S59-S63
13. Fietta p. Behçet's disease: Familial clustering and immunogenetics, Review. *Clin Exp Rheumatol*, 2005; 23 (Suppl 38):S96-S105
14. Ateş A, Kinikli G, Düzgün N, Duman M. Lack of association of tumor necrosis factor- alpha gene polymorphisms with disease susceptibility and severity in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 348–353
15. Dilek K, Özçimen A. A, Sarıcaoğlu H, Saba D, Yücel A, Yurtkuran M et al. Cytokine gene polymorphisms in Behçet's disease with clinical and labarotory findings. *Clin Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (Suppl.53): S73-S78
16. Park KS, Park JS, Nam JH, et al. HLA-E*0101 and HLA-G*010101 reduce the risk of Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2007;69:139-144
17. Young C, Lehner T, Barnes C.G. CD4 and CD8 cell responses to herpes simplex virus in Behçet's disease. *Clin. Exp.Immunol.* 1988;73,6-10
18. Sugata K, Enomoto Y, Sugiyama H, Fujita A., Miyake F, Asano Y. Single epizode of Behçet's disease like symptoms caused by herpes simplex virus reactivation, Japan Pediatric Society, 2009
19. Mumcu G., Ergun T., Inanc N., et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is assosiated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:1028-33
20. Mumcu G, InancN, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.*2007; 25(4 Suppl45):S27-33
21. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: Do we oversimply a complex disorder?. Review. *Rheumatol.*2006; 45:1461-1465
22. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51.Review. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:996-1002

23. Taşçı B, Direskeneli H, Serdaroğlu P, Akman Demir G, Eraksoy M, Saruhan Direskeneli G. Humoral immune response to mycobacterail heat shock protein(hsp) 65 in cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients. *Clin Exp. Immunol* 1998;113:100-4
24. Direskeneli H, Saruhan Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp. Rheumatol* 2003 Jul-Aug 21(4 Suppl 30):S44-8
25. Celet B, Akman-Demir G et al (2000) Anti alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases *J. Neurol* 247:935-93
26. M.Zierhut, N. Mizuki, S. Ohno, H. Inoko, A. Gül, K. Onoe, E. Isogai. Immunology and functional genomics of Behçet's Disease. *Human Genome and diseases:Review. CMLS, Cell. Mol. Life Sci.*60(2003)1903-1922
27. J. Freysdottir, S. H. Lau, F. Fortune. $\gamma\delta$ T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphtous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-457
28. Kaneko F., Takahashi Y., Muramatsu R., Adachi K., Miura Y. , Nakane A. (1985) Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphoid cells in Behçet's disease. *Br. J.Dermatol.* 113: 313-318
29. Eksioglu-Demiralp E., Direskeneli H., Ergun T., Fresko I., and Akoglu T. (1999) Increased CD4+CD16+ and CD4+CD56+ T cell subsets in Behçet's disease.*Rheumatol. Int.* 19:23-26
30. Hamzaoui K., Ayed K., Hamza M., Touraine J.L. (1988) Natural killer cells in Behçet's disease. *Clin Exp. Immunol.* 71:126-131
31. Hamzaoui K., Kamoun M, Houman H, Hentati F, Hamza M. H, Ayed K, et al. Discrepancies of NKT cells expression in peripheral blood and in cerebrospinal fluid from Behçet's disease, *J. Neuroimmunol.* 2006; 175: 160-168
32. K. Hisanaga, Neuro-Neutrophilic Disease: Neuro-Behçet Disease and Neuro-Sweet Disease *Intern. Med.* 2007;46(4) :153-4
33. Zouboulis C.C, May T. Pathogenesis of Adamantiades Behçet's disease. *Med. Microbiol Immunol.*2003;192:149-155
34. Yamashita N., Kaneoka H., Kaneko S., Takeno M., Oneda K., Koizumi H. et al.(1997) Role of $\gamma\delta$ T lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp. Immunol.* 107: 241-247
35. Reske D, Petereit H-F, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system- value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:207-213
36. Savarin-Vuillat C, M.Ransohoff R. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease:Raise, retain or reduce?.*Neurotherapeutics: The Joournal of the American society for experimental neurotherapeutics*; 2007;4:590-601
37. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, Florio T, Schettini G. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2001;22:147-184
38. Adler M.W., Geller E. B., Chen X., Rogers T.J. Viewing chemokines as a third major system of communication in the brain. *The AAPS Journal* 2006; 7(4)Article 84 (<http://www.aapsj.org>)
39. Bacon K.B, Harrison J.K. Chemokines and their receptors in neurobiology: perspectives in physiology and homeostasis. *J. Neuroimmunol.*2000;104:92-97

