



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİNİN BEHÇET HASTALIĞI ETYOPATOGENEZİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. EYLEM YILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Göksun KARAMAN

AYDIN -2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİNİN BEHÇET
HASTALIĞI ETYOPATOGENEZİNDEKİ
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EYLEM YILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Göksun KARAMAN

AYDIN-2009

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından TPF-08002 Proje
numarası ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarında değerli katkıları bulunan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Göksun Karaman'a, Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Neslihan Şendur'a, Prof. Dr. Ekin Şavk'a ve Yrd. Doç. Dr. Meltem Uslu'ya; rotasyonlarım sırasında mesleki bilgi ve becerilerimin artmasında bana olan katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Engin Güney'e, Prof. Dr. Zahit Bolaman'a, Prof. Dr. Ali Önder Karaoğlu'na; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Serhan Sakarya'ya; tezimin verilerinin çalışılmasında çok değerli emeğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi, Doç. Dr. Aslıhan Karul'a ve tezimin istatistiksel çalışmalarında katkıda bulunan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Filiz Ergin'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu süre içinde bana destek olan başta sevgili eşim Doç.Dr. Murat Yılmaz'a, aileme, Dermatoloji Anabilim Dalında beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Ersin Kaplan'a, Dr. Aypınar Kolay'a, Dr. Nagehan Saniç'e, Dr. Arzu Görgülü Eraslan'a, Dr. Murat Harbutluoğlu'na ve teknisyen Selda Karabıyık'a teşekkür ederim.

Dr. Eylem YILMAZ

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	2
A. Behçet hastalığı	
1. Tanım	2
2. Tarihçe	2
3. Epidemiyoloji	3
4. Etyopatogenez ve etkili mekanizmalar	5
5. Klinik bulgular	17
6. Tanı	24
7. Laboratuvar bulguları	27
8. Seyir ve prognoz	27
9. Tedavi	28
B. Adiponektin	30
C. İnsülin direnci	33
III- GEREÇ VE YÖNTEM	36
IV- BULGULAR	39
V- TARTIŞMA	49
VI- SONUÇ VE ÖNERİLER	60
VII- ÖZET	61
VIII- İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	62
IX-KAYNAKLAR	63
X- EKLER	80

TABLO DİZİNİ

Tablo I: Manson ve Barnes tanı kriterleri

Tablo II: O'Duffy ve Goldstein kriterleri

Tablo III: Japon Behçet Hastalığı Araştırma komitesi kriterleri

Tablo IV: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri

Tablo V: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımları

Tablo VI: Çalışmaya katılan tüm Behçet hastalarının klinik bulguları

Tablo VII: Hastalarda saptanan tanı kriterlerinin dökümü

Tablo VIII: Klinik bulguların cinsiyete göre dağılımları

Tablo IX: Ortalama bel/kalça oranları ve BKİ değerleri

Tablo X: Behçet hastaları ile kontrol grubunun kan basıncı değerleri

Tablo XI: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama nötrofil sayıları, ESH ve hsCRP değerleri

Tablo XII: Aktif ve inaktif hasta gruplarında ortalama nötrofil sayıları, ESH ve hsCRP değerleri

Tablo XIII: Biyokimyasal değerler

Tablo XVI: Ortalama IL-6 düzeyleri

Tablo XV: Ortalama serum IL-8, TNF- α ve adiponektin düzeyleri

Tablo XVI: Behçet hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından bakılan parametrelerin birbiriyle ilişkisi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

aa: aminoasit

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Adenozin deaminaz

AECA: Anti vasküler endotel hücre antikorları

α : alfa

AOPP: Advanced oxidation protein product

Apo: Apolipoprotein

BH: Behçet hastalığı

BKİ: Beden kitle indeksi

β : beta

C: Kompleman

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ET-1: Endotelin-1

γ : gamma

GİS: Gastrointestinal sistem

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör

HLA: İnsan lökosit antijen

HDL-K: High density lipoprotein kolesterol

HOMA: Homeostasis model assessment

HOMA-IR: Homeostasis model assessment- Insulin resistance

HSV: Herpes simpleks virus

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1

IFN- γ : İnterferon gamma

IL: İnterlökin

IRS: İnsülin reseptör substrat

IŞP: Isı Şok Proteinleri

Ig: İmmünglobulin

MICA: MHC klas 1 ilişkili gen A

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

MSS: Merkezi sinir sistemi

NK: Naturel killer

NO: Nitrik oksit

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PG: Prostaglandin

PMNL: Polimorfonükleer hücreler

Tap: Transporter genleri

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Bir Türk dermatolog olan Dr. Hulusi Behçet

Resim 2: Çalışmamızdaki Behçet hastalarının birinde görülen pozitif paterji testi

EKLER DİZİNİ

- Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Metni
Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu
Ek 3: Olgu Rapor Formu

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, arterleri ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Hastalık kronik tekrarlayıcı oro-genital ülserler, eritema nodozum, papülopüstüler deri lezyonları gibi deri bulguları yanında, göz, eklemler, gastrointestinal, kardiyovasküler sistem, pulmoner ve nörolojik tutulum ile seyreder (1-4).

Behçet hastalığı kronik inflamatuvar bir vaskülitir ve bu inflamasyonun Th1 tipi lenfositlerden salgılanan sitokinlerle oluştuğu düşünülmektedir. Behçet hastalarının serumunda artmış interlökin (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) saptanmıştır. Bu sitokinlerin hastalığın immünpatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (1,3). Son yıllarda inflamatuvar hastalıklarda artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riski bildirilmektedir. Sistemik inflamatuvar bir vaskülit olan BH’nda vasküler harabiyet ve kardiyovasküler sistem tutulumu görülebilmektedir. High sensitive (yüksek duyarlıklılı) C- reaktif protein (hsCRP), dislipidemi, insülin direnci varlığı ve azalmış serum adiponektin düzeyleri aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimini arttırdığı tanımlanmış risk faktörleridir (5-7).

Çalışmamızda antiinflamatuvar etkinliği olan ve vasküler yapılar üzerine etkileri bulunan bir adipositokin olan adiponektinin serum düzeyleri ölçülerek, kronik inflamatuvar bir hastalık olan BH etyopatogenezindeki olası rolü ve bu hastalıkta aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda serum hsCRP düzeyinde artış, dislipidemi ve periferik insülin direnci varlığının da araştırılması planlanmıştır. Ayrıca serum adiponektin düzeyinin BH’nda patogenetik rolü vurgulanmış olan TNF- α , IL-6 ve IL-8 serum düzeyleri ile olan ilişkisi ve tüm bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve BH klinik bulguları ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamıza katılan Behçet hastalarının demografik ve klinik özellikleri detaylı olarak incelenerek, serum hsCRP, adiponektin, TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

II- GENEL BİLGİLER

Genel bilgiler bölümünde öncelikle BH hakkında bilgiler verildikten sonra sırasıyla adiponektin ve insülin direnci hakkında bilgilere yer verilecektir.

A. Behçet hastalığı

1. Tanım

Behçet hastalığı ilk olarak 1937’de Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından nedeni bilinmeyen oral aftlar, genital ülserler ve hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır. Günümüzde hastalığın çok daha karmaşık bir antite olduğu bilinmektedir. Behçet hastalığı idiyopatik, kronik, inflamatuvar, tekrarlayan ataklar ile seyreden, klinik olarak oral aftlar, genital ülserler, diğer kutan lezyonlar ile birlikte artrit, oküler, gastrointestinal, nörolojik, kardiyak, pulmoner tutulum ve diğer sistem tutulumları gösterebilen; vücutta tüm organları etkileyebilen vaskülitik bir hastalıktır. Çeşitli genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin patogeneziinde rol aldığı bilinmesine rağmen halen hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (1,8-16)

2. Tarihçe

Behçet hastalığının semptomatolojisi ilk olarak milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından üçüncü epidemiyoloji kitabında tariflenmiştir (17-18). Bunu milattan sonra ikinci yüzyılda Çinli Zhong-Jing- Zhang izlemiştir. Hastalığın semptomları ayrı ayrı 19. yüzyılda tariflense de, semptomlar kompleksi halinde tanımlamalar 20. yüzyılın erken dönemlerinde bildirilmiştir. Mukokutan ve genital ülserler ile irit triyadı Blüthe (1908) tarafından bir erkek olguda rapor edilmiştir. Bu gözlem Planner ve Remenovsky (1923) ve Shigeta (1924), Adamantiades (1931) ve Whitwell (1934) tarafından tekrar edilmiştir (19-21). Bu semptomlar sıklıkla tüberküloz ya da sifilize bağlanmıştır (20).

Bir Türk dermatolog olan Hulusi Behçet (Resim 1) 1889’da İstanbul’da doğmuştur. Gülhane Askeri Tıp Akademisini 1910 yılında bitirdikten sonra Dermatoloji ve Veneroloji üzerine uzmanlığını yapmıştır. İstanbul Üniversitesi Dermatoloji ve Veneroloji kliniğinin de kurucusudur (8,20,22). Hulusi Behçet ilk olarak 1924 yılında reküren aftöz

stomatit, genital ülser, eritema nodozum ve göz tutulumu olan bir erkek hastayı tariflemiştir. Bu hastadan sonra 1930 yılında birkaç yıllık oral aftlar, genital ülserler öyküsü ve gözde hemorajisi olan bir kadın hastayı görmüş ve 1935 yılına kadar izlemiştir. Yaptığı birçok test sonunda hastalığın bağımsız bir antite olduğunu belirtmiştir. Hulusi Behçet bulgularını ilk olarak 1936'da İstanbul'da Dermatoloji ve Veneryal Hastalıklar Derneği toplantısında sunmuş ve Türk Dermatoloji ve Veneryal Hastalıklar Arşivi dergisinde yayınlamıştır. Bu konudaki ilk uluslararası yayını 1937'de "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde yayınlamıştır (8,19,22,23).



Resim 1: Bir Türk dermatolog olan Dr. Hulusi Behçet

Bin dokuz yüz kırk yedi yılında düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresinde Zürih Üniversitesi Tıp Fakültesinden Dermatoloji profesörü Mischner'in önerisiyle Hulusi Behçet'in bulguları "Morbus Behçet" olarak adlandırılmıştır. Uzun zaman uluslararası literatürde "Behçet sendromu", "Trisemptom Behçet" ve Morbus Behçet" gibi isimlendirmeler kullanıldıktan sonra günümüzde "Behçet hastalığı" yaygın olarak kullanılmaktadır (8,18).

3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı tüm dünyada görülebilmesine rağmen en sık olarak tarihi ipek yolu üzerinde bulunan ülkeleri etkilemektedir. Tarihi ipek yolunun iki ucunda bulunan Türkiye ve Japonya'da prevalansı yüksektir (24). BH özellikle Çin, Kore, Türkiye, İran, Tunus, Ortadoğu ülkeleri ve Akdeniz ülkelerinde yüksek prevalansta görülürken, Kuzey

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) görülme sıklığı azdır (8,12,25,26). Kuzey Asya, Kuzey Afrika ve Avrupa'da 30-40° enlemler arasında sık görülmektedir (21). Prevalans Türkiye'de 80- 420/100 000, Japonya'da 14-31/100 000, Kore'de 7,3/100 000, Kuzey Çin'de 14/100 000, Suudi Arabistan'da 20/100 000 ve İran'da 17/100 000 olarak bildirilmiştir (26). En yüksek hastalık insidansının ülkemizde olduğu bilinmektedir (1,11,27). İstanbul'da 24 000 kişi ile yapılan bir çalışmada Behçet hastalığı prevalansı 42/ 10 000 olarak bulunmuştur (28). Ankara'da 10 yaş üzerindeki kişilerde yapılan bir çalışmada ise prevalans %0,11 olarak bulunmuştur (29). BH prevalansı son 40 yılda artış göstermiştir (19). Bu hastalığın kronik karakterinden dolayı olduğu düşünülmektedir. BH'nın yıllık insidansı ise düşüktür. Japonya ve Almanya'da yıllık insidans 0,75-1/100 000 yeni olgu olarak bildirilmiştir (26). İlginç olarak Hawai'ye göç etmiş 217 000 Japonda BH'ı görülmemektedir ve Almanya'ya göç etmiş Türklerde BH prevalansı Türkiye'de yaşayanlara göre daha düşük bulunmuştur (8,12).

Behçet hastalığı her yaşta görülebilmesine rağmen ortalama başlangıç yaşı 20 ile 40'lı yaşlardır (9,12,19). Çocukluk çağında nadir görülür. Juvenil BH (genel olarak 16 yaştan küçük başlangıçlı BH olarak tanımlanmaktadır) farklı etnik gruplarda %2-21 arasında bildirilmektedir (21,26). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada juvenil Behçet hastaları değerlendirilmiş ve bu çalışmada ortalama başlangıç yaşı $12,29 \pm 3,54$ bulunmuştur. Erişkin BH olanlardan farklı olarak daha fazla aile öyküsü (%19 juvenil BH'da, %10,3 erişkin BH'da) saptanmıştır (30). BH'nda kadın/erkek oranları değişik coğrafi bölgelerde farklılık göstermektedir. Orta Doğu, Türkiye, İran, Kuveyt, Lübnan ve Mısır'da erkek oranında yükseklik bildirilirken, Kore, Almanya, Japonya, Çin ve ABD'de kadın Behçet hastaları fazla bildirilmiştir (8,19,21,26,27). Ülkemizde Türsen ve ark.'nın (31) 1976-1998 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 2313 Behçet hastasını içeren çalışmalarında erkek/kadın oranı 1,03 olarak bildirilmiştir.

Ailesel BH olguları özellikle pediatrik yaş grubunda bildirilmiştir (8,9). Aile öyküsü Türk hastaların %8'inde pozitifken, Japonlarda %2-3 oranındadır (32). Almanya'da yapılan bir çalışmada aile öyküsü Türk Behçet hastalarında %15,9, Alman Behçet hastalarında %2 oranında belirlenmiştir (33).

4- Etyopatogenez ve etkili mekanizmalar

Behçet hastalığı etyopatogenezi günümüzde halen tam olarak bilinmemekle beraber, hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etmenlere cevap olarak ortaya çıkan immünolojik değişikliklerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (12,27,34).

a- Genetik faktörler

Behçet hastalığı belirli bir Mendelyan genetik geçiş göstermemesine rağmen, ipek yolunu izleyen belli bir coğrafyada görülmesi, ailesel olguların varlığı ve BH olan olguların kardeşlerinde normal topluma göre artmış hastalık riski bulunması bu hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmüştür (8,11,26,34,35). BH’nda en sık çalışılan genetik lokus insan lökosit antijen (HLA) kompleksidir. Hastalık eğilimi, HLA-B genindeki polimorfizmlerle özellikle HLA-B51 ile ilişkili görünmektedir (27).

Yapılan çalışmalarda BH ile en fazla altıncı kromozom kısa kolunda yerleşen HLA-B51 alleli ilişkili bulunmuştur. Çeşitli etnik grupların normal popülasyonunda %20 pozitif olan bu allel, Behçet hastalarında %50-80 oranında pozitif bulunmuştur (15). Bu ilişki ilk olarak 1982’de Japon Ohno ve ark. tarafından ortaya konulduktan sonra birçok farklı ülke ve etnik grupta yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (8,15). Türkiye’de yapılan 2 çalışmada Behçet hastalarında HLA-B51 pozitifliği %54,1 (35) ve %81,8 (36) olarak bildirilmiştir. Yine İranlı Behçet hastalarında bu oran %62,1 (37), İtalya’da ise %71,4 (38) olarak verilmiştir. Almanya’da Türk ve Alman Behçet hastalarında yapılan çalışmada HLA-B51 pozitifliği Alman Behçet hastalarında %58, Türk kökenli Behçet hastalarında %75 olarak bulunmuştur. Her iki etnik grupta HLA-B5101 ve HLA-5108 allelerinin varlığı dikkati çekmiştir (39). BH ile HLA-B51 antijeni arasındaki ilişki ABD ve İngiltere’de belirgin değildir (11). HLA-B51 antijenini kodlayan allelerden normal popülasyon ve BH’da en sık görüleni HLA-B5101’dir ve hastalık şiddeti ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (8,12,35). HLA-B5101 allelinin özellikle erkeklerde daha şiddetli seyir gösteren (üveit, nörolojik tutulum ve eritema nodozum gibi) bulgularla beraber olduğunu bildiren yayınlar vardır (12,19). Gül ve ark.nın (40) yaptığı HLA-B51 varlığı ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada en az beş yıldır tanı almış 148 Behçet hastasında genital ülser, deri bulguları, deri paterji testi pozitifliği ve oküler tutulum HLA-B51 pozitif hastalarda daha sık bulunmuştur. Ancak HLA-B51 pozitifliği ile şiddetli hastalık seyri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Kaya ve ark.nın (41) Behçet hastalarında klas I HLA antijenleri ve klinik bulguların ilişkisini araştırdıkları

çalışmada, HLA-B51 varlığı ve HLA-B35 yokluğunun Behçet hastalarında venöz tromboz için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Son zamanlarda Behçet hastalarında HLA-B5108 ve 5109 alt tipleri de saptanmıştır (42).

HLA-B5101 antijeninin patogeneizde direkt etkili bir rolü olup olmadığına dair farklı görüşler vardır (8,34,43,44). Behçet hastalarının büyük bir kısmında HLA-B51 antijeni olmaması bu antijenin patogeneizde tek başına etkili olmadığını ve buna yakın allellerde gelişen bağlantı dengesizliğinin etkili olduğu düşündürmektedir (8,11,43). HLA-B51 transgenik farelerde artmış nötrofil aktivasyonu olduğu saptanmıştır. Olasılıkla, HLA-B51 sitotoksik T hücrelere endojen bir antijen sunuyor olabilir. Böylece HLA-B51 transgenik farede sitokin kaskadını aktive ederek primer defekt olmadan nötrofillerden süperoksit salınımına neden olmaktadır. Ancak HLA-B51 transgenik fare modellerinde BH bulguları oluşmamıştır, bu muhtemelen bu modelde B51'in düşük düzeyde eksprese olmasına bağlıdır (34,42,43).

HLA-B51 dışında BH ile ilişkisi gösterilen bir diğer gen ise MICA'dır (Majör histokompatibilite kompleks: MHC klas 1 ilişkili gen A). Altıncı kromozomda HLA-B bölgesi ve TNF- α geni arasında yerleşen MICA geni ilk olarak Mizuki ve Ohno tarafından rapor edilmiştir (35,42,45). MICA endotelyal hücreler, fibroblast, monosit ve epitelyal hücrelerde eksprese olmakta ve stresle indüklenmektedir. MICA olasılıkla $\gamma\delta$ T hücrelerine yönlendirilmiş hücrelerin hasarlandırılmasında önemli rol oynamaktadır (45). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında MICA 6 ve MICA 9 allelleri istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (13,35). Yine yapılan çalışmalarda MICA bölgesi ve HLA-B arasındaki en kuvvetli ilişkinin HLA-B51 ile olduğu saptanmıştır. MICA geninin HLA-B51 ile kuvvetli bir bağlantı dengesizliği gösterdiği ve BH'ndan asıl sorumlu gen olmadığı anlaşılmıştır. Ancak MICA'nın $\gamma\delta$ T hücrelerini ve naturel killer (NK) hücrelerini uyarması nedeniyle BH ile ilişkili ikinci önemli gen olabileceği düşünülmektedir (13,34,42).

Tap (transporter) genleri, antijenlerin MHC moleküllerine taşınmasını düzenleyen proteinleri kodlar. Tap 1 ve 2 gen polimorfizmleri Behçet hastalarında çalışılmıştır ve Tap 1C alleli bütün hastalarda eksik bulunmuştur (8,35).

İngiltere ve ABD'de Behçet hastalarında HLA-B51 birlikteliği zayıf olarak saptanmıştır. İngiltere'de BH, HLA-B12, B5 ve DR7 ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak İspanya'da yapılan başka bir çalışmada HLA-Cw1602 geniyle BH arasında anlamlı ilişki

saptanmıştır. HLA-Cw1602'nin HLA-B51 ile olan bağlantı dengesizliği bilinmektedir. Ancak diğer sık bilinen HLA-C allellerinin artışı saptanmamıştır (9,11).

Son zamanlarda HLA-B51 geni ile yakından ilişkili TNF- α geni üzerine raporlar mevcuttur (46). Türk Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada TNF- α -1031 T/C polimorfizmi sıklığının arttığı saptanmıştır. Özellikle T alleli paterji deri testi pozitif olanlarda daha sık bulunmuştur (47). Bu bulgu Behçet hastalığında majör role sahip bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α düzeyinin neden yükseldiğini açıklayabilir. Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada BH'nda -308, -238, -376 pozisyonlarındaki TNF- α promoter polimorfizmi ile hastalık şiddeti ve klinik bulgular değerlendirilmiştir. Bu çalışmada TNF- α gen polimorfizmi ile BH şiddeti ya da klinik bulguları ile ilişkili bulunmamıştır (48).

b- İnfeksiyöz faktörler

Behçet hastalığı bulaşıcı bir hastalık değildir ve bu güne kadar horizontal bir geçiş gösterilmemiştir (35). Ancak BH'nın coğrafik dağılımı ile beraber düşük sosyoekonomik düzeye sahip kalabalık toplumlarda prevalansının yüksek olması etyolojide infeksiyöz etkenlerin olabileceğini düşündürmüştür. BH'nın sık görüldüğü ülkelere göç eden İngilizlerde hastalığın daha fazla görülmesi olası bir patojenin aktif rol alabileceğini düşündürmüştür (21). Bugüne kadar Streptokok türleri, *H.pylori*, *Borellia burgdorferi*, Parvovirüs B19, Herpes simpleks virüs (HSV) 1 ve HSV 2, Hepatit A-B-C-E gibi patojenler BH'nda çalışılmıştır (12). Hastalığın başlamasına neden olabilecek immunopatolojik değişikliklerin ortaya çıkmasında bakteriyel ve viral etkenlerin rolü vurgulanmıştır (35).

i- Viral etyoloji

Behçet hastalığında viral etyolojiden ilk olarak 1937'de Prof. Dr. Hulusi Behçet kendi hastalarının ülserlerinde gördüğü inklüzyon cisimcikleri nedeniyle bahsetmiştir (1,33,42). BH özellikle oral ve genital ülserler ile gözde tekrarlayan lezyonlar ile seyrettiğinden, uzun yıllardır BH ile HSV arasındaki ilişki üzerine araştırmalar yapılmaktadır (34). Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre serumda daha sık HSV-1 antikorlarının belirlenmesi ve dolaşımda HSV-1 antijeni içeren immunkomplekslerin saptanması bu ilişkiyi destekleyen bulgulardır (34,49). Yine hastalarda DNA hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan çalışmalarda HSV 1 mRNA ve DNA düzeylerinde artış varlığı bildirilmiştir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda HSV DNA periferel kandaki

monositlerde, intestinal ülserlerde ve genital ülserlerden alınan biyopsi örneklerinde gösterilmiştir (9,34,42,50). Ancak oral ülserlerde HSV 1 DNA'sı gösterilememiştir (11). Ayrıca Sohn ve ark. yüksek mortalite oranına rağmen HSV tip 1 inoküle ettikleri farelerin %30'unda BH'na benzer klinik bulgular oluşturmuşlardır. Bu modelde kulak loblarında ülserler, genital ülserler ve gözlerde keratit ve üveit lezyonları gelişmiştir. Farelerin lezyonlu derilerinde ve gastrointestinal sistemlerinde PCR ile HSV DNA saptanırken normal deride saptanmamıştır (9,42,51). Anti HSV immunitesi normal popülasyonda da sık saptanmaktadır ve bugüne kadar Behçet hastalarında antiviral tedavi etkinliği ile ilgili bilgiler az ve çelişkilidir (34,42). BH'nın doğrudan HSV enfeksiyonu ile gelişmediği, ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immun disregülasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (34).

Hepatit A, B ve C virüsleri birçok vaskülitik hastalıkta rol oynayan etkenler olduğundan Behçet hastalarında da araştırmalara konu olmuşlardır (1). Ancak etyolojik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (1,11). Behçet hastalarında ülkemizde yapılan bir çalışmada Hepatit C virüs varlığı araştırılmış, ancak Behçet hastalarında virüs için pozitiflik saptanmamıştır (52). Yine BH'nda vaskülitik olaylar varlığı nedeniyle ülkemizde yapılan bir çalışmada BH ile parvovirüs B19 ilişkisi araştırılmıştır. Kırk bir Behçet hastası ve yaş ve cinsiyet uyumlu 40 kişilik kontrol grubunda anti parvovirus B19 Ig M ve Ig G araştırılan otörler, altı Behçet hastasında anti parvovirus B19 IgM pozitifliği saptarken, kontrol grubunda saptamamışlardır. Ancak Behçet hastalarının 23'ünde ve kontrol grubunun 25'inde anti parvovirus B19 IgG pozitifliği belirleyen otörler BH patogeneğinde parvovirüs B19 ile anlamlı ilişki bulunmadığı ve akut parvovirüs enfeksiyonu olan Behçet hastalarının rastlantısal olabileceğini ileri sürmüşlerdir (53).

ii- Bakteriyel etyoloji

Olguların %70-85'inde BH'nın ilk bulgusu oral aft olduğu için ağız florasının patogeneizdeki rolü uzun süre araştırılmıştır. Ayrıca klinik olarak diş tedavisinden sonra oral aftların artması, streptokokal deri testlerine aşırı duyarlılık yanıtının varlığı, yüksek tonsillit prevalansı, hastaların ağız floralarında atipik streptokok türlerinin baskınlığı ve antibakteriyel (benzatin penisilin gibi) tedaviden yarar sağlandığını gösteren son çalışmalar streptokokların BH'nda olası rolünü düşündürmüştür (12,34,42,54). Streptokoklardan *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius*un BH etyolojisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (34). BH'nı tetikleyen etken olarak en çok hastaların ağız floralarında baskın olan *S. sanguis*

ve *S. oralis* öne sürülmüştür. Hastaların serum ve oral mukozalarında streptokokkal antijenler ve antistreptokokkal antikörler sıklıkla bulunmuştur (19,35).

Ek olarak BH'ndaki nötrofil aktivasyonu ile ağız florası *S. sangius* oranı arasında ilişki bulunmuştur. *S. sangius* ile oral mukoza antijenleri arasında çapraz reaksiyon varlığı ortaya konulmuştur (34).

Streptokokkal antijenlerin yanı sıra *E. coli*, *S. aureus*'un da BH'nda lenfositleri aktive ederek IL-6 ve interferon gamma (IFN- γ) salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Behçet hastalarındaki T lenfositlerin INF- γ salgılamak için stafilokokkal süperantijenlere daha düşük dozlarda yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu bulguyla Hirohata ve Hashimoto Behçet hastalarında T hücre aşırı duyarlılığı varlığını öne sürmüşlerdir (21,42).

Behçet hastalığında olası farklı bakteriyel ajanlar üzerine de araştırmalar yapılmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında *Borrelia burgdorferi* varlığı araştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (55).

Yine ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada BH'nda ısı şok proteini 60'a sahip olan ve gastrointestinal sistemde ülserlere yol açabilen *Helicobacter pylori* seroprevelansı çalışılmış ve BH ile *Helicobacter pylori* arasında bir ilişki saptanmamıştır (56).

c- Isı Şok Proteinleri (İŞP, Stres Proteinleri)

Isı şok proteinleri infeksiyonlar, travma, ısı, ultraviyole B, hipoksi, soğuk ve sitotoksik prostoglandinler gibi streslerle indüklenebilen tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan küçük intraselüler proteinlerdir (12). Normalde çok düşük düzeyde bulunan bu proteinler her türlü stresle hızla arttıkları için “stres proteinleri” olarak da adlandırılırlar. İŞP hücrel proteinlere bağlanırlar ve onları stabilize ederek ve denatürasyonları engelleyerek şaperonlar gibi davranırlar (34,42,57). İŞP'nin infeksiyöz, otoimmün ve malign hastalıklardaki rolleri için çeşitli immünolojik mekanizmalar tariflenmiştir. Memelilerde bulunan İŞP ile mikrobial İŞP belirgin benzerlik göstermektedir. Bakteriyel İŞP'ine yanıt veren T lenfositlerin çapraz-aktivite mekanizması ile otoreaktif T hücrelerini uyardıkları öne sürülmüştür (42). HSV ve streptokoklar gibi mikroorganizmalarla ortak antijenik epitoplara taşıyan İŞP'nin olası rolleri BH etyopatogenezinde vurgulanmıştır (11). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında kontrollere göre artmış düzeyde İŞP tespit edilmiştir. Özellikle bakteriyel ve insan İŞP arasındaki büyük benzerlik infeksiyon ile otoimmünite arasında bağlantının ortaya atılmasına neden olmuştur (57). BH etyolojisinde

üzerinde durulan 4 farklı tür streptokokun da (*S. sangius*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. faecalis*) 65 kilodalton (kd) IŞP'i içerdiği gösterilmiştir (34).

İlk olarak Lehner ve ark. (58) tarafından 65 kd IŞP'in BH'nda patojenik antijen olduğu görüşü ortaya atılmıştır. 65 kd IŞP antikorlarının oral mukoza homojenatı ve oral streptokoklar ile çapraz reaktivite gösterdiği saptanmıştır. Bununla beraber Behçet hastalarının serumlarında kontrol serumlarına göre mikobakteriyel 65 kd IŞP'ine karşı artmış IgA varlığını belirlenmiştir (58). Mikrobiyal IŞP'ine karşı immün yanıtın oluşması ve bunun mukozal IŞP'i ile çapraz reaksiyon vererek otoreaktif T hücrelerinin gelişimini uyardığı ve böylelikle organizmanın kendi dokularına immün yanıt geliştirerek BH'ndaki patolojik değişiklikleri başlattığı düşünülmüştür (34).

Eldeki veriler ışığında Direskeneli (42) 65 kd IŞP'nin T hücre antijeni olarak olası rolleri üzerine bir immünolojik model ortaya koymuştur. Buna göre oral mukoza ve olasılıkla deride nonspesifik minör travmalar sonrasında streptokokkal ve insan 60 kd IŞP ekspresyonunda artış olmaktadır. Bu artış ile timusta klonal delesyondan kaçan kişinin kendisine ait 60 kd IŞP'ine reaktif T hücre klonlarının uyarılması meydana gelmektedir. Bu T hücreler belki de (kan retina bariyerini bozan bir non spesifik anterior üveit sonrasında) oküler kompartımana geçerek retinal 60 kd IŞP ile daha da aktive olurlar, ve Th1 tipi sitokin aktivitesi ile kronik oküler inflamasyona neden olabilirler.

Günümüzde bu bulgular doğrultusunda farklı infeksiyöz ajanların ortak özelliği olarak dikkati çeken IŞP'lerinin, insan dokuları aralarındaki belirgin benzerlikler nedeniyle (moleküler mimikri mekanizması ile) BH'nı indüklediği ve/veya ataklarına neden olduğu öne sürülmüştür. Bu stres proteinlerinin BH patogeneğinde rol alan önemli otoimmün mekanizmalarda etkili olabilecekleri düşünülmektedir (12, 13, 20,42,59).

d- İmmünolojik mekanizmalar

Non spesifik hipereaktivite BH'nın karakteristik özelliğidir. Bunun en tipik örneği paterji reaksiyonudur. Minör travmaya karşı bu aşırı reaksiyon durumu sadece deride sınırlı değildir, diğer bölgelerde ve hatta hücresel düzeyde inflamatuvar yanıtlarda artış şeklinde de karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde BH ile ilgili yapılan immünolojik çalışmalar özellikle hücresel immünite üzerinde yoğunluk kazanmaktadır (34).

Lenfositlerin rolü

Behçet hastalığı ile ilgili yürütülen immünolojik çalışmalarda hastalarda periferik kanda ve dokuda artmış T lenfosit aktivasyonu varlığı görülmüştür. BH immünopatogenezinde T hücrel immün mekanizmaların majör rol oynadığı ve Behçet hastalarında periferik kanda azalmış CD4 T hücreleri ile birlikte artmış CD8 T hücreleri gösterilmiştir (12,60). Behçet hastalarında mukozal ülserasyonlarda T hücrelerinde artmış HLA klas II antijeni ekspresyonu ve güçlü T hücre inhibitörü olan siklosporinin terapötik etkinliği de T hücrelerinin önemli rol aldığını düşündürmüştür (9). BH'nda artmış lenfosit popülasyonu Th1 ve Th2 lenfosit dengesinde bozulma ile birlikte gösterilmiştir. T hücrelerinden salınan Th1 ve Th2 sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinin daha ön planda olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle aktif BH'nda güçlü Th1 immün yanıtı oluşmaktadır (12,34,45).

Behçet hastalığında diğer otoimmün hastalıklara benzer bazı anormallikler bulunmuştur. Bunlar; oral mukoza tarafından lenfosit transformasyonun indüklenmesi, oral mukoza üzerinde lenfositlerin sitotoksik etkilerinin olması, deride yer alan antijenlere karşı gecikmiş tipte deri reaksiyonu gelişmesi, oral aftlarda erken dönemde histolojik olarak yoğun lenfositik infiltrasyon olması, Behçet hastalarında artmış sayıda CD4+ T, CD8+ T ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin saptanması, supressör T hücre disfonksiyonu varlığı, mitojenle aktive olmuş T hücrelerinde defektif IL-12 aktivitesi, artmış fenotipik olarak aktif ya da dolaşan hafıza T hücreleri varlığı, artmış solubl CD8 ve CD25 serum konsantrasyonları ve poliklonal B hücre aktivasyonudur (59).

Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α ve IFN- γ gibi Th1 sitokinlerinin serum konsantrasyonları artmış bulunmuştur (9,12,61). Akdeniz ve ark.nın (62) yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre Behçet hastalarının serumlarında artmış IL-2, IL-6, TNF- α ve nitrik oksit (NO) düzeyi saptanmıştır. Öztaş ve ark.nın (63) yaptığı başka bir çalışmada Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubuna göre artmış IL-18 ve TNF- α düzeyi bildirilmiştir.

Behçet hastalarının oral ülserlerinin immünohistokimyasal olarak incelendiği bir araştırmada rekürren aftöz stomatitli hastalara göre lezyonlarda artmış mononükleer infiltrasyon gösterilmiştir (64). Yine Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların lezyonlarından (oral ülser, genital ülser, psödofolikülit lezyonlarından ve pozitif paterji reaksiyonu olan bölgelerden) ve sağlıklı kontrol grubunun normal derilerinden alınan biyopsi

örneklerinde Th1 ve Th2 sitokinleri araştırılmıştır. Behçet hastalarının doku örneklerinde normal kontrol grubu derisine göre IL-8, monosit kemoatraktan protein 1, IFN- γ , IL-12 mRNA'ları artmış olarak saptanmıştır. IL-10 dışında Th2 sitokinleri saptanmamıştır. Otörler bu bulguları ile BH'nın mukokutan lezyonlarının patogeneğinde Th1 lenfositlerinin doğrudan rol aldıklarını öne sürmüşlerdir (65).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda $\gamma\delta$ T hücrelerinin BH patogeneindeki olası rolü araştırılmıştır (12,34). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının periferik kanlarında özellikle de aktif hastalıkta kontrollere göre artmış $\gamma\delta$ T hücre oranları ve bu hücrelerin IFN- γ ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinleri salgıladıkları ve CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri gösterilmiştir (13,60,66). $\gamma\delta$ T lenfositleri mukoza ilişkili lenfoid dokunun önemli bir kısmını kapsar ve bazı patojenlere ve tümörlere karşı savunmada ilk sırada yer alırlar. Bu hücrelerin immün-regülatör rolleri üzerinde durulmaktadır. $\gamma\delta$ T hücrelerinin epitelyal büyümeyi kontrol ederek epitel bütünlüğünü korumada etkili oldukları öne sürülmüştür. Ayrıca stresli ve infekte hücreler tarafından salınan bazı yapıları tanıyan $\gamma\delta$ T hücrelerinin, normal hücrelerde bu işlevi yerine getirmediği, subepitelyal tabaka içine patojenlerin girişini engelleme görevini yürüttükleri düşünülmektedir (9,10,60,67). *S. sanguis* $\gamma\delta$ T hücrelerini uyarak IL-2 ve IFN- γ oluşumuna neden olmaktadır (34). Normal kişilerde dolaşımda $\gamma\delta$ T hücrelerinin oranı %10 iken Behçet hastalarında artmış oranda saptanmıştır (34,60). Behçet hastalarının serumlarında gösterilen $\gamma\delta$ T hücreleri artışı, nörolojik tutulumu olan olguların beyin omurilik sıvılarında ve üveit tutulumu olan Behçet hastalarının aköz sıvılarında da gösterilmiştir (9,46).

Adenozin deaminaz (ADA) özellikle T lenfositler olmak üzere lenfositlerin proliferasyonu, matürasyon ve farklılaşması için gerekli bir enzimdir. T lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu ile seyreden inflammatuar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Behçet hastalarında özellikle alevlenmeler sırasında serum ADA enzim aktivitesinin arttığını bildiren raporlar vardır (68). Bu bulgu BH seyrine T lenfositlerin aktivasyonun katkıda bulunduğunu desteklemektedir (12).

Neopterin hücresel immün sistem aktivasyonu belirteçlerinden birisidir. Aktif T lenfositlerden salgılanan IFN γ stimülasyonuna yanıt olarak monosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada serum düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Ayrıca aktif hastalığı olanlarda inaktif hastalığı olanlara göre düzeyi anlamlı olarak artmış olarak belirlenmiştir (69).

Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda aktif hastalıkta periferik kanda artmış NK hücre düzeyi saptanırken bu hücrelerin aktivitelerinin düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir. Özellikle K-562 hedef hücrelerini öldürme kabiliyetlerinin azaldığı bildirilmiştir. Azalmış NK hücre aktivitesi belki de artmış prostaglandin (PG) E2 düzeyi nedeniyle olabilir (1,33).

Behçet hastalarında poliklonal B lenfosit aktivasyonu ile poliklonal olarak immünglobulin düzeylerinde artış saptanmaktadır (21,34,59). BH'nda toplam B lenfosit sayısında artış olmaksızın immünglobulin (Ig) G salgılayan B hücre sayısı ve hafıza B hücrelerinin sayısının aktif Behçet hastalarında kontrollere göre arttığı gösterilmiştir (9,67). Hastalık aktivitesine bağlı olmaksızın IgA düzeyleri artmış bulunurken IgG ve IgD düzeylerinde artış sadece aktif hastalıkta saptanmıştır. Aktif dönem Behçet hastalarında fonksiyonel olarak aktive olan B lenfositler CD13, CD33 ve CD80 eksprese etmektedirler (12). BH'ndaki çoğu anormallikler vaskülit ile ilişkili görünmektedir (59).

Nötrofil aktivasyonu

Nötrofili ile birlikte lökositoz ve lezyonlarda bulunan aseptik nötrofilik infiltrasyon BH'nın aktif fazı için karakteristiktir. Dahası Behçet hastalarının nötrofillerinde çeşitli anormallikler tanımlanmıştır. Bunlar; nötrofillerde artmış kemotaksis ve fagositoz, artmış süperoksit sentezi ve lizozomal enzimlerin artmış miktarda üretilmesidir. Nötrofillerden artmış süperoksit salınımının HLA-B51 geni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (11,33,34,59). Hastaların nötrofilleri artmış adezyon molekülleri eksprese etmektedirler ve artmış TNF- α ve IL-8 üretmektedirler (59). Nötrofillerin endotele adezyon kapasiteleri, yüzeylerinde artmış CD11a/CD18 ekspresyonu nedeniyle artmıştır (33). Behçet hastalarında Yazıcı ve ark.nın (70) yaptığı çalışmada oksidatif stresin başlıca kaynağı olan nötrofil aktivasyonunu değerlendirmek için protein oksidasyon ürünlerinden biri olan “advanced oxidation protein product” (AOPP) düzeyi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda aktif hastalarda daha belirgin olmak üzere Behçet hastalarında plazma myeloperoksidaz ve AOPP düzeyi kontrollere göre artmış bulunmuştur. Araştırmacılar bulgularıyla BH patogenezinde nötrofil aktivasyonun önemli rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca kolşisin gibi nötrofilleri hedef alan tedavilerin semptomların düzelmesinde etkili olması da bu görüşü desteklemektedir. Tüm bulgular Behçet hastalarında nötrofil aktivasyonunda artış olduğunu göstermektedir. Bu aktivasyon hastalarda görülen doku hasarından sorumlu tutulmaktadır (33,34,59).

Monosit aktivasyonu

Behçet hastalığında monositlerin aktive olması, özellikle hastalıkta görülen inflamasyonun kronik olmasından sorumlu olması açısından önemlidir. Behçet hastalarında aktive olan monositler tarafından TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 ve granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin spontan aşırı üretimi hastalık aktivitesi ile ilişkili görünmektedir. Monositlerin ürettikleri bu sitokinler nötrofil aktivasyonuna da katkıda bulunurlar (12,14,33,34). İn vitro olarak çalışıldığında Behçet hastalarının monositlerinin nötrofillerin endotele adezyonunu arttırdığı ve Behçet hastalarının serumlarında monosit aktivasyon belirteci olan solubl CD14 molekülünün artmış olduğu gösterilmiştir (71).

e-Sitokinler

Sitokinler hücreler arası iletişime dahil olan düşük moleküler ağırlıklı polipeptidlerdir. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin anormal üretimi birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde vurgulanmıştır (3). Ayrıca immünglobulinler, immün kompleksler, komplemanlar ve akut faz proteinlerinde artış bildirildiğinden BH sıklıkla otoimmün hastalıklar içinde düşünülmektedir. Nötrofil ve endotelial hücrelerdeki anormalliklerin BH'nın klinik bulgularından sorumlu olduğu öne sürülmüştür. BH'ndaki immün sistem aktivasyonu göz önüne alındığında proinflamatuvar sitokinlerin ve medyatörlerin hastalık seyrine etki edebildiği düşünülmektedir (12,62).

Birçok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta lenfosit ve retiküloendotelial hücrelerden salınan TNF- α 'nın, BH immunopatogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının serumlarında artmış TNF- α düzeyleri saptanmıştır. Aktif Behçet hastalarında, inaktif olanlara göre daha anlamlı artış bulunmuştur (3,62,63). Aktif hastalığı olan hastalarda TNF- α 'nın fazla üretimi artmış sayıda monosit ve $\gamma\delta$ eksprese eden T lenfositler tarafından yapılmaktadır. Ayrıca üveitli Behçet hastalarının aköz sıvılarında da artmış TNF- α düzeyleri saptanmıştır (72). Bu bulgu BH'nın tedavisinde yeni açılımlara neden olmuştur: Anti TNF- α (infliximab ve etanercept gibi) tedavilerin BH'nda kullanımı gündeme gelmiştir (63,72).

İnterlökin-6, T lenfositler, B lenfositler, monosit, epitelyal hücreler ve fibroblastlardan salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Poliklonal antikor oluşumu, B hücre aktivasyonu, hipergammaglobulinemi ve T hücre aktivasyonu ile otoantikor oluşumuna neden

olur (3). IL-6 endotel hücre üretimini aktive ederek IL-8 ve monosit kemoatraktan protein salınımına, adhezyon molekülleri ekspresyonuna ve inflamasyon alanına nötrofillerin çekilmesine yol açar. Ayrıca IL-6 insanda kronik inflamasyon seyrine önemli etkilerde bulunmaktadır (73). BH’nda hem aktif hem de inaktif hastalıkta, kontrol grubuna göre serumda artmış düzeyde bulunmuştur. Ayrıca merkezi sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarının beyin omurilik sıvılarında da artmış düzeyde IL-6 saptanmıştır (3,33,62).

IL-8 endotel hücreleri, lenfositler, monositler, makrofajlar ve retina pigment epitel hücrelerinden salınan, lökositler için başlıca kemoatraktan görevi gören bir sitokindir. Direkt olarak nötrofilleri aktive eder. IL-8 nötrofil spesifik granüllerin degranülasyonuna yol açabilir ve CD11/CD18 adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. Böylece nötrofillerin endotel hücrelerine ve subendotelyal matrikse adezyonunu artırır. Ayrıca bazofil, eozinofil ve T hücreleri için de kemotaktik faktördür. Lezyonlarının karakteristik özelliği nötrofilik infiltrasyon olan Behçet hastalığında serum IL-8 düzeyi artmış oranda bulunmuştur. Özellikle IL-8’in BH aktivitesi için duyarlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Ayrıca oküler tutulumu olan Behçet hastalarında da IL-8 düzeyi yüksek bulunmuştur (3,21,33,59,74).

Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda serum IL-12 düzeyi artmış düzeyde bulunmuştur. Bu artış hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. IL-12, T hücrelerin Th1 hücrelere dönüşümünde etkili olduğu için bu bulgu BH’nda Th1 immün yanıtın patogenetik rolünü destekler niteliktedir (33,75). Behçet hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun nötrofilleri üzerinde in vitro yapılan bir çalışmada beta kristalin ile indüklenen IL-12 salınımının Behçet hastalarında özellikle de üveitli olgularda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (76).

IL-15 aktive kan monositleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktif glial hücreler tarafında üretilen pro-inflamatuar bir sitokindir. IL-15, T hücre proliferasyonunu artırır, NK ve sitotoksik hücreleri indükler ve B lenfositlerin proliferasyonunu ve immünglobulin salınımını uyarır. Hamzaoui ve ark.nın (77) yaptığı çalışmada aktif Behçet hastalarında inaktif hastalara ve kontrollere göre serum IL-15 düzeyi artmış olarak saptanmıştır. Araştırmacılar IL-15’in BH’ndaki inflamasyon sürecine katıldığını belirtmişlerdir.

f- Behçet hastalığı ve otoimmünite

Behçet hastalığı klasik bir otoimmün hastalık kabul edilmemekle birlikte hastalığın etyopatogenezinde otoimmün mekanizmaların yeri olduğu bilinmektedir. BH ile

otoimmün hastalıklar arasındaki başlıca farklılıklar, BH'nda özellikle şiddetli hastalıkta erkek cinsiyet dominansı, diğer otoimmün hastalıkların ve otoimmün HLA tiplerinin eşlik etmemesi, antikorların, B hücre hiperreaktivitesinin ve T hücre hipofonksiyonunun olmamasıdır (8,19).

g- Endotel ve pıhtılaşma faktörleri

Behçet hastalığı rekürren vaskülit, venöz trombüsler ve arteriyel anevrizmalar gibi çok çeşitli vasküler lezyonun eşlik ettiği multisistemik bir hastalıktır (12,33,34). Endotel BH'nın primer hedefi gibi gözükmektedir ancak endotel hücre disfonksiyonu hastalıktaki immün sistem bozukluklarına da bağlı olabilir (10,26). Behçet hastalarının serumlarında prostasiklin düzeyinin azalmış bulunması ve oksidatif olarak modifiye olmuş düşük yoğunluklu lipoproteine karşı otoantikorların varlığı vaskülopatide endotel disfonksiyonunun rolü olduğunu düşündürmüştür (8,33,34).

Behçet hastalarında antivasküler endotel hücre antikorları (AECA; antivascular endothelial cell antibody) değişik çalışmalarda %17-50 arasında değişen oranlarda pozitif olarak saptanmıştır. AECA, aktif hastalarda %80 oranında saptanırken inaktif hastalarda %33 gibi düşük oranda pozitif bulunmuştur (34). Son dönemde yapılan çalışmalarda α -enolaza karşı 44 kda IgM tipinde AECA Behçet hastalarının serumlarında saptanmıştır. Henüz bu antikorun BH'na spesifikliğı tam olarak bilinmemektedir. İlginç olarak AECA, endotel hücrelerine karşı sitotoksik olmaktan çok adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmakta, lökosit dolaşımı ve adezyonuna yol açan sitokin ve kemokinlerin salınımını indüklemektedir (10). AECA'nın endotel hücrelerinden interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in ekspresyonuna yol açarak tromboza neden olduğu düşünülmektedir (42). Geçirilmiş trombotik olaylarda bu antikorların varlığı BH'nda AECA ve tromboz arasında ilişki olduğunu desteklemektedir (1).

Endotel hücre hasarı oto-oksidatif hasara ve oksijen radikallerinin artmasına neden olur. BH seyrinde artmış tromboz riski vardır. Endotelin-1 (ET-1) endotel hücrelerden sentezlenen bir peptiddir ve güçlü bir vazokonstriktördür. Behçet hastalarında vazokonstrüksiyonu gösterir şekilde plazma endotelin-1 (ET-1) anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu artış, hasarlı vasküler endotel hücrelerinden yapılan sentezin artması sonucunda olmaktadır (26,33,34).

Trombomodulin bir vasküler endotel yüzey glikoproteinidir. Aktif Behçet hastalarında plazmada artmış düzeyde bulunan bu protein potansiyel olarak endotel hücrelerine hasar verir (26,33).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) makrofaj, nötrofil ve endotel hücrelerinden üretilen endotel spesifik bir glikoproteindir. VEGF güçlü bir şekilde inflamasyonu, angiogenezi, mikrovasküler hiperpermeabiliteyi ve endotel bağımlı vazodilatasyon ile endotel NO üretimini stimule eder. Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada kontrollere göre artmış VEGF düzeyi saptanmıştır. Bu artış aktif hastalıkta ve oküler tutulumu olan hastalarda daha belirgin bulunmuştur (78).

Başlıca venöz tromboz ve retinal oklüzif hastalığı olanlarda saptanan artmış faktör V Leiden ve protrombin geni G20210A mutasyonları da hastalarda gözlenen tromboz eğiliminden sorumlu olabilirler (34,42).

Homosistein metioninin sisteine dönüşümü sırasında ortaya çıkan bir amino asittir. Hiperhomosisteinemi vasküler hastalık için majör ve bağımsız bir risk faktörüdür. Son dönemde yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında hiperhomosisteinemi varlığı saptanmıştır (79-83). Er ve ark.nın (79) yaptığı çalışmada Behçet hastalarında özellikle de aktif hastalığı ve oküler tutulum olanlarda daha belirgin olmak üzere artmış homosistein, ET-1 ve NO düzeyleri saptanmıştır.

Yine son dönem yapılan çalışmalarda BH ile leptin ilişkisi araştırılmıştır. Leptin direkt olarak endotel hücrelerinden NO salınımını artırır. Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyleri özellikle aktif hastalığı olanlarda kontrollere göre artmış bulunmuştur (84).

Behçet hastalığında artmış serum NO düzeyleri ve artmış oksidatif stres varlığı rapor eden yayınlar mevcuttur. Oksidatif stres ve reaktif oksijen molekülleri inflamasyonun majör nedenlerindendir ve BH'ndaki inflamatuvar süreçte etkili gibi gözükmektedirler (4).

5- Klinik bulgular

Behçet hastalığı vücutta oral ve genital mukoza, deri, eklemler, vasküler sistem, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve göz gibi hemen her sistemi etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. Hastalık süresi ve sıklığı tahmin edilemeyen alevlenmeler ve remisyonlarla karakterizedir. Klinik bulgular değişik coğrafik bölgelerde farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıkların nedeni cinsiyet, heredite, çevresel faktörler ve sosyo

ekonomik farklılıklar olabilir. BH mukokutan bulguları arasında oral aftlar, genital ülserler, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, ekstragenital ülserler ve paterji reaksiyonu yer almaktadır (1,9,11).

Oral aft

Oral aftlar hafif kabarıklık eritemli alanlar şeklinde başlayıp bir- iki gün içerisinde keskin sınırlı eritemli kenarları olan sığ, yuvarlak ya da oval ülser haline gelirler. Ülser tabanını sıklıkla beyaz ya da sarımsı psödomembranlar örter. Aftlar toplu iğne başı kadar küçük ya da geniş ülserler şeklinde farklı büyüklük ve sayılarda olabilmektedirler. Ataklar sırasında hastaların yemek yemesini engelleyebileyecek kadar ağrılı olabilmektedirler (8,12,67).

Behçet hastalığı tanısında kullanılan Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı için oral aft mutlak olması gereken bir klinik bulgudur. Bu kriterlere göre 12 aylık sürede en az üç oral aft varlığı gerekmektedir. Hastaların ancak %1-3'ü oral aft olmaksızın BH tanısı almaktadırlar. Oral aftlar Behçet hastalarının %66-80'ninde ilk klinik bulgudur. BH'ndaki oral aftlar klinik olarak rekürren aftöz stomatitdeki aftlardan ayırt edilemez. Sıklıkla bukkal mukoza, dil, dudak, gingiva ve yumuşak damakta yerleşirler. Daha az sıklıkla uvula, farinks gibi oral mukozanın posterior kısmında yerleşebilirler. Oral aftlar minor, majör ve herpetiform olmak üzere üç tiptir. Minor oral aftlar en sık görülen tiptir ve 1cm'den küçük, 15 günden kısa sürede skatris bırakmaksızın iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Ülser tabanı beyaz gri renkli psödomembran görünümündedir ve eritemli inflamatuvar bir halo ile çevrilidir. Sıklıkla ağrılı ve çok sayıdadırlar. Aftların %80'ini oluştururlar. Majör oral aftlar daha az sıklıkta görülen, 1 cm'den büyük, daha derin ülserlerdir ve sıklıkla skatris bırakırlar. Bazı hastalarda oluşan skatris orofarinkste tıkanmaya, strüktürlere ve disfajiye yol açabilir. İyileşme süreleri iki-altı hafta arasında değişebilir. En az sıklıkta görülen diğer tip oral aftlar ise herpetiform aftlardır. Bu tipte sayıları yüzleri bulabilen, kümeler halinde 2-3mm çapında ağrılı ülserler vardır ve kısa sürede iyileşirler (1,8,9,11,12,14,26,85).

Ülkemizde Türsen ve ark.nın 2313 Behçet hastasında ve Alpsoy ve ark.nın 661 Behçet hastasında yaptığı klinik çalışmalarda oral aft hastaların %100'ünde saptanmıştır (31,86).

Genital ülser

Genital ülserler BH'nın bir diğer bulgusudur. Sıklıkla papül ya da püstül şeklinde başlayıp kısa sürede ülserleşirler. Sıklıkla ağrılıdırlar ve zimba ile delinmiş görünümündedirler. Kenarları eritemli olan ülserin tabanı sarı fibrin ile kaplıdır. Görünüm ve seyir açısından oral ülserlere benzeseler de daha az sık tekrarlar ve daha çok skatris bırakma eğilimindedirler. Genital ülserler Behçet hastalarının %57-93'ünde bildirilmiştir (8,11,12,85). Ülkemizde yapılan 2313 hastalık bir çalışmada genital ülser oranı %88,1 iken, kadınlarda daha sık olarak bildirilmiştir (31). Yine ülkemizde 661 Behçet hastasının değerlendirildiği bir diğer çalışmada %85,3 oranında genital ülser saptanmış, erkeklerde daha sık olduğu rapor edilmiştir (86). Genital ülser erkeklerde en sık skrotumda yerleşmektedir. Bunun yanı sıra penis shaftında, glansta, inguinal bölge ve perineumda da yerleşebilirler. Kadınlarda en sık labialarda yerleşen genital ülserler daha az sıklıkta vajen ve servikte de bulunabilirler. Vajinal ülserler mesaneye ulaşabilirler ya da üretral fistüllere yol açabilirler. Hastalarda akıntı, dispareunia, miksiyon güçlüğüne neden olabilirler (1,8,11,12,19,85).

Deri bulguları

Behçet hastalarında deri bulguları yaklaşık %80 oranında görülebilir. En sık deri bulguları akneiform erupsiyon diye de adlandırılan papülopüstüler erupsiyon ve özellikle alt ekstremitelerde yerleşen eritema nodozum benzeri lezyonlardır (8,12,85).

Papülopüstüler lezyonlar steril folikülit şeklinde ya da eritemli zeminde akne benzeri papüller şeklinde görülmektedir. Papüller 24-48 saat içinde püstüllere dönüşürler. Sıklıkla vücudun birkaç bölgesinde aynı zamanda bulunurlar. En sık gövdede, daha az sıklıkla ekstremitelerde yerleşirler. Yapılan çalışmalarda yüz dışında gövdede ve ekstremitelerde non foliküler yerleşimli lezyonların seçilmesi ve bu lezyonların histopatolojik ve/veya immüno Floresan incelemesi ile tanı koydurucu spesifiklerinin arttığı gösterilmiştir. Papülopüstüler lezyonların histopatolojisinde lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon görülebilmektedir (8,11,85). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında papülopüstüler deri lezyonlarının artriti olan olgularda daha sık görüldüğü saptanmıştır (87).

Diğer bir deri bulgusu ise ağrılı, livid-mor renkli nodüller şekilde görülen eritema nodozum benzeri lezyonlardır. Kadınlarda daha sık görülür ve hastaların %15-78'inde bildirilmiştir. En sık alt ekstremitelerde görülmesine rağmen üst ekstremiteler, yüz ve boyunda da bildirilmiştir. Genelde 3-4 adet olan lezyonlar çok sayıda da olabilirler ve 2-3

haftada gerilerler. Koyu ten renkli hastalarda rezidüel hiperpigmentasyon bırakabilirler. Genellikle tekrarlama eğiliminde olan lezyonların histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyon ya da dermis ve subkutan dokuda vaskülit ve perivasküler lenfositik infiltrasyon izlenir (1,8,11,85). Ülkemizde yapılan bir çalışmada eritema nodozum %47,6 oranında saptanmıştır (31).

Behçet hastalarının %3'ünde ekstras genital yerleşimli ülserler bildirilmiştir. Klinik olarak aftlara benzeyen lezyonlar tekrarlama eğilimindedirler ve sıklıkla skatris bırakarak iyileşirler. Bacaklar, aksilla, meme, boyun gibi lokalizasyonlar rapor edilmiştir (85).

BH'nda görülebilen diğer deri bulguları arasında Sweet sendromu benzeri ve pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpuralar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve abseler yer almaktadır (85).

Paterji reaksiyonu

Minör kutan bir travma sonrasında görülen non spesifik aşırı reaktivite ya da aşırı irritabilite reaksiyonudur. İlk olarak 1937'de Blobner tarafından tanımlanmış, sonrasında Katzenellenbogen tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Steril bir iğne ile delinen deriye genellikle serum fizyolojik verilerek, bazen de verilmeden uygulanan testte eritemli zeminde 1-2mm'lik papül gelişmesi pozitif paterji fenomeni olarak değerlendirilmektedir. Eritemli papül, papül olarak kalabileceği gibi 1-5 mm çapında bir püstüle de dönüşebilir. Püstül 24 saatte maksimum hale gelir ve 4-5 günde geriler. İndurasyon olmadan sadece eritem olması negatif kabul edilmektedir. Paterji testinde serum fizyolojik dışında insan gamma globülini, otogen plazma, genital ülserlerin aseptik ekstraktı da kullanılmış, benzer makroskopik görünüme yol açmışlardır. Test ön kolda kılsız alana 20G steril iğne ile oblik olarak girilerek yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tek injeksiyon ile %40-50 olan paterji pozitifliği multipl injeksiyonlarla %69-90 oranlarına çıktığı gösterilmiştir (8,11,21,85). Paterji testi pozitifliği farklı coğrafyalarda farklı oranlarda bildirilmektedir. Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu ve Uzak Doğu ülkelerinde paterji pozitiflik oranı yüksek iken bu bölgeler dışındaki Behçet hastalarında düşük pozitiflik oranı bildirilmiştir (8,11). Ayrıca paterji testi aktif hastalıkta ve erkek Behçet hastalarında daha yüksek oranda pozitifdir (8,11,85). Paterji reaksiyonu histopatolojik olarak derin dermise uzanır şekilde periadneksiyal ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, nötrofilik vasküler reaksiyon ve vaskülit bulguları gösterebilmektedir (20,88).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Behçet hastalarına ve kontrol grubuna vücudun farklı bölgelerine paterji testi uygulanmış, Behçet hastalarında paterji pozitifliği %85,7 oranında saptanmıştır. En sık pozitiflik ön kolda saptanırken, en az paterji pozitifliği batin bölgesinde görülmüştür (89). Yine Behçet hastalarında yapılan başka bir çalışmada paterji pozitifliği ile diğer klinik bulgular arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (90).

Göz tutulumu

Göz tutulumu Behçet hastalarında çok ciddi bulgulara neden olmaktadır. Tipik olarak hastalık başlangıcından 2-4 yıl sonra ortaya çıkmakla beraber hastalarda ilk bulgu göz tutulumu da olabilmektedir (12). Göz tutulumu bilateraldir, ancak önce bir göz sonra diğer göz etkilenebilmektedir. Ayrıca her 2 göz aynı şiddette tutulmayabilir. Göz tutulumu körlükle sonuçlanabildiğinden Behçet hastalarında en önemli morbidite nedenlerindendir (8,9). BH'nda oküler tutulum gelişmesi ile ilişkili risk faktörleri, hastalığın erken yaşta başlaması, erkek cinsiyet ve merkezi sinir sistemi tutulumunun olmasıdır. Türk ve Japon Behçet hastalarında oküler tutulumun daha sık ve daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir (8,12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada üveit ve retinal vaskülit şeklinde göz tutulumu %29,1 olarak bildirilmiştir (31).

Göz tutulumu olan hastalarda görme keskinliği kaybı, göz çevresinde ağrı, eritem, fotofobi, reaktif miyozis, lakrimasyon, cisimcik uçuşmaları ve bulanık görme gibi semptom ve bulgular olabilmektedir (8,9,12).

Üveit BH'nda en sık görülen ve olasılıkla en ciddi göz tutulumudur. Behçet hastalarının %66-85'inde üveit geliştiği bildirilmiştir. Üveit non granülomatozudur ve anterior, intermediate, posterior ya da panüveit şeklinde olabilmektedir. Tipik olarak rekürren olan anterior üveit sık görülmektedir. Anterior üveit anterior ya da posterior sineşilere, olasılıkla glokom, iris atrofi ve neo-vaskülarizasyona yol açabilir. İzole anterior üveit hastaların %6-13'ünde görülmektedir. Hipopiyon ise hastaların %6-33'ünde görülmektedir. Anterior üveit posterior üveite göre daha iyi prognoza sahiptir (8,9,12).

Göz tutulumu BH'nın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Erkek hastaların %25'inde bu durum görülebilmektedir. Oküler tutulumu olan hastaların %30'unda nörolojik tutulum geliştiği bildirilmiştir (98).

Posterior üveit vaskülit, vitrit, vitreous hemorajisi, retinit, retinal ödem, kistoid maküler ödem, maküler dejenerasyon, papilödem, retina dekolmanı ile retinal arter ve ven oklüzyonunu kapsar. Daha kötü prognozludur. En sık görülen posterior segment tutulumu vitrittir (9,12). Bunlar dışında BH'nda rekürren konjunktivit, konjunktival hemorajiler, konjunktival ülserler ve katarakt gibi lens değişiklikleri de görülebilmektedir (8,9,12).

Artiküler tutulum

Behçet hastalığında artralji ve artrit şeklinde eklem tutulumu olabilmektedir. Behçet hastalarında %5-88 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. BH'nda artrit genelde gezici olmayan, non-destrüktif şekildedir. Uzun süren remisyonlar ve ataklar halinde görülür. Genelde birkaç gün – birkaç haftada iyileşme görülür. Eklem tutulumu mono, oligo ve poliartiküler olabilmektedir. Ancak en sık diz eklemine olmak üzere monoartiküler tutulum görülür. Oligo artiküler tutulum olduğunda, seronegatif artritlerin aksine BH'nda bilateral tutulum olmaktadır. Diğer sık tutulan eklemler ayak bileği, el bileği ve dirsektir. Hastaların %5-10'unda sakroiliak eklem tutulumu bildirilmiştir. Nadiren BH'nda destrüktif artrit gelişimi de olabilmektedir. Entezis ve kıkırdağın erozif hasar ile kaybı ve pannus oluşumu görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda sinoviya sıvısının inflamatuvar karakterde olduğu ve bu inflamasyonda nötrofil hakimiyeti görülmüştür. Radyolojide yumuşak doku şişliği dışında bir bulgu görülmez (8,9,19,92).

Vasküler tutulum

Behçet hastalığı farklı büyüklükte arterleri ve venleri tutan kronik, tekrarlayıcı bir vaskülitir. Venler arterlerden daha sık etkilenmektedir. Vasküler tutulum tromboflebit, derin ven trombozu ve arteriyel oklüzyonları kapsar. Özellikle pulmoner arterlerde olmak üzere anevrizma gelişimi de görülebilmektedir. Çocuk Behçet hastalarında erişkinlere göre daha az vasküler tutulum görülmektedir (9,11,19).

Venöz tutulum sıklıkla hastalığın ilk 5 yılında ortaya çıkmakla beraber ilk bulgu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Tromboflebit Behçet hastalarında %8-38 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Büyük venlerin oklüzyonu yüzeysel tromboflebiti olanlarda daha sık görülmektedir. Yüzeysel ve derin ven trombozu sık görülmesine rağmen embolizasyon nadirdir. Derin ven trombozu şeklinde en sık bacak venleri tutulmakla beraber inferior vena kava, dural sinüs, aksiller, brakial, hepatik ve portal ven etkilenebilmektedir.

Vena kava süperior ve inferior oklüzyonu vena kava sendromuna ve hepatik ven oklüzyonu Budd-Chiari sendromuna yol açabilmektedir ve bunlar BH'da kötü prognoz bulgularındandır (8,9,11,19). Dural sinüs trombozu BH'nda intrakraniyal hipertansiyona yol açabilmektedir (93). Türsen ve ark.nın yaptığı çalışmada tromboflebit %10,6 oranında ve erkeklerde kadınlara göre 5 kat daha sık olarak saptanmıştır (31).

Arteryal tutulum daha az görülmekle beraber BH'nda ciddi morbidite nedenlerindendir. Azalan sırayla pulmoner, femoral, popliteal, subklavian ve karotid arterler tutulmaktadır. Arteryal tutulum anevrizma ya da oklüzyona yol açmaktadır. Anevrizmalar siktir ve yüksek rüptüre olma riski gösterirler. Cerrahi tedavi sonrası relapslar sık görülmektedir. Arter tutulumu ile aortik ark sendromu, serebral inme ve renovasküler hipertansiyon gelişebilmektedir (1,8,11,19,93).