40. Umehara H, Tanaka M, Sawaki T, Jin Z.-X, Huang C-R, Dong L et al. Fractalkine in rheumatoid arthritis and allied conditions. *Mod Rheumatol*, 2006;16: 124-130
41. Mizuno T, Kawanokuchi J, Numata K, Suzumura A. Production and neuroprotective functions of fractalkine in the central nervous system. *Brain research* 2003;979:65-70
42. Hatori K., Nagai A, Heisel R, Ryu J.K, Kim S.U. Fractalkine and fractalkine receptors in human neurons and glial cells. *J Neurosci. Res.* 2002;69:418-426
43. Cardona A. E, Pioro E.P. Sasse M. E, Kostenko V., Cardona S. M, Dijkstra I. M et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nature neuroscience* 2006;9(7).917-924
44. Denes A, Ferenczi S, Halasz J, Környei Z. Role of CX3CR1(fractalkine receptor) in brain damage and inflammation induced by focal cerebral ischemia in mouse. *J. cerebral blood flow&metabolism*, 2008;28:707-721
45. Berangere D, Przedborski S. Fractalkine: moving from chemotaxis to neuroprotection. *Nature Neuroscience*,2006;9(7).859-861
46. Gur Toy G, Lenk N, Yalcın B et al. Serum interleukin-8 as a serologic marker of activity in Behçet's disease. *Int. J. Dermatol* 2005; 44: 657-660
47. Wang LM, Kittering N, Mineshita S, et al. The demonstration of serum interleukin-8 and superoxide dismutase in adamantiades Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1997;289:444-447
48. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, et al. Adamantiades-Behçet's disease:interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral ulcers and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res.* 2000;292:279-284
49. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, et al. 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
50. Freire Ade L, Bertelo MB, de Pinho AJ, et al . Increased serum levels of interleukin-8 in polyartheritis nodosa and Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2004;23:203-205
51. Polat M, Vahaboğlu G, Öndet U, Eksioğlu M. Classifying patients with Behçet's disease severity, using a discriminative analysis method. *Clin Exp Dermatol.* 2008;34:151-155
52. Kartal-Durmazlar S. P, Ulkar G. B, Eskioğlu F, Tatlıcan S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J. Dermatol* 2009;48: 259-264
53. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6 ve IL-8 are increased with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators of inflammation* 2002;11:87-93
54. Adam B, Calıkoglu E. Serum interleukin-6, procalsitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *JEADV*, 2004;18:318-320
55. Curnow S.J, Pryce K, Modi N, Knight B, Graham E. M et al. Serum cytokine profiles in Behçet's disease: Is there a role for IL-15 in pathogenesis. *Immunology letters* 2008;121:7-12