Kardiyak tutulum

Behçet hastalığında hiperkoagulabilite ve vasküler tutulumla bağı olarak kardiyak anormallikler görülebilmektedir. Kardiyak tutulum nadirdir, Behçet hastalarının %2'sinden azında görülmektedir. Ancak Japon otopsi serisinde bu oran %17 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en sık kardiyomegali saptanırken bunu endokardit, perikardiyal efüzyon, miyokardiyal fibrozis ve aortik kapak hastalığı izlemiştir. Behçet hastalarında bunların dışında koroner arterit, koroner arter anevrizması, granülomatöz endokardit, miyokardit, pankardit, akut miyokard infarktüsü, iletim bozuklukları, intrakardiyak trombüs, kalp yetmezliği ve valvüler hastalıklar bildirilmiştir. Son yıllarda BH'nda ilk bulgu olarak akut miyokard infarktüsü ve sessiz miyokardiyal iskemi varlığına dikkat çekilmektedir (2,19,94,95).

Nörolojik tutulum

Behçet hastalarının %5-25'inde nörolojik bulgular gelişebilmekte, erkekler kadınlara göre daha sık etkilenmektedir (8,19). Türkiye'de yapılan bir çalışmada nörolojik tutulum %2,3 oranında bildirilmiştir (31). Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu hastaların %3-10'unda ortaya çıkmakta ve meningoensefalit ya da aseptik menenjit, kraniyel sinir palsileri ve hemipleji şeklinde görülebilmektedir. MSS tutulumu parankimal ve vasküler olmak üzere 2'ye ayrılabilir. MSS'de her alan etkilenebilmekle birlikte en sık klinik bulgular bilateral piramidal bulgular, baş ağrısı, hafıza kayıpları, disinhibisyon ve apati gibi mental bozukluklar, ünilateral oluşan hemiparezi, sfinkter problemleri, yutma güçlüğü, ağlama

krizleri gibi beyin sapı bulguları ve piramidoserebellar sendromdur. Sinüs trombozu ve daha az sıklıkla süperior vena kava sendromu nedeniyle bazı hastalarda intrakraniyel basınç artışı gelişebilmektedir. Nörolojik bulguları olan hastalarda bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, tek proton emisyon bilgisayarlı tomografi ve beyin anjiyografisi tanımda yardımcı görüntüleme yöntemleridir. Beyin omurilik sıvısı incelemelerinde lenfosit hakimiyeti olan pleositoz görülmektedir. Nörolojik bulgular tekrarlayıcı olabilmekte, bu nedenle Behçet hastalarının izleminde periyodik nörolojik inceleme önerilmektedir (8,9,11,19).

Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum nadir olarak ortaya çıkmakta ve pulmoner damarların etkilenmesi ile oluşmaktadır. Bulgular; plörezi, emboli, pulmoner arter anevrizması, parenkimal değişiklikler ve fibrozistir (1).

Gastrointestinal (GİS) tutulum

Behçet hastalığında özefagus, mide ve barsakta tek ya da çok sayıda ülserler görülebilmektedir. Başlıca bulgular diyare, hemoraji ve intestinal perforasyondur. Ülserasyonlar en sık ileoçekal bölgede gelişmekle beraber GİS’de herhangi bir alanda bulunabilir. Ülserler bulundukları bölgeye göre disfaji, abdominal ağrı, diyare ve perianal fistül oluşumuna yol açabilirler. GİS tutulumu Türkiye’de düşük oranda iken Japonya’da %50-60 gibi yüksek oranda bildirilmiştir (11,19). Türsen ve ark.nın (31) yaptığı çalışmada GİS tutulumu %1,4 olarak rapor edilmiştir.

Genitoüriner tutulum

Behçet hastalarında epididimit, glomerülonefrit, IgA nefropatisi ve renal ven trombozu rapor edilmiştir (8,19).

6. Tanı

Behçet hastalığı patognomonik tanısal bir laboratuvar ya da histolojik bulgusu olmayan, tanısı klinik bulgulara dayalı olarak konulabilen multisistemik bir hastalıktır. BH’na en önemli yaklaşım çok iyi bir anamnez alınması ve ayrıntılı bir fizik incelemedir. Günümüze kadar çeşitli tanı kriterleri ortaya konulmuştur (1,8,12,96). İlk olarak 1969’da Manson ve

Barnes kendi tanı kriterlerini ileri sürmüşlerdir (96,97). Tablo I’de özetlenen kriterler şöyledir:

Tablo I: Manson ve Barnes tanı kriterleri

<i>Majör kriterler</i>	Bukkal ülserler Genital ülserler Göz lezyonları Deri lezyonları
<i>Minör kriterler</i>	Gastrointestinal lezyonlar Tromboflebit Kardiyovasküler sistem lezyonları Artrit Merkezi sinir sistemi lezyonları Aile öyküsü

Manson ve Barnes kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı için en az 3 majör kriter ya da 2 majör ve 2 minör kriter varlığı gerekmektedir ve bu kriterlere göre oral aft olmadan da BH tanısı konulabilmektedir (96,97).

Zamanla başka kriterler ileri sürülmüştür. Yapılan klinik çalışmalar sonunda klinik özelliklerin prevalansları bu kriterlerin temelini oluşturmuştur (98).

O’Duffy ve Goldstein’in 1974’de ortaya attıkları kriterlerde (Tablo II) tanı için rekürren oral ya da genital aft varlığı ile birlikte 2 sistemik bulgu gerekmektedir. Eğer bir sistemik bulgu varsa inkomplet form olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu kriterlere göre benzer şekilde aftozis ve romatolojik bulgular olabildiğinden inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, Reiter sendromu ve herpetik infeksiyonların öncelikle dışlanması gerekmektedir (12,98,99).

Tablo II: O’Duffy ve Goldstein kriterleri

1- Aftöz stomatit
2- Genital ülserler
3- Üveit
4- Kutan “püstüler” vaskülit
5- Sinovit
6- Meningoensefalit

Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi ilk olarak 1972’de kendi tanı kriterlerini ortaya sürmüş, 1987 ve 1989’da tekrar gözden geçirmiştir. Japonya, Kore gibi Uzak Doğu ülkelerinde yaygın biçimde halen kullanılmakta olan bu kriterler Tablo III’de verilmiştir.

Tablo III: Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi kriterleri (8)

Majör kriterler 1- Rekürren oral aftlar 2- Deri lezyonları (eritema nodozum benzeri lezyonlar, subkutan tromboflebit, folikülit, akne benzeri lezyonlar, deri hipersensitivitesi) 3- Göz lezyonları (rekürren iridosiklit ya da hipopiyonlu üveit, koryoretinit, retinoüveit) 4- Genital ülser
Minor kriterler 1- Deformite ve ankiloz olmaksızın artrit varlığı 2- Gastrointestinal lezyonlar (ileoçekal bölgede multipl ülserler) 3- Epididimit 4- Vasküler lezyonlar (obliteratif tromboflebit, tıkaçıcı arteriyel hastalık, anevrizma) 5- Merkezi sinir sistemi semptomları (beyinsapı ve meningoensefalomiyelitik sendrom, konfüzyonel tip, nöropsikiyatrik semptomlar)
Tanı 1- Komplet: Dört majör kriter varlığı 2- İnkomplet - a- 3 majör kriter - b- 2 majör + 2 minör kriter - c- Oküler tutulum + diğer bir majör kriter ya da 2 minör kriter 3- Şüpheli - a- 2 majör kriter - b- 1 majör + 2 minör kriter 4- Olası: 1 majör kriter

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu 1977’de kurulmuştur. Birçok farklı tanı kriteri olması nedeniyle 7 ülkede 11 merkezden, 914 hastanın verileri toplanarak yapılan

çalışma sonuçları 1989'da 5. Uluslararası Behçet Hastalığı Konferansında sunulmuştur. Oluşturulan tanı kriterleri 1990 ve 1992'de yayınlanmış ve günümüzde en çok kabul gören, yüksek spesifiteye (%96) sahip olan kriterlerdir. Bu kriterlerde oral aft varlığı tanı için mutlak gereklidir. Bu kriterler Tablo IV'te verilmiştir (10,98,100).

Tablo IV: Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri

1- Rekkürren oral ülserler: Hasta ya da doktor tarafından gözlemlenen, 12 aylık sürede en 3 kez tekrarlayan minör, majör ya da herpetiform oral ülserler
<i>Oral afta ek olarak aşağıdakilerden en az 2'sinin varlığı</i>
1- Rekürren genital ülserler: Doktor tarafından gözlemlenen ya da hasta tarafından güvenilir hikaye ile öğrenilen genital aft ya da skatrisler
2- Göz tutulumu: Oftalmolog tarafından belirlenen anterior üveit, posterior üveit, slit lambası incelemesinde vitreusta hücreler ya da retinal vaskülit
3- Deri lezyonları: Doktor tarafından gözlemlenen ya da hasta tarafından güvenilir hikaye ile öğrenilen eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar ya da postadolesan, steroid kullanmayan hastalarda akneiform nodüller
4- Pozitif paterji testi: Doktor tarafından 24-48 saat sonra okunan pozitiflik

7. Laboratuvar bulguları

Behçet hastalığının laboratuvar bulguları non-spesifiktir. Bazı hastalarda orta derecede anemi ve hafif lökositoz izlenmektedir. Aktif hastalığı olanlarda serumda ESH, CRP düzeyi ve plazma kompleman komponentleri (C3, C4, C9 ve faktör B) düzeylerinde artma görülebilmektedir. Hastalık alevlenmelerinde B hücre hiperfonksiyonuna bağlı olarak artmış Ig G, A, M, CRP ve α 2- globulin sıklıkla saptanmaktadır. Serum immünglobulinleri özellikle de IgA artmış olsa da romatoid faktör, antinükleer antikorlar yoktur (1,8,12,19). Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ve antifosfolipid antikorlar sıklıkla negatiftir (101).

8. Seyir ve prognoz

Behçet hastalığı ön görülemez ataklar ve iyilik dönemleri ile uzun süreli bir seyir izlemektedir. Hastalığın şiddeti zamanla azalabilmekte ve ilk 5 yıldan sonra daha stabil bir hale gelmektedir. Ancak nadiren hastalığın başlangıcından 5-10 yıl sonra ortaya çıkabilen

MSS tutulumu ve majör damar tutulumu olabilmekte ve prognozları kötü seyretmektedir. Benzer şekilde gastrointestinal perforasyon da kötü prognostik bulgudur (1,11,12,16,19).

Yapılan araştırmalar sonucunda erkek cinsiyet ve erken başlangıçlı hastalık, BH'nın şiddetini belirleyen en önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığı 25 yaşından önce başlayanlar, 40 yaşından sonra başlayanlara göre daha kötü prognoza sahip görünmektedir (11,19,102).

Erkekler ve hastalık başlangıç yaşı erken olan hastalar vasküler tromboz, oküler, gastrointestinal ve MSS tutulum ile birlikte daha şiddetli hastalık seyri göstermektedirler. Ayrıca HLA-B51 pozitifliği de kötü prognoz nedeni olarak bildirilmiştir (11,103).

Yine yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında genel topluma göre özellikle de genç erkek hastalarda mortalitenin arttığı saptanmıştır. Mortalite başlıca majör damar tutulumu, nörolojik tutulum ve perforant intestinal ülserler nedeni ile görülmektedir (11,16,104).

9. Tedavi

Behçet hastalığında genel anlamda hiçbir ilaç hastalığın tüm belirtilerini ortadan kaldırmamaktadır. Bu nedenle tedavi hastanın klinik bulgularına ve tutulan organa bağlı olarak düzenlenmektedir. Tedavide amaç semptomları kontrol altına almak ve tedavi etmek, fonksiyonel kaybı engellemek, aktif inflamasyonu kontrol altına almak, rekürrenslerin sıklığını ve şiddetini azaltmak ve organ hasarını önlemektir (1,8,12,103).

Behçet hastalığı tedavisi mukokutan bulgulara, anterior oküler tutulumda ya da persistan monoartiküler eklem tutulumunda olduğu gibi yerel tedaviler şeklinde ya da sistemik tedavi şeklinde yapılabilmektedir (1,8).

Topikal tedaviler topikal steroidler, topikal antibiyotikler, sukralfat, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, topikal anestezipler ve gümüş nitrat gibi ajanların kullanımını içermektedir (8,103).

Topikal kortikosteroidlerin oral ülser ve genital ülserlerin tedavisinde oldukça etkili oldukları yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle antiinflamatuvar etkinlikleri nedeniyle ilk 5 gün içinde kullanıldıklarında etkili olabilmektedirler. Lezyonlardaki ağrıyı azaltıp, iyileşmeyi hızlandırmaktadırlar (103).

Topikal antibiyotik tedavileri bu ilaçların sulandırılarak gargara yapılması şeklinde uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan tetrasiklin ve sefalekssin ile iyileşme hızlandırılabilir (103).

Diğer bir topikal ajan olan ve peptik ülser tedavisinde kullanılan sükralfat, ülser yüzeyinde bariyer oluşturur ve yara iyileşmesini hızlandırır. Sükralfat ile yapılan bir çalışmada oral ülser ve genital ülserlerde ağrıyı azalttığı ve iyileşme süresini kısalttığı ayrıca oral ülserlerin sıklıklarını da azalttığı bulunmuştur (106).

Sistemik kortikosteroid tedavisi BH'nın tüm belirtilerinde kullanılabilen ve özellikle deri, mukoza belirtileri, akut üveit ve nörolojik bulgulara etkili olan bir seçenektir (103,107). Uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldıklarında ortaya çıkabilecek yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır. Tutulan organa göre oral prednizolon 20-100mg/gün dozlarında verilmektedir (12). Mat ve ark.nın (108) yaptığı kontrollü bir çalışmada düşük doz depo steroid tedavisi 3 haftada bir 40mg metil prednizolon asetat şeklinde verilmiştir. Oral ve genital ülserlerde bir etki gözlenmezken kadın hastalarda eritema nodozuma karşı etkili bulunmuştur. Sistemik steroid tedavisi akut atakların kontrolünü sağlasa da hastalığın ataklarını ve ilerlemesini önlemede etkisizdirler. Kortikosteroidler sinerjistik etki sağlamak için diğer immün supresif ilaçlarla kombine olarak verilebileceği belirtilmektedir (107).

Kolşisin BH'nda tedavide en sık kullanılan ilaçlardan birisidir. Etkisini nötrofillerde artmış olan kemotaksisi inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. İlaç 0,5-2 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Oligoazospermi, amenore veya dismenore, bitkinlik, saç kaybı ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalar en önemli yan etkilerindendir. Yapılan kontrollü bir çalışmada genital ülser, artrit ve eritema nodozum sıklığını azalttığı, ancak oral ülserler ile papülopüstüler lezyonlara etki etmediği saptanmıştır (103,109).

Yakın dönemde Waiz ve ark.nın (54) Behçet hastalarında yaptığı bir çalışmada kolşisin ile 4 haftada bir uygulanan 1,2 milyon ünite benzatin penisilin kombinasyonunun her iki ilacın yalnız uygulanmasına göre daha etkili olduğu bulunmuştur.

Azatiopürin BH'nda kontrollü çalışmalarda özellikle göz tutulumunda olmak üzere genital ve oral ülserler, artrit ve tromboflebit tedavisinde etkili olduğu gösterilen bir immünsüpresif ajandır (8,19,21,103). İlaç genellikle 2,5mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Azatiopürin dışında siklosporin A, takrolimus, metotreksat ve siklofosfamid kullanılabilen diğer immünsüpresif ilaçlardır (103,107).

Monositlerden seçici olarak TNF- α sentezini inhibe eden talidomidin, BH'nda yapılan kontrollü çalışmalarda oral ve genital ülserler ve papülopüstüler lezyonlara etkili olduğu gösterilmiştir. Eritema nodozum ataklarını arttıran ilaç teratojenik olduğu için hamile hastalarda kontrendikedir. Talidomidin BH'da antiinflamatuvar etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (103,110).

İnterferonlar ilk olarak 1957'de tanımlanan glikoproteinlerdir. Antiviral, antimikrobiyal, antitümör ve immünmodülatör etkileri bulunmaktadır. BH'nda haftada 3 kez interferon- α 2a 3-12 milyon ünite uygulanması ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Deri ve mukoza belirtileri ile eklem ve göz belirtilerinde belirgin iyileşmeler rapor edilmiştir. Ülkemizde Alpsoy ve ark.nın yaptığı bir çalışmada interferon- α 2a tedavisi özellikle deri ve mukoza lezyonlarında etkili bulunmuş, ancak ilacın kesilmesiyle bu etkinlik azalarak son bulmuştur. Ayrıca tedavi süresinde eritema nodozum benzeri lezyonlar, tromboflebit ve eklem belirtileri azalmıştır. İlacın özellikle BH'nın mukokutan belirtilerinin tedavisinde alternatif bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır (111).

Son yıllarda kullanımları giderek yaygınlaşan biyolojik ajanlar BH'da da kullanılmışlardır. Bilindiği üzere BH'da özellikle aktif dönemlerde TNF- α düzeyleri artmış bulunmaktadır. TNF- α inhibitörlerinden infliximab ve etanersept ile Behçet hastalarında yapılan çalışmalar artmaktadır. Birçok çalışmada bu ajanların göz, gastrointestinal, eklem tutulumları, serebral vaskülit, deri ve mukoza belirtilerinde etkili oldukları gösterilmiştir (103,112).

B- Adiponektin

Adipoz doku endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku leptin, adiponektin, resistin, visfatin, TNF- α , IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) -1 gibi karbonhidrat metabolizmasını ve inflamasyonu etkileyen maddeleri salgılar ve bunlara adipositokin adı verilir (113).

Bu adipositokinlerden en iyi tanımlananlarından bir tanesi adiponektindir. Adiponektin 247 aa'den ve 4 farklı bölgeden oluşur (114). Dolaşımadaki düzeyi 3-30 mg/l aralığındadır ve tüm plazma proteinlerinin yaklaşık % 0.01'ini oluşturmaktadır (115). Adiponektin ilk olarak fare 3T3-L1 adipositlerinde gösterilmiştir. Hu ve ark. bu maddeyi klonlamışlar ve "adipoQ" adını vermişlerdir (114).

Adiponektinin etkisini hangi yol üzerinden gösterdiği tam olarak bilinmemekle beraber 2 olası mekanizma tanımlanmıştır. Adiponektinin 2 tane transmembranöz reseptörü saptanmıştır. AdipoR1 baskın olarak iskelet kasında eksprese edilir ve globuler adiponektini tercih eder. Buna karşılık AdipoR2 ise baskın olarak karaciğerden eksprese edilir ve uzun adiponektini tercih eder. Kodowaki grubu adiponektinin hem karaciğer hem de iskelet kasında AMP kinaz ve PPAR α üzerinden etki ettiğini göstermişlerdir ve adiponektinin bu yol üzerinden yağ asidi oksidasyonunu uyardığı, ayrıca iskelet kası ve karaciğerin trigliserit içeriğini azalttığını göstermişlerdir (116). Adiponektinin oligomerizasyon durumunu adiponektinin etkisini etkileyen bir diğer olası etkendir. Yapılan çalışmalarda yalnızca yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin farelerde glukoz düzeyini azalttığı ileri sürülmüştür (117).

Adiponektinin sentez ve salgısı birçok mekanizmayla düzenlenir. Adiponektin ekspresyonuna insülinin nasıl etki ettiği tam olarak belirlenememiştir, bununla beraber değişik etkenler üzerinde durulmaktadır. Bir çalışmada, 3T3-L1 adipositleri kısa süre insülinle temas ettiklerinde adiponektin ekspresyonunun arttığı (114), başka bir çalışmada ise uzun süreli insülinle temas sonrası adiponektin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (118). Buna karşın genel anlamda adiponektin salınımının insülin tarafından uyarılabildiği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, TNF- α düzeylerinin adiponektinin hem ekspresyonunu hem de sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (119). Adiponektinin insülin duyarlılığını dört ayrı mekanizma ile gerçekleştirdiği kabul edilmektedir:

- 1) İnsülin reseptör/postreseptör düzeyinden,
- 2) Artmış lipid oksidasyonu ile,
- 3) Glukoneogenezin inhibisyonu ile,
- 4) Yağ dokusunda TNF- α düzeyinde azalma sağlamak suretiyle (118,119).

Adiponektin insülin duyarlılığını arttırıcı, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkiye sahip bir adipositokindir. Serum adiponektin düzeyi birçok hastalıkta araştırılmıştır. Tip 2 DM, obezite, metabolik sendrom ve polikistik over sendromu gibi etyopatogenezinde insülin direncinin rol oynadığı hastalıklarda, hipertansiyonda, kardiyovasküler hastalıklarda ve inflamatuvar hastalıklarda azalmış olarak saptanmıştır (120,121). Adiponektin yağ dokusundan salgılanmakla beraber diğer adipositokinlerden farklı olarak obez olgularda obez olmayan olgulara göre daha düşük düzeyde saptanmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber adipogenez sırasında salınan adiponektinin obezitenin gelişiminde

negatif feed back inhibisyona uğradığı ve bu nedenle obezitede paradoksal olarak düşük kaldığı düşünülmektedir (122).

Erkeklerde kadınlara göre daha düşük serum adiponektin düzeyi saptanmıştır; bu farklılığın androjenlere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (123). Serum adiponektin düzeyi ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Örneğin yaş ve BKİ uyumlu beyaz ırkla karşılaştırıldığında Pima kızılderililerinde serum adiponektin düzeyi daha düşük saptanmıştır. Ek olarak Pima Kızılderililerinde Tip 2 DM ve metabolik sendrom sıklığı beyaz ırka göre daha yüksektir (124). Serum adiponektin düzeyi ile serum lipid düzeyi arasında ilişki araştırılmıştır. Serum adiponektin düzeyi ile serum high density lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve Apolipoprotein (Apo) A-1 düzeyleri arasında doğrusal orantılı bir ilişki saptanmış, buna karşılık serum trigliserid, Apo B ve E düzeyleri ile ters orantılı bir ilişki bulunmuştur (125).

Çeşitli toplumlarda adiponektin düzeyi ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren bir dizi çalışma yapılmıştır. Serum adiponektin düzeyindeki azalmanın inflamatuvar olayların artmasıyla sonuçlandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (126-128). Bir çalışmada adiponektinin TNF- α ile uyarılan monosit adezyonunu azalttığı ve endotel-lökosit adezyon molekülü (E-selektin), vasküler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), gibi aterosklerozda yeri olan moleküllerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (126). Ayrıca adiponektinin makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve hareketini önlediği, bununla beraber endotelden NO üretimini uyardığı gösterilmiştir (127,129).

Tümör nekrozis faktör- α yağ dokusundan salınan önemli bir inflamatuvar adipositokindir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar hastalıklarda ve multipl skleroz, polikistik over sendromu ve tip 2 DM gibi insülin direncinin egemen olduğu hastalıklarda serum TNF- α düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (130). Antiinflamatuvar ilaçların ve insülin duyarlılaştırıcı ilaçların serum TNF- α düzeyini azalttıkları gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda serum adiponektin düzeyi ile TNF- α arasında ters orantılı bir ilişki gösterilmiştir. Buna karşılık TNF- α ile serum adiponektin düzeyi arasında bir ilişki olmadığı da savunulmuştur (131-133).

C- reaktif protein bilinen önemli bir sitokindir. CRP düzeyi inflamasyonda, enfeksiyonlarda ve stres durumlarında artmaktadır (134). Günümüzde koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir (135). Serum CRP düzeyi koroner arter hastalığı, Tip 2 DM, multipl skleroz ve polikistik over hastalığı gibi insülin direncinin etyopatogenezinde rol oynadığı hastalıklarda artmaktadır. Bu hastalıkların tedavisine yönelik

olarak yapılan tedavilerde serum CRP düzeyi düşmektedir (136,137). Birçok çalışmada serum adiponektin düzeyi ile CRP düzeyi arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır, buna karşılık az sayıdaki çalışmada da bir ilişki saptanmamıştır. CRP mRNA'sı adipoz dokudan eksprese olur. Sağlıklı erkeklerde, obez kadınlarda ve diyabetik hastalarda serum adiponektin düzeyi ile CRP arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır (138-140).

Hem IL-6, hem de TNF- α önemli proinflamatuvar adipokinlerdir. Karaciğerde CRP üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Deneysel çalışmalarda adiponektin ekspresyonunun IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık adiponektin değişik dokularda TNF- α etkisini ve üretimini modüle eder. Düşük adiponektin düzeyi yüksek IL-6 düzeyiyle ilişkilidir. Adipoz dokudaki TNF- α ekspresyonu üzerine adiponektinin etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hormonun vasküler endotel hücrelerinde ve makrofajlarda TNF- α sekresyonunu azalttığı bilinmektedir, eğer aynı durum yağ dokusu için de geçerli kabul edilirse, azalmış TNF- α düzeylerinin de insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi olabilir. TNF- α tedavisi kültüre edilmiş 3T3 L1 adipozit hücrelerinde adiponektin transkripsiyonu düzeyinde adiponektin ekspresyonunu baskılar. Aynı şekilde insan adipozitlerinde de adiponektin ekspresyonunu ve salgısını azaltır. IL-6 tedavisi ise adiponektin mRNA salgısını ve ekspresyonunu azaltır (119).

Adiponektinin insülin direnci, obezite, DM ve ateroskleroz gibi durumlarda düşük bulunması, adiponektinin yerine konulmasının bu hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Adiponektin, antidiyabetik ve hipolipidemik etkisinin yanında potansiyel antiinflamatuvar özellikleri ile ateroskleroz gelişimini önlerken, bu etkilerini kilo alımında artmaya yol açmadan oluşturacağı düşünülmektedir (141).

C-İnsülin direnci

İnsülin 51 aminoasitten (aa) oluşan ve pankreas adacık β hücrelerinden salınan bir polipeptid hormondur. Birbirine disülfid bağıyla bağlanan 21 aa'lık A ve 30 aa'lık B zincirinden oluşur. İnsülin majör anabolik hormonlardan birisidir, glukoneogenezi ve glukojenolizi baskımlarken, glukolizi, glukojenogenezi, lipogenezi ve proteinogenezi uyarır. Başta yağ ve kas dokusu olmak üzere hücre içine glukozun girmesini kolaylaştırır (142).

İnsülin direncinin derecesi kişiden kişiye değişir. İnsülin direnci olan bireylerde belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek

hepatik glukoz üretimini baskılar, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanze edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için β hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1.5-2.0 kat veya daha yüksek bir seviye oluşur (143-145).

İnsülin direnci puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite, yüksek yağlı diyet gibi bir dizi fizyolojik durumda ve tip 2 diyabetes mellitus (DM), kontrolsüz tip 1 DM, diyabetik ketoasidoz, ağır malnütrisyon, obezite, dislipidemi, polikistik over sendromu, metabolik sendrom esansiyel hipertansiyon, hiperürisemi, insülin tedavisi sonucu gelişen hipoglisemi, aşırı alkol kullanımı gibi bazı metabolik bozukluklarda ortaya çıkar. Ayrıca tirotoksikoz, hipotiroidi, Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali gibi bazı endokrin hastalıklarda ve kortikosteroidler, oral kontraseptifler, beta blokerler, diüretikler gibi ilaç alımlarında görülebilen bir durumdur (144-145).

İnsülin direnci preresseptör, reseptör ve postreseptör düzeyde meydana gelebilir. Preresseptör düzeydeki insülin direnci, insülin molekülünde meydana gelen değişiklikler (mutant insülinler, artmış proinsülin düzeyi) nedeniyle oluşur. Reseptör düzeyindeki insülin direncinde insülinin reseptörüne bağlanmasında bir sorun vardır. Postreseptör düzeydeki insülin direnci ise reseptör sonrası insülin sinyalizasyon yolağındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkar (146).

İnsülin direncinin nedenleri (146) :

- 1- Anormal hücre salgı ürünleri
 - a) Anormal insülin molekülleri
 - b) Proinsülin-insülin dönüşümünde patoloji
- 2- Dolaşımda insülin antagonistlerinin bulunması
 - a) Kontrinsüliner (insülin karşıtı) hormonlarda artış
 - b) Antiinsülin antikörlerin varlığı
 - c) Antiinsülin reseptör varlığı
- 3- Hedef organ defekti

- a) İnsülin reseptör bozukluğu
- b) Reseptör sonrası bozukluk

İnsülin direncini ölçmek amacıyla birçok araştırmacılar tarafından, doğrudan ya da dolaylı olarak birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan altın standart olanı öglisemik hiperinsülinemik klemp testidir. İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) güvenilir ve alternatif bir yöntemdir. (147).

Behçet Hastalığı ve İnsülin Direnci

İnflamatuvar durumlarda insülin direncinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. BH’nda insülin direnci saptayabildiğimiz kadarı ile iki çalışmada değerlendirilmiştir, her iki çalışma da ülkemizde yapılmıştır. Bu iki çalışmada da Behçet hastalığında insülin direncinin arttığı gösterilmiştir. Erdem ve ark. (148) 15 Behçet hastasında ve 14 kontrol olgusunda öglisemik hiperinsülinemik klemp testini kullanarak insülin direncini araştırmışlardır. Bu çalışmada Behçet hastalıklı olgularda kontrol grubuna göre insülin duyarlılığının azalmış olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grubunda temel insülin, glukoz, c peptid ve glukoz tolerans bozukluğu açısından bir farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmada CRP düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken, ESH ve insülin duyarlılığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Oğuz ve ark.nın (149) yaptıkları diğer çalışmada ise Behçet hastalıklı olgular kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında insülin direnci saptanmıştır. Bu çalışmada “Homeostasis model assessment- Insulin resistance” HOMA-IR değeri ile beden kitle indeksi (BKİ) arasında doğru orantılı ilişki saptanmıştır.

III- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Eylül 2007- Kasım 2008 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma grubunu Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet hastalığı polikliniğine başvuran; Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre tanı alan 40 Behçet hastası ve kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet, BKİ uyumlu 46 sağlıklı birey oluşturdu.

Kan örnekleri alındığı sırada değerlendirilen Behçet hastalarından oral aft, genital ülser, eritema nodozum, göz tutulumu ve diğer sistemik tutulumlarından en az birine sahip olanlar aktif Behçet hastası, herhangi bir klinik bulgusu olmayanlar ise inaktif Behçet hastası kabul edildi.

Çalışmamıza katılan tüm hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden çalışma öncesi bilgilendirilmiş olur metni (Ek 1) ve bilgilendirilmiş olur formu (Ek 2) okunarak gönüllülük esasına göre imzalı onayları alındı. Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. DM, hipertiroidi, hipotiroidi gibi endokrinopati varlığı
2. Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği varlığı
3. Akut ya da kronik nörolojik hastalık varlığı
4. Herhangi bir nedenle en az son 1 aydır sistemik ilaç kullanımı öyküsü olması olarak belirlendi.

Tüm Behçet hastalarından BH bulguları ile ilgili olarak ayrıntılı olarak öykü alındıktan sonra muayeneleri yapıldı. Hastaların oral ve genital aftlarının oluşma sıklıkları, çapları, sayıları, yerleştikleri anatomik bölge ve iyileşme süreleri, eritema nodozum, papülopüstüller döküntü gibi deri bulgularının varlığı ve sıklığı; eklem ve göz tutulumu bulguları, nörolojik, gastrointestinal, vasküler ve pulmoner tutulum bulguları sorgulandı. Elde edilen bilgiler Olgu Rapor Formuna (Ek 3) kaydedildi. Tüm hastalara paterji testi yapıldı. Paterji testi intradermal, subkutan ve intravenöz giriş ile önkol fleksör bölgeye 21 G enjektör ile serum fizyolojik kullanılarak yapıldı. Test bölgesi 48. saatte değerlendirilerek papül ve püstül oluşumu pozitif paterji reaksiyonu olarak kabul edildi.

İlk kez başvuran hastaların hepsinden ve takibimizde olup son 6 ayda göz muayenesi olmayanlardan göz tutulumu açısından oftalmolog değerlendirilmesi istendi. Diğer sistem tutulumları açısından yakınmaları olan hastalar ilgili bölümler ile (Fizik Tedavi ve

Romatoloji, Nöroloji, Gastroenteroloji ve Göğüs Hastalıkları gibi) konsülte edildi. Konsültasyonlar sonucunda başka sistemlerle ilgili olarak tutulum gösteren hastalar Olgu Rapor Formuna kaydedildi. Tüm katılımcıların boy ve kiloları aynı boy ölçer ve dijital tartı cihazı (electronic body scale SC-105) ile ölçüldü. Boy metre (m), vücut ağırlığı kilogram (kg) olarak alınarak aşağıdaki formüle göre BKİ'leri hesaplandı.

Beden kitle İndeksi: Vücut ağırlığı (kg)

$$\text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

Tüm katılımcıların bel ve kalça ölçüleri şerit metre yardımıyla ölçülerek bel/kalça oranları hesaplandı. Arteriyel tansiyon değerleri en az 15 dakikalık dinlenme sonrasında ön brakial arterden ölçüldü. Sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulanarak miktarları ve süreleri belirtilerek kaydedildi. Ailede Behçet hastalığı varlığı sorgulandı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan en az 8-10 saatlik açlık sonrasında 0, 5. ve 10. dakikalarda periferik venöz kan örneği alındı. Periferik insülin direncini belirlemek amacı ile 0, 5. ve 10. dakikalarda antikoagülansız tüplere alınan kan örnekleri yarım saat tüplerde bekletildikten sonra 4000 devirde 7 dakika santrifuj edildi. Sonra her 3 serum örneğinden eşit miktarda alınarak bu örneklerde açlık kan şekeri ve insülin çalışıldı. Sıfırıncı dakikada alınan kan örneklerinde total kolesterol, trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein “high density lipoprotein” (HDL) kan düzeyleri çalışıldı. Serum örnekleri adiponektin, TNF- α , IL-6, IL-8 ve high sensitif CRP kan düzeyleri daha sonra toplu halde çalışılmak üzere -80°C’de saklandı. Tüm katılımcılardan yine 0. dakikada EDTA’lı tüplere ve sedimentasyon tüplerine alınan venöz kan örneklerinden nötrofil sayısı ve ESH çalışıldı.

Tam kan sayımı üniversitemiz Hematoloji Bilim Dalı laboratuvarında Beckman Coulter GEN’S cihazı ve ESH Beckman Coulter Sedimatic 100 cihazı kullanılarak ölçüldü. Serum total kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri Üniversitemiz Biyokimya Anabilim Dalında Architect C8000 cihazı ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein “low density lipoprotein” (LDL) aşağıda verilen Friedwald formülüne göre hesaplandı (150).

Friedwald formülü: T kolesterol – (Trigliserid/5)- HDL

İnsülin Bio DPC firmasının İmmulite 2000 cihazında kemiluminasans yöntemiyle çalışıldı. Serum glukoz düzeyi Architect C8000 cihazı ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Katılımcıların periferik insülin direnci Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi ile

hesaplandı. Tüm katılımcılardan bu yöntemle uygun olarak kan örnekleri alındıktan sonra aşağıdaki formüle göre HOMA-IR değerleri hesaplandı (151).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Plazma Glukoz (mmol/L)} \times \text{İnsülin (}\mu\text{U/L)} / 22,5$$

Serum hsCRP düzeyleri Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Abbott Diagnostic firmasından sağlanan Architect C8000 cihazı ile CRP Ultra kiti (ref: 6K2601) kullanılarak immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. Serum adiponektin düzeyi Automated microplate okuyucu (ELX800 modeli) kullanılarak Bio-tek firmasından sağlanan BioVendor Research and Diagnostic Products Human Adiponectin ELISA, high sensitivity (katalog no: RD191023100R) kiti kullanılarak sandviç test yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Serum TNF- α düzeyi yine Bio-Tek firmasından sağlanan Bender MedSystems Human TNF- α BMS223/4 ve BMS223/4TEN kiti ile ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serum IL-6 düzeyi Bio-Tek firmasından sağlanan Bender MedSystems Human IL-6 BMS213/2CE ve BMS213/2TENCE kiti ile ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serum IL-8 düzeyi Biosource Human IL-8 ELISA kiti (katalog no: KHC0081) kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Tüm istatistiksel analizler SPSS (statistical package for social sciences) sürüm 14.0, standart versiyon ile yapıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz için Student T ve ki-kare testleri, alt gruplar arasındaki istatistiksel analizler için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Farklı veriler arasındaki ilişkileri incelemek için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05 olarak kabul edildi.

IV- BULGULAR

Çalışmamıza 40 Behçet hastası ve 46 kontrol grubu olmak üzere 86 katılımcı dahil edildi. Behçet hasta grubu 18 kadın (%45) ve 22 erkek (%55) hastadan oluşturulurken, kontrol grubu 20 kadın (%43,5) ve 26 erkekten (%56,5) oluşturuldu.

Behçet hastalarının yaşı 18-61 yıl arasında değişmekteydi, yaş ortalaması $37,83 \pm 10,99$ yıl olarak bulundu. Behçet hastalarının 31'inde Behçet hastalığı aktif olarak saptanırken, 9'unda ise inaktif olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımları Tablo V'te gösterilmektedir.

Tablo V: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımları

	Tüm Behçet hasta grubu n=40	Aktif Behçet hastaları n=31	İnaktif Behçet hastaları n=9	Kontrol grubu n=46
Cinsiyet (kadın/erkek)	18/22	15/16	3/6	20/26
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	$37,83 \pm 10,99$	$36,29 \pm 10,66$	$43,11 \pm 11,06$	$36,35 \pm 8,83$

SS: Standart sapma, n: Kişi sayısı

Kardiyovasküler hastalık riskini ve periferik insülin direnci farklılığını belirleyebilmek amacıyla gruplar arasında cinsiyet, yaş, BKİ dağılımının benzer olmasına dikkat edildi. Behçet hastaları ile kontrol grubu ve aktif ile inaktif hasta grupları arasında cinsiyet, yaş ve BKİ dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubunda hastalık süresi 1ay-24 yıl aralığındaydı ve ortalama hastalık süresi $6,29 \pm 6,65$ yıl olarak saptandı. Hastalık süresi aktif Behçet hastalarında ortalama $6,47 \pm 6,98$ yıl iken, inaktif Behçet hastalarında ise $5,66 \pm 5,67$ yıl olarak bulundu. Aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında hastalık süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Behçet hasta grubunda yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı, doğru orantılı bir ilişki gösterildi ($r:0,422$, $p=0,007$).

Hastaların %7,5'inde (3 hasta) ailede Behçet hastalığı öyküsü vardı. Bu hastaların birinin annesinde, birinin erkek çocuğunda ve 3. hastanın kuzeninde Behçet Hastalığı öyküsü vardı. Behçet hastalarının %45'inde sigara ve %10'unda alkol kullanımı varken, kontrol grubunun %45,7'sinde sigara ve %23,9'unda alkol kullanımı öyküsü mevcuttu. Her 2 grupta sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Behçet hastalarının tamamında oral aft (40 hasta), %97'sinde (39 hasta) genital ülser, %45'inde (18 hasta) eritema nodozum, %75'inde (30 hasta) papülopüstüler lezyon, %10'unda (4 hasta) tromboflebit, %20'sinde (8 hasta) göz tutulumu ve %60'ında pozitif paterji testi (24 hasta) saptandı. Pozitif paterji testi olan bir olgu Resim 2'de görülmektedir.



Resim 2: Çalışmamızdaki Behçet hastalarının birinde görülen pozitif paterji testi

Çalışmamıza katılan 40 Behçet hastasına ait klinik bulgular ve paterji testi sonuçları Tablo VI'da gösterilmektedir.

Tablo VI: Çalışmaya katılan tüm Behçet hastalarının klinik bulguları

Sıra No	Yaş	Cins	OÜ*	GÜ*	EN*	Tromb*	Göz tutulumu	Paterji	PPL*
1	34	K	+	+	+	-	-	-	+
2	46	K	+	+	+		-	-	+
3	61	K	+	+	+	-	-	-	+
4	49	K	+	+	+	-	-	-	+
5	18	K	+	+	-	-	-	+	+
6	34	E	+	+	-	-	-	+	-
7	27	K	+	+	-	-	-	+	-
8	34	K	+	+	-	-	+	-	+
9	57	K	+	+	-	-	-	+	+
10	29	E	+	+	-	-	-	+	-
11	35	K	+	+	-	-	-	+	+
12	30	E	+	-	-	-	-	+	+
13	23	E	+	+	-	-	-	+	-
14	25	E	+	+	+	+	+	-	+
15	41	K	+	+	-	-	-	+	-
16	46	E	+	+	+	+	-	+	+
17	19	E	+	+	+	-	-	+	+
18	46	K	+	+	+	-	-	-	+
19	49	E	+	+	-	-	-	+	+
20	42	E	+	+	-	-	-	+	-
21	35	K	+	+	+	-	-	+	+
22	24	E	+	+	+	+	-	-	+
23	50	E	+	+	-	-	-	-	+
24	30	K	+	+	-	-	-	-	+
25	37	K	+	+	-	-	-	+	-
26	43	K	+	+	-	-	-	-	+
27	33	E	+	+	-	-	-	+	+
28	33	E	+	+	-	-	-	-	+
29	57	E	+	+	+	-	-	-	-
30	48	E	+	+	-	-	-	+	+
31	34	E	+	+	-	-	-	+	+
32	34	K	+	+	-	-	-	+	-
33	43	E	+	+	-	-	-	+	+
34	61	E	+	+	-	-	+	+	-
35	37	E	+	+	+	-	+	+	+
36	37	E	+	+	-	-	+	-	+
37	29	E	+	+	+	+	+	+	+
38	36	K	+	+	+	-	-	+	+
39	43	K	+	+	+	-	+	-	+
40	25	E	+	+	+	-	-	-	+

* OÜ: Oral ülser, GÜ: Genital ülser, EN: Eritema nodozum, Tromb: Tromboflebit, PPL: Papülopüstüler

lezyonlar

Uluslararası Behçet Hastalığı çalışma kriterlerine göre tanı alan ve çalışmamıza katılan 40 hastanın hangi kriterlerle tanı aldığı Tablo VII’de gösterilmektedir.

Tablo VII: Hastalarda saptanan tanı kriterlerinin dökümü

	Oral aft	Genital ülser	Paterji	Göz tutulumu	Deri tutulumu	Hasta sayısı
5 bulgu (+)	+	+	+	+	+	5
4 bulgu (+)	+	+	+	-	+	11
	+	+	-	+	+	4
	+	+	+	+	-	1
3 bulgu (+)	+	+	-	-	+	10
	+	+	+	-	-	8
	+	-	+	-	+	1

Çalışmamıza katılan hastaların klinik bulgularının cinsiyete göre dağılımları Tablo VIII’de gösterilmektedir. Çalışmamızda cinsiyetlere göre bulguların dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo VIII: Klinik bulguların cinsiyete göre dağılımları

	Kadın n=18 (%)	Erkek n=22 (%)	Toplam n=40 (%)	p değeri
Oral ülser	100	100	100	
Genital ülser	100	95,5	97,0	0,36
Paterji pozitifliği	50,0	68,2	50,8	0,24
Papülopüstüler döküntü	77,8	72,7	72,3	0,71
Eritema nodozum	50	40,9	38,8	0,56
Üveit	11,1	27,3	21,5	0,20
Tromboflebit	0	18,2	9,1	0,057

Behçet hastalarının bel çevreleri 67-131 cm arasındaydı, ortalama $86,97 \pm 12,18$ cm olarak ölçüldü. Kontrol grubunun bel çevresi 51-124 cm aralığında ölçüldü. Tüm

katılımcıların ortalama bel/kalça oranları ve BKİ değerleri Tablo IX’de gösterilmektedir. Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında bel çevresi, bel/kalça oranı ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo IX: Ortalama bel/kalça oranları ve BKİ değerleri

	Behçet hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Bel çevresi cm (ortalama $\pm$ SS)	86,97 $\pm$ 12,18	90,73 $\pm$ 14,49	0,19
Bel/kalça oranı	0,84 $\pm$ 0,06	0,87 $\pm$ 0,08	0,16
BKİ kg/m ² (ortalama $\pm$ SS)	26,28 $\pm$ 4,71	26,52 $\pm$ 4,45	0,80

Behçet hastalarının sistolik kan basınçları 90-150mmHg arasındaydı, diastolik kan basıncı ise 50-100mmHg aralığında idi. Behçet hastaları ile kontrol grubunun kan basıncı değerleri Tablo X’da gösterilmektedir. Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo X: Behçet hastaları ile kontrol grubunun kan basıncı değerleri

	Tüm Behçet hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Sistolik kan basıncı (ortalama $\pm$ SS)	116,87 $\pm$ 13,43mmHg	115,86 $\pm$ 12,87mmHg	0,72
Diastolik kan basıncı (ortalama $\pm$ SS)	75,75 $\pm$ 11,12mmHg	76,71 $\pm$ 8,17mmHg	0,64

Behçet hastalarının tam kan tetkikleri yapıldığında nötrofil sayısı 2734-9055 hücre/mm³ arasında bulundu. Kontrol grubunda ise nötrofil sayısı 2467-6745 hücre/mm³ arasındaydı. Behçet hastalarında kontrol grubuna göre nötrofil sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında nötrofil sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Normal değerleri 3390-7300 hücre/mm³ olan nötrofil sayısı

Behçet hastalarının beşinde normalden yüksek değerlerde iken, kontrol grubunun tamamında normal sınırlar içerisindeydi.