56. Musabak U., Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A et al. Serum IL-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* (2006), 26:545-550
57. Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, Merino G, Numaga J. Plasma whole blood chemokine levels in patients with Behçet's disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol* 2003;241:353-358
58. Ozer H. T. E, Erken E, Guenessacar R, Kara O. Serum RANTES, MIP1 α and MCP-1 levels in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2005; 25:487-488
59. Kim W-U, Do J-H, Park K-S, Cho M-L, Park S-H et al . Enhanced production of macrophage inhibitory protein -1 α in patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.*2005;34:129-135
60. Houman H, Hamzaoui A, Ghorbal I. B, Khanfir M, Feki M, et al. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J of Autoimmunity* 2004;23:267-273
61. Imamura Y, Kurokawa M.S, Nara K, Takada E, Masuda C et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2005, 139:371-378
62. Bozkurt N, Kazokoglu H, Yavuz S, Bavbek T. Elevated serum chemokine levels in Behçet's disease with uveitis. *Rheumatol Int* 2003;23:268-269
63. Takeuchi M, Ohi K, Suzuki J, Hattori T, Takeuchi A et al. Elevated serum levels of CXCL9/monokin induced by Interferon- γ and CXCL10/ Interferon- γ Induceble Protein-10 in ocular sarcoidosis. *Invest. Ophtalmol Vis Sci,* 2006;47(3):1063-1068
64. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophtal Vis Sci* 2008;49(7):3058-64
65. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50:2291-95
66. Happen J H, Dik W. A, Dingjan G. M, van Daele P. L, Hooijkaas H et al. Cytokines in the colon of apatient with Behçet's disease, *Letter Arthritis Research & Therapy* 2009,11:412
67. Pay S, Erdem H, Pekel A, Simsek I, Musabak U et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix matalloproteinase-3 expression in Behçet's disease. Does interleukin-1 β play a major role in Behçet's synovitis? *Rheumatol Int.* 2006;26:608-613
68. Erdem H, Pay S, Serdar M, Simsek I, Dinç A. Different ELR(+) angiogenic CXC chemokine profiles in synovial fluid of patients with Behçet's disease, familial Mediteranian fever, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2005;26:162-67
69. Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin -6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:599-602
70. Hirohota S., Isshi K., Oguchi H, Ohse T., Haraoka H, Takeuchi A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive neuro-Behçet's syndrome. *Clin. Immunol Immunopathol* 1997;82:12-7

71. Akman D. G., Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür S et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: Association with disease subsets and long term outcome. *Cytokine* 44 (2008) 373-376
72. Hirohota S, Suda H, Hashimoto T, Low dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J. Neurol Sci* 1998;159:181-5
73. Hayser CJ, Masliah E, Samimi A, Campbell IL, Gold LH. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin-6 in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(February(4):1500-5
74. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Ghorbe I, Khanfir M, Hourman H. Levels of IL-15 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Behçet's disease. *Scand. J. Of Immunol*, 2006;64:655-660
75. Aridogan BC, Yıldırım M, Baysal V et al. Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN- γ in Behçet's disease. *J. Dermatol* 2003;30:602-7
76. Oztas MO, Onder M, Gurer MA, Bukan N, Sancak B. Serum interleukin -18 and tumor necrosis factor alpha levels are increased in Behçet's disease. *Exp. Dermatol*. 2005;30:61-3
77. Direskeneli G.S, Yentür S.p, Akman-Demir G, Işık N, Serdaroğlu P. Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol* 2003(145);127-134
78. Haghighi A.B, Ittehad H, Nikseresht A.R, Rahmati J, Poorjahromi S.G, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behçet's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg*, 2009;111.507-510
79. Borhani Haghighi A, Aflaki E, Ketabchi L. The prevalence and characteristics of different type headache in patients with Behçet's disease. *Headache* 2008;48 (March3):424-9
80. Kitachi N, Kotake S, Sasamoto Y, Namba K, Matsuda A, Ogasawara K et al. Prominent increase of macrophage migration inhibitory factor in sera of patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40.247-50
81. Niino M, Ogata A, Kikuchi S, Tashiro K, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor in the cerebrospinal fluid of patients with conventional and opticospinal forms of multiple sclerosis and neuro-Behçet's disease. *J. of the Neurol. Sci*, 2000;179:127-131
- 82.İRkeç C, Arlı B, Yıldırım I, Batur H. Z, Çevik M. U. Nöro-Behçet sendromu ve nöroinflamatuvar moleküller. *Türk Nöroloji Dergisi* 2006; cilt 12, sayı3:203-208
83. Kawai M, Hirohota S. Cerebrospinal fluid β 2 microglobulin in neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2000;179:132-139
84. Souza R.C, Lage L, Schainberg C. G, Macedo A.R, Carrasco S et al. Anti-endothelial cell antibodies and central nervous system involvement in Behçet's disease. *Clinics* 2007; 62(6):685-90
85. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M'Hamed, Hamzaoui A. VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behçet's disease with neurologic involvement. *J. Neuroimmunol*. 2009;213:148-153
86. Kasama T, Wakabayashi K, Sato M, Takayashi R, Isozaki T. Relevance of the CX3CL1 /fractalkine -CX3CR1 pathway in vasculitis and vasculopathy. *Translational research*, 2009;156(1):20-26