Eritrosit sedimentasyon hızı, Behçet hastalarında 2-82mm/saat, kontrol grubunda ise 2-40mm/saat arasındaydı. ESH Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında ise bu farklılık saptanmadı ($p>0,05$), ancak ESH düzeyi paterji testi pozitif olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,01$). Normal ESH değeri 0-20mm/saat idi. Behçet hasta grubunda 33 hastada normalden yüksek değerde iken kontrol grubunda 6 kişide yüksekti.

Behçet hastalarının hsCRP değerleri 0,05-7,85 mg/dl arasındaydı. Bu değer kontrol grubunda 0,02-0,54mg/dl arasında saptandı. Behçet hastalarında kontrol grubuna göre hsCRP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Ancak aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında hsCRP düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol gruplarının nötrofil sayıları, ESH ve hsCRP değerleri Tablo XI'de gösterilmektedir.

Tablo XI: Hasta ve kontrol gruplarında ortalama nötrofil sayıları, ESH ve hsCRP değerleri

	Behçet hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri	t değeri
Nötrofil sayısı (ortalama $\pm$ SS)	5239,58 $\pm$ 1577,41	4086,54 $\pm$ 1174,05	0,001	3,87
ESH mm/saat (ortalama $\pm$ SS)	38,53 $\pm$ 21,78	14,07 $\pm$ 7,57	0,001	6,75
hsCRP mg/dl (ortalama $\pm$ SS)	1,2923 $\pm$ 1,63	0,17 $\pm$ 0,14	0,001	4,31

Aktif ve inaktif Behçet hasta gruplarının ortalama nötrofil sayıları, ESH ve hsCRP değerleri Tablo XII'de gösterilmektedir.

Tablo XII: Aktif ve inaktif hasta gruplarında ortalama nötrofil sayıları, ESH ve hsCRP değerleri

	Aktif Behçet hasta grubu	İnaktif Behçet hasta grubu	p değeri
Nötrofil sayısı (ortalama±SS)	5409,34±1714,81	4778,88±1025,08	0,52
ESH mm/saat (ortalama±SS)	40,48±23,71	31,78±11,78	0,35
hsCRP mg/dl (ortalama±SS)	1,48±1,78	0,61±0,67	0,77

Açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL düzeyleri hasta grubu ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermedi. ($p>0,05$). Aktif ve inaktif Behçet hastalarında da bu değerlerde farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Açlık kan şekeri düzeyi çalışmamızdaki tüm gruplarda normal değerler arasında bulundu. Çalışmamıza katılan tüm hastaların açlık insülin değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Açlık kan şekeri ve insülin değerleri kullanılarak hesaplanan ve periferik insülin direncini gösteren HOMA-IR değeri açısından da hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerleri Tablo XIII’de gösterilmektedir.

Tablo XIII: Biyokimyasal değerler

	Behçet hasta grubu (ortalama±SS)	Kontrol grubu (ortalama±SS)	Normal değer aralığı	Normal dışı olanların sayısı	p değeri	t değeri
AKŞ mg/dl	85,6±9,87	84,04±8,95	70-109	0	0,446	0,766
İnsülin Miü/ml	6,45±3,98	14,07±7,57	0-28.4	0	0,594	-0,536
HOMA-IR	1,39±0,91	1,44±0,72	0,95-2,07	0	0,796	-0,255
Total kolesterol mg/dl	172,97±42,63	176,58±33,98	0-200	12 hasta 7 kontrol	0,663	-0,437

Trigliserid mg/dl	113,72±80,59	117,58±80,97	0-149	9 hasta 10 kontrol	0,826	-0,221
LDL mg/dl	111,02±32,83	110,46±34,41	30-130	12 hasta 12 kontrol	0,939	0,076
HDL mg/dl	39,25±10,20	41,60±8,94	45-65	29 hasta 36 kontrol	0,257	-1,142
VLDL mg/dl	22,70±15,98	23,56±16,16	25-50	2 hasta 2 kontrol	0,804	-0,249

Hasta grubunda serum IL-6 düzeyi 0,17-17,5 pg/ml aralığında bulundu. Serum IL-6 düzeyi normal aralığı 1,4 -14,1 pg/ml idi. Behçet hasta grubu ile kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,017). Aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında IL-6 düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda IL-6 düzeyi ortalamaları Tablo XIV’de gösterilmektedir.

Tablo XIV: Ortalama IL-6 düzeyleri

	Tüm Behçet hasta grubu (ortalama±SS)	Kontrol grubu (ortalama±SS)	p değeri	t değeri
Serum IL-6 pg/ml	1,405±3,07	0,194±0,59	0,017	2,49

Behçet hastalarında ortalama serum IL-8 düzeyi 0,026-57,32 pg/ml aralığındaydı. Behçet hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum IL-8 düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında da serum IL-8 düzeyleri anlamlı fark göstermedi (p>0,05).

Serum TNF- α düzeyi Behçet hastalarında 1,22-28,2 pg/ml arasında değişmekteydi. Hasta ve kontrol grubu arasında ve aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında serum TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (p>0,05).

Serum adiponektin düzeyinin normal değerleri 5,6-19,3 μ g/ml arasındaydı. Serum adiponektin düzeyi Behçet hastalarında 24,68-127,38 μ g/ml bulundu. Kontrol grubunda ise 12,18-153,1 μ g/ml aralığında idi. Her iki grup arasında serum adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında da serum adiponektin düzeyleri benzer bulundu (p>0,05).

Hasta ve kontrol grubunun serum IL-8, TNF- α ve adiponektin düzeyleri ortalama değerleri Tablo XV’de gösterilmektedir:

Tablo XV: Ortalama serum IL-8, TNF- α ve adiponektin düzeyleri

	Tüm Behçet hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri	t değeri
Serum IL-8 pg/ml (ortalama $\pm$ SS)	1,47 $\pm$ 9,05	0,84 $\pm$ 3,29	0,663	0,437
TNF- α pg/ml (ortalama $\pm$ SS)	2,969 $\pm$ 4,88	1,415 $\pm$ 0,54	0,052	2,002
Adiponektin μ g/ml (ortalama $\pm$ SS)	49,36 $\pm$ 20,77	41,64 $\pm$ 21,80	0,097	1,676

Behçet hasta grubunda çalışmada değerlendirilen parametreler Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Tablo XVI’te aralarında ilişki saptanan parametreler gösterilmektedir.

Tablo XVI: Behçet hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından bakılan parametrelerin birbiriyle ilişkisi

	Hastalık süresi	BKİ	Bel Çevresi	Nötrofil	CRP	İnsülin	IL-6
Yaş	r:0,422 p=0,007	r:0,296 p=0,006	r:0,316 p=0,003				
BKİ			r:0,817 p=0,001	r:-0,265 P:0,14		r:0,347 p=0,001	
Bel Çevresi						r:0,329 p=0,002	
ESH					r:0,683 p=0,001		r:0,288 p=0,007
HOMA-IR						r:0,985 p=0,001	
Adiponektin						r:-0,219 p=0,043	

V- TARTIŞMA

Behçet hastalığı kronik, tekrarlayan ataklar ile seyreden, çoklu sistem tutulumları gösteren arterleri ve venleri etkileyen inflamatuvar bir vaskülitir. Hastalık klinik olarak kronik tekrarlayıcı oro-genital ülserler, eritema nodozum, papülopüstüler deri lezyonları gibi deri bulgularının yanı sıra, artrit, oküler, gastrointestinal, nörolojik, kardiyak, pulmoner tutulum ve diğer sistem tutulumları ile seyreder (1,2,8,85).

Çeşitli genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin patogenezinde rol aldığı bilinmesine rağmen halen hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (1,8-16). Behçet hastalığında vazo vazorumların vaskülit ile sonuçlanan küçük arter ve venlerin inflamasyonu ve trombozu görülür. İmmün sistem aktive olur ve hastalığın seyrini etkiler. İmmünglobulin, immün kompleks, kompleman ve akut faz proteinlerinin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Hastalığın bir çok klinik bulgusunun ortaya çıkışında nötrofillerdeki ve endotel hücrelerindeki anormalliklerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Dolaşan T ve B hücrelerin aktivasyonu da görülen hastalıkta, bu aktif hücreler etkilenen bölgeleri infiltre ederler ve bunu nötrofil kemotaksisi izler. Hastalıkta inflamasyonun Th1 tipi lenfositlerden salgılanan sitokinlerle yürüdüğü düşünülmektedir (3,59). Behçet hastalarının serumunda IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin artmış olarak saptanması, bu proinflamatuvar sitokinlerin hastalığın immünpatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (1,3).

Sistemik inflamatuvar bir vaskülit olan BH'nda vasküler harabiyet ve kardiyovasküler sistem tutulumu görülebilmektedir. Son yıllarda inflamasyon görülen hastalıklarda artmış aterosklerotik kalp hastalığı gelişme riski bildirilmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri arasında hsCRP yüksekliği, dislipidemi, insülin direnci varlığı ve azalmış serum adiponektin düzeyleri yer almaktadır. Bu çalışmada, antiinflamatuvar etkinliği ve vasküler fonksiyon üzerine etkileri bulunan adiponektinin serum düzeyleri ölçülerek, kronik inflamatuvar bir hastalık olan BH etyopatogenezindeki olası rolü ve bu hastalıkta kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda serum hsCRP düzeyinde artış, dislipidemi ve periferik insülin direnci varlığı da araştırılmıştır. Ayrıca serum adiponektin düzeyinin BH'nda patogenetik rolü vurgulanmış olan TNF- α , IL-6 ve IL-8 serum düzeyleri ile olan ilişkisi ve tüm bu parametrelerin hastalık aktivitesi ve BH klinik bulguları ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamıza katılan Behçet hastalarının demografik ve klinik özellikleri detaylı

olarak incelenerek, serum hsCRP, adiponektin, TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile olan ilişkisi de araştırılmıştır.

Çalışma grubumuzu Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet hastalığı takip polikliniğine başvuran 40 Behçet hastası ve 46 sağlıklı birey oluşturmaktaydı. Behçet hasta grubunda 18 kadın (%45) ve 22 erkek (%55) hasta mevcuttu. Erkek-kadın oranı 1,22 olarak hesaplandı. Tursen ve ark.nın (31) yaptığı çok merkezli çalışmada 2313 Behçet hastalığı olgusunda erkek/kadın oranı 1,03 olarak saptanmışken; Alpsoy ve ark.nın (86) yaptığı bir diğer çok merkezli çalışmada 661 Behçet hastasında bu oran 1,11 olarak bulunmuştur. Bu oran 1996 Çinli Behçet hastalığı olgusunda 1,34, İran'da 0,9 ve Kore'de 1/1,75 olarak bulunmuştur (152-154). Yaklaşık 20 yıl önce özellikle ülkemizde ve Japonya'da BH'nda erkek baskınlığı şeklinde veriler varken, bugün yapılan çalışmalar BH'nın erkekleri ve kadınları eşit oranda etkilediği şeklinde sonuç bildirmektedir (26,155).

Behçet hastalığı olgularında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Behçet hastalığı aile öyküsü % 2 ile %15,9 arasında saptanmıştır. Karıncaoğlu ve ark.nın (29) yaptığı çok merkezli çalışmada erişkin Behçet hastalarında aile öyküsü oranı %10,3 olarak bulunmuştur. Zouboulis'in Almanya'da Türk ve Alman Behçet hastalarında yaptığı çalışmada aile öyküsü Alman hastalarda %2 ve Türk hastalarda %15,9 olarak saptanmıştır (33). Bizim çalışmamızda ise Behçet Hastalığı aile öyküsü %7,5 olarak bulunmuştur ve diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Behçet Hastalığı tanısı Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun tanı kriterlerine göre konulmaktadır (100). Çalışmamıza katılan Behçet hastalarının %100'ünde oral aft, %97'sinde genital ülser, %45'inde eritema nodozum, %75'inde papülopüstüler lezyon, %10'unda tromboflebit, %20'sinde göz tutulumu ve %60'ında pozitif paterji testi saptandı. Tursen ve ark.nın (31) 2313 Behçet hastasında yaptıkları çok merkezli çalışmada hastaların %100'ünde oral aft, %88,1'inde genital ülser, %47,6'sında eritema nodozum, %54'ünde papülopüstüler lezyon, %10,6'sında tromboflebit ve %56,1'inde pozitif paterji testi varlığı bildirilmiştir. Alpsoy ve ark.nın (86) yaptıkları çalışmada 661 Behçet hastasının %100'ünde oral aft, %85,3'ünde genital ülser, %44,2'sinde eritema nodozum, %55,4'ünde papülopüstüler lezyon, %10,7'sinde tromboflebit, % 29,2'sinde göz tutulumu ve %37,8'inde pozitif paterji testi saptanmıştır. Behçet Hastalığının klinik bulguları karşılaştırıldığında bizim

çalışmamıza katılan Behçet hastalarında bu iki çalışmadaki klinik bulguların oranlarıyla benzerlik göstermektedir.

Tursen ve ark.nın (31) yaptıkları çalışmada %7 olguda büyük damar tutulumu, %2,3 olguda nörolojik tutulum, %1,4 olguda gastrointestinal tutulum ve %1 olguda da pulmoner tutulum saptanmıştır. Bizim çalışmamıza alınan olgularda ise vasküler, nörolojik, gastrointestinal ve pulmoner tutulum saptanmamıştır. Çalışmamıza alınan hasta sayısının azlığı ve sistemik tedavi almakta olan olguların çalışmaya alınamaması bu durumu açıklamaktadır.

Behçet hastalığı klinik bulguları değişik ülkelerde ve ırklarda farklılık gösterebilmektedir. Çin'de 46 merkezden 1996 Behçet hastasının değerlendirildiği çalışmada hastalarda %98,4 oral aft, %76,3 genital ülser, %69 eritema nodozum ve papülopüstüler lezyon gibi deri bulguları, %34,8 göz tutulumu ve %57,9 pozitif paterji testi varlığı bildirilmiştir (152).

Kore'den Bang ve ark.nın (154) 20 merkezde 1527 Behçet hastasını değerlendirdikleri çalışmada hastalarının %98,8'inde oral aft, %83,2'sinde genital ülser, %84,3'ünde eritema nodozum, papülopüstüler lezyon gibi deri bulguları, %50,9'unda göz tutulumu ve %15,4'ünde pozitif paterji testi varlığı bildirilmiştir.

Zouboulis'in (33) Almanya'da Türk ve Alman Behçet hastalarında yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastalarının %99'unda oral aft, %75'inde genital ülser, %76'sında eritema nodozum, papülopüstüler lezyon gibi deri bulguları, %59'unda göz tutulumu ve %52'sinde pozitif paterji testi varlığı bildirilmiştir. Türk ve Alman hastalar arasında sadece göz tutulumu yüzdesi açısından (Alman hastaların %48'i, Türk hastaların %66'sında) farklılık saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan Behçet hastalarının bulgularının cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kadın hastalarda oral ülser %100, genital ülser %100, papülopüstüler döküntü %77,8, eritema nodozum %50, göz tutulumu %11,1, paterji pozitifliği %50 oranında saptanırken; tromboflebit saptanmadı. Erkek hastalarda ise oral aft %100, genital ülser %95,5, papülopüstüler döküntü %72,7, eritema nodozum %40,9, göz tutulumu %27,3, paterji pozitifliği %68,2 ve tromboflebit %18,2 oranında saptandı. Behçet hastalarında klinik bulguların kadın ve erkeklerdeki dağılımı da çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda araştırılmıştır. Bang ve ark.nın (156) cinsiyet ile BH bulgularını inceledikleri çalışmada göz ve vasküler tutulum erkek hastalarda daha sık, oral ülser, genital ülser, deri

bulguları, eklem ve nörolojik semptomlar kadın hastalarda daha sık olarak bildirilmiştir. Ayrıca deri bulguları incelendiğinde eritema nodozum kadın hastalarda daha sık olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise anlamlı fark olmasa da kadın hastalarda eritema nodozum, papülopüstüler döküntü daha fazla saptanırken, erkek hastalarda göz tutulumu, tromboflebit ve paterji pozitifliği daha fazla saptanmıştır.

Tursen ve ark.nın (31) yaptığı çalışmada kadın hastalarda oral ülser %100, genital ülser %91, papülopüstüler döküntü %48,3, eritema nodozum %49,8, göz tutulumu %19,8, paterji pozitifliği %56,1 ve tromboflebit %3,5 oranında saptanırken, erkek hastalarda oral ülser %100, genital ülser %85,6, papülopüstüler döküntü %59,5, eritema nodozum %45,5, göz tutulumu %38,1, paterji pozitifliği %56,2 ve tromboflebit %17,5 oranında bildirilmiştir.

Çalışmamıza katılan Behçet hastalarında paterji pozitifliği ile klinik bulgular arasında bir ilişki saptanmadı. Behçet hastalarında yapılan bir başka çalışmada paterji pozitifliği ile diğer klinik bulgular arasındaki ilişki araştırılmış bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (90).

Behçet hastalığı histopatolojik olarak nötrofilik vaskülit ve perivasküler alanda artmış nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir. Hastalığın aktif döneminde periferik kanda nötrofili ile birlikte lökositoz varlığı ve püstüler folikülit, paterji reaksiyonu gibi lezyonlarda erken dönemde bulunan yoğun aseptik nötrofilik infiltrasyon görülmektedir. Bunlara ek olarak Behçet hastalarının nötrofillerinde çeşitli anormallikler tanımlanmıştır. Behçet hastalığında nötrofil hiperfonksiyonunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Nötrofillerde kemotaksis ve fagositoz olayları artmıştır, süperoksit sentezi ve lizozomal enzimlerin salgısı artmış olarak saptanmıştır (12,34,35,59,157). Çalışmamıza katılan Behçet hastalarının nötrofil sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. Ancak birçok çalışmada nötrofili Behçet hastalığında bir aktivasyon belirteci olarak görülse de, bizim çalışmamızda aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında nötrofil sayıları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca Behçet hastalığında hastalık aktivasyonun diğer belirteçleri olarak kabul edilen ESH ve hsCRP ile nötrofil sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde bizim çalışmamızla uyumlu şekilde Behçet hastalarının nötrofil sayısının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (79,84,158,159). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında da nötrofil sayısı anlamlı olarak farklı bulunmuştur (79,84,158,159).

Akut faz reaktanlarından biri olan ESH, birçok inflamatuvar durumda artmaktadır (160). Behçet hastalığında aktif dönemde ESH, CRP gibi akut faz reaktanlarının düzeylerinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır (81,84). Bu nedenle birçok araştırmacı tarafından bu parametreler hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda ESH, Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca Behçet hasta grubunda ESH düzeyi ile hsCRP ve IL-6 düzeyleri arasında doğru orantılı anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak aktif ve inaktif Behçet hastalığı olguları arasında ESH düzeyleri arasında bir farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde yapılan farklı çalışmalarda Behçet hastalarının ESH'nın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (79,84,158,159). Ayrıca bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır (79,84,158,159). Çalışmamızda saptadığımız ve daha önce yapılan benzer çalışmalarda hiç bildirilmemiş bir bulgu ise paterji testi pozitif olgularda, negatif olgulara göre ESH'nın daha yüksek olarak saptanmış olmasıdır.

C-reaktif protein karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır. Serum CRP düzeyi infeksiyonlar, ateşli hastalıklar, çeşitli inflamatuvar durumlarda ve travmada artmaktadır ve birçok inflamasyonun majör sistemik belirteçlerindendir. Ayrıca CRP endotel disfoksiyonuna katkıda bulunmaktadır. Aterosklerozdaki inflamasyonda da etkili olduğu bilinen CRP kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak kabul edilmektedir (81,161,162). Bu nedenle inflamasyonun etkili olduğu Behçet hastalığında da CRP düzeyi birçok çalışmada araştırılmıştır. Köse ve ark.nın (69) yaptıkları çalışmada serum CRP düzeyi 68 Behçet hastasında 17 kişiden oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca aktif Behçet hastalığı olan olgularda serum CRP düzeyi inaktif olgulara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bekpınar ve ark.nın (81) yaptığı çalışmada Behçet hastaları, romatoid artrit hastaları ve kontrol grubunda CRP, vitamin B6 ve homosistein düzeyleri araştırılmıştır. CRP düzeyi her 2 hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Güllü ve ark.nın (94) yaptığı çalışmada ise yaş, cinsiyet ve BKİ uyumlu 33 Behçet hastası ve 40 kişilik kontrol grubunda serum hsCRP düzeyi benzer bulunmuştur. Çalışmamızda Behçet hastalarında kontrol grubuna göre hsCRP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında hsCRP düzeylerinde anlamlı fark yoktu. C-reaktif protein plazma konsantrasyonu IL-6 gibi sitokinlerle düzenlenmektedir. Bizim çalışmamızda serum

hsCRP ile IL-6 arasında bir ilişki saptanmazken, serum hsCRP düzeyi ile ESH arasında anlamlı olarak doğru orantılı bir ilişki saptandı.

Serumda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyinin artması ve HDL kolesterol düzeyinin azalması dislipidemi olarak tanımlanmaktadır. Dislipidemi ateroskleroz gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden birisidir (163). Kardiyovasküler risk açısından Behçet hastalarının değerlendirildiği çalışmamızda dislipidemi açısından serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarında bu parametreler açısından farklılık yoktu. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Güllü ve ark.nın (94) ve Bekpınar ve ark.nın (81) çalışmalarında da Behçet hastalarında serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir.

İnflamatuvar durumlarda insülin direncinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim bilgimize göre, literatürde bu güne kadar Behçet hastalığında insülin direncinin değerlendirildiği iki çalışma vardır. Bu iki çalışmanın verileri Behçet hastalığında insülin direncinin arttığını düşündürmektedir. Erdem ve ark. (149) 14 Behçet hastasında ve 15 kontrol olgusunda öglisemik hiperinsülinemik klemp testini kullanarak insülin direncini araştırmışlardır. Bu çalışmada BH olgularında kontrol grubuna göre insülin duyarlılığı azalmış olarak saptanmıştır. Aynı zamanda hasta ve kontrol grubunda bazal insülin değerleri, serum glukoz düzeyleri ve glukoz toleransı açısından farklılık saptamamışlardır. Aynı çalışmada CRP düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken, ESH ve insülin duyarlılığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Oğuz ve ark.nın (148) yaptıkları çalışmada ise 38 Behçet hastası kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve insülin direnci saptanmıştır. Bu çalışmada HOMA-IR değeri ile BKİ arasında doğru orantılı ilişki saptanmıştır. Bununla beraber bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarının BKİ'leri arasında anlamlı farklılık olduğu dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu insülin direnci açısından karşılaştırıldı. Bu amaçla açlık kan şekeri ve insülin değerleri kullanılarak hesaplanan ve insülin direncinin güvenilir bir göstergesi olan HOMA-IR değeri kullanıldı. Behçet hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve BKİ açısından uyumlu bir kontrol grubu oluşturulmasına özellikle dikkat edilen çalışmamızda, HOMA-IR değeri kontrol grubunda bir kişide, Behçet hasta grubunda dört hastada normalden yüksek saptandı. Ancak her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca çalışmamıza katılan tüm hastaların açlık kan

şekeri ve insülin değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Çalışmamızda ESH, CRP düzeyi ve BKİ ile insülin direnci arasında da bir ilişki saptanmadı.

Sitokinler immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonların başlıca medyatörleridir. İnterlökin-6; B hücre farklılaşmasını uyarabilen, timosit ve T hücrelerinin farklılaşmasını aktive eden, makrofajları, doğal öldürücü hücreleri aktive eden ve hepatositlerden akut faz proteinlerinin üretimini uyaran bir sitokindir. IL-6 proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklerin her ikisine de sahiptir ve makrofaj, monosit gibi immün sistem hücrelerinin yanı sıra vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri gibi kardiyovasküler komponentler tarafından da üretilmektedir. Bu da IL-6'nın sadece inflamasyonda değil, kardiyak metabolizma üzerindeki etkilerini düşündürmektedir. IL-6 karaciğerden CRP üretimini artırırken, CRP'de IL-6 üretimini arttırmaktadır (164).

Çalışmamızda Behçet hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Ancak aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında IL-6 düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Adam ve ark.nın (165) yaptığı çalışmada 15 Behçet hastasıyla 15 kontrol olgusu karşılaştırılmış ve Behçet hastalarında serum CRP ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yalçındağ ve ark.nın (166) yaptıkları çalışmada da 22 Behçet hastalıklı olgu ve 19 sağlıklı kişi karşılaştırılmıştır. Behçet hastalarında serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın BH'nda yüksek düzeyde bulunması beklenen bir bulgudur. Çalışmamız bu bulguyu desteklemektedir.

İnterlökin 8 endotel hücreleri, lenfositler, monositler, makrofajlar ve retina pigment epitel hücrelerinden salınan, lökositleri direkt olarak uyaran ve lökositler için başlıca kemoatraktan görevi gören bir sitokindir. Ayrıca T hücreleri, eozinofil ve bazofiller için de güçlü kemoatraktandır. Periferik lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu artırır. İnflamatuvar durumlarda, enfeksiyonda, travmada ve doku homeostazının bozulduğu durumlarda serum IL-8 düzeyinin artması beklenir. Lezyonlarının karakteristik özelliği nötrofilik infiltrasyon olan Behçet hastalığında, birçok çalışmada serum IL-8 düzeyi artmış oranda bulunmuştur ve IL-8'in BH aktivitesi için duyarlı bir belirteç olduğu savunulmuştur (3,21,167,168). Gür-Toy ve ark. (169) serum IL-8, CRP ve ESH düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini de değerlendirdiklerinde sadece IL-8'in aktif hastalıkla ilişkisi olduğunu ve CRP ve ESH'nın daha çok inflamasyonun non spesifik belirteçleri olduğunu öne sürmüşlerdir. Zouboulis ve ark. da (170) 94 Behçet hastasında serum IL-8 düzeyini ve yaş ve

cinsiyet uyumlu 75 kontrol olgusuna göre daha yüksek saptamışlar ve inaktif olgulara göre aktif Behçet hastalarında daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak bu çalışmada oral ülser ve nörolojik bulguları olan hastalarda serum IL-8 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hem hasta ve kontrol grubu arasında hem de aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında serum IL-8 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Ayrıca çalışmamızda serum IL-8 düzeyi ile ESH ve CRP arasında bir ilişki görülmedi. Yine çalışmamızda serum IL-8 düzeyi ile klinik bulgular arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Özorhan ve ark. (171) Behçet hastalarında serum IL-8 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulmamışlardır. Yine bizim çalışmamızda da olduğu gibi bu çalışmada da IL-8 ile ESH ve CRP arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tümör nekrozis faktör alfa doğal ve adaptif bağışıklıkta, hücre proliferasyonu ve apoptotik süreçte önemli rol alan proinflatuar bir sitokindir. Bu sitokin makrofajlar, monositler, T hücreleri, düz kas hücreleri, adipositler ve fibroblastlar gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir. TNF- α , IL-1 ve IL-6 üzerinden karaciğerden akut faz reaktanlarının salınımını artırır, hipotalamus üzerine etki ederek ateş gelişimini indükler, dendritik hücrelerin olgunlaşmasına katılır, endotel hücreleri ve immün hücreleri aktive eder (172,173).

Birçok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta artan TNF- α 'nın BH immunopatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının serumlarında artmış TNF- α düzeyleri saptanmıştır. Aktif Behçet hastalarında, inaktif olanlara göre daha anlamlı artış bulunmuştur. Akdeniz ve ark. (62) 27 Behçet hastasında serum IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeylerini araştırmışlar ve bu sitokinleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır. Öztaş ve ark. (63) 27 aktif Behçet hastasında yaptıkları çalışmada serum TNF- α düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Evereklioglu ve ark. (3) 37 Behçet hastası ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada hem hasta ve kontrol grubu arasında hem de aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında serum TNF- α düzeylerini anlamlı olarak yüksek olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hem hasta ve kontrol grupları arasında, hem de aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında serum TNF- α düzeyleri anlamlı fark göstermedi.

Birçok çalışmada Behçet hastalarında kontrol grubuna göre artmış düzeyde bulunan TNF- α ve IL-8 bizim çalışmamızda farklı bulunmamıştır. Bu bizim çalışma

grubumuzdaki hastaların mukokutanöz bulgularının ağırlıkta olması ve şiddetli sistemik tutulumlarının olmaması nedeniyle olabilir.

Adiponektin antiaterojenik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir adipositokindir. Adiponektin bu etkilerini inflamasyon ve immün sistem üzerine etkili olan çeşitli sitokinleri etkileyerek göstermektedir. Adiponektin ile inflamasyon oluşumunda önemli bir sitokin olan TNF- α arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Adiponektinden yoksun farelerin yağ dokusunda yüksek düzeyde TNF- α mRNA'sı ve serumlarında da yüksek düzeyde TNF- α saptanmıştır (174). Adiponektin T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu ve stromal hücrelerde B lenfosit üretimini erken dönemde inhibe eder. Aynı zamanda adiponektin insan monositlerinde, monositlerden türeyen makrofajlarda ve dendritik hücrelerde IL-10 ve IL-1 reseptör A gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimlerini azaltır. Ek olarak adiponektin IFN- γ gibi proaterojenik sitokinlerin üretimini de engeller. Adiponektin ile tedavi edilen makrofajlarda fagositik kapasite azalmaktadır (175,176).

Çalışmamızda Behçet hastalığı olan olgularda serum adiponektin düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermedi. Serum adiponektin düzeyi ile BKİ ve HOMA-IR düzeyleri arasında da bir ilişki bulunmadı. Behçet hasta grubunda serum adiponektin düzeyi yalnızca bir çalışmada araştırılmıştır. Oğuz ve ark. (148) Behçet hastalarında serum adiponektin düzeyinde kontrol grubuna göre bir farklılık saptamamışlardır. Aynı çalışmada adiponektin düzeyi ile hem CRP, hem de ESH ile ilişki bulunmamıştır.

Serum adiponektin düzeyi ile insülin direnci ve BKİ arasındaki ilişki birçok hastalıkta araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda adiponektin düzeyi ile insülin direnci arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Aynı zamanda BKİ ile adiponektin arasında da ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Bununla beraber obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, çoklu damar koroner arter hastalığı ve polikistik over sendromu gibi hastalıklarda yapılan bazı çalışmalarda serum adiponektin düzeyi ile insülin direnci ve BKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (177-183). Bizim çalışmamızda da Behçet hasta grubunda serum adiponektin düzeyi ile insülin direnci ve BKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Serum adiponektin düzeyi ile CRP düzeyi arasındaki ilişki ateroskleroz ve koroner arter hastalığı için birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında CRP düzeyi ile adiponektin arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken, diğerlerinde ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (184-186). Oğuz ve ark. (148) Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada

adiponektin düzeyi ile CRP arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Biz de çalışmamızda Behçet hasta grubunda CRP ve adiponektin düzeyi arasında bir ilişki saptamadık.

Son dönemde yapılan çalışmalarda serum CRP düzeyi kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Ayrıca insülin direnci varlığı ve serum adiponektin düzeyi düşüklüğü aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için yeni risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Çeşitli çalışmalarda antiinflamatuvar bir adipositokin olan adiponektinin farklı inflamatuvar durumlarda serum düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (187,188). Çalışmamızda Behçet hastalarında kontrol grubuna göre serum hsCRP düzeyi artmış saptanırken, serum adiponektin düzeyi farklı bulunmadı. Kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda serum hsCRP ve adiponektin düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda serum hsCRP ve serum adiponektin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı. Behçet hasta grubunda kontrol grubuna göre insülin direnci ve dislipidemi de saptamadık. ESH, hsCRP gibi akut faz reaktanlarının yanı sıra IL-6, IL-8 ve TNF- α sitokinleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda Behçet hastalığı olgularında kontrol grubu olgularına göre ESH, hsCRP ve IL-6 düzeyleri yüksek bulundu. Bu bulgular Behçet hastalarında yapılan diğer benzer çalışmalar ile uyumlu bir bulguydu. Ancak aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında, birçok çalışmada aktivite göstergesi olarak belirtilen ESH, hsCRP ve IL-6 düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. Bu veriler, kan örnekleri alındığında klinik bulgusu olmayan ve inaktif olarak kabul edilen hasta grubunun sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamız Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen, şiddetli tutulumu olmayan ve mukokutan bulguların ön planda olduğu geniş bir hasta grubunda yapılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde çalışmamızın avantajı; hasta ve kontrol grubunun oluşturulmasında yaş, cinsiyet ve BKİ uyumunun sağlanmış olması ve bunun sonucunda değerlendirdiğimiz parametrelerin karşılaştırılabilir olmasıdır. Bu çalışma serum adiponektin düzeyi ile Behçet hastalarının klinik bulguları ve IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızı sınırlayan etken ise çalışmaya alınmama kriterleri arasında tedavi altındaki olguların yer alması ve bu nedenle şiddetli tutulumu olan hastaların çalışmaya alınamamasıdır.

Sistemik bir vaskülit olan BH'nda vasküler harabiyet ve kardiyovasküler sistem tutulumu görülebilmektedir. Çalışmamızda Behçet hastalarında ESH, hsCRP ve serum IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu bulgular inflamasyon ile seyreden çoğu hastalıkta

görülebilmektedir. Ancak inflamatuvar hastalıklarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak tanımlanmış olan serum adiponektin düzeylerinde azalma, dislipidemi ve insülin direnci hasta grubumuzda saptanmamıştır. Bu bulgular bize BH’nda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artmadığı düşündürmüştür. Çalışma grubunu oluşturan Behçet hastalarının uzun dönemde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından izlenmesi, bu bulgumuzu desteklemek açısından yararlı olacaktır. Aynı zamanda serum adiponektin düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemesi, bize adiponektinin BH’nın etyopatogenezinde rol almadığını düşündürmüştür.

VI- SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Behçet hasta grubunda aktif inflamasyon belirteçlerinden ESH, hsCRP ve IL-6 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. Ancak her iki grup arasında TNF- α ve IL-8 düzeyleri farklılık göstermedi. Behçet hastalarında insülin direnci saptanmadı. Buna ek olarak serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre farklı bulunmadı. İnsülin direnci ve adiponektin düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki saptamadık. Serum adiponektin düzeyinin Behçet hastalarında farklı bulunmaması adiponektinin hastalık etyopatogeneze katkıda bulunmadığını düşündürmüştür. Çalışmamızda Behçet hastalarında, kardiovasküler hastalık için risk faktörü olarak tanımlanan dislipidemi, insülin direnci ve serum adiponektin düzeylerinde azalma saptanmamış olması bize BH'nda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artmadığı düşündürmüştür.

VII- ÖZET

Serum Adiponektin Düzeyinin Behçet Hastalığı Etyopatogenezindeki Rolünün Araştırılması

Amaç-hipotez: Çalışmamızda Behçet hastalığında kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul edilen insülin direnci varlığını, serum adiponektin düzeyini ve serum adiponektin düzeyinin bu hastalığın etyopatogenezindeki olası rolünü saptamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 40 Behçet hastası ve kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi uyumlu 46 sağlıklı birey alındı. Tüm Behçet hastalarının muayeneleri ve paterji testleri yapıldı. Beden kitle indeksleri hesaplandı, insülin direnci Homeostasis model assessment- Insulin resistance yöntemiyle değerlendirildi. Katılımcıların serumlarında nötrofil sayısı, ESH, serum hsCRP, lipid profili, adiponektin, IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Behçet hastalarının tamamında öykü ya da muayene bulgusu olarak oral aft, %97'sinde genital ülser, %45'inde eritema nodozum, %75'inde papülopüstüler lezyon, %10'unda tromboflebit, %20'sinde göz tutulumu ve %60'ında pozitif paterji testi saptandı. Behçet hasta grubunda kontrol grubuna göre ESH, hsCRP ve serum IL-6 düzeyleri yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Açlık kan şekeri, insülin düzeyleri ve lipid profili hasta grubu ve kontrol grubunda farklılık göstermedi. Behçet hastalarında insülin direnci ve serum adiponektin düzeyinde azalma saptanmadı. İnsülin direnci ve adiponektin düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki bulunmadı. Aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında tüm parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Sistemik bir vaskülit olan Behçet hastalığında kardiyovasküler sistem tutulumu görülebilmektedir. Çalışmamızda Behçet hastalarında, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak tanımlanan serum adiponektin düzeylerinde azalma, dislipidemi ve insülin direnci varlığı saptanmadı. Bu bulgular bize adiponektinin BH etyopatogenezine katkıda bulunmadığını ve Behçet hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artmadığını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, adiponektin, insülin direnci, sitokin

İletişim adresi: Dr. Eylem Yılmaz
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı
Aydın/ Türkiye
dreylemyilmaz@mynet.com

VIII- SUMMARY

The Role of the Adiponectin Levels In the Etiopathogenesis of Behçet's Disease

Aim-hypothesis: The aim of this study was to investigate the status of insulin resistance, a marker of cardiovascular disease, serum adiponectin levels and the possible role of adiponectin in the etiopathogenesis of Behçet's disease.

Method: Study population consisted of 40 Behçet's disease patients and a control group composed of age, sex, body mass index matched 46 healthy individuals. All patients were examined for signs of Behçet' disease and pathergy test positivity. Body mass index were calculated. Insulin resistance was evaluated by Homeostasis model assessment- Insulin resistance method. Serum ESR, hsCRP, lipid profile, adiponectin, IL-6, IL-8 and TNF- α levels were measured.

Results: All Behçet's disease patients had/described oral aphtosis. Percentage of other clinical findings were as follows: Genital ulcers 97%, erythema nodosum 45%, acneiform eruption 75%, trombophlebitis 10%, ocular involvement 20% and a positive pathergy test 60%. Serum ESR, hsCRP and IL-6 levels were significantly higher in the patients' group versus the control group ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$ respectively). Fasting blood glucose, insulin levels and lipid profiles were not different between the two groups. Insulin resistance and decreased serum adiponectin levels were not detected in the patients. There was no relationship between insulin resistance, adiponectin levels and inflammatory markers. Active and inactive patients did not differ in any respect.

Conclusion: A systemic vasculitis, Behçet's disease may cause cardiovascular involvement. In this study, dyslipidemia, insulin resistance and low adiponectin levels were not detected among our patients with Behçet's disease. We conclude that adiponectin has no role in the the pathogenesis of Behçet's disease and that there exists no increased atherosclerotic cardiovascular disease risk in Behçet's disease.

Key words: Behçet's disease, adiponectin, insulin resistance, cytokine.

Communication adress: Dr. Eylem Yılmaz
Adnan Menderes University Faculty of Medicine Dermatology Department
Aydın/ Turkey
dreylemyilmaz@mynet.com

IX- KAYNAKLAR

- 1- Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. JEADV 2001; 15: 126-36.
- 2- Türsen U, Ulubas B, Kaya Tİ, Pekdemir H, İkizoğlu G. Cardiac complications in Behçet's disease. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 651-653.
- 3- Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. Mediators Inflamm 2002; 11: 87-93.
- 4- Sancak B. Nitric oxide levels in Behçet's disease. JEADV 2003; 17: 7-9.
- 5- Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 282- 289.
- 6- Ouchi, N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflamatuar disease. Curr Opin Lipidol 2003;14: 561-66.
- 7- Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. Clin Chim Acta 2007; 380: 24-30.
- 8- Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in the middle east. Clin in Dermatol 1999; 17: 209-223.
- 9- Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behçet's disease. Clin Exp Med 2004; 4: 103-131.
- 10- Kalaycıyan A, Zouboulis CC. An update on Behçet's disease. JEADV 2006; 20: 1-6.
- 11- Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's disease: A Review. J Dent Res 2005; 84: 209-222.
- 12- Evereklioglu C. Currentconcepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. Surv Ophthalmol 2005; 50: 297- 350.
- 13- Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. Arthritis Res Ther 2003; 5: 139- 146.
- 14- Önder M, Gürer MA. Behçet's disease: An enigmatic vasculitis. Clin in Dermatol 1999; 17: 571-576.
- 15- Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 183-188.
- 16- Yurdakul S, Hamurduyan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16: 38-42.
- 17- Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. Postgrad Med J 2000; 76: 629-637.

- 18- Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175-183.
- 19- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum*.1998; 27: 197-217.
- 20- Verity DH, Marr JE, Ohno S,Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue antigens* 1999; 54: 213-220.
- 21- Hegap S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis oh Behçet's Disease. *Clin Immunol*. 2000; 96: 174-186.
- 22- Tüzün Y. Hulusi Behçet, MD February 20, 1889 to March 8, 1948. *Clin Dermatol* 2006; 24: 548- 550.
- 23- Zouboulis CC, Keitel W. A Historical Review of Early Descriptions of Adamantiades- Behçet's Disease. *J Invest Dermatol*. 2002; 119: 201-5.
- 24- Okada AA. Behçet's disease: general concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 551-556.
- 25- Keino H, Okada AA. Behçet's disease: global epidemiology of an Old Silk Road disease. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1573-1574.
- 26- Zouboulis CC. Adamantiades- Behçet Disease. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. (Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ). Volüm 1. 7. baskı, Mc-Graw Hill, Newyork, 2007: 1620-1626.
- 27- Özbalkan Z, Bilgen ŞA. Behçet hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 14-20.
- 28- Azizlerli G, Akdağ, Köse A, Sarıca R, Gül A,Tutkun İT, Kulaç M, Tunç R,Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42: 803-806.
- 29- Karıncaoğlu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Önder M, Günaştı S, Usta A, Kandi B, Durusoy Ç, Seyhan M, Utaş S, Sarıcaoğlu H, Özden MG, Uzun S, Türsen Ü, Çicek D, Dönmez L, Alpsoy E. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 579-84.
- 30- İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir Ö, Işık A, Tunçbilek A, Koçyigit P, Çalıkoglu E. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years The

- results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 325- 331.
- 31- Türsen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-351.
 - 32- Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-625.
 - 33- Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997; 38: 411-22.
 - 34- Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. *T klin Dermatol* 2004; 14: 15-21.
 - 35- Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades- Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192: 149-155.
 - 36- Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gül A, Ohno S, Mizuki N. Association of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Gene A and HLA-B Alleles with Behçet's Disease in Turkey. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 431-436.
 - 37- Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Yoshida M, Onari K, Nikbin B, Davatchi F, Chams H, Ghaderi AA, Ohno S, Inoko H. HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001; 57: 457-462.
 - 38- Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, Inoko H. Significant associations of HLA-B*5101 and B*5108, and lack of association of class II alleles with Behçet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens* 1999; 54: 565-571.
 - 39- Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Yazici H, Fresko I, Zouboulis CC, Adler Y, Steiert I, Kurz B, Wernet D, Braun B, Müller CA. Comparative analysis of the association of HLA-B*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens* 2001; 58: 166-170.
 - 40- Gül A, Uyar FA, İnanç M, Öcal L, Tugal-Tutkun I, Aral O, Koniçe M, Direskeneli-Saruhan G. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001; 40: 668-672.