87. Matsunova M, Odai T, Wakabayashi K et al. Elevated serum levels of soluble CX3CL1 in patients with microscopic polyarthritis. *Clin Exp. Rheumatol*, 2009; 27:72-8
88. Matsunova M, Odai T, Wakabayashi K, Isozaki T, Yajima N, Miwa Y et al. Elevated serum levels of soluble CX3CL1 in patients with microscopic polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1):72-8
89. Bjerkeli V, Damas JK, Fevang B, Holter JC, Aukrust P et al. Increased expression of fractalkine (CX3CL1), in Wegener granulomatosis possible role in vascular inflammation. *Rheumatology* 2007;46:1422-7
90. Blashke S, Koziol M, Schwarz A, Benahr P, Middel P, Schwarz G, et al. Proinflammatory role of fractalkine (CX3CL1) in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2003 Sep; 30(9):1918-27
91. Odai T, Matsunova M, Takahashi R, Wakabayashi K, Isozaki T et al. Correlation of CX3CL1 and CX3CR1 levels with response to infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Jun; 36(6): 1158-65.
92. Matsunova M, Isozaki T, Odai T, Yajima N, Hiroko T et al. Increased serum levels of soluble fractalkine (CX3CL1) correlate with disease activity in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2006;46:1422-7
93. Yajima N, Kasama T, Isozaki T, Odai T, Matsunawa M, Negishi M et al. Elevated levels of soluble fractalkine in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1670-5
94. Hasegawa M, Sato S, Echigo T, Ysui M, Takehara K. Up regulated expression of fractalkine/CX3CL1 and CX3CR1 in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:21-8
95. Tsubota K, Nishiyama T, Mishima K, Inoue H, Doi T, Hattori Y et al. The role of fractalkine as accelerating factor on the autoimmune exocrinopathy in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4753-60
96. Hurst L.A., Bunning R. A.D., Couraud P.O., Romero I. A., Weksler B. B, Sharrack B et al. Expression of ADAM-17, TIMP-3 and fractalkine in the human brain endothelial cell line, hCMEC/D3, following proinflammatory cytokine treatment. *J Neuroimmunol*. 2009;210:108-112
97. Cotter R, Williams C, Ryan L, Erichsen D, Lopez A, Peng H, Zheng J. Fractalkine(CX3CL1) and brain inflammation: Implications for HIV-1 associated dementia. *J. Neurovirol*. 2002;8(6):585-98
98. Shan S, Hong-Min T, Yi F, Jun -Peng G, Yue F, Yan-Hong T et al. New evidences for fractalkine/CX3CL1 involved in substantia nigral microglial activation and behavioral changes in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2009 Apr 14
99. Hulshof S, Van Haasert E.S, Kuipers H.F, Van Den Elsen P.J., De Groot C. Van Der Valk P et al. CX3CL1 and CX3CR1 expression in human brain tissue: Noninflammatory control versus Multiple Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(9):899-907
100. Kastenbauer S, Koedel U, Wick M, Kiesser B, Hartung H.P, Pfitser H. W. CSF and serum levels of soluble fractalkine(CX3CL1) in inflammatory diseases of the nervous system. *J. Neuroimmunol*. 2003;137:210-217
101. Belguendouz H, Messaoudene D, Haartani D, Chachoua L, Ahmedi M.L, Belguendouz K.L, Boukoffa C. T.Effet de la corticothérapie sur la production

des interleukines 8, 12 et du monoxyde d'azote au cours des uveïtes Behçet et idiopathique

102. Sun A, Wang Yi-Ping, Chia J. S., Liu B.Y., Chiang C.P. Treatment with levamisole and colchicine can result in a significant reduction of IL-6, IL-8 or TNF- α level in patients with mucocutaneous type of Behçet's disease. J Oral Pathol Med, 2009;38:401-405
103. Bhavsar PK, Sukkar MB, Khorasani N, Lee KY, Chung KF. Glucocorticoid suppression of CX3CL1(fractalkine) by reduced gene promoter recruitment of NF kappa B. FASEB J. 2008 Jun;22(6):1807-16