- 41- Kaya TI, Türsen Ü, Gürler A, Dur H. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 498-501.
- 42- Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis 2001; 60: 996-1002.
- 43- Durrani K, Papaliodis GN. The Genetics of Adamantiades-Behcet's Disease. Semin Ophthalmol 2008;23:73-79.
- 44- Garton RA, Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet hastalığı. Haris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB ed. Kelley Romatoloji'de. 7. baskı. Güneş kitabevi ltd. şti. Ankara 2006: 1396-1401.
- 45- Rajendram R, Rao NA. Molecular mechanisms in Behçet's disease. Br J Ophthalmol 2003; 87: 1199- 1200.
- 46- Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. Curr Opin Rheumatol 2008; 20:82-87
- 47- Akman A, Sallakci N, Coşkun M, Bacanlı A, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. TNF- α Gene 1031T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. Br J Dermatol 2006; 155: 350- 356.
- 48- Ateş A, Kınıklı 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.
- 49- Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease Clin. exp. Immunol 1990; 79: 28-34.
- 50- Sohn S. Etiopathology of Behçet's Disease; Herpes Simplex Infection and Animal model. Yonsei Med J 1997; 37: 359-364.
- 51- Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease like symptoms induced by the Herpes Simplex Virus in ICR mice. Eur J Dermatol 1998; 18: 21-23.
- 52- İltar N, Şenol E, Gürer MA, Öztaş MO. Behçet's disease and HCV infection. Int J Dermatol 2000; 39: 396-397.
- 53- Kiraz S, Öztürk MA, Ertenli İ, Çalgüneri M. Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. Ann Rheum Dis 2001; 60: 814-815.

- 54- Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: A case comparative study. *Dermatol Online J* 2005; 11: 3.
- 55- Önen F, Tuncer D, Akar S, Birlik M, Akkoç N. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2003; 23: 289–293.
- 56- Kiremitçi Ü, Akbaş A, Alyanak A, Erdemir AT. Behçet hastalarında *Helicobacter pylori* seroprevelansı. *Dermatose* 2005; 3: 144- 147.
- 57- Shaker O, Ay El-Deen MA, El Hadidi H, Grace BD, El Sherif H, Halim AA. The role of heat shock protein 60, vascular endothelial growth factor and antiphospholipid antibodies in Behçet disease. *Br J Dermatol* 2007; 156: 32-37.
- 58- Lehner T, Lavery E, Smith R, R. Zee VD, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-Kilodalton Heat Shock Protein, *Streptococcus sanguis*, and the Corresponding Antibodies in Behçet's Syndrome. *Infection And Immunity* 1991; 59: 1434-1441.
- 59- Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: Immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38: 350-358.
- 60- Freysdottir J, Lau SH, Fortune F. $\gamma\delta$ T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS) *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-457.
- 61- Alaylı G, Aydın F, Çoban AY, Süllü Y, Cantürk F, Bek Y, Durupınar B, Cantürk T. T helper 1 type cytokines polymorphisms: association with susceptibility to Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1299–1305.
- 62- Akdeniz N, Eşrefoğlu M, Keleş MS, Karakuzu A, Atasoy M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor- α and nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 596-9.
- 63- Öztaş MO, Önder M, Gürer MA, Bukan N, Sancak B. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor- α levels are increased in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 61-63.
- 64- Poulter LW, Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome *Clin. exp. Immunol* 1989; 78: 189-195.
- 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 Rheum* 2004; 50: 2291-2295.

- 66-Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau SH, Fortune F. Diversity of cd T cells in patients with Behcet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis* 2006; 12: 271-277.
- 67- Yates PA, Michelson JB. Behçet Disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46: 209-33.
- 68- Canpolat F, Ünver M, Eskioğlu F, Kösebalaban Ş, Pelin S, Durmazlar K. Serum and erythrocyte adenosine deaminase activities in patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1053-1056.
- 69- Köse O, Arca E, Akgül Ö, Erbil K. The level of serum neopterin in Behçet's disease- Objective marker of disease activity. *J Dermatol Sci* 2006; 42: 128-130.
- 70- Yazıcı C, Köse Ç, Demir M, Kırnap M, Ateş F. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol* 2004; 151: 105-111.
- 71- Şahin Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoglu T. Monocyte Activity In Behcet's Disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 424-429.
- 72- Keystone EC. The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 79-83.
- 73- Cronstein BN. Interleukin-6.A Key Mediator of Systemic and Local Symptoms in Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 11-5.
- 74- Lee EB, Kim JY, Zhao J, Park MH, Song YE. Haplotype association of IL-8 gene with Behçet's disease. *Tissue antigens* 2006; 69: 128-132.
- 75- Zouboulis CC. HLA-Independent Antibacterial Host Response toward Th1 Immunity Mediated by IL-12: a New Concept for the Pathogenesis of Adamantiades–Behçet's Disease. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1444-1447.
- 76- Kulaber A, Tugal-Tutkun İ, Yentür SP, Akman-Demir G, Kaneko F, Gül A, Saruhan-Direskeneli G. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2007; 27: 1113-1118.
- 77- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Ghorbel I, Khanfir M, Houman H. Levels of IL-15 in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Behçet's Disease. *Scand J Immunol* 2006; 64: 655-660.
- 78- Çekmen M, Evereklioglu C, Er H, İnalöz HS, Doğanay S, Türköz Y, Özerol IH. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 870-875.

- 79- Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Türköz Y, Özerol E, Şahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 653-657.
- 80- Nazarinia MA, Aflaki E, Habibaghahi Z, Rajaei A, Omrani GR. Serum homocysteine level and vascular thrombosis in patients with Behçet disease. *J Rheumatol* 2007; 10: 178-181.
- 81- Bekpınar S, Koçak H, Ünlüçerçi Y, Genç S, Akdağ-Köse A, Göğüs F. The evaluation of C-reactive protein, homocysteine and vitamin B6 concentrations in Behçet and rheumatoid arthritis disease. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 143-145.
- 82- Ateş A, Aydınтуğ O, Ölmez Ü, Düzgün N, Duman M. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int* 2005; 25: 42-44.
- 83- Sarıcan T, Ayabakan H, Türkmen S, Kalaslıoğlu V, Baran F, Yenice N. Homocysteine: An activity marker in Behçet's disease? *J Dermatol Sci* 2007; 45: 121-126.
- 84- Evereklioglu C, İnalöz HS, Kırtak N, Doğanay S, Bülbül M, Otlı B, Özerol E, Er H, Özbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002; 147: 331-336.
- 85- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007;48: 573-585.
- 86- Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Buyukkara S, Keseroglu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:901-6.
- 87- Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hızlı N, Yazıcı H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1074-1076.
- 88- Lever's Histopathology of the Skin
- 89- Özdemir M, Balevi Ş, Deniz F, Mevlitoğlu İ. Patergy reaction in different body areas in Behçet's disease. *Clin Exp dermatol* 2006; 32: 85-87.
- 90- Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a patergy reaction in patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 2002;17: 371-4.

- 91- Kim HB. Ophthalmologic manifestatşon of Behçet's disease. Yonsei Med J 1997; 38: 390-394.
- 92- Lee SK, Lee J. Behçet's disease- A Rheumatologic Perpective. Yonsei Med J 1997; 38: 395-400.
- 93- Takane M, Sakane T. Vascular involvement in Behçet's disease. Intern med 2001; 40: 3-4.
- 94- Güllü H, Çalışkan M, Erdogan D, Yilmaz S, Dursun R, Ciftci Ö, Yucel E, Muderrisoglu H. Impaired coronary microvascular functions in patients with Behçet disease. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 586-97.
- 95- Akar H, Konuralp C, Akpolat T. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. Anadolu kardiyol Derg 2003; 3: 261-265.
- 96- Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease; problems and suggestions. Yonsei Med J 1997; 38: 365-369.
- 97- Mason RM, Barnes CG: Behçet's syndrome with arthritis. Ann Rheum Dis 1969; 28: 95-103.
- 98- Barnes CG. Behçet's syndrome — classification criteria. Ann. Med. Interne 1999; 150: 477-482.
- 99- Ghatte JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 1-18.
- 100- International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease Lancet 1990; 335: 1078-80.
- 101- Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoğlu T. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease: a reassessment. Rheumatology 2001; 40: 192- 195.
- 102- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı M, Ülkü BY, Müftüoğlu AÜ. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1984; 43: 783-789.
- 103- Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. T Klin Dermatol 2007; 1: 1-7.
- 104- Yazıcı H, Başaran G, Hamuryudan V, Hızlı N, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, L Dimttriyadis. The ten-year mortality in Behcet's syndrome. Br J Rheumatol 1996; 35: 139-141.

- 105- Kural-Seyahi E, Fresko İ, Seyahi N, Özyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazıcı H. The Long-Term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome A 2-Decade Outcome Survey of 387 Patients Followed at a Dedicated Center. *Medicine* 2003; 82: 60-76.
- 106- Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 529-32.
- 107- Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei med J* 1997; 38: 401-410.
- 108- Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Göğüs F, Özyazgan Y, Uysal O, Fresko İ, Yazıcı H. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2006; 45: 348-52.
- 109- Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazıcı H. Management of Behçet's disease: a systematic literature review for the EULAR evidence based Recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008; basımda.
- 110- Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioğlu-Demiralp E. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 373-5.
- 111- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Özgürel Y, Ermis O, Yazar S, Basaran E. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 467-71.
- 112- Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazici H. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007; 46: 736-741.
- 113- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-332.
- 114- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749.

- 115- Kazunori S, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. Clin Chim Acta 2004; 344: 1-12.
- 116- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006; 116: 1784-1792.
- 117- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 1357-1362.
- 118- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 131-141.
- 119- Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyl-cyclo AMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apm1 in differentiating primary human preadipocytes. Hormone Metab Res 2000; 32: 548-554.
- 120- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y. Plasma concentrations of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1595-1599.
- 121- Glinborg D, Frystyk J, Højlund K, Andersen KK, Henriksen JE, Hermann AP, Hagen C, Flyvbjerg A, Andersen M. Total and high molecular weight (HMW) adiponectin levels and measures of glucose and lipid metabolism following pioglitazone treatment in a randomized placebo-controlled study in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68: 165-74.
- 122- Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. Metab Syndr Relat Disord 2004; 2: 82-104.
- 123- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte derived protein. Diabetes 2002; 51: 2734-2741.
- 124- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002; 360: 57-58.

- 125- Matsubara M, Maruoka S, Kayatose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2764-2769.
- 126- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
- 127- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama a, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-1063.
- 128- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226-8.
- 129- Matsuda M, Shimomura I, Sata M. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37489-91.
- 130- Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: Concensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 325-330.
- 131- Shimada K, Miyazaki T, Diada H. Adiponectin and atherosclerotic diseases. *Clin Chem Acta* 2004; 344: 1-12.
- 132- Calabro P, Limongelli G, Pacileo G, Di Salvo G, Golino P, Calabro R. The rol of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J Cardiovas Med* 2008; 9: 450-460.
- 133- Gualillo O, Juanetey JRG, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *TCM* 2007; 17: 275-280.
- 134- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000; 321: 199-204.
- 135- Pepys MB. C reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-657.

- 136- Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1: 190-6.
- 137- Dandona P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 333-42.
- 138- Komatsu M, Ohfusa H, Aizawa T, Hashizume K. Adiponectin inversely correlates with high sensitive C-reactive protein and triglycerides, but not with insulin sensitivity, in apparently healthy Japanese men. *Endocr J* 2007; 54: 553-8.
- 139- Bahçeci M, Gökalp D, Bahçeci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arıkan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest.* 2007; 30: 210-4.
- 140- Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 27-31.
- 141- DeClercq V, Taylor C, Zahradka P. Adipose tissue: the link between obesity and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008; 8: 228-37.
- 142- Razani B, Chakravarthy MV, Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 603-21.
- 143- Marty JAJ, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced Insulin Resistance and Hyperglycemia Etiologic Factors and Molecular Mechanisms *Anesthesiology* 2008; 109: 137-48.
- 144- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
- 145- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-80.
- 146- De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endoc Rev* 2003; 24: 633-667.
- 147- Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement. Structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4426-4433.

- 148- Oğuz A, Doğan EG, Uzunlulu M, Oğuz FM. Insulin resistance and adiponectin levels in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 4: 118-9.
- 149- Erdem H, Dinç A, Pay S, Şimşek I, Turan M. Peripheral insulin resistance in patients with Behçet's disease. *JEADV* 2006; 20: 391-5.
- 150- Burtis CA, Ashwood ER, ed. *Tierz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 2001: 480-5.
- 151- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
- 152- Zhang Z, Peng J, Hou X, Dong Y. Clinical manifestations of Behcet's disease in Chinese patients. *APLAR J Rheumatol* 2006; 9: 244-247.
- 153- Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Moradi M, Akhlaghi M, Khabazi AR, Salari AH, Salessi M, Karımifar M, Essalat-Manesh K, Hadj-Aliloo M, Arabzadeh B, Alipour B, Shahram F, Nadji A. Prevalence of Behcet's disease in Iran: a WHO-ILAR COPCORD stage I study. *APLAR J Rheumatol* 2007; 10: 239-243.
- 154- Bang D, Lee JH, Lee ES, Lee S, Choi JS, Kim YK, Cho BK, Koh JK, Won YH, Kim NI, Park SD, Ahn HJ, Lee YW, Wang HY, Lee WW, Eun HC, Song ES, Lee SW, Lee CW, Lee CJ, Park JH, Song YW, Kim ST, Kim CY, Park JK, Kwon KS. Epidemiologic and clinical survey of Behcet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 615-8.
- 155- Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 488-98.
- 156- Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 59-63.
- 157- Şahin S, Akoğlu T, Direskeneli H, Şen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 128-33.
- 158- Türköz Y, Evereklioglu C, Özkiriş A, Mistik S, Borlu M, Özerol İH, Duygulu F, İlhan O. Serum levels of soluble P-selectin are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Mediators Inflamm* 2005; 4: 237-41.

- 159- Kwon SR, Lim MJ, Park SG, Moon YS, Park W. Decreased protein S activity is related to the disease activity of Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2006; 27: 39-43.
- 160- Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1443-50.
- 161- Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein - a new path for Australian GPs? *Aust Fam Physician* 2006; 35: 513-7.
- 162- Yu H, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy. *Clin Biochem* 2000; 33: 601-10.
- 163- Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 415-22.
- 164- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J* 2004; 45: 183-93.
- 165- Adam B, Çalıkoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 318-20.
- 166- Yalçındağ FN, Yalçındağ A, Batıoğlu F, Çağlayan O, Kısa U, Özdemir O. Evaluation of serum resistin levels in patients with ocular and non-ocular Behçet's disease. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 473-5.
- 167- Baggiolini M, Moser B, Clark-Lewis I. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines. The Giles Filley Lecture. *Chest* 1994; 105: 95-98.
- 168- Wang LM, Kitteringham N, Mineshita S, Wang JZ, Nomura Y, Koike Y, Miyashita E. The demonstration of serum interleukin-8 and superoxide dismutase in Adamantiades-Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 444-7.
- 169- Gür-Toy G, Lenk N, Yalçın B, Aksaray S, Allı N. Serum interleukin-8 as a serologic marker of activity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2005; 44: 657-660.
- 170- Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S, Kaklamani P, Orfanos CE. Adamantiades-Behçet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 279-84.

- 171- Özoran K, Aydıntuğ O, Tokgöz G, Düzgün N, Tutkak H, Gürler A. Serum levels of interleukin-8 in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 610.
- 172- Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 202.
- 173- Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007; 48: 751-62.
- 174- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 73: 1-7.
- 175- Yokoto T, Meka CS, Kouro T, Medina KL; Igarsahi H, Takahashi M, Oritani K, Funahashi T, Tomiyama Y, Matsuzawa Y, Kincade PW. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. *Immunol* 2003; 171: 5091-5099.
- 176- Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Wrede C, Buechler CJ. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *Leukoc Biol* 2006; 79: 803-8.
- 177- Park TG, Hong HR, Lee J, Kang HS. Lifestyle plus Exercise Intervention Improves Metabolic Syndrome Markers without Change in Adiponectin in Obese Girls. *Ann Nutr Metab* 2007; 51:197-203.
- 178- Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, Kamiuchi K, Nakayama I, Ohta M, Obayashi H, Yamasaki M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Metabolic syndrome is not associated with markers of subclinical atherosclerosis, serum adiponectin and endogenous androgen concentrations in Japanese men with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 864-71.
- 179- Nagel JM, Anne B. Tietz1, Burkhard Gfke, Klaus G. Parhofer The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 1149-1154.

- 180- Hwang JJ, Yanga WS, Chianga FT, Chena MF, Lina HJ, Huanga PJ, Hsub SHJ, Lai SK, Wua YW. Association of circulating matrix metalloproteinase-1, but not adiponectin, with advanced coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008 basında.
- 181- Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M, Glogowska-Szelag J. () Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 528-34.
- 182- Orio F, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Labella D, Russo T, Savastano S, Zullo F, Colao A, Vettor R, Lombardi G. Lack of an association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene Pro12Ala polymorphism and adiponectin levels in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5110-5.
- 183- Gülçelik NE, Aral Y, Serter R, Demir Y, Çulha C. Adiponectin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 511-515.
- 184- Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, Guzmán C, Cassis B, Carvajal J, Moreno M, Navarrete C, Berríos X. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2008; basında.
- 185- Saisho Y, Hirose H, Yamamoto Y, Nakatani H, Itoh H. Combination of C-reactive protein and high molecular weight (HMW)-adiponectin reflects further metabolic abnormalities compared with each of them alone in Japanese type 2 diabetic subjects. *Endocr J* 2008; 55: 331-8.
- 186- Sakane N, Fujiwara S, Sano Y, Domichi M, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Hamada T, Saiga K, Kotani K. Oxidative stress, inflammation, and atherosclerotic changes in retinal arteries in the Japanese population; results from the Mima study. *Endocr J* 2008; 55: 485-8.
- 187- Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, Kono Y. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J* 2008; 72: 1874-8.

- 188- Janssen I. Influence of age on the relation between waist circumference and cardiometabolic risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; basımda.

X- EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Olur Metni

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR METNİ

Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen, uzun süreli bir hastalıktır. Son yıllardaki araştırmalar Behçet hastalarında kalp-damar hastalıklarının sık karşılaşıldığını ortaya koymuştur. İnsanlarda kalp-damar hastalığı riskinden sorumlu olan faktörlerden birisi de “adiponektin”dir. Bu madde normalde tüm insanların kanında bir miktar bulunmaktadır ve adiponektinin normalden düşük düzeyde bulunması kalp-damar hastalığı için risk faktörüdür. Ayrıca insülin direnci varlığı da bir diğer risk faktörüdür. Nedeni halen bilinmeyen Behçet hastalığında kanda sitokinler denen bazı maddelerin artmış olduğu bilinmektedir. ADÜTF Dermatoloji Anabilim Dalında “**Serum adiponektin düzeyinin Behçet hastalığı etyopatogenezindeki rolünün araştırılması**” isimli bir araştırma yürütülmektedir. Bu çalışmada Behçet hastalarında adiponektin düzeyinde azalma olup olmadığı, insülin direnci varlığı ve kanda sitokin miktarları araştırılmaktadır. Bu amaçla sizden 8-10 saatlik açlık sonrasında 5'er dakika ara ile toplam 3 kez kan örnekleri alınacaktır. Araştırmada 90 gönüllünün yer alması planlanmıştır.

Bu çalışma için kullanılacak testler ve tetkiklerin ücretleri tarafınıza ve kurumunuza ödettilmeyecektir. Bu yükümlülük çalışma ile sınırlıdır. Hastalığınız için gereken diğer izlem ve tetkikleri kapsamamaktadır.

Bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Araştırmaya katılmayı reddedebilir ya da herhangi bir aşamasında araştırmadan çıkabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da yararınıza engel teşkil etmeyecektir. Sizi izleyen hekimler, etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere ulaşabilir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu belgeyi imzalamakla bu durumu kabul etmiş olursunuz. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda size bildirilecektir.

Araştırma sırasında ek bilgi alabileceğiniz kişiler Prof.Dr. Göksun Karaman, Dr. Eylem Yılmaz, Prof.Dr. Neslihan Şendur, Doç. Dr. Ekin Şavk, Yrd. Doç. Dr. Meltem Uslu'dur. Araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde Dr. Eylem Yılmaz'a başvurabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no, varsa faks no.)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no varsa faks no)

Açıklamalar yapan araştırmacının Adı, İmzası, Tarih
Dr. Eylem Yılmaz

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası, Tarih, Görevi:

+ Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

EK-2: : Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

1. Aşağıda imzası olan ben “serum adiponektin düzeyinin Behçet hastalığı etyopatogenezindeki rolünün araştırılması” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.
2. Bu çalışmayı yürüten Dr. Eylem Yılmaz çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.
3. Dr. Eylem Yılmaz’a çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.
4. Dr. Eylem Yılmaz’a hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, gizlilik ve etik kurallara uygun olmak kaydıyla ve hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.
5. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Dr. Eylem Yılmaz ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.
6. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.
7. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi .

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi : Dr. Eylem Yılmaz.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı/ AYDIN

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

* Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

EK-3: Olgu rapor formu

BEHÇET HASTALARININ PARAMETRELERİ

TARİH:

HASTANIN ADI SOYADI:

HASTANIN YAŞI:

DOSYA NO:

HASTALIK SÜRESİ:

DERMATOLOJİK İNCELEME:

ORAL AFT:

GENİTAL ÜLSER:

ERİTEMA NODOZUM:

TROMBOFLEBİT:

AKNEİFORM ERUPSIYON:

DİĞER BULGULAR:

DİĞER SİSTEMLERLE İLGİLİ YAKINMA YA DA BULGULAR:

EK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

PATERJİ TESTİ:

GÖZ TUTULUMU:

BOY: cm.

KİLO: kg.

BM I:

BEL ÖLÇÜSÜ: cm

KALÇA ÖLÇÜSÜ: cm

BEL/ KALÇA ORANI:

TANSİYON ARTERYEL:

ALIŞKANLIKLARI:

SOYGEÇMİŞ:

LABORATUVAR BULGULARI:

HEMOGRAM –

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI-

YÜKSEK DUYARLILIKLI C- REAKTİF PROTEİN-

AÇLIK KAN ŞEKERİ-

SERUM İNSÜLİN DÜZEYİ-

SERUM TRİGLİSERİD DÜZEYİ-

SERUM KOLESTEROL DÜZEYİ-

SERUM HDL DÜZEYİ-

SERUM LDL DÜZEYİ-

SERUM VLDL DÜZEYİ-

ADİPONEKTİN =

IL-6 =

IL-8 =

TNF ALFA=

HOMA-IR: