



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİYASYON ANABİLİM DALI**

**OKULER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN BEHÇET
HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYONU VE YAŞAM
KALİTESİ İLE SERUM HMGB-1, bFGF, VEGF, ICAM-1
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz Nur YILDIZ

KAYSERİ-2016



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİYASYON ANABİLİM DALI**

**OKULER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN BEHÇET
HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYONU VE YAŞAM
KALİTESİ İLE SERUM HMGB-1, bFGF, VEGF, ICAM-1
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz Nur YILDIZ

Danışman

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2015-5768 Kodlu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyiminden yararlandığım, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgisi ve herdaim güler yüzü ile yanımda olan tez danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. Mustafa Çalış'a, Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Hüseyin Demir'e, Romatoloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. Salih Özgöçmen'e , bilgi, tecrübe ve hoşgörüsü ile bizlere destek olan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarına başladığım günlerde tanıştığım yardımlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen ayrıca bilgi ve tecrübesi ile her zaman bana destek olan sayın Doç. Dr. Cevat Yazıcı' ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum, aynı iş ortamını paylaştığım çok sevgili asistan, hemşire arkadaşlarıma ve tüm klinik personelimize ayrıca bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen tüm aileme ve özellikle eşim Volkan Gökhan Yıldız'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Deniz Nur Yıldız

2016, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 BEHÇET HASTALIĞI	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3.Etyopatogenez	6
2.1.3.1. Genetik Faktörler	6
2.1.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar	7
2.1.3.3. İmmünolojik Değişiklikler	9
2.1.4. Klinik	12
2.1.4.1. Oral Ülserler	13
2.1.4.2. Genital Ülserler	14
2.1.4.3. Cilt Lezyonları	15
2.1.4.4. Eklem Tutulumu	19
2.1.4.5. Göz Tutulumu	20
2.1.4.5.1. Ön kamera tutulumu	21
2.1.4.5.2. Arka kamera tutulumu	22
2.1.4.6. Gastrointestinal Tutulum	23
2.1.4.7. Nörolojik Tutulum	24
2.1.4.8. Vasküler ve Kardiak Tutulum	25
2.1.4.9. Diğer Organ Tutulumları	26
2.1.5. Histopatoloji	26
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	27
2.1.7. Tanı	27

2.1.8. Prognoz	28
2.1.9. Tedavi.....	29
2.1.9.1. Kortikosteroidler	29
2.1.9.2. Kolşisin	29
2.1.9.3. Azatioprin.....	30
2.1.9.4. Siklosporin	30
2.1.9.5. TNF- α inhibitörleri.....	30
2.1.9.6. İnterferon- α	31
2.1.9.7. Siklofosfamid	31
2.1.9.8. Sülfasalazin , Talidomid ve Diğer ilaçlar.....	31
2.1.10. Hastalık Değerlendirme	32
2.1.10.1. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu	32
2.1.10.2. Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği	32
2.1.10.3. Behçet Hastalığına Spesifik Hayat Kalitesi Ölçümü	33
2.2. HIGH-MOBILITY GROUP BOX 1 PROTEİN	33
2.3. bFGF ve VEGF	35
2.4. ICAM-1	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	37
3.2. DEĞERLENDİRME.....	38
3.2.1. Hastanın Hastalık Aktivasyonu Hakkındaki Değerlendirmesi	39
3.2.2. Hekimin Hastalık Aktivasyonu Hakkındaki Değerlendirmesi.....	39
3.2.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	40
3.2.4. Hayat Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	43
3.3. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME	43
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	91
KAYNAKLAR	95
EK	112
ONAY.....	112

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri	28
Tablo 2.	Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF)- 2006	41
Tablo 3.	Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği	42
Tablo 4.	Hasta ve Kontrol grubu yaş ve VKİ dağılımları	47
Tablo 5.	Hasta ve Kontrol grubu Cinsiyet, Medeni hal ve Eğitim durumları	47
Tablo 6.	Hasta grubunda oral aft, genital aft, cilt lezyonları tutulumlarının sıklığı	49
Tablo 7.	Hasta grubunda MSS, GİS, göz, vasküler ve eklem tutulumlarının sıklığı ..	49
Tablo 8.	Behçet hasta grubunun kullanmakta olduğu ilaçların dağılımı	51
Tablo 9.	Behçet hasta grubu, cinsiyete göre hastalık süreleri	52
Tablo 10.	Hasta ve kontrol grupları CRP, ESH, BK ve Plt değerleri karşılaştırması ...	53
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grupları Hemogloblin değerleri karşılaştırması	53
Tablo 12.	Behçet hasta grubunda ilaç kullanım durumuna göre BSAS, BDCAF , hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi, klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ve BDQoL karşılaştırılması	55
Tablo 13.	Hasta ve kontrol grupları serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB1 değerleri karşılaştırması	56
Tablo 14.	Behçet hasta grubu ve kontrol grubunda serum ve plazma değerleri ile aktivasyon ve yaşam kalitesi ölçüm formları arasındaki korelasyonlar	58
Tablo 15.	Behçet hasta grubu ilaç kullanım durumuna göre serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması -1	59
Tablo 16.	Behçet hasta grubu ilaç kullanım durumuna göre serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması -2	61
Tablo 17.	Behçet hasta grubu paterji testi durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması	61
Tablo 18.	Behçet hasta grubu genital aft durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması	62
Tablo 19.	Behçet hasta grubu papülopüstüler döküntü durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması	63
Tablo 20.	Behçet hasta grubu göz tutulumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması	63

Tablo 21.	Behçet hasta grubu tek taraflı ön üveiti olan hastalarla bilateral arka üveiti olan hastalarda serum ICAM-1 düzeyi karşılaştırılması	64
Tablo 22.	Behçet hasta grubu eritema nodosum durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması	64
Tablo 23.	Behçet hasta grubu vasküler tutulum durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması	65
Tablo 24.	Behçet hasta grubu santral sinir sistemi tutulum durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması	65
Tablo 25.	Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması -1	66
Tablo 26.	Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-2	67
Tablo 27.	Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-3	68
Tablo 28.	Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-4	69
Tablo 29.	Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-5	69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Behçet hastalığı patogenezi	9
Şekil 2. İnflamatuvar hastalıklarda HMGB-1'in rolü	34
Şekil 3. Hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi	39
Şekil 4. Klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi	39
Şekil 5. Behçet hasta grubu ilaç kullanım durumları	40

KISALTMALAR

HMGB1	: High-mobility grup box 1
DNA	: Deoksiribonükleik asit
VEGF	: Vasküler endotelial growth faktör
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü 1
bfgf	: Basic fibroblast growth faktör
BDCAF	: Behçet hastalığı mevcut aktivasyon formu
BSAS	: Behçet sendromu aktivite skoru
BDQoL	: Behçet hastalığı yaşam kalitesi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C-reaktif protein
Th1	: T helper 1
Th2	: T hepler 2
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktor-alfa
IL	: İnterlökin
NO	: Nitrik oksit
HLA	: Human lökosit antijen
MHC	: Major histocompatibility kompleks
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentetaz
MICA	: MHC sınıf 1 ilişkili gen
ERAP-1	: Endoplasmik retikulum ilişkili aminopeptidaz-1
FMF	: Ailevi Akdeniz ateşi
MEFV	: Akdeniz ateşi geni
HSV	: Herpes simplex virüs-1
CMV	: Sitomegalovirüs
EBV	: Epstein-Barr virüs
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HSP	: Heat shock protein
TLR	: Toll-like reseptör
IFN- γ	: İnterferon-gama
NK	: Natural killer
RAS	: Rekürrent aftöz stomatit

$\gamma\delta$ T lenfosit	: Gama-delta T lenfosit
GİS	: Gastrointestinal sistem
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NBS	: Nöro-Behçet sendromu
DVT	: Derin ven trombozudur
PAA	: Pulmoner arter anevrizmalarında
RF	: Romatoid faktör
ANCA	: Antinötrofilik sitoplazmik antikor
EULAR	: European League Against Rheumatism
RAGE	: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü
MRI	: Manyetik rezonans inceleme
VKİ	: Vücut kitle indeksi
NSAİİ	: Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
BK	: Beyaz küre
Plt	: Platelet sayıları
Hb	: Hemoglobin
HHAD	: Hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi
KHAHG	: Klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi

**OKULER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA
HASTALIK AKTİVASYONU VE YAŞAM KALİTESİ İLE SERUM HMGB-1,
bFGF, VEGF, ICAM-1 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Giriş: Behçet Hastalığı 1937 yılında oral, genital aftlar ve tekrarlayan üveitlerle seyreden multisistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Behçet hastalığının etiyolojisi henüz tam aydınlatılamamıştır ancak hücrel ve humoral immün defektler, genetik kalıtım ve endotelial hücre disfonksiyonu gibi bir çok faktör rol alır. High-mobility grup box 1 (HMGB1) proteini deoksiribonükleik asit (DNA) onarımı ve replikasyonunu kolaylaştıran ve inflamasyon esnasında makrofaj ve diğer immün hücrelerden salınan intranuclear DNA bağlayıcı proteindir. Ekstrasellüler HMGB1 proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artırır bunun yanında latent proanjiogenetik faktördür ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve diğer anjiogenetik faktörlerin üretimini başlatır. Endotelial hücrelerde büyüme ve göçü destekler, organizasyonu sağlar intrasellüler adezyon molekülü 1(ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin endotelial hücrelerdeki ekspresyonunu artırır. Basic fibroblast growth faktör (bFGF) anjiogenik sürecin en potent spesifik pozitif düzenleyicisidir ve VEGF ekspresyonunu artırarak anjiogenezi tetikler. Bu moleküllerin Behçet hastalığında oküler tutulumla da yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bu vaka- kontrol çalışmasında Behçet hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum HMGB1, bFGF, VEGF, ICAM-1 düzeylerini karşılaştırmayı ve Behçet hastalarında serum HMGB1, bFGF, VEGF, ICAM-1 düzeylerinin birbirleri ile ve ayrıca hastalık aktivasyonu, oküler ve diğer sistemik tutulumlar , yaşam kalitesi ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 59 Behçet hastası ve yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların hastalık aktivasyonu Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) ve Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği (BSAS) kullanılarak hesaplanmıştır. Hayat kalitesini değerlendirmek için Behçet hastalığı hayat kalitesi değerlendirme formu (BDQoL) kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümleri yapılmıştır. Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan serum örneklerinde HMGB-1, bFGF, EG-VEGF VE ICAM-1 düzeyleri ticari ELISA kitler kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Behçet hasta grubunun median serum ICAM-1 değeri 511,0 (çeyreklerarası aralık 449,8-574,7) ng/ml, kontrol grubunun (n=25) median serum ICAM-1 değeri ise 440,9 (çeyreklerarası aralık 411,9-481,2) ng/ml olarak bulunmuştur. Behçet hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum ICAM-1 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Behçet hasta grubunun median serum VEGF değeri 349,4 (çeyreklerarası aralık 250,9-1119,7) ng/l, kontrol grubunun median serum VEGF değeri ise 788,4 (çeyreklerarası aralık 420,1-1875,4) ng/l olarak bulunmuştur. Aynı zamanda hasta grubunun median serum bFGF değeri 355,8 (çeyreklerarası aralık 247,1-1201,6) pg/ml, kontrol grubunun median serum bFGF değeri ise 757,9 (çeyreklerarası aralık 383,7-2260,5) pg/ml olarak bulunmuştur. Bununla birlikte hasta grubunun median serum HMGB1 değeri 4.38 (çeyreklerarası aralık 3,41-17,01) ng/ml, kontrol grubunun median serum HMGB1 değeri ise 8,86 (çeyreklerarası aralık 4,78-22,58) ng/ml olarak bulunmuştur. Behçet hasta grubuna göre kontrol grubu serum VEGF, bFGF, HMGB1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Behçet hasta grubunda göz tutulumu olan 29 hasta ile göz tutulumu olmayan 30 hasta arasında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ayrıca Behçet hasta grubunda ESH ve CRP ile ICAM-1 arasında orta düzeyde ve çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. BDCAF ve BSAS ile ICAM-1 serum düzeyleri arasında ise düşük düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır .

Sonuç: Bu çalışmada serum ICAM1 düzeyi Behçet hasta grubunda anlamlı yüksek ve hastalık aktivasyonu ile düşük düzeyde korele bulunmuştur. Bu çalışma serum ICAM1 düzeyi ile hastalık aktivasyonunu karşılaştırırken Uluslar arası kabul gören ölçeklerin kullanıldığı ilk çalışmadır. Sonuç olarak ICAM1 Behçet hastalığı etyopatogenezi ile yakından ilişkilidir ancak hastalık aktivasyonunu göstermede çok kullanışlı olmayabilir.

Bununla birlikte sağlıklı kontrol grubunun serum VEGF, bFGF ve HMGB1 değerleri Behçet hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum serum düzeylerini ölçmek için kullanılan metod, yaş, hastaların daha önce ve halen kullanmakta oldukları ilaçlar ve hasta ve kontrol grubu arasındaki günlük yapılan fiziksel aktivite farklılığı

gibi birçok faktörün serum VEGF, bFGF ve HMGB1 değerlerini etkilediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, high mobility grup box 1 (HMGB1) protein, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), basic fibroblast growth faktör (bFGF), Behçet hastalığı anlık aktivite formu (BDCAF) , Behçet sendromu aktivite ölçeği (BSAS), Behçet hastalığı hayat kalitesi değerlendirme formu (BDQoL)

COMPARISON OF HMGB-1, bFGF, VEGF, ICAM-1 SERUM LEVELS WITH DISEASE ACTIVITY AND QUALITY OF LIFE IN BEHÇET'S DISEASE WITH OR WITHOUT OCULAR INVOLVEMENT

ABSTRACT

Introduction: Behçet's disease (BD) was first described in 1937 as a multisystemic disease, characterized by cutaneous lesions such as aphthous stomatitis, genital ulcers as well as recurrent uveitis. The pathogenesis of BD is still unknown, however, innate and adaptive immunity and many factors such as genetic inheritance and endothelial cell dysfunction play an important role in the pathophysiology of BD. High mobility group box 1 (HMGB1) was originally discovered as a nuclear deoxyribonucleic acid (DNA) binding protein that facilitates DNA replication and repair and is released extracellularly during inflammation by macrophages and other immune cells. Extracellular HMGB1 increases the release pro-inflammatory mediators. HMGB1 has also been identified to be a latent pro-angiogenic factor in angiogenesis; it has been observed to initiate the production of angiogenic factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF). Extracellular HMGB1 promotes endothelial cell progression and migration and allows the organization of endothelial cells. Moreover, HMGB1 induces the expression of adhesion molecules such as intercellular adhesion molecule (ICAM-1) on endothelial cells. Basic fibroblast growth factor (bFGF) is the most potent and specific positive regulator of the angiogenic process. bFGF promotes angiogenesis by increasing the VEGF expression. It has been thought that these molecules are closely associated with ocular Behçet's disease. Therefore, in this study we aimed to compare the serum levels of HMGB1, bFGF, VEGF and ICAM-1 in BD patients and healthy controls and investigate the relationships of serum HMGB1, bFGF, VEGF, ICAM-1 levels with each other and with disease activity, ocular and other systemic manifestations of BD and quality of life.

Materials and Methods: The study population consisted of 59 BD patients and 25 age and sex-matched healthy controls. Disease activity of the patients was calculated by using BD Current Activity Form (BDCAF) and Behçet Syndrome Activity Scale (BSAS). And patients were also evaluated with the BD quality of life assessment form (BDQoL). Complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were measured in the patient and control groups. The serum

samples that were saved until the analysis time were analyzed for HMGB1, bFGF, VEGF and ICAM1 were determined by ELISA.

Results: The median (interquartile range (IQR)) serum ICAM1 level was significantly higher in patients with BD (511,0; IQR: 449,8-574,7 ng/ml) than in the healthy controls (440,9; IQR: 411,9-481,2 ng/ml) ($p < 0.05$).

The median serum VEGF level was significantly higher in the healthy controls (788,4; IQR: 420,1-1875,4 ng/l) than in patients with BD (349,4; IQR: 250,9-1119,7 ng/l) ($p < 0.05$). Furthermore the median serum bFGF level was significantly higher in the healthy controls (757,9; IQR: 383,7-2260,5 pg/ml) than in patients with BD (355,8; IQR: 247,1-1201,6 pg/ml) ($p < 0.05$). In addition, the median serum HMGB1 level was significantly higher in the healthy controls (8.86; IQR: 4.78-22.58 ng/ml) than in patients with BD (4.38; IQR: 3.41-17.01 ng/ml) ($p < 0.05$).

The serum levels of HMGB1, bFGF, VEGF and ICAM-1 were not significantly different in 29 BD patients with ocular involvement compared to those 30 without. Moderate and very significant positive correlation was observed between serum ICAM-1 levels and ESR and CRP in patients with BD. Also, weak positive, statistically significant correlation was observed between serum ICAM-1 levels and BDCAF and BSAS.

Conclusions: We demonstrated that serum ICAM1 levels were significantly elevated in patients with BD and weakly correlated with disease activity. This is the first study that compares the serum ICAM1 level with internationally accepted disease activity scale.

In conclusion, our study indicates that ICAM1 is closely related to the pathophysiology of BD, however, this relationship is not sufficient to disease activity in BD. Moreover, we found that serum VEGF, bFGF and HMGB1 levels were significantly higher in healthy controls than patients with BD. These results show that factors such as measurement method, patients' age and medications and differences in daily physical activities can modify serum VEGF, bFGF and HMGB1 levels.

Key words: Behçet's disease, high mobility group box 1 (HMGB1), vascular endothelial growth factor (VEGF), intercellular adhesion molecule (ICAM-1), basic

fibroblast growth factor (bFGF), Behçet's disease Current Activity Form (BDCAF), Behçet Syndrome Activity Scale(BSAS), Behçet's disease quality of life assessment form (BDQoL)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı 1937 yılında Türk doktor Hulusi Behçet tarafından oral, genital aftlar ve tekrarlayan üveitlerle seyreden multisistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Türkiye’de Behçet hastalığı prevalansı 20-421/100.000 arasında bildirilmiştir ve İpek Yolu coğrafyasında prevalansın en yüksek olduğu ülke Türkiye’dir[1-3].

Behçet hastalığının etiyolojisi henüz tam aydınlatılamamıştır ancak hücrel ve humoral immün defektler, genetik kalıtım ve endotelial hücre disfonksiyonu gibi bir çok faktör rol alır. Behçet hastalığının en belirgin özelliği ise her boyuttan damarın lenfositik infiltrasyonu ile seyreden sistemik, dermal ve okuler vaskülitir [4, 5].

Bu hastalık endotelial disfonksiyonla karakterizedir ve hastalığın bir çok semptomu bu zeminde gelişir. Vasküler ve non–vasküler Behçet hastalarında endotelial hücrelerde, anti-endotelial hücre antikorlarına bağlı intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ekspresyonu artmıştır. Ayrıca inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonunu tetikler. Behçet hastalarında VEGF düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik okuler tutulumla da koreledir [6]. Özellikle Türkiye’de Behçet hastalarının %20’sinde okuler tutulum gözlenmektedir. Behçet hastalığında T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) lenfositlerin dengesi bozulur ve etkilenen bölgeye Th1 yanıtı oluşur. Behçet hastalığının tedavisi ile Th1 fenotipli sitokinler azalmaktadır. Ayrıca lenfosit infiltrasyonunu azaltmaya yönelik monoklonal antikor tedavisi ile de otoreaktif T lenfositlerin okuler Behçet hastalığı patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir [6, 7].

High-mobility grup box 1 (HMGB1) proteini DNA onarımı ve replikasyonunu kolaylaştıran ve inflamasyon esnasında makrofaj ve diğer immün hücrelerden salınan intranuclear DNA bağlayıcı proteindir. Ekstrasellüler HMGB1 proteini endotelial sitokin ekspresyonunu artırır, epitelyal bariyer disfonksiyonuna ve makrofaj aktivasyonu ile tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interleokin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açar [8]. Aynı zamanda endojen immün adjuvan gibi davranan HMGB1 dendritik hücre maturasyonunda rol alır ve kazanılmış immün sistemde hafıza yanıtı gelişimini artırır[9, 10]. Lenf nodunda matür dendritik hücre ile karşılaşan CD4 pozitif T hücreler Th1 fenotipini kazanır. HMGB1 sadece dendritik hücreler aracılığı ile değil direk olarak da T hücre diferansiyasyonunda rol alır [11].

HMGB1 proteininin romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi bir çok romatolojik hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Ankilozan spondilit ve Behçet hastalarında da sağlıklı kontrollere kıyasla HMGB1 düzeyi hastalarda daha yüksek bulunmuştur ancak HMGB1 düzeyi ile hastalık aktivasyonu veya yaşam kalitesi arasında bir ilişki gösterilememiştir [12, 13].

Ekstrasellüler HMGB1'in proinflamatuvar sitokinleri arttırmasının yanında anjiogenetik aktivitesi de vardır. Hasarlı dokunun onarımı için gereklidir. Endotelial hücrelerde büyüme ve göçü destekler, organizasyonu sağlar, ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin endotelial hücrelerdeki ekspresyonunu da artırır[14, 15]. Okuler Behçet hastalığı'nda da konjonktiva biyopsilerinde ICAM-1'in artmış ekspresyonu izlenmiştir [16].

VEGF proinflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenen vasküler endotel için esansiyel bir mitojendir. VEGF düzeyleri Behçet hastalığında hastalık aktivasyonu ve okuler tutulumla ilişkilidir ve sistemik ve retinal vasküler hücrelerden nitrik oksit (NO) üretimini güçlü şekilde uyarır. Üveiti olan Behçet hastalarında üveal dokuda NO sentaz aktivitesi ve aköz hümör NO düzeyi, artmış VEGF ekspresyonu ile ilişkili olarak artmıştır [6, 17]. Basic fibroblast growth faktör (bFGF) anjiogenic sürecin en potent spesifik pozitif düzenleyicisidir ve VEGF ekspresyonunu arttırarak anjiogenezi tetikler

[4]. HMGB1 latent proanjiogenetik faktördür ve VEGF ve diğer anjiogenetic faktörlerin üretimini başlatır [18].

Bu çalışmada Behçet hastalığı uluslararası çalışma grubu tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış hastaların göz tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak, her iki grupta hastalık aktivasyonunun BDCAF(Behçet Disease Current Activation Form-Behçet Hastalığı Anlık Aktivasyon Formu)’un Türkçe versiyonu ve BSAS (Behçet Sendromu aktivite ölçeği) ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Yaşam kalitesini değerlendirmek için ise BDQoL (Behçet Disease Quality of Life - Behçet Hastalığı Yaşam Kalitesi) indeksi kullanılması planlanmıştır.

Bu çalışmada amaç sağlıklı gönüllü grubundan ve çalışmaya dahil edilen Behçet hastalarından kan alınıp serum HMGB1, bFGF, VEGF, ICAM-1 düzeyleri ölçülerek kan değerleri ve hastalık aktivasyonu, yaşam kalitesi arasındaki korelasyonun değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tarihçe

Behçet hastalığının semptom ve belirtileriyle ilgili ilk yazılı bilgiler milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat tarafından kaydedilmiştir. Hipokrat endemik hastalıklardan bahsettiği kitabında bazı ateşli hastalıkların ağızda aftöz ülserlerle birlikte seyrettiğini vurgulamıştır. Yine aynı yazılarda bazı ateşli hastalıkların cilt yaraları ve göz iltihapları ile ilişkili olabileceğinden de bahsetmiştir. Behçet hastalığına ilişkin bugünkü bilgilerimiz , Hipokratın tanımladığı bu semptom ve belirtilerin Behçet hastalığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [2, 19, 20].

1772’de Janin tekrarlayan hipopiyonlu iritisi olan bir hastadan , 1895’de Neumann ve Christlieb tekrarlayan orogenital ülserleri olan 2 kadın hastadan oluşan vaka serileri yayınlamışlardır. 1906’da Reis tekrarlayan oküler inflamasyonla birlikte artrit ve eritema nodosumu olan bir vaka , 1908’de Blüthe tekrarlayan hipopiyonlu üveit, mukokütanöz lezyonlar, artrit ve orşit ile seyreden vakalar yayınlamışlardır. Sonraki tarihlerde de yine birçok kez üveit, mukokütanöz lezyonlar, tromboflebit, artralji ve tekrarlayan genital lezyonlarla ilişkili 1-2 hastadan oluşan vakalar bildirilmiştir [2, 21].

Ünlü Türk doktor Hulusi Behçet 1930-1940 yılları arasında oküler semptomlar, tekrarlayan orogenital lezyonlar ve ardından akneiform döküntüler, ateş, gastrointestinal bozukluklarla birlikte seyreden hasta vakaları yayınlamıştır. İlk olarak oral, genital

aftlar ve tekrarlayan üveitlerle seyreden multisitemik bir hastalık olarak ‘Triple Symptom Complex’ adı altında Behçet hastalığının klasik triadından bahsetmiştir[1, 22, 23].

1947 yılında Geneva Uluslararası Tıp Kongresinde Profesör Doktor Mischner’in teklifi ile hastalığın tanımlamasını ilk yapan Türk doktor Hulusi Behçet’in ismi hastalığa verilmiş ve ‘Morbus Behçet’ yani Behçet hastalığı olarak adlandırılmıştır[21, 23].

Behçet hastalığı için ilk tanı kriterleri 1974 yılında Japonya Behçet Hastalığı Araştırma komitesi tarafından oluşturulmuştur. 1990 yılında ise Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu tarafından günümüzde halen kullanılmakta olan tanı kriterleri yayınlanmıştır[24, 25].

2.1.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı Akdeniz, Orta Asya ve Uzak Doğu’yu birbirine bağlayan eski İpek Yolu coğrafyasında sık görülen bir hastalıktır. Özellikle Türkiye, Irak, İran, Kore ve Japonya’da daha fazla görülür [6, 21].

Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada hastalığın görülme sıklığı 100,000 hastada 20-421 olarak bulunmuştur[26]. Bunu 10,000 hastada 7-8,5 hasta ile Japonya izler. İpek yolu coğrafyasında hastalığın sıklığı daha fazla olsa da başka bölgelerde de Behçet hastalığı görülebilmektedir. Özellikle Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi endemik bölgelerden göç alan batı toplumlarında hastalığın görülme sıklığı artmaktadır[21, 26].

Hastalığın bazı bulguları bölgesel farklılıklar göstermektedir. Japonya ve Türkiye’de üveit diğer bölgelere oranla daha fazla görülmektedir. Türkiye’de gastrointestinal tutulum çok nadir görülürken Japonya’da daha sık görülmektedir. Paterji testi pozitifliği ve hastalığın HLA B51 ile ilişkisi hastalığın endemik olduğu bölgelerde daha belirgindir[6, 26]. Hastalığın aile öyküsü ile olan ilişkisi de endemik bölgelerde daha belirgin olsa da özellikle Türkiye(%18,2) ve Kore’de(%15,4) bu oran daha yüksek bulunmuştur[27].

Hastalığa ait semptom ve bulgular özellikle 2-4. dekadlarda ortaya çıkar.Bu dönemde ataklar daha siktir ve hastalık daha aktiftir. 50 yaş üzerinde ise hastalığın şiddeti ve

ataklar azalır ayrıca bulgular daha siliktir[28]. Behçet hastalığı özellikle endemik olduğu bölgelerde erkeklerde kadınlara oranla 2-10 kat daha sık görülür. Aynı zamanda hastalığın okuler inflamasyon, pulmoner tutulum ve nörolojik hastalık gibi ciddi klinik bulguları erkek hastalarda kadınlara oranla daha yaygındır[6, 26].

2.1.3.Etyopatogeneze

1937 yılında doktor Hulusi Behçet hastalığı tarif ederken muhtemelen viral bir etkene bağlı geliştiği üzerinde durmuştur [1]. Doktor Hulusi Behçet'ten sonra da birçok araştırmacı farklı virüs ve bakterilerin hastalığa etken olabileceği üzerinde durmuştur ancak kesin bir kanıta ulaşamamıştır. Enfeksiyöz ajanlara ilave olarak otoinflamatuvar ve otoimmün bozuklukların da etyopatogeneze rol oynadığı düşünülmektedir [27]. Özellikle hastalığın endemik olduğu bölgelerde aile öyküsü ile olan ilişkisi, etyolojide genetik faktörlerin de önemli olabileceğini göstermektedir [29]. Sonuç olarak Behçet hastalığı günümüzde halen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış multifaktöriyel bir hastalık olarak bilinmektedir.

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Behçet hastalığı ile ilişkili genetik çalışmalarının bir çoğu human lökosit antijen (HLA) kompleksine ilişkin çalışmalardır. HLA kompleksi 6p21 kromozomunun major histocompatibility kompleks (MHC) bölgesinde bulunur ve immün yanıtta rol oynar . Günümüze kadar en çok Behçet hastalığının HLA-B5 gen poliformizmi ile olan ilişkisi üzerinde durulmuştur. HLA-B 'nin HLA-B51 ve şimdiye kadar tanımlanmış birçok alt grubu mevcuttur. Türkiye gibi hastalığın endemik olduğu ülkelerde HLA-B51 aleli ile hastalığın ilişkisi daha güçlüdür [20, 27, 29]. Özellikle HLA-B51:01 endemik bölgelerde Behçet hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş alt tiptir. Ancak batı toplumlarında HLA-B51'den daha çok HLA-B5701 Behçet hastalığı ile ilişkilidir [6, 30].

HLA-B51 antijeni CD8 sitotoksik ve supresör T lenfositlerin endojen antijen sentezlerine ve nötrofillerin fonksiyonuna katkıda bulunur. HLA-B51 genotipi Behçet hastalığının şiddeti, posterior üveit ve progresif santral sinir sistemi tutulumu ile de ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HLA-B51:01 ve HLA-B51:02 alellerinin oküler Behçet hastalığındaki artışla olan ilişkisinden de bahsedilmektedir [6].

MHC lokusunda bulunan MHC sınıf 1 ilişkili gen (MICA) ,TNF α genleri ve MHC lokusu dışında bulunan IL-1, koagülasyon faktörü V, ICAM-1 ve endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) genlerinin Behçet hastalığı gelişiminde predispozan rol oynayabileceği düşünülür ancak bu ilişki henüz tam açıklığa kavuşmamıştır[21, 29, 31, 32].

Son yıllarda Behçet hastalarında Endoplasmik retikulum ilişkili aminopeptidaz-1 (ERAP-1) polimorfizmi ile antijen sunumu arasındaki ilişki üzerinde de durulmaktadır. İspanya’da yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında ERAP-1 ile ilişkili 5 farklı nükleotid polimorfizmine bakılmış ve Behçet hastalarında homozigot küçük allelerin sıklığı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. ERAP-1’in Behçet hastalığı ile olan ilişkisinde HLA-B taşıyıcılığının da etkili olduğu düşünülmektedir [33, 34].

IL10, and IL23R-IL12RB2 lokusu ve CCR1, KLRC4, IL12A-AS1, STAT4 Behçet hastalığı için yatkınlık oluşturduğu gösterilen diğer genlerdir [35]. Ayrıca Behçet hastalığı ve ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastalığının coğrafi dağılımının benzer olması ve FMF hastalarında Behçet hastalığı sıklığının yüksek bulunması bu iki hastalık arasında etyopatogenez açısından ortak noktaların olduğunu düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar Akdeniz ateşi geni (MEFV) mutasyonlarının Behçet hastalığı gelişimi için yatkınlık oluşturduğunu göstermiştir [36].

2.1.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Behçet hastalığı gelişiminde genetik faktörlerin yeri önemsenecek düzeydedir. Ancak endemik bölgelerden Avrupa ve Amerika’ya göç edenlerde yapılan çalışmalar Behçet hastalığı gelişme riskinin azaldığını göstermektedir. Bu sonuçlar hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörler yanında çevresel faktörlerinde rol oynadığını düşündürür [25, 37].

Çevresel faktörler içinde Behçet hastalığı ile ilişkisi en çok araştırılan konu enfeksiyöz ajanlardır. Bir çok mikroorganizma bu konuda suçlansa da, çalışmalarda özellikle herpes simplex virüs-1 (HSV-1) ve Streptococcus sanguis üzerinde yoğunlaşmıştır [21, 38].

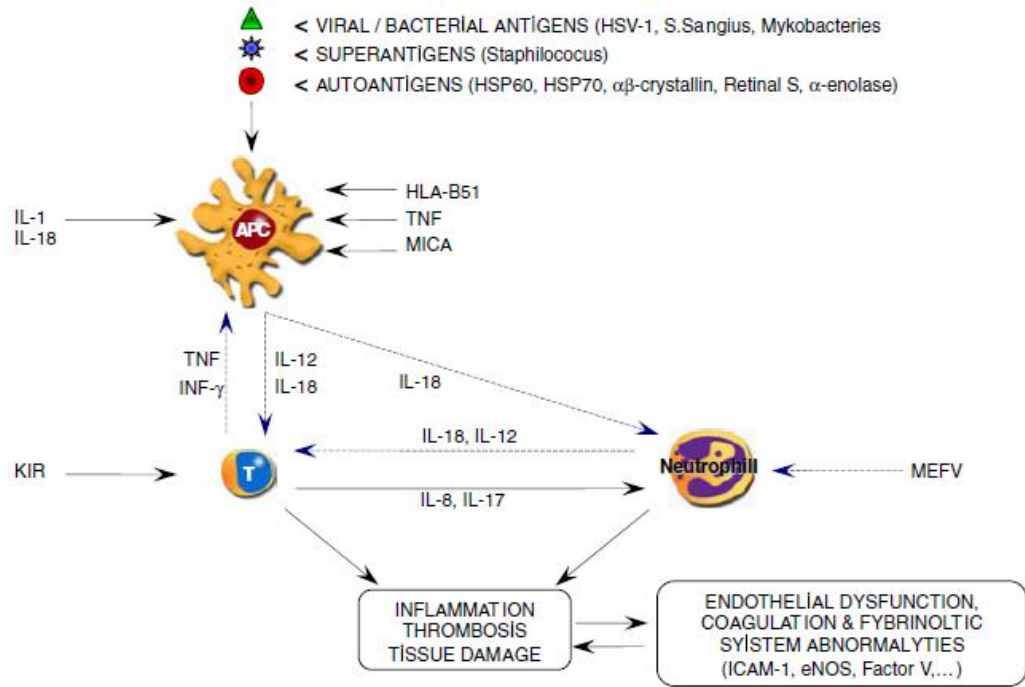
Viral etyolojiden ilk şüphelenen isim doktor Hulusi Behçet'tir. Hulusi Behçet oral ve genital ülserlerden aldığı örneklerin mikroskopik incelemelerinde intra ve ekstraselüler inklüzyon cisimleri ile karşılaşmış ve bulguyu viral enfeksiyona bağlı olabileceği yönünde yorumlamıştır[1]. Sonraki çalışmalar da Hulusi Behçet'in bu görüşünü destekler niteliktedir.1982 yılında Eglin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral aftla birlikte okuler ve artiküler tutulumu olan Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomuna rastlanmıştır [39]. Daha sonra yapılan araştırmalarda da Behçet hastalarında HSV1'e karşı yüksek serum antikor düzeyleri gösterilmiş ve HSV-1'in farelere verilmesi ile de Behçet hastalığı benzeri semptomların geliştiği izlenmiştir[38]. Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüs (EBV) gibi herpesviridae ailesine ait diğer virüsler, human immunodeficiency virüs (HIV), Parvovirüs B19 ve hepatit virüslerinin de Behçet hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir [40-44].

Behçet hastalarında mononükleer hücreler streptococcus antijenlerine karşı hipersensitif bir yanıt sergilerler. Bu nedenle mikroorganizmaların antijenlerinin insan proteinlerindeki antijenlerle olan benzerliğinin, çapraz reaksiyonla immün yanıtı aktive ettiği görüşü enfeksiyöz ajanlarla ilgili en çok kabul gören teoridir. Daha önceki çalışmalarda mikroorganizmalardaki heat shock protein (HSP) ile insan hsp proteinlerindeki benzerliğin Streptococcus sanguis suşlarına karşı çapraz reaksiyon gelişmesinde rol oynadığı ve Behçet hastalarında sağlıklı bireylere göre artmış T hücre aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir . Klinik gözlemlerde tonsillit gibi streptokoksik enfeksiyonların Behçet hastalarında klinik bulguların ağırlaşmasına yol açtığı ve antibakterial tedavi ile semptomların gerilediği izlenmiştir [20, 21, 45]. Ayrıca hayvan deneylerinde de Streptococcus sanguis ile farelerde Behçet hastalığı benzeri semptomlar oluştuğu gözlenmiştir [38].

Güçlü kanıt düzeyi olmasa da Mycoplasma fermentans, H. Pylori ve Borrelia burgdorferi Behçet hastalığı etyopatogenezinde adı geçen diğer bakterilerdir [46-49].

2.1.3.3. İmmünolojik Değişiklikler

Behçet hastalığı patogeneğinde şekil-1’de gösterildiği gibi genetik faktörler ve enfeksiyöz ajanlarla birlikte T hücreler, nötrofiller ve antijen sunan hücreler arasındaki kompleks bir ilişki rol oynar. Hücresel aktivite, humoral aktiviteye göre daha önemli bir role sahiptir ve bu hastalarda artmış hücresel aktiviteden özellikle T lenfositler sorumludur. MHC ve MHC benzeri moleküllerin T lenfositlere antijen sunumu ile Behçet hastalarında immüno-inflamatuar yanıt oluşur. Bu nedenle, son yıllarda T lenfosit alt gruplarına ilişkin bilgilerin artması ile Behçet hastalığı patogenezi daha çok aydınlanmıştır [6, 38, 50, 51].



Şekil 1. Behçet hastalığı patogenezi

Gamma- delta ($\gamma\delta$) T lenfositler mukozal immünitelerde rol alan sitotoksik T hücrelerdir. Behçet hastalığının en önemli bulgularından olan mukozal lezyonların gelişiminde $\gamma\delta$ T lenfositlerin rolü olduğu düşünülmektedir [50, 52]. Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre bu hücrelerin daha yüksek saptanması ve hastalık aktivasyonu ile yükseldiğinin gösterilmesi de bu görüşü desteklemektedir [45]. İnsanda 60-kDa HSP (HSP60) ile bakterial 65-kDa HSP (HSP65) arasındaki çapraz reaksiyon Behçet

hastalarında $\gamma\delta$ T lenfositlerin proliferasyonunu artırır. Böylece HSP60'a karşı otoreaktif T hücre yanıtı oluşur. HSP60 aynı zamanda Toll-like reseptör (TLR) 2 ve 4 için ligand görevi üstlenir ve doğal immün yanıtı aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL6, IL12, IL15 and TNF α) üretimini ve hücrel adezyon moleküllerinin (ICAM, VCAM) ekspresyonunu uyarır ve böylece kazanılmış immün yanıt da aktive olur [53, 54].

Behçet hastalarında dendritik hücreler ve diğer antijen sunan hücreler IL-12 aracılığı ile Th1 yönünde lenfosit polarizasyona yol açar, IL-12 nin bu etkisi IL-18 ile de sinerjiktir [51, 55, 56]. Th1 lenfositlerin ürettiği IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler daha önce birçok çalışmada Behçet hastalarında yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-8, IL-12 ve TNF- α hastalığın aktivasyon döneminde daha yüksek bulunmuştur [56-61]. IL-2, IL-6 ve TNF- α ise aktif üveiti olan Behçet hastalarında daha yüksek bulunmuştur[62] . Th1 hücrelerin Behçet hastalığı ile olan ilişkisini, aktivasyon döneminde tedavi ile sitokin düzeylerinin düşmesi de desteklemektedir [61, 63].

Son zamanlarda Behçet hastalarında Th1 hücrelerin artışına ek olarak Th 17 hücreleri de Th lenfosit alt grupları içinde anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliği, aktif Behçet hastalarında remisyonadaki hastalar ve kontrollere oranla IL-17 düzeylerinin daha yüksek bulunması da desteklemektedir[62, 64].

Th2 lenfositler tarafından üretilen IL-4 ve IL-10 gibi sitokinlerin inflamasyon üzerine etkileri Th1lenfositler tarafından üretilen sitokinlerin etkilerinin tersi yönündedir [65]. Behçet hastalarında diğer kronik otoimmün hastalıklarda da olduğu gibi Th1/Th2 oranında Th1 lehine bir artış saptanmıştır [65, 66]. T lenfosit proliferasyonu, matürasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan adenoazin deaminaz enzim aktivitesinin Behçet hastalarında artmış olması da özellikle Th1 hücrelerin Behçet hastalığı patogenezindeki rolünü destekler niteliktedir [5]. Buna rağmen Th2 lenfositlerin Behçet hastalığı ile olan ilişkisi konusunda veriler çelişkilidir. Th1 hücrelerinin yanı sıra Behçet hastalarında Th2 lenfositlerinde artmış olduğunu gösteren yayınların yanında azaldığını destekleyen çalışmalar da mevcuttur [6, 64, 67].

Aktif Behçet hastalarında antijen sunan hücreler ve T hücrelerden salınan TNF γ , IL-6 ve IL8 gibi proinflamatuvar sitokinler nötrofil aktivasyonuna yol açar. Aktive nötrofillerden salınan sitokinler ise yine nötrofil aktivasyonu ve Th1 hücrelerin stimülasyonunda rol oynar [51, 68, 69]. Behçet hastalarında nötrofillerin hiperaktivasyonu artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit üretimi, myeloperoksidaz aktivitesinde ve sitokinlerin üretiminde artış ile sonuçlanır [70, 71].

İntraoküler CD8+T hücreleri ve Natural killer (NK) hücreler aktif Behçet üveitinde artar ve aköz hümörde IL-15 artışına yol açar . NK hücreler nonspesifik sitotoksik aktivitesi ile doğal ve kazanılmış immün yanıtın önemli bir parçasıdır [38, 72]. Behçet hastalarında serebrospinal sıvıda da IL-15 düzeyinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin hastalık aktivasyonu ile de korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[73] . Ayrıca aktif Behçet hastalarında periferik kanda artmış NK hücre aktivitesi ve mononükleer hücreler, oral epitelyal hücrelere karşı antikor bağımlı hücrel sitotoksositeye ön ayak olur [74].

Total B lenfosit sayısı Behçet hastalığında çok fazla değişmez, ancak B hücreler fonksiyonel olarak aktiftir ve immünoglobulin sekresyonu artmıştır.

Anti-endothelial hücre antikorları da vasküler ve non-vasküler Behçet hastalığı patogeneğinde rol oynar. Endothelial hücrelerde ICAM-1 ekspresyonunu artırır. ICAM-1 ve VCAM-1 gibi hücre yüzey moleküllerinin Behçet hastalarında artmış olduğunu gösteren araştırmalar olduğu gibi, sistemik immünsupresif tedavi ile de çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin azaldığını gösteren araştırmalar mevcuttur [6].

bFGF anjiyogenik sürecin en potent spesifik pozitif düzenleyicisidir. Aktive makrofajlardan salınarak fibroblast ve endothelial hücrelere karşı mitojenik etki gösterir. VEGF ekspresyonunu artırarak da anjiyogeneze katkıda bulunur. Makrofajlar, monositler, aktive nötrofiller ve vasküler endothelial hücreler tarafından üretilen VEGF anjiyogenesi ve endotel bağımlı vazodilatasyonu stimüle eder. Ayrıca sistemik ve retinal vasküler endothelial hücrelerdeki reseptörleri ile NO üretimine yol açar [4, 6]. Behçet hastalarında serum VEGF düzeyleri yüksek bulunmuştur. VEGF düzeylerindeki bu artış hastalık aktivasyonu ve oküler tutulumla da ilişkili bulunmuştur . Behçet

hastalığının aktif döneminde VEGF düzeylerindeki artışın Th1 polarizasyonunda da rol oynayabileceği düşünülmektedir [4].

HMGB-1 intranükleer DNA bağlayıcı bir proteindir. DNA onarımı ve replikasyonunu kolaylaştır. İnflamasyon esnasında makrofaj ve diğer immün hücrelerden salınarak proinflamatuvar sitokinlere benzer etkiler gösterirler[8]. Bunun yanında monosit ve lenfositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da arttırarak güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur[15]. Ayrıca latent proanjiogenetik faktör olarak da etki eden HMGB1, VEGF ve diğer anjiogenetik faktörlerin üretiminin başlamasında rol alır, endotelial hücrelerde büyüme ve göçü destekleyerek endotel organizasyonuna katkıda bulunur [14, 15].

HMGB1 proteininin romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi bir çok romatolojik hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarında da sağlıklı kontrollere kıyasla HMGB1 düzeyi iki araştırmada hastalarda daha yüksek bulunmuştur ancak HMGB1 düzeyi ile hastalık aktivasyonu veya yaşam kalitesi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ahn JK. ve arkadaşlarının 42 Behçet hastasında yaptığı çalışmada HMGB1 serum düzeyinin intestinal lezyonlarla anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir [12, 75].

Behçet hastalarının bir çoğunda trombotik olaylar gözlenir ve etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Hiperhomosisteinemi Behçet hastalarında vasküler endotelial hasardan sorumlu olabilir. Ayrıca Protein C'yi inaktive ederken faktör V'i aktive eder. Behçet hastalığındaki trombotik komplikasyonlardan da sorumlu tutulmaktadır. Potent bir vazokonstriktör peptit olan endotelin-1 düzeyleri de Behçet hastalarında yükselmiştir ve retinal vasküler iskemiye yol açar [6, 45].

2.1.4. Klinik

Behçet hastalığı oral ve genital ülserlerle karakterize, bunun yanında göz, eklemler, merkezi sinir sistemi gibi birçok dokuyu etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. Oral ve genital ülserlerle birlikte diğer cilt lezyonları, göz ve eklem bulguları hastalığın en sık saptanan bulgularıdır . Ancak Behçet hastalığı daha çok vasküler ve nörolojik tutulumları ile hayatı tehdit eder [26, 76].

Behçet hastalığının deri ve mukoza bulguları, olguların büyük bir kısmında görülmeleri, hastalığın başlangıç semptomlarını oluşturmaları ve tanıda ağırlıklı bir yer tutmaları nedeniyle hastalığın en önemli bulgularını oluştururlar .Oral ülserler Behçet hastalarının yaklaşık %70-%85’inde ilk semptomdur [24, 72, 77]. Hastalığın en yaygın bulgusu mukokütanöz lezyonlar olsa da özellikle Japonya ve Türkiye gibi ülkelerde hastaların yarısından fazlasında göz tutulumu vardır ve hastaların yaklaşık %20’sinde ilk belirti göz tutulumu olabilir [6, 77].

2.1.4.1. Oral Ülserler

Oral ülserler Behçet hastalığının en karakteristik lezyonudur ve tüm hastalarda gözlenir. Olguların %70-%85’inde hastalığın ilk belirtisi olarak açığa çıkar [72, 77]. Sistemik belirtiler oral ülserlerden yıllarca sonra açığa çıkabilir .Dental girişimler ve diğer lokal travmalar oral aft gelişmesini indükleyebilir. Bunun yanında sigara içenlerde oral aftlar daha az görülmektedir, ayrıca sigaranın bırakılması ile Behçet hastalarında oral aft ataklarının sıklığı görülmüştür [29].

Behçet hastalığına bağlı gelişen oral aftları diğerlerinden ayırt etmek zordur. Ancak daha ağırlı ve daha büyük olabilirler. Genellikle yuvarlak ve keskin eritematöz sınırlıdır. Ortasında sarımsı fibrinöz bir tabaka ve üzerinde gri-beyaz bir psödomembran bulunabilir. Behçet hastalığında oral aftların asıl özelliği tekrarlayan karakterde olmalarıdır, tek ülser olabileceği gibi birkaç ülser bir arada olabilirler. Genellikle 7-20 gün içinde kendiliğinden iyileşirler ve iyileşirken skar bırakmazlar [21, 29, 78].

Behçet hastalığına bağlı oral ülserler en sık dil, dudak, diş etleri ve bukkal mukozada gelişir. Bunun yanında damak, farinks ve tonsillerde de oluşabilirler. Oral mukozadaki aftöz ülserler minör, major ve herpetiform ülserler olmak üzere üç değişik özellikte olabilirler [79].

Minör ülserler aftöz ülserlerin %85-99’unu oluşturur. Tek ya da çok sayıda çapları 1cm’den küçük ve genellikle 1-2 hafta içinde skar bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne,

daha seyrek olarak da diş eti, sert damak ve dilin dorsal yüzüne yerlerirler. Morfolojik özellikleri diğer ülserler ile benzer özelliklerdedir [79, 80].

Majör ülserler daha nadir görülür ve daha ağır seyreder. Çapları 1cm'den büyüktür ancak görünüşleri minör ülserlerden çok farklı değildir. Daha ağrılıdır ve 2-6 hafta veya daha uzun sürede skar bırakarak iyileşirler. Oral mukozada herhangi bir yerde yerleşebilirler. Genellikle az sayıda olan majör ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir ve buna bağlı bölgesel lenfadenopati ve disfaji gibi belirti ve bulgular gelişebilir[79-81] .

Herpetiform ülserler 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbiri ile birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Minör ve majör ülserlerden daha nadir görülürler ve skar bırakmadan iyileşirler [79].

Oral ülserlerin ayırıcı tanısında rekürrent aftöz stomatit (RAS), kompleks aftözis, HSV enfeksiyonu, eritema multiforme ve ilaç erüpsiyonları düşünülmelidir. Bunun yanında oral ülserler Reiter sendromunda olduğu gibi bazı sendromların tipik klinik bulgularının bir parçası da olabilir. Ayrıca demir eksikliği anemisi, vitamin B-12 ve folik asit eksikliğine sekonder gelişebileceği gibi, Çölyak hastalığı, Chron hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarına, sistemik lupus eritematozus, sıklıkla nötropeni ve HIV enfeksiyonuna sekonder olarak da gelişebilir [81].

2.1.4.2. Genital Ülserler

Behçet hastalığının başlıca bulgularından olan genital ülserler hastaların %80-90'ında gözlenirler [6]. Hastalığın en spesifik bulgusudur [80]. Oral ülserlerden sonra hastalığın ilk belirtisi olarak açığa çıkabilen en sık ikinci semptomudur. Genellikle papül veya püstül şeklinde başlar ve zımbayla delinmiş görünümde ülsere lezyonlara dönüşür. Yuvarlak veya oval, zimba ile delinmiş gibi görünen ülserlerin zemini oral ülserlerde de olduğu gibi gri-beyaz fibrinle örtülüdür. Lezyon etrafında ödem ve endurasyon eşlik eder. Oral ülserlere göre daha geniş ve daha derindirler, daha seyrek nüks eder ve daha zor iyileşirler. Skar bırakarak iyileşmesi Behçet hastalığına bağlı genital ülserlerin tipik özelliğidir . Ancak labium minörlere yerleşen ülserler daha küçük çaplı olup skar bırakmadan iyileşebilirler [21, 81].

Ağrılı ve yineleyici özellikteki lezyonlar erkeklerde en sık skrotuma, kadınlarda ise vulvaya en yaygın olarak da labiumlara yerleşme eğilimindedir. Bununla birlikte glans penis, inguinal bölge, pubis, perine, vajen ve serviks ülserlerin yerleşebileceği diğer bölgelerdir. Kadınlarda genital ülserler erkeklerdekilere göre daha büyük çapta olabilir. Vajinal ülserasyonlara bağlı komşu dokulara açılan fistüller gelişebilir. Bunun yanında hastalarda dizüri, disparoni ve yürüme zorluğu gibi şikayetler olabilir. Kadınlarda bazen semptomsuz da seyredebilir ancak erkeklerde hemen her zaman ağrılıdır [79, 81].

Ayırıcı tanıda ilk olarak genital bölgede tekrarlayıcı karakterde ülser oluşturan hastalıklar düşünülmelidir. Özellikle sifiliz, şankroid ve HSV enfeksiyonları gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır [79].

2.1.4.3. Cilt Lezyonları

Behçet hastalığında cilt lezyonları tanıda son derece önemlidir ve büyük bir çeşitlilik gösterir [24, 78]. Bunlar arasında papülopüstüller lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir [79].

Papülopüstüller lezyonlar

Hastalığın en sık gözlenen cilt lezyonudur ve erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir. Eritemli bir zeminde folikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesine yerleşirler [79, 82]. Sırtta izlenen papül ve püstüller, genellikle akneye benzer ve klinik olarak akne vulgaristen ayırt etmek zordur. Diğer tip papüller ekstremitelerde daha sıktır ve 2-4 gün içinde merkezinde steril püstüller oluşur. Püstülün çevresinde ise genellikle eritemli bir halo bulunur. Hastalığın tanı kriterleri arasında sayılan bu püsütllerin steril olması önemlidir ancak steril olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur [78, 80].

Behçet hastalarında papülopüstüller lezyonların daha yaygın olması, yüz, sırt ve kalçaların yanı sıra kol ve bacakları da tutmasına rağmen morfolojik olarak akne vulgaristen ayrımı oldukça zordur. Papülopüstüller lezyonların akne vulgaristen ayrımı

özellikle ancak bu lezyonların varlığına göre Behçet hastalığı tanısı alacak hastalar için önemlidir. Bu hastalarda histopatolojik inceleme ile tanının kesinleştirilmesi önerilir. Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon saptanması Behçet Hastalığı için anlamlıdır. Ancak yine de papülopüstüler lezyonların Behçet hastalığı için sensitivitesi yüksek olsa da spesifitesi yüksek değildir [79, 81].

Eritema nodozum benzeri lezyonlar

Behçet hastalarının %15-78'inde eritema nodozum benzeri lezyonlar görülür. Bu lezyonlar kadınlarda daha sıktır. Genellikle akut başlangıçlıdır, yuvarlak veya oval olabilirler. Eritemli lokal ısı artışı olan, ağrılı subkutan nodüller ile karakterizedir [79]. Genellikle alt ekstremitelerde gelişir , daha az sıklıkla kalça, kollar, yüz ve boyunda da görülebilir [21].

Eritema nodozum benzeri lezyonlar sayı olarak değişkenlik gösterebilir. Birkaç hafta içinde ülserleşmeden, pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Ancak sıklıkla tekrarlarlar [21, 82].

Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilmeleri oldukça zordur. Ancak eritema nodozum benzeri lezyonlarda eritem ve lezyon çevresindeki ödem daha belirgindir. Histopatolojik bulgular lökositoklastik vaskülit, nötrofilik vasküler reaksiyon, lenfositik vaskülit, lenfositik septal/lobuler pannikülit, granülomatöz pannikülit veya akut nekrotizan pannikülit olabilir [83]. Diğer sistemik hastalıklarda gelişen eritema nodozumda subkutan dokuların lenfositik infiltrasyonu (nötrofilik infiltrasyona göre) daha belirgindir ve vaskülit eşlik etmez [84, 85].

Yüzeyel tromboflebit

Behçet hastalarında venöz tutulumun en yaygın şekli yüzeyel tromboflebittir. Görülme sıklığı %2.2-20 arasında değişir. Erkeklerde daha yaygın görülür. Sıklıkla alt ekstremitelerde ağrılı subkutan nodüller veya bir hat şeklinde kızamık sert lezyonlar şeklinde olabilir. Aynı venöz damarda eski ve yeni lezyonlar bir arada olabilir. Çoğunlukla birkaç gün içinde geçer ancak tekrarlama riski yüksektir [80-82].

Eritema nodozum benzeri lezyonlardan klinik olarak ayırt etmek zor olabilir. Ayırıcı tanıda ultrasonografik görünüm önemlidir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar hiperekoik görünürken, yüzeysel tromboflebit hipoekoik görünümündedir [26, 80].

Yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu ile ilişkili olabileceğinden yakından takip edilmelidir [81].

Ekstragenital ülser

Hastalığın nadir görülen deri bulgularından biridir. Behçet hastalarında yaklaşık %3 sıklıkta görülür. Çocuklarda daha sık görülürler. Behçet hastalığında ülserler genital bölge dışında boyun, göğüs, koltuk altı, bacaklar ve ayak parmak araları gibi bölgelerde oluşabilir. Özellikle bacak ülserleri vaskülit veya derin ven trombozuna sekonder olarak gelişebilir. Klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzeyen, kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte derin ülserlerdir [21, 80].

Tekrarlayıcı özellik gösteren ekstragenital ülserler hastalığın karakteristik ve spesifik bulguları arasındadır ve genellikle skar bırakarak iyileşirler [77].

Paterji reaksiyonu

1937 yılında Blobner tarafından tanımlanan paterji reaksiyonu Behçet hastalığı için oldukça spesifiktir [26, 86]. Minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik hiperreaktivite yanıtıdır. Akdeniz ülkelerinde, orta ve uzak doğuda görülme sıklığı daha yüksektir. Türkiye’de 2313 Behçet hastasında yapılan bir araştırmada hastaların yarısından fazlasında paterji testi pozitif bulunmuştur [82, 87].

Paterji testi yapılışı, steril şartlar altında ön kol fleksör bölgesine 20 gauch iğne ile 3 ayrı avasküler noktaya iğne batırma biçimindedir. Reaksiyon oluşabilmesi için iğne dermise kadar inecek şekilde eğik veya dik açıyla uygulanmalıdır. Salin veya başka bir kimyasal madde enjekte edilmesine gerek yoktur. Uygulama alanında 24. Saatte başlayan ve 48. saatte maksimum olan eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif olarak kabul edilir. Endurasyonsuz eritem negatif sonuç olarak yorumlanır [21, 80, 87].

Paterji testi pozitifliği hastalığın aktif dönemleri ile remisyon dönemlerinde birbirinden farklı bulunabilir. Ancak hastalığın şiddeti veya diğer klinik bulguları ile paterji reaksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca Behçet hastalığının diğer temel klinik bulgularında da olduğu gibi artış ve azalış gösterebilir. Bu sebeple tanıdan emin olunmayan durumlarda paterji testi pozitif saptanamamışsa farklı dönemlerde tekrar test yapılabilir [80, 81, 86].

Paterji testinin uygulanması esnasında yöntem ve method farklılıkları da testin pozitiflik oranlarını etkilemektedir. Testin uygulanmasından önce yapılan deri temizliği testin pozitiflik oranını düşürmektedir. Özellikle alkol yerine povidon iyot ile cerrahi temizlik yapılmasının reaksiyonu baskıladığı saptanmıştır . Ayrıca künt uçlu iğnelerin kullanılması, sivri uçlu iğnelere göre daha fazla lokal travmaya yol açarak paterji testi pozitiflik oranını arttırmaktadır, bu nedenle daha az travmaya yol açan tek kullanımlık steril iğnelerin kullanılmaya başlaması ile paterji reaksiyonu yoğunluğu ve görülme sıklığı azalmıştır [21, 86, 87].

Paterji reaksiyonu rekürrent aftöz stomatit, idiopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, eritema elevatum diutinum, Sweet sendromu, romatoid artrit , seronegatif spondiloartropatiler ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklarda da oluşabileceğinden Behçet hastalığı için patognomonik değildir [88-90].

Paterji reaksiyonunun mekanizması tam olarak açıklanamasa da hücresel immünite patogeneizde rol oynadığı düşünülen en önemli faktördür. Paterji lezyonlarından yapılan histopatolojik değerlendirmelerde hızlı nötrofil infiltrasyonu ve beraberinde perivasküler lenfositik infiltrasyon izlenir [29]. Ayrıca dermovasküler duvarlarda immünglobulinler ve komplemanlardan oluşan depositlerin izlendiği lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromu benzeri nötrofilik vasküler reaksiyon üzerinde durulmuştur [80, 88, 91].

Diğer cilt lezyonları

Behçet hastalığında yukarıda bahsedilen cilt lezyonlarına ek olarak farklı vaka yayınlarında birçok olağandışı cilt lezyonundan bahsedilmiştir. Piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar,

subungual infarktlar, hemorajik büller, fronk l ve apseler, pernio benzeri deri belirtileri, akral yerleşimli purpurik papülonodüler lezyonlar, poliarteritis benzeri deri belirtileri Behçet hastalarında gözlenen diğ r cilt lezyonlarından bazılarıdır [79, 80].

Behçet hastalığında deri ve mukoza bulguları en sık rastlanan ve tanı kriterleri arasında en önemli yere sahip olan bulgulardır. Bu bulgular hastalığın seyrinde diğ r organ tutulumları gibi prognostik belirleyici özellikler taşımazlar ancak diğ r organ tutulumlarından önce ortaya çıkararak onların  nlenebilmesine ve tedavisine katkıda bulunurlar [24, 80]. Ayrıca Behçet hastalarında cilt lezyonları hayat kalitesi açısından da büyük önem taşımaktadır. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtilerinin iyi bilinmesi hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır [77, 92].

2.1.4.4. Eklem Tutulumu

Eklemler  oğ  inflamatuvar romatizmal hastalıkta olduğu gibi Behçet hastalığında da hedef organlardan biridir. Tanı kriterleri arasına alınmamış olsa da artiküler semptomlar, oral, genital ülserler ve paterji reaksiyonu ile birlikte diğ r bazı cilt lezyonlarından sonra en sık görülen bulgulardandır [24, 77].

Behçet hastalığında eklem tutulumu yaklaşık olarak %33-70 arasında bildirilmektedir [77, 93]. Eklem yakınmaları tanı sırasında hastaların %70'inde mevcuttur ve hastaların %9-23'ünde hastalığın ilk belirtisi olabilir. Eklem bulguları ile başvuran hastalarda Behçet hastalığının diğ r klinik bulguları henüz gelişmemişse tanı koymak uzun yıllar alabilir, sadece eklem tutulumu ile hastalığı diğ r inflamatuvar artritlerden ayırmak oldukça zordur. Sık olmasa da el bileği ve dirsekte simetrik tutulum yaparak seronegatif romatoid artrit ile karıştırılabilir [29, 94].

Behçet hastalığında dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirsekler en sık etkilenen eklemlerdir. Monoartik ler veya oligoartiküler ve non-eroziv eklem tutulumu tipik olmakla birlikte nadiren eroziv tutulum da görülebilir. Etkilenen eklemde şişlik ve ısı artışı beklenen bulgulardır ancak kızarıklık görülmez. Eklem tutulumu sıklığında cinsiyete göre farklılık saptanmamıştır [29, 82].

Behçet hastalarında inflamatuvar artralji, artrit ve sinovit gelişebilir [21]. 1979 yılında 106 Behçet hastasında yapılan bir araştırmada yüksek oranda sakroiliit ve spondilit saptanmış olmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında sağlıklı bireylere göre sakroiliit sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır [94-96]. Behçet hastalarında bazı klinik bulguların bir arada ve daha sık görüldüğü farklı kümeler mevcuttur. Akneiform cilt lezyonları (papül ve püstüller) ve artrit birlikteliği bu kümelerden biridir ve bu hastalarda entesopati ve sakroiliit sıklığı da artmıştır [94, 97, 98]. Fatemi ve arkadaşlarının 2312 Behçet hastasında yaptıkları 5 yıllık ileriye dönük takip çalışmasında tüm hasta grubunda kas iskelet tutulumu yaygınlık oranı %51,2 bulunmuştur. Bu çalışmada kas iskelet tutulumlarının büyük çoğunluğunu periferik artrit oluşturmaktadır ve erkek hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu bulunmuştur. Periferik artrit sonrası en sık gözlenen bulgu ise inflamatuvar artralji olmuştur. Artrit ve inflamatuvar artralji dışında hastalarda inflamatuvar bel ağrısı ve fibromyalji de saptanmıştır. Ancak bu çalışmada inflamatuvar bel ağrısı sıklığı %11,6 bulunmuş ve bu hastaların %88'i modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı almıştır ve Behçet hastalığının spondiloartropatilerin bir alt grubu olabileceğine tekrar değinilmiştir [99].

Behçet hastalığına bağlı gelişen artritte sinovyal sıvı nonspesifik inflamatuvar karakterdedir ve polimorfonükleer lökosit hakimiyeti vardır. Sitokin ve metalloproteinaz düzeyleri düşüktür ve böylece artrit çoğunlukla eroziv seyretmez. Sinovyal biyopsilerde ortak histopatolojik bulgular hiperemi, ödem ve hücrel infiltrasyondur. İmmünohistokimyasal çalışmalarda sinovyal venlerin duvarında IgM ve IgG birikimi gözlenir [94].

Behçet hastalarında eklem tutulumu sonucunda gelişen fonksiyon kayıpları ve ağrı aktivite kısıtlanması ve yaşam kalitesinde bozulma ile sonuçlanır [92].

2.1.4.5. Göz Tutulumu

Behçet hastalığında göz tutulumu hastaların %50'sinden fazlasında görülür ve tipik olarak hastalığın başlangıcında (ilk 2-4 yıl içinde) görülmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %20 sinde ise göz tutulumu başlangıç bulgusu olabilir [6]. Genç erkek hastalarda

göz tutulumunun görülme sıklığı %70'lere kadar yükselebilsede özellikle yaşlı kadın hastalarda daha az sıklıkta görülmektedir. Özellikle Japon ve Türk hastalarda göz tutulumu sıklığı daha fazladır [6, 87].

Oküler inflamasyon çoğunlukla panüveit veya retinit şeklindedir. Üveit genellikle unilateral başlasa da ardından çoğu hastada bilateral üveit gelişir. İzole anterior üveit nadiren görülebilir ancak anterior üveitlerin çoğu takip eden süreçte panüveite dönüşmektedir [87, 100]. Gözün anteriorunun etkilendiği olgularda asıl şikayet fotofobidir. Retinal vaskülitin yaygınlığına bağlı olarak vasküler arkda skar formasyonu, optik sinir hasarı ve kalıcı görme kaybı gelişebilmektedir [87]. Ön üveit kadınlarda daha sık görülürken, panüveitin ise görülme sıklığı erkek hastalarda daha fazladır [6].

2.1.4.5.1. Ön kamera tutulumu

Ön kamerada sınırlı inflamasyon çoğunlukla nonspesifik iridosiklit olarak adlandırılır. Konjonktival aft ve episklerit daha az görülen ön segment bulgularından bazılarıdır. İridosiklitin en karakteristik bulgularından biri ön kamerada hücre varlığıdır. Hasarlı vasküler endotelden ön segmente geçen inflamatuvar hücreler biomikroskopta ışık demeti içinde yüzen toz parçacıkları gibi görünürler. Ayrıca irisin vasküler yapılarında oluşan inflamasyon protein eksüdasyonuna yol açarak aktivasyonun başka bir bulgusu olan parlamaya, anterior segmentte irisin net görülmesini engelleyen sisli görünüme ve bazen de daha yoğun bir hal alarak fibrin pıhtısı görünümüne yol açar. Hücreler bir müddet sonra ortadan kalksa da parlama daha uzun süre kalıcı olabilir ve persistan vasküler hasarın göstergesidir [6, 100].

Ön kameranın alt kısmında yoğun hücre infiltrasyonu ve fibrinöz birikimden oluşan hipopiyon varlığı aktivasyonun patognomonik bir göstergesidir. Ancak hastaların üçte birinde görülebilir [29]. Çoğunlukla konjonktival hiperemi ile bir arada görülür, konjonktival hiperemi olmadan beyaz (soğuk) hipopiyon varlığı atipik hipopiyon olarak adlandırılır. Hipopiyon varlığı inflamasyonunun şiddetli olduğunun bir göstergesi olsa da sekel bırakmadan ortadan kaybolur [21, 100].

Ön segment tutulumunda sıklıkla çift taraflı olan ataklar sırasında özellikle akut dönemde bulanık ve az görmeye, göz ve göz etrafında oluşan ağrı, reaktif miyosis, fotofobi ve lakrimasyon eşlik eder. Genellikle nükslerle seyreden bu süreçte akut iridosiklit atağını takiben mevcut inflamasyon 2-3 aya kadar sürebilir. Ancak ataklar arasındaki remisyon dönemlerinde bile inflamasyon gerçek anlamda kaybolmaz [6, 21].

Ön kamerada gözlenen anterior ve posterior sineşiler kalıcı hasara yol açabilirler. Sineşilere bağlı aköz hümör akışındaki bozulma glokoma yol açabilir. Ayrıca ön segment tutulumu olan hastalarda uzamış kortikosteroid kullanımına bağlı katarakt gelişimi gözlenebilir [6].

2.1.4.5.2. Arka kamera tutulumu

Akut posterior segment inflamasyonunun en önemli bulgularından biri protein kaçağına bağlı gelişen vitreusdaki bulanıklıktır bununla birlikte ön segmenttekine benzer şekilde vitreusda da hücreler görülebilir. Ancak vitreusdaki hücreler ön segmentteki kadar hareketli değildir [100].

Arka segment tutulumunda retinanın da etkilenmesi nerdeyse kaçınılmazdır . Posterior üveal inflamasyon retinayı da etkilediğinde daha kalıcı hasar ve daha fazla morbidite ile sonuçlanır [100]. Posterior üveit ve retinal vaskülit bir arada görüldüğünde hastaların %25'inden fazlasında görme kaybına yol açabilmektedirler [29]. Retinal vaskülit arteriol , venleri etkiler ve oklüziv karakterdedir.Retinal eksuda, hemoraji, venöz tromboz, papilödem ve maküler hastalık da görülebilecek diğer bulgulardır [26].

Retinal ven dallarındaki tıkanıklık bazen görülebilir ancak santral retinal ven tıkanıklığı çok yaygın değildir. Santral retinal arter tıkanıklığı ise oldukça nadirdir. Tekrarlayan vasooklüziv ataklar retinada kalıcı atrofik değişikliklere yol açabilir. Retinal hasarla paralel olarak optik sinir vasküler yapılarında da mikrovaskülit gelişerek hipoksiye bağlı neovaskülarizasyona yol açabilir. Maküla ve optik sinirdeki kalıcı hasar ilerleyerek görme keskinliğinde azalma ve hatta total görme kaybı ile sonuçlanabilir. Tedaviye dirençli panüveitin en sık son dönem komplikasyonu hipotoni ve göz küresinde küçülmedir [81, 100].

2.1.4.6. Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalığının gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ‘İntestinal Behçet Hastalığı’ veya ‘Entero-Behçet’ olarak da adlandırılmaktadır [101, 102]. Farklı toplumlarda sıklığı %3-26 arasında değişmektedir. Japonya ve Kore’de GİS tutulumu (%15-45) Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerindekinden daha fazla görülmektedir [21, 81, 103].

İntestinal Behçet hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı etkileyebilir. Ancak Behçet hastalığı tanısı için oral aftlar olmazsa olmaz semptomlardan biri olduğundan GİS tutulumu içinde değerlendirilmemektedir [104, 105].

Gastrointestinal Behçet hastalığı Crohn hastalığı ile benzerlik gösterir. Mukozal inflamasyon Crohn hastalığındaki gibi segmental ve sıçrayıcıdır. Fissürler ve aftöz ülserler sıktır . En sık tutulum yeri Crohn hastalığında olduğu gibi ileoçekal bölgedir ve ikinci olarak kolonda sık görülür [29, 81]. En sık görülen semptomu karın ağrısıdır, bununla birlikte anoreksi, dispepsi, kusma, diare ve melena gibi semptomlar görülebilir. Ayrıca GİS’te perforasyon ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlar da gelişebilir. Gastrointestinal kanalın diğer kısımları, karaciğer (Budd-Chiari sendromu hariç), pankreas ve dalak tutulumu nadirdir [26, 104]. Budd- Chiari sendromu önemli bir ekstraintestinal manifestasyondur. Hepatik venöz akımda trombotik veya nontrombotik obstrüksiyona sekonder gelişen karın ağrısı, asit ve hepatomegali ile karakterizedir [106].

Behçet hastalığında intestinal tutulum mukozal ülserasyon ve iskemi/infarktüsler şeklinde izlenir. Mukozal ülserasyonların ven ve venüllerin küçük damar vaskülitine sekonder olduğu düşünülmektedir. Mezenterik arter ve major dallarının büyük damar tutulumuna sekonder olarak iskemi ve infarktüsler izlenebilir. Asya ülkelerinde Behçet hastalığında en sık tutulum yeri ileoçekal bölge iken, Batı ülkelerinde kolon tutulumu daha ön plandadır. Ülserler en fazla terminal ileum ya da ileoçekal bölgede intestinal duvara penetre olup perforasyon geliştirmeye eğilimli derin ülserler şeklinde izlenirler [105, 107].

Özefagus tutulumu nadir görülmekle birlikte erkeklerde daha sıktır. Aftöz ülserler veya özefajit şeklinde görülebilir ve erezyon, perforasyon ve stenoz gibi komplikasyonlara

yol açabilir. Çoğunlukla nonspesifik oldukları için enfeksiyon veya malignitelerden ayırt edebilmek için biyopsi ve kültür gereklidir. Özefageal ülserlerin görüldüğü olgularda %50 jejunal ve iliokolonik ülserler de eşlik etmektedir. Duodenumda görülen aftöz ülserlerin de diğer gastrik ve duodenal ülserlerden ayrımı zordur, mide çıkış obstrüksiyonu gibi komplikasyonlara yol açabilir [103, 105].

2.1.4.7. Nörolojik Tutulum

Behçet hastaları, sistemik hastalıkların doğrudan veya dolaylı sonuçları olan farklı nörolojik sorunlarla karşımıza çıkabilirler. Merkezi sinir sistemi (MSS) periferik sinir sistemine göre Behçet hastalığında daha sık etkilenmektedir. Hastalığın mortalite ve morbiditesi üzerinde büyük etkisi olan sinir sistemi tutulumu nöro-Behçet sendromu (NBS) olarak da bilinmektedir. Behçet hastalarında en yaygın görülen nörolojik komplikasyon parenkimal-merkezi sinir sistemi tutulumudur. Parenkimal-MSS tutulumu tüm NBS vakalarının %60-75'ini oluşturur ve kötü prognozla ilişkilidir [76, 108].

Vaka serilerini içeren literatür taramalarının sonucunda Behçet hastalarının %5-%50'sinin, hastalık süresince birkaç yıl devam eden nörolojik tutulum belirtileri gösterdikleri ortaya konmuştur[76]. Genellikle hastalığın başlangıcından itibaren 5 yıl içinde nörolojik tutulum gelişmektedir. NBS erkek hastalarda daha sık görülmektedir [21].

Parenkimal-MSS tutulumu sıklıkla beyin sapı, mezodiensefalik bileşke, serebellar pedinküller ve serebral hemisferleri etkilemektedir. NBS'nin parenkimal-MSS tutulumundan sonra en yaygın görülen şekli intrakranial basınç artışı ile ilişkili semptomlarla seyreden serebral venöz sinüs trombozudur. NBS hastalarının yaklaşık %20'sini etkiler [76].

NBS'da parenkimal ve parenkim dışı hastalığın her ikisinde de altta yatan vaskülit rol almaktadır. Parenkimal form küçük damar tutulumu ile karakterizedir. Parenkimal formda hemiparezi, kognitif değişiklikler ve sfinkter disfonksiyonu gibi piramidal belirtiler ön plandadır. Serebral venöz tromboz olgularında ise klinik tabloyu dural sinüs trombozu belirler. Şiddetli baş ağrısı, papilödem, motor veya oküler sinir paralizi

intrakranial basınç artışına bağlı gelişebilecek semptom ve bulgulardır. Dural sinüs trombozu genellikle iyi seyirlidir [87].

Baş ağrısı Behçet hastalarında en yaygın görülen nörolojik semptomdur. Çoğunlukla NBS dışında oküler inflamasyon gibi farklı bir sebebe bağlı olarak gelişir. Bu nedenle NBS tanısını doğrulamak için hastanın nörolojik muayenesinde, radyolojik görüntülemelerinde veya beyin omurilik sıvısı analizlerinde objektif patolojik bulgular gereklidir[108].

Çocuk hastalarda NBS daha nadir görülmektedir ve erişkinlerdekine kıyasla parenkimal tutulumdan ziyade dural sinüs trombozu daha çok saptanan bulgudur [87].

2.1.4.8. Vasküler ve Kardiak Tutulum

Türkiye’de yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının %40’ından fazlasında vasküler tutulum saptanmıştır. Behçet hastalığında hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon gözlenebilir. Ancak en sık görülen vasküler tutulum şekli derin ven trombozudur (DVT)[87].

DVT genellikle alt ekstremitelerde görülse de süperior ve inferior vena kavayı, serebral venöz sinüsleri ve hepatik venleri de etkileyebilir. Özellikle hepatik venleri etkileyerek oluşturduğu Budd-Chiari sendromu tüm venöz trombotik komplikasyonları içinde en ölümcül olanıdır. Behçet hastalığında trombüs genellikle davar duvarına iyi yapışmıştır ve tromboemboliye yol açmaz [87, 106].

Arteriyel tutulum Behçet hastalığındaki tüm vasküler komplikasyonların %15’inden sorumludur. Behçet hastalığı her çapta arteri etkileyerek anevrizma ve tıkanıklığa sebep olabilir. Anevrizmalar genellikle tıkanıklığa göre daha sık görülmektedir. Arteriyel tutulumun diğer bir özelliği ise venöz trombozla bir arada görülebilmesidir. Bu birliktelik özellikle pulmoner arteriyel tutulumda en fazladır. Behçet hastalığının tüm ciddi tutulumlarında olduğu gibi arteriyel tutulum da erkeklerde daha yaygındır ve tekrarlayıcı karakterdedir [106].

Pulmoner vasküler tutulum aortik veya pulmoner arter anevrizması, trombotik oklüzyon (çoğunlukla vena kavada), hemoraji, plevral efüzyon, pulmoner enfarkt ve fokal veya

diffüz pulmoner fibrosis oluşumuna yol açabilir [81]. Pulmoner arter anevrizmalarında (PAA) mortalite çok yüksektir. Özellikle anevrizma >3cm ise dikkatli olunmalıdır. Pulmoner arter oklüzyonları ise sıklıkla PAA'ya eşlik eder. PAA genç erkek hastalarda daha sık görülür ve en sık semptomu hemoptizidir [26, 106].

Behçet hastalığında kardiak tutulum nadir görülür. Ancak kapak lezyonları, myokardit, endomyokardial fibrosis, perikardit, intrakardiak tromboz, koroner vaskülit ve ventriküler anevrizma vakalarının Behçet hastalığı ile ilişkilendirildiği vakalar mevcuttur. Ateroskleroz ise Behçet hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır [109].

2.1.4.9. Diğer Organ Tutulumları

Behçet hastalığında diğer sistemik vaskülitlerin aksine glomerülonefrit nadir görülür. Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidozdur. Amiloidoz yaşam süresini etkiler ve prognoz açısından önemlidir [26].

Behçet hastalarının yaklaşık %5'inde epididimit görülebilmektedir. Bununla birlikte orşit ve doğrudan mesane tutulumu da bildirilmiştir. Ancak üretrit Behçet hastalığının bulgularından biri değildir ve Reiter sendromu ile ayrımında önemlidir. [26, 81].

2.1.5. Histopatoloji

Behçet hastalığı bir çok farklı organ ve doku tutulumu ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Tüm doku ve organlardaki ortak histopatolojik bulgu lenfositik perivaskülitir [45]. Histolojik bulgular damar duvarında belirgin fibrinoid nekroz ile birlikte nekrotizan vaskülit, belirgin bir interstisyel infiltratla birlikte olabilen perivasküler inflamasyona kadar değişebilen özellikler gösterir. Lezyonların erken döneminde yapılan biyopsilerde çoğu kez lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon saptanır [29, 85]. Lezyonların geç dönemlerinde ise histolojik olarak lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon hakimdir. Histopatolojik bulgular hastalığın patogenezinde immünkomplekslerce yönlendirilen vaskülitin rol oynadığına işaret etmektedir [26, 110].

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığı tanısında kullanılan diagnostik bir test yoktur. Laboratuvar bulguları Behçet hastalığı için spesifik değildir. Bu nedenle tanı klinik bulguların varlığı ile konur [21, 111].

Behçet hastalığında C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, periferik lökosit ve trombosit sayıları ve serum sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8) gibi bazı inflamatuvar belirteçler yüksek bulunabilir. İnflamatuvar belirteçlerin yüksekliğinin, Behçet hastalığı için duyarlılığı yüksek olsa da spesifik değildir. CRP ve ESH düzeyleri Behçet hastalarında çoğunlukla orta seviyeli bir yükselme gösterse de hastalık aktivasyonu ile korelasyonları yeterli bulunmamıştır. Bunlara ilave olarak ılımlı kronik hastalık anemisi izlenebilir. Kronik hastalık anemisi ve lökositoz hastaların yaklaşık olarak %15'inde saptanmıştır [26, 111, 112]. HLA tiplendirmesi ise Behçet hastalığı tanısı için duyarlılığı yeterli olmadığından kullanışlı değildir [29].

Behçet hastalığı romatoid faktör (RF) ve antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) gibi otoantikorlarla ilişkilendirilmemiştir. Bu nedenle ANCA ile ilişkili vaskülitler arasında sınıflandırılmamaktadır [26, 111].

2.1.7. Tanı

Behçet hastalığı tanısı için özel bir test yoktur, bu nedenle tanı klinik kriterlere dayanmaktadır. Daha önce birbirinden farklı sınıflandırmalar kullanılmıştır. Yıllar içinde geliştirilen bir birinden farklı sınıflama kriterlerinin hepsi hastalığın 3 önemli özelliği; oral ülserler, genital ülserler ve göz lezyonları üzerinde durmuştur. 1990 yılında, daha önce oluşturulan sınıflama kriterleri göz önünde bulundurularak Uluslararası Çalışma Grubu sınıflama kriterleri (Tablo-1) adı altında birleştirilmiştir [24, 29, 111]. Bu kriterlere göre tekrarlayan oral aftlarla birlikte 2 farklı klinik özelliğin daha mevcut olması, başka bir klinik açıklaması yoksa Behçet hastalığını düşündürmelidir. Farklı revizyon önerileri olsa da bu kriterler günümüzde halen en çok kabul gören tanı kriterleridir[33, 111].

Tablo 1. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

Tekrarlayan oral aft	Bir yıl içerisinde en az üç defa tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör, majör aftöz veya herpetiform lezyonlar
ve aşağıdakilerden ikisi;	
Tekrarlayan genital ülser	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser ya da skar
Göz lezyonları	Oftalmolog tarafından ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre santanması
Cilt lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofolikülit ya da papülopüstüler lezyonlar
Paterji pozitifliği	Hekim tarafından 24-48 saat sonra değerlendirilen pozitiflik

2.1.8. Prognoz

Behçet hastalığında prognozu etkileyen en önemli faktörler göz, MSS, GİS tutulumu ve vasküler tutulumdur. Göz tutulumu hastalığın en önemli morbidite sebebi iken büyük damar tutulumu, özellikle anevrizmalar Behçet hastalığında mortalitesi en yüksek olan tutulum şeklidir. Budd-Chiari sendromu ve pulmoner arter anevrizması varlığında hastalığın mortalitesi çok yükselmektedir. Benzer şekilde MSS tutulumunun da mortaliteyi arttırdığı gibi morbidite üzerine de olumsuz etkileri mevcuttur. Özellikle parenkimal tutulum ve anormal beyin- omurilik sıvısı bulguları kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [21, 29, 113].

Behçet hastalığının daha yaygın görüldüğü Akdeniz ülkeleri ve Uzak Doğu'da aynı zamanda hastalık daha ağır seyretmektedir. Behçet hastalığında morbidite ve mortalitesi daha yüksek olan organ tutulumları çoğunlukla erkek cinsiyette daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir. Bu nedenle erkek cinsiyet Behçet hastalığı için kötü prognostik faktör kabul edilmektedir [21, 114]. Ayrıca hastalığın sistemik bir bulgu ile erken yaşta başlaması kötü prognostik faktör kabul edilir. Bunlara ilave olarak

hastaların uzun süre ilaç kullanmaları ve ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir [113, 114].

2.1.9. Tedavi

Behçet hastalığında tedavinin temel amaçları, semptomları gidermek, inflamasyonu baskılamak, doku hasarını önlemek veya sınırlamak, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak ve komplikasyonların oluşmasını önlemektir [21]. Behçet hastalığı kliniği oldukça değişken seyreder bu nedenle farmakolojik tedavi de hastalığın şiddetine ve organ tutulumuna göre değişmektedir [113].

2.1.9.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler Behçet hastalığının oküler, gastrointestinal, kardiovasküler tutulumlarında kullanılmaktadırlar. Ayrıca mukokütanöz tutulumda da topikal kortikosteroid kullanımı tercih edilmektedir [21]. European League Against Rheumatism (EULAR) 2008 Behçet hastalığı tedavi önerilerinde göz tutulumunda lokal ve sistemik kortikosteroidler önerildiği gibi akut derin ven trombozunda, pulmoner ve periferik arterial anevrizmalarda, nörolojik tutulumun parekimal tipinde ve dural sinüs trombozunda sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmektedir [115].

Kortikosteroid kullanımı oküler ve mukokütanöz hastalıkta topikal tedavi şeklinde, yine göz tutulumunda perioküler kortikosteroid enjeksiyonu ve sistemik tedavi şeklinde olabilir. Sistemik tedavi oral prednisolon (1mg/kg/gün) veya intravenöz metilprednisolon pulse tedavisi (3 gün, 1g/gün) şeklinde olabilir[6].

2.1.9.2. Kolşisin

Kolşisin mikrotübül formasyonu ile etkileşerek nötrofil migrasyonunu inhibe eden bitkisel bir alkaloiddir. Anti-inflamatuar etki gösterir [6]. Behçet hastalığında cilt ve eklem tutulumunu kontrol altında tutmak için kullanılmaktadır [115]. Genellikle 1.0-2.0 mg/gün dozunda iyi tolere edilir [113, 116].

Kolşisin tedavisi ile özellikle genital ülser ve Eritema nodosum formasyonunda iyileşme kaydedilmiştir. Ayrıca 2009 yılında Davatchi ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü araştırmada major organ tutulumu olmayan Behçet

hastalarında kolşisin tedavisi ile hastalık aktivitesinde, orogenital aftlarda, psödofoliküler lezyonlarda ve Eritema nodozumda iyileşme gösterilmiştir [113, 117].

2.1.9.3. Azatioprin

Azatioprin otoimmün hastalıklarda kullanılan pürin sentez inhibitörüdür. Göz tutulumu olan Behçet hastalarında plaseboya göre Azatiopürin kullananların sağlam gözünde hastalık gelişme oranı daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda azatioprin ile tedavi edilen hastalarda hipopiyonlu üveit insidansı daha düşük bulunmuştur [113].

Azatioprin Behçet hastalığında göz tutulumu yanında mukokütanöz lezyonlar, artrit, parenkimal nörolojik tutulum, GIS tutulumu ve akut derin ven trombozunda da kullanılabilir. Bunlara ek olarak uzun dönemdeki prognoz üzerinde de olumlu etkileri vardır [21, 115].

2.1.9.4. Siklosporin

Siklosporin T ve B lenfositler üzerinden etki eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Behçet hastalığında özellikle göz tutulumu üzerine olumlu etkileri vardır ve yan etkileri sebebiyle dirençli olgularda tercih edilir [6, 21].

Nörotoksisite, hepatotoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkileri vardır. Yan etkileri azaltabilmek için kortikosteroidlerle bir arada kullanılabilir. Böylece düşük doz siklosporin ile yeterli etkinlik sağlanabilir[21, 113].

2.1.9.5. TNF- α inhibitörleri

TNF- α inhibitörlerinin Behçet hastalığında kullanılabileceği hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. TNF- α inhibitörlerinin etkinliği için yapılan çoğu çalışma göz tutulumu ile ilişkili olsa da, son zamanlarda infliksimab GIS tutulumu gibi ekstraoküler tutulumlarda da etkili bulunmuştur[113]. Ayrıca olgu raporlarında dirençli mukokütanöz lezyonlar, MSS tutulumu ve artrit olgularında da etkili olduğu bildirilmiştir[21, 115].

Adalimumabın inflamatuvar üveit tedavisinde kullanımı Behçet hastalığını da içeren birçok sistemik hastalıkta giderek artmaktadır. Özellikle infliksimab ile yeterli yanıt alınamayan dirençli ve şiddetli üveitte etkili olabileceği düşünülmektedir. Amerikan Üveit Derneği de Behçet hastalığına bağlı üveitte kortikosteroid koruyucu tedavi olarak

infliksimab ve adalimumabı önermektedir. Akut üveit alevlenmelerinde ise sadece infliksimab önerilmektedir [33, 118].

Etanercept ise Behçet hastalığında göz tutulumunda etkili bulunmamıştır, ancak mukokutanöz lezyonlar ve artritte etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [21].

2.1.9.6. İnterferon- α

İnterferon- α (IFN- α) immünomodülatuar özellikleri olan doğal bir sitokindir. IFN- α dolaşımdaki $\gamma\delta$ T lenfositlerin sayısını azaltır [21].

Behçet hastalığında ilk olarak HSV-1'e karşı olan antiviral aktivitesi nedeniyle kullanılmıştır. Daha sonraki, çalışmalarda ise oküler lezyonlarda yüksek oranda yanıt alınmıştır. Ayrıca artrit, genital ve papülopüstüler lezyonların sıklığında ve oral ülserlerin süresinde azalma sağlamıştır. Bunlara ek olarak IFN- α kullanımı ile nörolojik ve vasküler tutulumda iyileşme ve gerileme izlenmiştir [6, 21, 115].

2.1.9.7. Siklofosfamid

Siklofosfamid DNA replikasyonunu engelleyerek lenfositlerin proliferatif yanıtını ve fonksiyonlarını bozan alkilleyici ajanlardandır. Behçet hastalığında direçli göz lezyonları ve MSS tutulumlarında, doz bağımlı yan etkileri nedeniyle kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılırlar [6, 21, 113].

2008 EULAR önerilerinde nörolojik veya kardiovasküler tutulum gibi hayatı tehdit eden durumların varlığında kullanılmaları önerilmektedir [115].

2.1.9.8. Sülfasalazin , Talidomid ve Diğer ilaçlar

Sülfasalazin anti-inflamatuvar ve immünsupresif etkileri ile prostaglandin ve lökotrien sentezini ve ayrıca beyaz küreler üzerine olan etkisi ile sitokin sentezini baskılar. GİS tutulumu olan Behçet hastalarında kullanılmaktadır[21, 115].

Talidomid oral ve genital ülserler, papülopüstüler cilt lezyonları, nörolojik ve gastrointestinal tutulumda etkili olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle birinci basamak tedavide çok tercih edilmemektedir[21].

Folat analogu olan metoterksatin MSS tutulumu, ciddi mukokutanöz lezyonlar ve ön üveitte tedaviye yardımcı olduğu bildirilmiştir [6, 115].

Apremilast son yıllarda özellikle psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılmakta olan fosfodiesteraz 4 spesifik inhibitörüdür. Son yıllarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada Behçet hastalığına bağlı oral ülserlerin tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Ancak ilaç kesilince oral ülserler 2 hafta içinde tekrar oluşmaya başlamıştır. Ayrıca apremilastın Behçet hastalığının diğer tutulumları üzerine olan etkisi bilinmemektedir [33].

Behçet hastalığına bağlı damar tutulumunda antikoagülanlar, antiplatelet ve antifibrinolitik ilaçlar pulmoner emboli riski düşük olduğu için önerilmemektedir. Ayrıca çoğunlukla eşlik eden pulmoner anevrizma olduğu için kanama riski nedeniyle de bu ilaçlar önerilmemektedir[115].

2.1.10. Hastalık Değerlendirme

Behçet hastalığında hastalığın tanısı ve aktivasyonunun ölçümü için herhangi bir laboratuvar testi yoktur. Bu nedenle son yıllarda hastalığın aktivasyonunu ve ona bağlı sekelleri ayrıca hastalıktaki yaşam kalitesini değerlendirebilmek için bazı ölçüm araçları geliştirilmiştir [119].

2.1.10.1. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu

Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) beş ülkeden araştırmacıların katılımı ile Behçet Hastalığı Uluslararası Bilimsel Komitesi için oluşturulmuştur. Olabildiğince az soru ve kısa cevaplar ile güvenilir bir skala oluşturmak amaçlanmıştır. Sorular hastaya muayene esnasında sorulabilecek şekilde kolay ve kısadır. Hekim veya başka bir anketör tarafından uygulanabilir. Veriler ülkeden ülkeye değişebileceği için farklı analizler gerekse de Türkiye ve Kore için analizler uygundur ve değiştirilmeden kullanılabilir [119].

Daha önce Türkiye’de yapılan bir çalışmada da BDCAF’nin Türkçe versiyonu hastalığın semptomlarını değerlendirmek için kullanışlı bulunmuştur [120].

2.1.10.2. Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği

Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği (BSAS), Çok Yönlü Sağlık Değerlendirme Anketi model alınarak oluşturulmuştur. Bu form oluşturulurken hasta sayısı çok olan yoğun kliniklerde hastanın tek başına doldurabileceği bir form oluşturmak amaçlanmıştır.

Hastanın hastaneye başvurmada önceki son bir ayda, çeşitli semptomları hakkında sorular içerir. BDCAF ile güçlü, hayat kalitesi değerlendirme formu (QoL) ile daha az korelasyon gösterdiği bulunmuştur[119].

2.1.10.3. Behçet Hastalığına Spesifik Hayat Kalitesi Ölçümü

Leeds Üniversitesi tarafından geliştirilen ölçek için başlangıçta 71 soruluk bir anket oluşturulmuş daha sonra cinsiyet ve yaştan bağımsız 30 soruluk bir forma dönüştürülmüştür. Anketin iç tutarlılığı yüksektir ve tekrar testlerde güvenilir sonuçlar alınmıştır [119].

2.2. HIGH-MOBILITY GROUP BOX 1 PROTEİN

High mobility group box 1 protein (HMGB1, daha önceden HMG1 veya amphoterin olarak bilinen) hücre içi ve hücre dışı mikroçevrede çeşitli rolleri olan, bir non-histon kromozomal proteindir. HMGB proteinleri kromatin proteinlerinin bir parçası olarak 1970'lerde keşfedilmiştir. Bu protein grubu poliakrilamid jeller içinde hızlı elektroforetik hareketlilik özelliklerine bağlı, "high mobility group" olarak adlandırılmıştır. HMGB1 ökaryotik hücrelerde esas olarak nükleusta bulunan 25-30 kDa' luk bir proteindir ve herbiri yaklaşık olarak 80 amino asit kalıntısı içeren iki homolog DNA-bağlama bölgesinden (A box ve B box) oluşur [121].

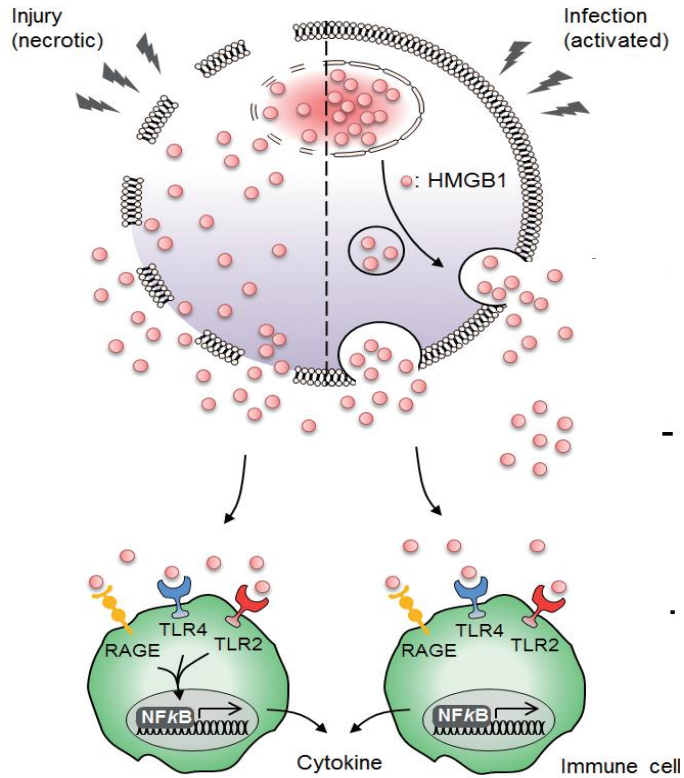
HMGB1 DNA bağlayıcı nükleer ve sitozolik bir proteindir. İntranükleer faktör olarak kromatin organizasyonunda yapısal fonksiyona sahiptir. Ancak son yıllarda endotoksik hasara, lokal inflamasyona ve makrofaj aktivasyonuna aracılık eden proinflamatuvar bir sitokin olduğu gösterilmiştir [10]. HMGB1 endotelial sitokin ekspresyonunu artırır, epitelyal bariyer disfonksiyonuna ve makrofaj aktivasyonu ile TNF, IL-1 α , IL-6 ve makrofaj inflamatuvar protein 1 α salınımına yol açar [8].

HMGB1 nekrotik hücrelerden pasif olarak salınmakla birlikte inflamatuvar hücrelerden de aktif sekresyonla salınır. İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) dahil olmak üzere bir çok reseptöre yüksek afinite ile bağlanır (şekil-2) [121, 122]. İnflamatuvar bir stimulusa yanıt olarak insan matür dentritik hücrelerinden aktif olarak salınan HMGB1 naif CD4 T hücrelerin polarizasyonu, proliferasyonu ve hayatta kalması için gereklidir. Th1 polarizasyonu ve proliferasyonunu uyarır. HMGB1 veya RAGE bu esnada bloke edilirse T hücre yanıtı baskılanmış olur [11].

Bununla birlikte HMGB1'in son yıllarda latent pro-anjiogenetik faktör olarak kanser progresyonunda ve anjiogeneze rol aldığı gösterilmiştir. VEGF gibi anjiogenetik faktörlerin üretimini başlatmaktadır[18].

Ayrıca HMGB1'in diyabetik retinopatide olduğu gibi mikrovasküler hasardan da sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diyabete bağlı vitreusdaki HMGB1 ekspresyonunun RAGE ve ICAM-1 ve çözünebilir ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığı ve occludin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hatta ICAM-1 ekspresyonundaki artış yaklaşık %90'dır. ICAM-1 lökositöndotelyal hücre etkileşiminde rol alan önemli bir inflamatuvar adezyon molekülüdür ve damar geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak HMGB-1'in retinal vasküler bariyer fonksiyonunda kayba yol açtığı düşünülmektedir [123].

Sonuç olarak HMGB1 inflamasyon ve anjiogenesis için önemli bir mediatördür ancak bunlarla ilişkili hastalıklardaki rolü ve tedaviye olabilecek katkısı halen araştırılmaktadır.



Şekil 2. İnflamatuvar hastalıklarda HMGB-1'in rolü

2.3. bFGF ve VEGF

Anjiogenesis daha önce var olan vasküler yapılardan yeni kapiller kan damarlarının oluşması ve büyümesi olarak tanımlanabilir. Bu oluşum inflamasyon veya hipoksiye maruz kalan dokularla sınırlı kalmaktadır. Anjiogenetik süreçte çeşitli pozitif ve negatif düzenleyici moleküller rol almaktadır. Bu sürecin en güçlü 2 pozitif düzenleyicisini vasküler endothelial growth factor (VEGF) ve basic fibroblast growth factor(bFGF) oluşturur [124].

bFGF anjiogenik süreçte en güçlü spesifik pozitif düzenleyicilerden biridir. Tek bir polipeptit olarak çeşitli bazı hücreler ve özellikle aktive makrofajlar ve trombositlerden üretilir. Fibroblastlar ve endotelyal hücreler üzerinde mitojenik etkileri vardır. Temel etkisi VEGF ekspresyonunu artırarak anjiogenezi artırmaktır [4].

VEGF 34-45 kDa'luk bir glikoproteindir. Vasküler endotelyal hücreler için esansiyel mitojendir ve böylece anjiogenezis ve vaskülogenezisi düzenler. Makrofajlar, monositler, nötrofiller ve endotelyum gibi bir çok hücre tipi tarafından üretilir. Bu hücreler bir çok hastalıkta inflamatuvar süreçte rol alırlar. VEGF sentezi proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır. Ayrıca Behçet hastalığının aktif döneminde olduğu gibi antijen ve mitojenlerin varlığında VEGF Th1 polarizasyonunda rol oynayabilir[4].

Daha önce yapılan araştırmalar ve Behçet hastalığı patogeneziye dayanarak VEGF ve bFGF'ün Behçet hastalığındaki angiogenezisden sorumlu olabileceği düşünülmektedir[4, 124]. Ayrıca Cekmen ve arkadaşları 2003 yılında Behçet hastalarında yaptıkları vaka kontrol çalışmasında VEGF'nin Behçet hastalığında hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterdiğini söylemiş olsalar da çalışmada Behçet hastalığının aktivasyonunu ölçen uluslararası geçerli bir teknik kullanmamışlardır. Hastaların VEGF düzeylerindeki artış ile akut faz reaktanlarının korelasyonu değerlendirilmiş ve anlamlı bulunmuştur[125].

2.4. ICAM-1

Intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1), transmembranöz immünglobulin süperaille proteinlerinden biridir. Endotelyal hücrelerde, lökositlerde ve çeşitli başka hücre

tiplerinde ICAM-1 proteini bulunur. ICAM-1 ekspresyonu inflamatuvar uyarılardan sonra artmaktadır. Vasküler ve non vasküler Behçet hastalığında da antiendotelial hücre antikorlarına bağlı endotelial hücrelerden ICAM-1 salınımı artmaktadır. ICAM-1 upregülasyonu sonucunda lökosit adezyonunda artış olur [126].

İntraoküler inflamasyon varlığında ICAM-1 ekspresyonu retinal vasküler endotelde ve retina pigment epitelyum hücrelerinde artmaktadır [127]. Daha önce üveitli hastalarda aköz hümörde ve periferik kanda bakılan çözünabilir ICAM-1 düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Behçet hastalarında çözünabilir ICAM-1 düzeyleri sistemik immünsüpresif tedavi ile azalmaktadır . Bu nedenle üveit patogeneğinde ICAM-1'in lokal ve sistemik olarak etkilerinin olduğu düşünülmektedir [6, 128, 129].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine, 03 Kasım 2014 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran, Behçet hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu sınıflama kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan 59 hasta dahil edildi.

Hastaların hastalık aktivasyonu Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) ve Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği (BSAS) kullanılarak hesaplanmıştır. Hayat kalitesini değerlendirmek için Leeds Üniversitesi Behçet hastalığı hayat kalitesi değerlendirme formu (BDQoL) kullanılmıştır.

İnflamatuvar romatizmal hastalık, aktif enfeksiyon ve kronik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler kontrol grubuna (n=25) alındı. Değerlendirme öncesinde hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 03.11.2014 tarih 2014/559 nolu yerel etik kurul onayı alındı, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (TTU–2015–5768).

Gönüllü hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olmak
2. 65 yaşından küçük olmak

3. Behçet hastalığı uluslararası çalışma grubu tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış hastalar

Gönüllü hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hipo-hipertroidi, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalığı olanlar
2. Alkol kullanımı olan hastalar
3. HBV. HCV gibi viral hepatiti olan hastalar
4. Malignitesi olan hastalar
5. Aktif tüberkülozu olan hastalar
6. Akut enfeksiyonu olan hastalar
7. Anti-TNF α tedavisi almış hastalar

Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi, hastalık tutulumları ve kullanılan ilaçlar yönünden sorgulandı.

3.2. DEĞERLENDİRME

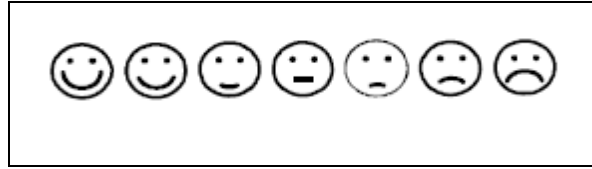
Behçet hastalığına bağlı tutulumlar yönünden hastaların semptom ve bulguları ayrıntılı sorgulandı. Hastaların geçmişe yönelik radyolojik görüntülemeleri tarandı, gereklilik halinde eklem direk grafileri, vasküler doppler ultrasonografi, kranial manyetik rezonans inceleme (MRI), sakroiliak eklem MRI, kranial MRI anjiyografi, toraks bilgisayarlı tomografi değerlendirildi yapıldı. Göz tutulumundan şüphelenilen hastalarda göz hastalıkları uzmanından konsültasyon istenerek göz tutulumu varlığı değerlendirildi ve muayene bulguları ile göz tutulumu tiplendirildi yapıldı. Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptomlar varlığında ise hastalar Gastroenteroloji uzmanı ile konsülte edilerek gereklilik halinde endoskopik ve kolonoskopik incelemeler yapıldı.

Her hasta için standart bir olgu bildirim formu dolduruldu. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar yönünden sorgulandı. Bu formda kullanılan klinik değerlendirme metodları;

3.2.1. Hastanın Hastalık Aktivasyonu Hakkındaki Değerlendirmesi

Uluslar arası Behçet hastalığı topluluğunun Behçet hastalığı aktivasyonunun değerlendirilmesi için halen kullanmakta olduğu BDCAF kısa formunun giriş kısmında hastaya son dört hafta içinde, yalnızca Behçet hastalığı ile ilişkili olarak , kendisini gösterilen yüz ifadelerinden hangisinin doğru ifade ettiği soruldu. Bu değerlendirme için 7 farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesi kullanıldı (şekil-3).

- Soru : Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Size uygun yüzü seçiniz)

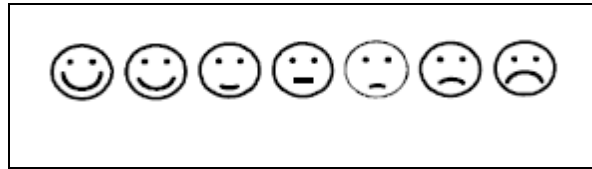


Şekil 3. Hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi

3.2.2. Hekimin Hastalık Aktivasyonu Hakkındaki Değerlendirmesi

Behçet hastalığı ile ilişkili hastalık aktivasyonunun hesaplanması için hastalara BDCAF formu doldurulduktan sonra, hekim hastanın mevcut klinik semptom ve belirtilerinden yola çıkarak hastanın hastalığının son dört hafta içindeki durumu ile ilgili görüşünü ifade eden bir yüz ifadesi ile belirtmiştir. Bu değerlendirme için 7 farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesi kullanılmıştır (şekil-4).

- Soru : Son 4 haftadır hastanızın hastalığını tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



Şekil 4. Klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi

3.2.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Behçet hastalarının klinik hastalık aktivitelerini değerlendirmek için BDCAF ve BSAS ölçekleri kullanıldı (Tablo 2-3). Bu ölçekler hastanın klinik değerlendirmesi esnasında hekim tarafından, hastadan alınan bilgilere göre dolduruldu. BDCAF’da hastanın Behçet hastalığına bağlı olarak son dört hafta içindeki baş ağrısı, oral ülser, genital ülser, eritem, deri püstülleri, inflamatuvar artralji, artrit, bulantı- kusma- karın ağrısı, diyare- belirgin rektal kanama, yeni göz tutulumu, yeni gelişen santral sinir sistemi tutulumu ve intrakranial vasküler hastalık dışındaki yeni gelişen büyük damar tutulumu sorgulanmıştır. Sorgulanan klinik belirtilerden her birinin varlığı 1 puan olarak değerlendirilmiş ve hastalara 12 puan üzerinden indeks skor hesaplanmıştır.

BSAS formunda BDCAF ile korele olarak hastaların son bir ay içindeki ciddi semptomları sorgulanmıştır. Behçet hastalığının klinik belirtilerinden oluşan oral ülserler, genital ülserler, akne ve akne benzeri cilt lezyonları, karın ağrısı ve ishal, göz tutulumu, damar tutulumu ile ilişkili şikayetler ve hastaya göre genel hastalık aktivitesi ile ilişkili toplam 10 sorudan oluşmaktadır. Her bir soruya 0-10 puan aralığında puan verilmiş ve total skor 100 üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 2. Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF)- 2006

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih: _____ İsim: _____ Cinsiyet: _____ E/K
 Merkez: _____ Telefon: _____ Doğum tarihi: _____
 Ülke: _____ Adres: _____
 Klinisyen: _____

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ
 Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)
 😊 😐 😞 😡 😢 😠 😡

BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER
 Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemlerde-artralji		
Eklemlerde-artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU
 (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?				
	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakranyal Damar Hastalığını İçeren)
 (Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Bayılma ve göz kararması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı? Evet ☐ Hayır ☐

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (İntrakranyal Vasküler Hastalık Hariç)
 (Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			

Yüzde ağrısızlık/rengi değişikliği			
Kolda ağrısızlık/rengi değişikliği			
Bacakta ağrısızlık/rengi değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı? Evet ☐ Hayır ☐

KLINİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ
 Soru: 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.
 😊 😐 😞 😡 😢 😠 😡

BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ
 Siyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeksi skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Tablo 3. Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği

- Soru 1: Ağızındaki ülserler son 4 hafta içinde sizi ne kadar rahatsız etti?
Hiç ülser olmadı Ülserler büyük problem

- Soru 2: Son 4 hafta içinde ağızınızda (eski ya da yeni) kaç tane ülser vardı ?
0 ☐
1-3 ☐
3'den fazla ☐
- Soru 3: Genital bölgenizdeki ülserler son 4 hafta içinde sizi ne kadar rahatsız etti?
Hiç ülser olmadı Ülserler büyük problem

- Soru 4: Son 4 hafta içinde genital bölgenizde (eski ya da yeni) kaç tane ülser vardı ?
0 ☐
1-3 ☐
3'den fazla ☐
- Soru 5: Akne veya akne benzeri cilt lezyonlarınız son 4 hafta içinde sizi ne kadar rahatsız etti?
Hiç cilt lezyonu olmadı Cilt lezyonları büyük problem

- Soru 6: Son 4 hafta içinde (eski ya da yeni) kaç tane akne veya akne benzeri cilt lezyonunuz oldu ?
0 ☐
1-5 ☐
5'den fazla ☐
- Soru 7: Son 4 hafta içinde haftanın çoğu günü boyunca devam eden karın ağrısı ve sürekli ishal şikayetiniz oldu mu ?
☐ Hayır ☐ Evet
- Soru 8: Son 4 hafta içinde gözünüzde ağrı veya kızarıklık ve /veya bulanıklık yada görmede azalma oldu mu ?
☐ Hayır ☐ Evet
- Soru 9: Son 4 hafta içinde alt ekstremitelerinizde şişlik, renk değişikliği veya kan pıhtısı gelişti mi?
☐ Hayır ☐ Evet
- Soru 10: Sonuç olarak Behçet hastalığınızın aktivitesi (oral ülserler, genital ülserler, cilt problemleri, eklem ağrıları, göz, nörolojik problemler), son 4 haftadaki durumunuza baktığınızda size göre nasıl ?
Aktif değil Son derece aktif


3.2.4. Hayat Kalitesinin Değerlendirilmesi

Uluslar arası Behçet hastalığı çalışma grubu için Leeds Üniversitesi tarafından geliştirilen Behçet hastalığına spesifik hayat kalitesi değerlendirme formu (BDQoL) kullanılmıştır (Ek-1). Formun Türkçe versiyonu olmadığı için Leeds Üniversitesinden alınan izin ile form hastaların anlayabileceği şekilde Türkçeye çevrilmiş ve hastalara gerekli açıklamalar yapılarak klinik değerlendirme esnasında hekim tarafından doldurulmuştur. BDQoL değerlendirme formu hastaların yaş ve cinsiyetinden etkilenmeyecek şekilde 30 sorudan oluşmaktadır. Sorulara ‘doğru’ ya da ‘doğru değil’ şeklinde verilen yanıtlar sırasıyla ‘1’ ve ‘0’ puan olarak değerlendirilmiş ve toplam 30 puan üzerinden hesaplanmıştır.

3.3. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlarda gerçekleştirildi.

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00’den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP(C-reaktif protein) parametreleri çalışıldı.

HMGB1, bFGF, VEGF, ICAM-1 için hastalardan alınan venöz kan örnekleri Biyokimya laboratuvarında +4 ve 5000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2 cc’lik epandorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80°C’de saklandı. Tam kan sayımı Sysmex XT-2000i cihazında empetans yöntemiyle ölçüldü. ESH vacutainer sedimentasyon tüpünde spektrofotometri metoduyla bir saatlik değerlendirmeye alındı. Rutin biyokimya ölçümleri Olympus AU2700 otoanalizöründe Olympus kiti kullanılarak çalışıldı. CRP ölçümleri, Dade Behring kitiyle nefelometrik sistemle çalışıldı. Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan serum örneklerinde HMGB-1, bFGF, VEGF ve ICAM-1 düzeyleri ticari ELISA kitler kullanılarak ölçüldü.

Serum HMGB-1 düzeylerinin ölçümünde LZ marka ELISA kit (YHB1552Hu) kullanıldı. Yöntemin prensibi; yarışmasız antijen–antikor komplekslerinin oluşumuna

dayanmaktadır. Serum örneklerinde bulunan HMGB-1 (işaretsiz antijen), insan HMGB-1 monoklonal antikoru ile kaplı kuyucuklara bağlanmaktadır. Biotinle işaretli antikor eklenmesiyle oluşan, “antikor–antijen–işaretli antikor” komplekslerine (sandwich ELISA), biyotinlenmiş antikora yüksek bir afiniteyle bağlanan, peroksidaz [horseradish (yabanturpu) peroksidaz; HRP] ile konjuge, streptavidin proteini ilave edildi. Yıkama işlemi ile tutunmayan kısım uzaklaştırıldı. Enzim substratıyla inkübasyonu takiben, serum HMGB-1 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak, enzimatik reaksiyonla oluşan rengin şiddeti, 450 nm’de ölçüldü.

Serum BFGF düzeylerinin ölçümünde LZ marka ELISA kit (YHB0456Hu) ve serum VEGF düzeylerinin ölçümünde LZ marka ELISA kit (YHB1075Hu) kullanıldı. Yöntemlerin prensibi HMGB-1 ELISA kit ile benzerdi.

Serum ICAM-1 düzeylerinin ölçümünde Affymetrix marka ELISA kit (BMS201/BMS201TEN) kullanıldı. Yöntemin prensibi; yarışmasız antijen–antikor komplekslerinin oluşumuna dayanmaktadır. Serum örneklerinde bulunan ICAM-1 (işaretsiz antijen), insan ICAM-1 monoklonal antikoru ile kaplı kuyucuklara bağlanmaktadır. Biotinle işaretli antikor eklenmesiyle oluşan, “antikor–antijen–işaretli antikor” komplekslerine biyotinlenmiş antikora yüksek bir afiniteyle bağlanan, peroksidaz [horseradish (yabanturpu) peroksidaz; HRP] bileşeni ilave edildi. Yıkama işlemi ile tutunmayan kısım uzaklaştırıldı. Enzim substratıyla inkübasyonu takiben, serum ICAM-1 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak, enzimatik reaksiyonla oluşan rengin şiddeti, referans dalga boyu 620 nm olmak üzere 450 nm’de ölçüldü.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak, normal dağılan değişkenler için ise ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi.

Normal dağılan değişkenler için iki grup arasındaki farklılığa; student *t* testi kullanılarak bakıldı. Hasta ve kontrol grupları cinsiyet, medeni hal ve eğitim durumu

Çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Normal dağılıma uymayan verilerde gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. İki grup arasındaki farklılığa ise Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. En az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran Behçet hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu sınıflama kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan 59 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Behçet hasta grubunun yaş ortalaması $37,81 \pm 11,76$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $35,84 \pm 9,70$ bulundu. Behçet hasta grubunun ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $26,59 \pm 5,48 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun ortalama VKİ ise $26,76 \pm 3,54 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur. Yaş ve VKİ dağılımları hastalarda ve kontrollerde normal dağılım göstermektedir. Ayrıca hasta ve kontroller arası yaş ve VKİ dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo-4).

59 Behçet hastasının 30'u kadın (%50,8), 29'u erkekti (%49,2). Kontrol grubunda ki 25 gönüllünün ise 14'ü kadın (%56), 11'i erkekti(%44). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır($p > 0,05$) (Tablo-5).

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre yaş dağılımlarına bakıldığında ise Behçet hasta grubundaki 30 kadın hastanın yaş ortalaması $41,70 \pm 12,33$, 29 erkek hastanın yaş ortalaması $33,79 \pm 9,82$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki 14 kadın gönüllünün yaş ortalaması $36,86 \pm 11,13$ ve 11 erkek gönüllünün yaş ortalaması ise $34,55 \pm 7,85$ olarak bulunmuştur.

30 kadın hastanın ortalama VKİ $28,54 \pm 5,99$ kg/m², 29 erkek hastanın ortalama VKİ $24,56 \pm 4,10$ kg/m² olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda cinsiyete göre VKİ ortalamaları ise 14 kadın gönüllüde $27,09 \pm 3,44$ kg/m², 11 erkek gönüllüde $26,33 \pm 3,79$ kg/m² olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre yaş ve VKİ dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol grubu yaş ve VKİ dağılımları

Değişkenler	Hasta Grubu (n=59)	Kontrol Grubu (n=25)	P-değeri
Yaş (yıl)	$37,81 \pm 11,76$	$35,84 \pm 9,70$	0,46
VKİ (kg/m ²)	$26,59 \pm 5,48$	$26,76 \pm 3,54$	0,88

Veriler ortalama $\pm$ Standart sapma olarak verilmiştir. VKİ, Vücut kitle indeksi

Behçet hasta grubundan 14 hasta (%23,7) bekar, 45 hasta (%76,3) evli bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 6 gönüllü bekar (%24), 19 gönüllü (%76) evli bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında medeni hal yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Eğitim durumu yönünden hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise hasta ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo-5).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol grubu Cinsiyet, Medeni hal ve Eğitim durumları

Değişkenler		Hasta n(%)	Kontrol n(%)	P-değeri
Cinsiyet	Kadın	30 (%50,8)	14(%56)	0,67
	Erkek	29(%49,2)	11(%44)	
Medeni Hal	Bekar	14(%23,7)	6(%24)	0,98
	Evli	45(%76,3)	19 (%76)	
Eğitim Durumu	Yok	4(6,8)	1(%4)	0,006 *
	İlkokul	23(%39)	3(%12)	
	Ortaokul	6(%10,2)	4(%16)	
	Lise	16(%27,1)	4(%16)	
	Önlisans	2(%3,4)	1(%4)	
	Lisans	7(%11,9)	7(%28)	
	Yüksek Lisans	1(%1,7)	5(%20)	

n=olgu sayısı ; *= p değeri $< 0,05$

Çalışmaya dahil edilen Behçet hastalarının tamamında (%100) oral aft öyküsü mevcuttu. Ayrıca Behçet hastalarının 43'ünde (%72,9) daha önce geçirilmiş Behçet hastalığı ile ilişkili genital aft öyküsü, 23'ünde (%39) eritema nodosum ve 45'inde (%76,3) papülopüstüler cilt lezyonları mevcuttu. 6 hastada ise (%10,2) Behçet hastalığı ile ilişkili sinüs ven trombozu öyküsü mevcuttu. Ancak hasta grubunda parenkimal MSS tutulumu ve periferik sinir sistemi tutulumu izlenmedi. 2 hastada (%3,4) Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen gastrointestinal kanalda ülseratif lezyonlar saptanmıştı. 4 hastada (%6,8) sadece DVT, 1 hastada (%1,7) derin ven trombozu ile bir arada pulmoner arter anevrizması ve 1 hastada (%1,7) sadece pulmoner arter anevrizması, 1 hastada ise (%1,7) tek başına pulmoner tromboz mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen Behçet hastalarının 29'unda (%49,2) daha önce geçirilmiş olan Behçet hastalığına bağlı göz tutulumu saptanmıştır. 10 hastada (%16,9) tek taraflı, 4 hastada (%6,8) bilateral ön üveit, 1 hastada (%1,7) tek taraflı, 4 hastada (%6,8) bilateral arka üveit ve 1 hastada (%1,7) tek taraflı, 9 hastada ise (%15,3) panüveit saptanmıştır. Behçet hastalığına bağlı izole retinal vaskülit saptanmamıştır. Ancak panüveiti ve arka üveiti olan hastaların tamamında retinal atrofik değişiklikler izlenmiştir. Sadece bilateral panüveiti olan 1(%1,7) hastada göz muayenesinde retinal vaskülitte ait belirtilerden bahsedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 59 Behçet hastasının 18'ine (%30,5) daha önce paterji testi yapılmamıştı. 26 hastanın (%44,1) ise paterji testi sonucu pozitifdi. 22 hastada (%37,3) Behçet hastalığı ile ilişkili inflamatuvar artrit öyküsü mevcuttu. Behçet hastalarının 5'inde (%8,5) 1984 modifiye New York kriterlerini karşılamayan sakroiliit ve bu hastalardan 1'inde (%1,7) sakroiliit ile birlikte artrit öyküsü mevcuttu. 15 hastada ise (%25,4) sadece inflamatuvar artralji öyküsü mevcuttu.

Behçet hasta grubunda oral aft, genital aft, cilt lezyonları ve diğer organ tutulumlarının sıklığı Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta grubunda oral aft, genital aft, cilt lezyonları tutulumlarının sıklığı

Değişkenler		Hasta sayısı (n)	%
Oral aft	Var	59	100
	Yok	0	0
Genital aft	Var	43	72,9
	Yok	16	27,1
Eritema nodosum	Var	23	39
	Yok	36	61
Papülopüstüler cilt lezyonu	Var	45	76,3
	Yok	14	23,7
Paterji testi	Var	26	44,1
	Yok	15	25,4
	Bilinmiyor	18	30,5

n=olgu sayısı

Tablo 7. Hasta grubunda MSS, GİS, göz, vasküler ve eklem tutulumlarının sıklığı

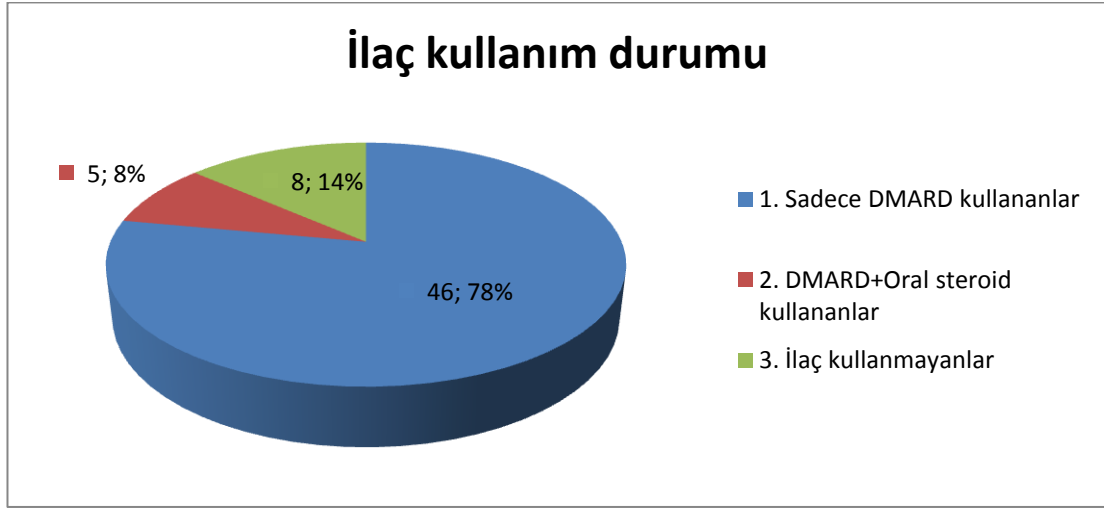
Değişkenler		Hasta sayısı (n)	Toplam (n=59)
MSS tutulumu	Parenkimal	0 (%0)	6 (%10,2)
	Vasküler	6 (%10,2)	
	Yok	53 (%89,8)	53 (%89,8)
GİS tutulumu	Var	2 (%3,4)	2 (%3,4)
	Yok	57 (%96,6)	57 (%96,6)
Göz tutulumu	Ön üveit	10 (%16,9)	29(%49,2)
	Arka üveit	1 (%1,7)	
	Panüveit	1(%1,7)	
	Bil. ön üveit	4 (%6,8)	
	Bil. arka üveit	4 (%6,8)	
	Bil. panüveit	9 (%15,3)	
	Yok	30 (%50,8)	30 (%50,8)
Vasküler tutulum	DVT	4 (%6,8)	7(%11,9)
	Pulmoner anevrizma	1(%1,7)	
	DVT +Pulmoner anevrizma	1(%1,7)	
	Pulmoner tromboz	1(%1,7)	
	Yok	52(%88,1)	52(%88,1)
Eklem tutulumu	Artrit	22(37,3)	42 (%71,2)
	Sakroiliit	4 (%6,8)	
	Artrit + sakroiliit	1(%1,7)	
	İnflamatuvar artralji	15 (%25,4)	17 (%28,8)
	Yok	17 (%28,8)	

Veriler hasta sayısı (yüzde) olarak gösterilmiştir

n=olgu sayısı ; DVT, Derin ven trombozu ; Bil., Bilateral

Behçet hasta grubunda (n=59) cinsiyete göre oral aft, genital aft, diğer cilt lezyonları, MSS tutulumu, GİS tutulumu, göz tutulumu, vasküler tutulum ve eklem tutulumları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Behçet hasta grubunda (n=59) 51(%86,5) hastanın halen kullanmakta olduğu herhangi bir DMARD (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç) kullanım öyküsü mevcuttu. 5 (%8,5) hasta DMARD'larla eş zamanlı oral kortikosteroid kullanmaktaydı. 8 (%13,6) hasta ise Behçet hastalığı tedavisine yönelik herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Behçet hasta grubu ilaç kullanım durumları aşağıda verilmiştir (Şekil-5).



Veriler 'hasta sayısı; yüzde' olarak gösterilmiştir.

DMARD, Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (kolşisin, azatiyoprin, sülfasalazin, siklosporin)

Şekil 5. Behçet hasta grubu ilaç kullanım durumları

Hasta grubunda ilaçların dağılımına bakıldığında ise (n=59) kolşisin kullanmakta olan hasta sayısı 45 (%76,3) bulundu. Kolşisin dozu ise 0,5 mg/gün ile 1,5 mg/gün arasında değişmekteydi. 1,5mg/gün kullanmakta olanlar 18 hasta (%30,5), 1mg /gün gün kullanmakta olanlar 24 hasta(%40,7) ve 0,5 mg/gün kullanmakta olanlar 3 (%5,1) hastaydı. 13 hasta (%22) azatiyoprin kullanıyordu. Bu hastalarda 4(%6,8)'i 50 mg/gün, 9 (%15,3) hasta ise 100 mg/gün kullanıyordu. Benzer şekilde 13 hasta(%22) sülfasalazin kullanmaktaydı. Sülfasalazin kullananlardan 6 (%10,2) hasta 2000 mg/gün , 5 hasta (%8,5) 1000 mg/gün kullanıyordu. 1'er hasta ise (%1,7) 500 mg/gün ve 1500

mg/gün kullanmaktaydı. 5 hasta (%8,5) oral steroid kullanıyordu. Oral steroid kullananların 4'ü (%6,8) düşük doz(<7,5mg), 1 tanesi ise (%1,7) orta doz(7,5-30mg) kullanıyordu. Sadece 2 hasta (%3,4) oral siklosporin kullanıyordu. 1 (%1,7) hasta 300 mg/gün, 1 (%1,7) hasta ise 100 mg/gün kullanmaktaydı. Toplam 7 hasta (%11,9) farklı doz ve içeriklerde steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanmaktaydı. Ayrıca 5 hasta 100-300 mg/gün asetil salisilik asit, 4 hasta ise 5-7,5 mg/gün warfarin kullanmaktaydı. Behçet hasta grubunun kullanmakta olduğu ilaçların dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Behçet hasta grubunun kullanmakta olduğu ilaçların dağılımı

Değişkenler		Hasta sayısı	Toplam(n=59)
Kolşisin	0,5 mg/gün	3 (%5,1)	45 (%76,3)
	1 mg/gün	24 (%40,7)	
	1,5 mg/gün	18 (%30,5)	
Azatiyoprin (mg/gün)	50 mg/gün	4(%6,8)	13 (%22)
	100 mg/gün	9 (%15,3)	
Sülfasalazin (mg/gün)	500	1 (%1,7)	13(%22)
	1000	5 (%8,5)	
	1500	1 (%1,7)	
	2000	6 (%10,2)	
Oral steroid	Düşük doz	4 (%6,8)	5 (%8,5)
	Orta doz	1 (%1,7)	
Siklosporin (mg/gün)	100 mg/gün	1 (%1,7)	2 (%3,4)
	300 mg/gün	1 (%1,7)	
NSAİİ		7 (%11,9)	7 (%11,9)
Asetil salisilik asit	100-300 mg/gün	5(%8,5)	5(%8,5)
Warfarin	5-7,5 mg/gün	4(%6,8)	4(%6,8)

Veriler hasta sayısı (yüzde) olarak gösterilmiştir. n=olgu sayısı; NSAİİ, Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

Çalışmaya dahil edilen 59 Behçet hastasının median hastalık süresi 96 ay (çeyreklerarası aralık 48-144) olarak bulundu. Behçet hasta grubunda cinsiyete göre hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-9).

Tablo 9. Behçet hasta grubu, cinsiyete göre hastalık süreleri

Değişkenler	Kadın hastalar (n=30)	Erkek hastalar (n=29)	P-değeri
Hastalık süresi (ay)	108 (57-195)	72 (42-120)	0,10

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı

Behçet hasta grubunun (n=59) median CRP (C reaktif protein) değeri 3,48 mg/l (çeyreklerarası aralık 3,28-13,6), kontrol grubunun (n=25) median CRP değeri ise 3,28 mg/l (çeyreklerarası aralık 3,27-3,98) olarak bulunmuştur. Behçet hasta grubu CRP değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Behçet hasta grubunun (n=59) ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) median değeri 12,00 mm/saat (çeyreklerarası aralık 4-28), kontrol grubunun median ESH değeri 7,00 mm/saat (çeyreklerarası aralık 3,5-16) olarak bulunmuştur. Ayrıca 59 behçet hastasının median beyaz küre (BK) değerleri 6,75 (çeyreklerarası aralık 5,88-7,59) 10^3 /ul kontrol grubunun (n=25) median BK değeri ise 7,11 (çeyreklerarası aralık 5,76-8,82) 10^3 /ul bulunmuştur. ESH median değeri Behçet hasta grubunda, BK median değeri ise kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur ancak Behçet hasta grubu ESH ve BK değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Behçet hasta grubu (n=59) platelet sayıları (Plt) median değeri 274 (çeyreklerarası aralık 224-316) 10^3 /ul , kontrol grubu (n=25) Plt median değeri ise 238 (çeyreklerarası aralık 213-284) 10^3 /ul bulunmuştur. Behçet hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki 36 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p< 0,05$). Hasta ve kontrol grupları CRP, ESH, BK ve Plt değerleri karşılaştırması tablo 10'da gösterilmiştir .

Behçet hasta grubunda ortalama hemoglobin (Hb) değeri 13,67 ($\pm 1,66$) g/dl ve kontrol grubunda 14,29 ($\pm 1,90$) g/dl olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo-11).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grupları CRP, ESH, BK ve Plt değerleri karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=59)	Kontrol (n=25)	P- değeri
CRP (mg/l)	3,48 (3,28-13,6)	3,28(3,27-3,98)	0,001*
ESH (mm/sa)	12(4-28)	7(3,5-16)	0,175
BK (10 ³ /ul)	6,75 (5,88-7,59)	7,11 (5,76-8,82)	0,54
PLT(10 ³ /ul)	274(224-316)	238(213-284)	0,04*

n= olgu sayısı; *= p değeri < 0,05; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein ; BK , beyaz küre; PLT, platelet. Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grupları Hemogloblin değerleri karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=59)	Kontrol (n=25)	P- değeri
Hb, g/dl	13,67 ±1,66	14,29 ±1,90	0,14

Veriler ortalama ± Standart sapma olarak verilmiştir. n= olgu sayısı ; Hb, hemoglobin

Behçet hasta grubunda (n=59) hastalık aktivasyonu ölçümünde kullanılan Behçet Sendromu Aktivite Ölçeği (BSAS) ortalaması 100 puan üzerinden 25,29 (±15,72) bulunmuştur.

Behçet hasta grubunda (n=59) hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılan Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) median değeri 12 üzerinden 3 (çeyreklerarası aralık 2-4) bulunmuştur. BDCAF içerisinde değerlendirilen hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi 7 puan üzerinden skorlanmış ve median 5 (çeyreklerarası aralık 3-5) olarak bulunmuştur. Yine benzer şekilde BDCAF içerisinde değerlendirilen klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi 7 puan üzerinden median değeri 4 (çeyreklerarası aralık 2-5) olarak bulunmuştur.

Behçet hastalığına spesifik hayat kalitesi değerlendirme formu (BDQoL) 30 puan üzerinden skorlanmış ve hasta grubunda (n=59) median değeri 10 (çeyreklerarası aralık 5-18) olarak bulunmuştur.

Behçet hasta grubunda (n=59) ilaç kullanım durumuna göre BSAS ortalaması ilaç kullanan grupta(n=53) 24,38 (±14,94) , ilaç kullanmayan grupta(n=6) ise

33,33($\pm$ 21,42) olarak bulunmuştur. BDCAF median değeri ilaç kullanan grupta 3 (çeyreklerarası aralık 2-4), ilaç kullanmayan grupta ise 3,5 (çeyreklerarası aralık 1,75-4,25) olarak bulunmuştur. İlaç kullanan hasta grubunda hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi median değeri 4 (çeyreklerarası aralık 2,5-5) olarak bulunmuştur. İlaç kullanmayan grupta ise hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi median değeri 5 (çeyreklerarası aralık 3-6,25) olarak bulunmuştur. İlaç kullanan hasta grubunda klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi median değeri 3 (çeyreklerarası aralık 2-5) olarak bulunmuştur. İlaç kullanmayan grupta ise klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi median değeri 5 (çeyreklerarası aralık 2,75-5,25) olarak bulunmuştur. İlaç kullanan hasta grubunda BDQoL median değeri 13 (çeyreklerarası aralık 5-18,5) olarak bulunmuştur. İlaç kullanmayan grupta ise BDQoL median değeri 5,5 (çeyreklerarası aralık 2,75-12,5) olarak bulunmuştur. Behçet hasta grubunda ilaç kullanım durumuna göre BSAS, BDCAF , hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi, klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ve BDQoL karşılaştırılmasında herhangi bir sistemik ilaç kullanan ve ilaç kullanmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo 12. Behçet hasta grubunda ilaç kullanım durumuna göre BSAS, BDCAF , hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi, klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ve BDQoL karşılaştırılması

Değişkenler	Herhangi bir sistemik ilaç kullanımı var (n=53)	Herhangi bir sistemik ilaç kullanımı yok (n=6)	P-değeri
BSAS	24,38 (±14,94)	33,33(±21,42)	0,19
BDCAF	3 (çeyreklerarası aralık 2-4)	3,5 (çeyreklerarası aralık 1,75-,4,25)	0,96
HHAD	4 (çeyreklerarası aralık 2,5-5)	5 (çeyreklerarası aralık 3-6,25)	0,33
KHAHG	3 (çeyreklerarası aralık 2-5)	5 (çeyreklerarası aralık 2,75-5,25)	0,14
BDQoL	13 (çeyreklerarası aralık 5-18,5)	5,5 (çeyreklerarası aralık 2,75-12,5)	0,23

Veriler ortalama (±standart sapma) veya ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir . *= p değeri < 0,05 ; BSAS, Behçet sendromu aktivite ölçeği ; HHAD , Hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi ;BDCAF, Behçet hastalığı anlık aktivite formu ; KHAHG, Klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ;BDQoL, Behçet hastalığına spesifik hayat kalitesi değerlendirme formu

Behçet hasta grubunun (n=59) median serum ICAM-1(Intercellular adhesion molecule 1) değeri 511,0 (çeyreklerarası aralık 449,8-574,7) ng/ml, kontrol grubunun (n=25) median serum ICAM-1 değeri ise 440,9 (çeyreklerarası aralık 411,9-481,2) ng/ml olarak bulunmuştur. Behçet hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum ICAM-1 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p< 0,05)(Tablo-13).

Behçet hasta grubunun (n=59) median serum VEGF(vasküler endothelial growth factor) değeri 349,4 (çeyreklerarası aralık 250,9-1119,7) ng/l, kontrol grubunun (n=25) median serum VEGF değeri ise 788,3 (çeyreklerarası aralık 420,1-1875,4) ng/l olarak bulunmuştur. Aynı zamanda hasta grubunun (n=59) median serum bFGF(basic fibroblast growth factor) değeri 355,8 (çeyreklerarası aralık 247,1-1201,6) pg/ml, kontrol grubunun (n=25) median serum bFGF değeri ise 757,9 (çeyreklerarası aralık 383,7-2260,5) pg/ml olarak bulunmuştur. Bununla birlikte hasta grubunun (n=59) median serum HMGB1(high mobility group box 1 protein) değeri 4,38 (çeyreklerarası aralık 3,41-17,01) ng/ml, kontrol grubunun (n=25) median serum HMGB1değeri ise 8,86 (çeyreklerarası aralık 4,78-22,58) ng/ml olarak bulunmuştur.

Behçet hasta grubuna göre kontrol grubu serum VEGF, bFGF, HMGB1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Behçet hasta grubu ve kontrol grubu serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB1 değerleri karşılaştırması tablo-13 'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grupları serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB1 değerleri karşılaştırması

Değişkenler	Hasta (n=59)	Kontrol (n=25)	P- değeri
ICAM-1 (ng/ml)	511,0 (449,8-574,7)	440,9 (411,9-481,2)	0,002*
VEGF (ng/l)	349,4(250,9-1119,7)	788,3 (420,1-1875,4)	0,001*
bFGF (pg/ml)	355,8 (247,1-1201,6)	757,9 (383,7-2260,5)	0,01*
HMGB1 (ng/ml)	4,38 (3,41-17,01)	8,86 (4,78-22,58)	0,015*

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubunda (n=59) ESH ve CRP arasında iyi düzeyde (korelasyon katsayısı (r)= 0,638) ve çok anlamlı ($p < 0,001$) pozitif korelasyon saptanmıştır. ESH ile klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ($r=0,259$) ve BSAS ($r=0,268$) arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$). ESH ve ICAM-1 arasında ise orta düzeyde ($r=0,507$) ve çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). CRP ile BDCAF arasında düşük-orta düzeyde ($r=0,313$) anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$). CRP ve ICAM-1 arasında ise orta düzeyde ($r=0,443$) ve çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). CRP ile hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi arasında düşük düzeyde ($r=0,289$) ancak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,05$).

Behçet hasta grubunda (n=59) hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi ile BDCAF ($r=0,616$) ve BSAS ($r=0,646$) arasında iyi düzeyde, BDQoL ($r=0,507$) ile orta düzeyde , klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ile ise mükemmel düzeyde ($r=0,754$) çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$) . BDCAF ile klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi arasında iyi düzeyde ($r=0,699$), BSAS ile çok iyi düzeyde

($r=0,741$) çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). BDCAF ile BDQoL değerlendirme formları arasında düşük- orta düzeyde ($r=0,365$) ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p< 0,05$). Ayrıca hasta grubunda ($n=59$) BDCAF ile ICAM-1 serum düzeyleri arasında düşük düzeyde ($r=0,280$) ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p< 0,05$). Klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ile BSAS arasında çok iyi düzeyde ($r=0,721$), BDQoL ile orta düzeyde ($r=0,478$) çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). BSAS ile ICAM-1 arasında düşük düzeyde ($r=0,269$), BDQoL ile düşük veya orta düzeyde ($r=0,340$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p< 0,05$). BDQoL ile serum VEGF ($r=-0,277$) , bFGF ($r=-0,291$) ve HMGB1 ($r=-0,280$) arasında düşük veya önemsiz düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı ($p< 0,05$) negatif korelasyon saptanmıştır.

Behçet hasta grubunda ($n=59$) VEGF ile bFGF ($r=0,927$) ve HMGB1 ($r=0,931$) arasında mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde bFGF ile HMGB1 arasında da mükemmel düzeyde ($r=0,905$) ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$).

Kontrol grubunda da ($n=25$) ESH ile CRP($r=0,524$) ve ICAM1($r=0,520$) arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubu ile benzer şekilde kontrol grubunda da VEGF ile bFGF($r=0,944$) ve HMGB1($r=0,952$) arasında , ayrıca bFGF ile HMGB1 arasında ($r=0,974$) mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$).

Hasta ve kontrol gruplarında serum ve plazma değerleri ile aktivasyon ve yaşam kalitesi ölçüm formları arasında korelasyon saptanan değerler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Behçet hasta grubu ve kontrol grubunda serum ve plazma değerleri ile aktivasyon ve yaşam kalitesi ölçüm formları arasındaki korelasyonlar

Değişkenler	Hasta grubu (n=59)	Kontrol grubu (n=25)
ESH - CRP	0,638**	0,524*
ESH - KHAHG	0,259*	
ESH - BSAS	0,268*	
ESH - ICAM-1	0,507**	0,520*
CRP - HHAD	0,289*	
CRP - BDCAF	0,313*	
CRP - ICAM-1	0,443**	
HHAD - BDCAF	0,616**	
HHAD - KHAHG	0,754**	
HHAD - BSAS	0,646**	
HHAD - BDQoL	0,507**	
BDCAF - KHAHG	0,699**	
BDCAF – BSAS	0,741**	
BDCAF – BDQoL	0,365*	
BDCAF – ICAM-1	0,280*	
KHAHG – BSAS	0,721**	
KHAHG – BDQoL	0,478**	
BSAS - BDQoL	0,340*	
BSAS - ICAM-1	0,269*	
BDQoL- VEGF	-0,277*	
BDQoL- bFGF	-0,291*	
BDQoL- HMGB-1	-0,280*	
VEGF - bFGF	0,927**	0,944**
VEGF – HMGB-1	0,931**	0,952**
bFGF – HMGB-1	0,905**	0,974**

“r” korelasyon katsayısı değerlerini göstermektedir, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.001$, n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein ; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein ; BSAS, Behçet sendromu aktivite ölçeği ; HHAD , Hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi ; BDCAF, Behçet hastalığı anlık aktivite formu ; KHAHG, Klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ; BDQoL, Behçet hastalığına spesifik hayat kalitesi değerlendirme formu

Behçet hasta (n=59) ve kontrol gruplarında (n=25) cinsiyete göre serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Behçet hasta grubu serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri ile hastanın yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak kontrol grubunda serum VEGF ($r=-0,454$, $p<0,05$), bFGF ($r=-0,530$, $p<0,001$) ve HMGB-1 ($r=-0,528$, $p<0,001$) düzeyleri ile yaş arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Behçet hasta grubunda (n=59), sadece DMARD (n=46), DMARD +steroid kullananlar (n=5) ve kullanmayanlar (n=8) arasında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Benzer şekilde hasta grubunda asetilsalisilik asit, warfarin kullananlar ile kullanmayanlar arasında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 15-16).

Tablo 15. Behçet hasta grubu ilaç kullanım durumuna göre serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması -1

Değişkenler	DMARD (n=46)	DMARD+steroid (n=5)	Kullanmayanlar (n=8)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	516,7(448,7-566,1)	482,7(403,4-635,9)	533,7(477,8-641,8)	0,54
VEGF (ng/l)	336,9(253,1-1158,6)	349,7(263,4-1597,2)	324,7(205,6-1296,8)	0,97
bFGF (pg/ml)	363,4(243,2-1393,8)	360,2(114,9-2482,0)	314,8(248,5-1165,6)	0,98
HMGB-1 (ng/ml)	4,34(3,20-17,18)	4,59 (4,28-20,74)	3,97(3,50-19,82)	0,77

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Tablo 16. Behçet hasta grubu ilaç kullanım durumuna göre serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması -2

Değişkenler	Asetil salisilik asit (n=5)	Warfarin (n=4)	Kullanmayanlar (n=50)	P-değeri
ICAM-1 (ng/ml)	530,9(454,3-659,8)	492,2(427,9-577,7)	514,1(448,7-578,2)	0,750
VEGF (ng/l)	356,9(102,4-2442,1)	563,9(210,4-2130,6)	346,6(253,1-1158,6)	0,912
bFGF (pg/ml)	317,1(42,0-16023,0)	517,1(336,8-2962,4)	355,3(244,9-1228,6)	0,586
HMGB-1 (ng/ml)	3,43(1,24-36,34)	6,09(3,34-26,36)	4,41(3,41-17,18)	0,727

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubunda (n=59) paterji testi pozitif olanlar, negatif olanlar ve paterji testi durumu bilinmeyenler arasında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 17). Genital aft öyküsü olan hastalar (n=43) ile genital aft öyküsü olmayan (n=16) hastalar arasında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 18). Ayrıca Behçet hasta grubunda papülopüstüler döküntü öyküsü olan hastalarla (n=26) olmayanlar (n=18) arasında da serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 19).

Tablo 17. Behçet hasta grubu paterji testi durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması

Değişkenler	Paterji pozitif (n=26)	Paterji negatif (n=15)	Paterji testi bilinmeyen (n=18)	P-değeri
ICAM-1 (ng/ml)	504,2(452,8- 547,8)	546,2(479,5- 654,9)	521,7(425,7- 602,8)	0,63
VEGF (ng/l)	290,4(218,6- 1582,6)	427,4(292,6- 869,9)	346,6(218,0- 1091,6)	0,58
bFGF (pg/ml)	330,4(227,7- 2137,5)	371,0(279,1- 1057,7)	350,3(241,1- 1069,2)	0,86
HMGB-1 (ng/ml)	3,65(3,17-23,80)	5,82(4,01-9,98)	4,38(3,18- 16,74)	0,43

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Tablo 18. Behçet hasta grubu genital aft durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması

Değişkenler	Genital aft var (n=43)	Genital aft yok (n=16)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	503,6(449,8-588,4)	543,4(458,9-572,0)	0,41
VEGF (ng/l)	324,5 (226,1-679,0)	723,3(284,4-2011,3)	0,09
bFGF (pg/ml)	354,8 (238,3-664,4)	751,9(248,4-2577,8)	0,33
HMGB-1 (ng/ml)	4,08 (3,21-8,46)	8,46 (4,01-25,60)	0,07

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Tablo 19. Behçet hasta grubu papülopüstüler döküntü durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması

Değişkenler	Papülopüstüler döküntü var (n=45)	Papülopüstüler döküntü yok (n=14)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	526,3(482,4-602,8)	466,7(415,8-543,6)	0,06
VEGF (ng/l)	324,5(252,4-1255,6)	355,3(174,2-781,5)	0,81
bFGF (pg/ml)	340,3(242,7-1255,6)	373,6(237,9-909,8)	1,00
HMGB-1 (ng/ml)	4,21(3,24-20,06)	4,58(3,57-8,90)	1,00

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubunda (n=59) GİS tutulumu varlığına göre serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak GİS tutulumu olan hastalar (n=2) iki grubu karşılaştırmak için yeterli sayıda değildir. Ayrıca Behçet hasta grubundaki hastalar (n=59) göz tutulumu olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında da serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 20).

Tablo 20. Behçet hasta grubu göz tutulumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması

Değişkenler	Göz tutulumu var (n=29)	Göz tutulumu yok (n=30)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	511,0 (443,9-568,6)	513,5 (452,8-592,0)	0,722
VEGF (ng/l)	373,4(291,4-1510,1)	287,2 (218,6-726,8)	0,122
bFGF (pg/ml)	371,0(271,3-2056,8)	330,4 (230,9-977,6)	0,422
HMGB-1 (ng/ml)	4,72(3,99-23,92)	3,70 (3,19-9,45)	0,087

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubunda göz tutulumu olan hastalar (n=29) alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde tek taraflı ön üveiti olan hastalarla bilateral arka üveiti olan hastalarda serum ICAM-1 düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,017$). Ancak VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Göz tutulumunun diğer alt tipleri arasında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Behçet hasta grubu tek taraflı ön üveiti olan hastalarla bilateral arka üveiti olan hastalarda serum ICAM-1 düzeyi karşılaştırılması

Değişkenler	ICAM -1(ng/ml)	P-değeri
Ön üveit (n=10)	568,6 (531,2-684,3)	0,011*
Bilateral arka üveit (n=4)	447,9 (398,5-481,9)	

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. *= p değeri <0,017; n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1

Behçet hasta grubunda (n=59) eritema nodosum durumuna göre serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05)(Tablo 22).

Tablo 22. Behçet hasta grubu eritema nodosum durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması

Değişkenler	Eritema nodosum var (n=23)	Eritema nodosum yok (n=36)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	504,5(482,2-560,4)	514,0(443,0-602,8)	0,994
VEGF (ng/l)	387,6(290,3-1119,7)	292,6(193,8-1217,2)	0,120
bFGF (pg/ml)	396,6(324,4-1309,7)	314,8(233,2-1138,9)	0,244
HMGB-1 (ng/ml)	4,59(3,60-17,01)	4,04(3,32-19,64)	0,442

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubu (n=59) vasküler tutulum durumuna göre vasküler tutulumu olanlar(n=7) ve vasküler tutulumu olmayanlar (n=52) olarak 2 gruba ayrıldığında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde vasküler tutulumu olan hastalar da tutulum tipine göre alt gruplara ayrıldığında; 4 hastada (%6,8) sadece derin ven trombozu, 1 hastada (%1,7) derin ven trombozu ile bir arada pulmoner arter anevrizması ve 1 hastada (%1,7) sadece pulmoner arter anevrizması , 1 hastada ise (%1,7) tek başına pulmoner

tromboz mevcuttur ve bu hastalar arasında da serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Behçet hasta grubu vasküler tutulum durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması

Değişkenler	Vasküler tutulum var (n=7)	Vasküler tutulum yok (n=52)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	502,2(482,2-560,4)	514,1(446,7-585,0)	0,673
VEGF (ng/l)	360,8(176,0-814,4)	346,6(251,7-1366,3)	0,778
bFGF (pg/ml)	409,6(312,5-664,4)	351,9(240,5-1562,0)	0,925
HMGB-1 (ng/ml)	4,59(3,21-8,46)	4,34(3,41-21,74)	0,656

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubu (n=59) MSS tutulumu olanlar (n=6) ve olmayanlar (n=53) arasında serum ICAM-1 düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p\leq 0,05$). MSS olmayan hastalarda serum ICAM1 düzeyi median değeri 522,4 (464,9-595,6) ng/ml bulunmuştur. MSS tutulumu olan hastalarda ise 454,0 (408,2-502,7) ng/ml bulunmuştur. Ayrıca MSS tutulumu olan hastalarda(n=6), MSS tutulumu olmayanlara (n=53) göre serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Behçet hasta grubu santral sinir sistemi tutulum durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması

Değişkenler	SSS tutulumu var (n=6)	SSS tutulumu yok (n=53)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	454,0(408,2-502,7)	522,4(464,9-595,6)	0,049*
VEGF (ng/l)	596,8(298,2-1253,1)	324,5(242,6-1197,6)	0,467
bFGF (pg/ml)	551,8(276,8-1433,7)	348,03(242,7-1255,6)	0,531
HMGB-1 (ng/ml)	6,46(3,87-14,42)	4,21(3,35-17,34)	0,498

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. *; p değeri < 0,05; n= olgu sayısı; SSS, santral sinir sistemi; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubu (n=59) eklem tutulumu olanlar (n=42) ve olmayanlar (n=17) olarak 2 gruba ayrıldığında, eklem tutulumu olmayan grupta serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri eklem tutulumu olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Eklem tutulumu olmayan hastalarda serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerindeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca eklem tutulumu olan(n=42) Behçet hastalarında serum ICAM-1 düzeyi median değeri eklem tutulumu olmayanlara göre daha yüksek bulunsada bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 25).

Tablo 25. Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması -1

Değişkenler	Eklem tutulumu var (n=42)	Eklem tutulumu yok (n=17)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	514,1(448,7-565,5)	502,2 (449,8-638,3)	0,900
VEGF (ng/l)	291,4(230,5-632,4)	869,9(308,6-2636,2)	0,029*
bFGF (pg/ml)	330,4(230,9-634,6)	1057,7(332,6-3688,1)	0,019*
HMGB-1 (ng/ml)	4,11(3,18-7,32)	9,98(3,99-33,90)	0,016*

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. *= p değeri < 0,05; n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Behçet hasta grubunda eklem tutulumu olan hastalar (n=42) artrit öyküsü olanlar (n=22), sakroiliit öyküsü olanlar (n=4), artrit ile birlikte sakroiliit öyküsü olanlar (n=1), sadece inflamatuvar artraljisi olanlar (n=15) olarak alt gruplarda değerlendirildiğinde tek başına sakroiliiti olan hastaların (n=4) serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri eklem tutulumu olmayanlara göre daha düşüktü. Serum VEGF ve HMGB-1 düzeylerindeki fark 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,017$)(Tablo 26). Bununla birlikte sadece sakroiliit öyküsü olan (n=4) hastaların sadece artrit öyküsü olan (n=22) hastalara göre serum ICAM-1 düzeyi daha yüksek, serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri ise daha düşüktü. Ancak sadece sakroiliit öyküsü olan hastalarla, artrit öyküsü olan hastaların serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,017$)(Tablo 27). Ayrıca artriti ve inflamatuvar artraljisi olan hastalarda da serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri eklem tutulumu olmayanlara göre daha düşüktü. Serum ICAM-1 düzeyi ise artrit, sakroiliit ve inflamatuvar artraljisi olan hastalarda eklem tutulumu olmayanlara göre daha yüksekti. Ancak eklem tutulumu olmayanlarla artriti ve inflamatuvar artraljisi olanlar arasındaki serum ICAM-1 ve VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,017$)(Tablo 28-29).

Tablo 26. Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-2

Değişkenler	Sakroiliit öyküsü var (n=4)	Eklem tutulumu yok (n=17)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	566,9(510,7-602,9)	502,2(449,8-638,3)	0,474
VEGF (ng/l)	213,5(113,6-265,8)	869,9(308,6-2636,2)	0,012*
bFGF (pg/ml)	269,5(93,7-306,1)	1057,7(332,6-3688,1)	0,020
HMGB-1 (ng/ml)	3,16(1,37-3,59)	9,98(3,99-33,90)	0,005*

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. *= p değeri <0,017
n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Tablo 27. Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-3

Değişkenler	Sakroiliit öyküsü var (n=4)	Artrit öyküsü var (n=22)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	566,9(510,7-602,8)	504,1(440,5-550,1)	0,201
VEGF (ng/l)	213,5(113,6-265,8)	346,6 (269,6-712,9)	0,019
bFGF (pg/ml)	269,5(93,7-306,1)	348,1(244,9-736,0)	0,102
HMGB-1 (ng/ml)	3,16(1,37-3,59)	4,34(3,35-8,66)	0,051

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. *= p değeri <0,017 ;n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Tablo 28. Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-4

Değişkenler	Artrit öyküsü var (n=22)	Eklem tutulumu yok (n=17)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	504,1(440,5-550,1)	502,2(449,8-638,3)	0,821
VEGF (ng/l)	346,6 (269,6-712,9)	869,9(308,6-2636,2)	0,119
bFGF (pg/ml)	348,1(244,9-736,0)	1057,7(332,6-3688,1)	0,089
HMGB-1 (ng/ml)	4,34(3,35-8,66)	9,98(3,99-33,90)	0,089

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. *= p değeri <0,017; n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1 protein

Tablo 29. Behçet hasta grubu eklem tutulumu durumu ile serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri karşılaştırılması-5

Değişkenler	İnflamatuvar artralji var (n=15)	Eklem tutulumu yok (n=17)	P-değeri
ICAM-1(ng/ml)	536,0(442,2-562,4)	502,2(449,8-638,3)	0,763
VEGF (ng/l)	292,6(183,0-576,7)	869,9(308,6-2636,2)	0,059
bFGF (pg/ml)	283,3(101,7-478,8)	1057,7(332,6-3688,1)	0,030
HMGB-1 (ng/ml)	3,99(3,19-6,95)	9,98(3,99-33,90)	0,033

Veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir. *= p değeri <0,017
n= olgu sayısı; ICAM-1 ,intercellular adhesion molecule 1; VEGF,vasküler endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; HMGB1, high mobility group box 1

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya 59 Behçet hastası ve 25 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaş, VKİ, cinsiyet, medeni hal gibi demografik özellikleri benzer bulunmuştur. Demografik özellikler arasında sadece eğitim durumu açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık kontrol grubunun, hasta grubu yaş ve cinsiyet özellikleri ile benzer olacak şekilde hastane personeli içindeki sağlıklı gönüllülerden seçilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Hasta grubunda cinsiyete göre hastalık süreleri açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.

Klinik pratikte tüm Behçet hastalarında oral aftöz stomatit %97- 100 aralığında görülmektedir [80]. Bizim çalışmamızda ise hasta grubu Behçet hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu sınıflama kriterlerine göre seçildiği için hastaların tamamında sık tekrarlayan oral aftöz stomatit öyküsü mevcuttu. Behçet hastalığının en spesifik bulgusu kabul edilen genital ülserler hastaların %72-94'ünde gözlenirler [6, 29, 80]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 43 (%72,9) hastada genital ülser öyküsü mevcuttu. Behçet hastalarının %15-78'inde eritema nodozum benzeri lezyonlar görülür. Türkiye'de yapılan bir araştırmada bu lezyonların kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir [79, 82]. Bizim çalışmamızda eritema nodosum görülme sıklığı %39'du. Bu oran kadınlarda %33, erkeklerde ise %44,8 olarak bulunmuştur. Ancak eritema nodosum sıklığında cinsiyete göre istatistiksel fark bulunmamıştır. Daha önce Tursen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2313 Behçet hastasını içeren çalışmada hastaların yaklaşık 22 yıllık takipleri süresince gelişen oral aft, genital aft, eritema nodosum ve

papülopüstüler erüpsiyondan oluşan cilt lezyonlarına klinik değerlendirme ile hekim tarafından tanı konulmuş ve hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %49,8'inde eritema nodosum saptanan bu çalışmada eritema nodosum görülme sıklığı bizim çalışmamızdan farklı olarak kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur[82]. Ayrıca Tursen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada hastaların yaş aralıkları 9-87 yaştır ve bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş aralığından daha geniştir [82]. İki çalışma da aynı etnik grupta yapılmış olsa da method, hasta sayısı ve yaş aralığındaki farklar sonuçların farklı olmasında rol oynuyor olabilir.

Papülopüstüler lezyonlar Behçet hastalığının en yaygın bulgularından biridir. Tüm Behçet hastalarının %30-96'sında gözlenirler [80]. Bizim çalışmamızda hastaların %76,3'ünde papülopüstüler lezyonlar mevcuttu. Tursen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada papülopüstüler lezyonlar erkeklerde daha sık gözlenmiştir [82]. Ancak bizim çalışmamızda cinsiyete göre fark bulunmamıştır.

Paterji reaksiyonu Behçet hastalığı için spesifiktir ve Ortadoğu'da hastaların %60'ından fazlasında pozitifdir [29]. Akdeniz ülkelerinde, orta ve uzak doğuda görülme sıklığı daha yüksektir. Türkiye'de yapılan bir araştırmada hastaların yarısından fazlasında paterji testi pozitif bulunmuştur [82, 87]. Bizim çalışmamızda hastaların %44,1'inde paterji testi pozitif bulunmuştur. Ancak hastaların %30,5'unda paterji yanıtları bilinmemekteydi. Ayrıca paterji testi negatif olan hastalarda da sadece tanı döneminde paterji testi yapılmıştı. Paterji testi pozitifliği hastalığın aktif dönemleri ile remisyon dönemlerinde birbirinden farklı bulunabilir ve Behçet hastalığının diğer temel klinik bulgularında da olduğu gibi artış ve azalış gösterebilir. Bu sebeple tanıdan emin olunmayan durumlarda paterji testi pozitif saptanamamışsa farklı dönemlerde tekrar test yapılabilir [80, 81, 86]. Bizim çalışmamızda hastaların tamamı mevcut bulgularla Behçet hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu sınıflama kriterlerini karşılamaktaydı. Bu nedenle hastalara tekrar paterji testi yapılmasına gerek görülmemiştir.

Behçet hastalarında en yaygın görülen nörolojik komplikasyon parenkimal-merkezi sinir sistemi tutulumudur. Parenkimal-MSS tutulumu tüm NBS vakalarının %60-75'ini oluşturur ve kötü prognozla ilişkilidir [76, 108]. Bizim çalışmamızda ise parenkimal-

MSS tutulumu saptanmamıştır. Vaka serilerini içeren literatür taramalarının sonucunda Behçet hastalarının %5-%50'sinin, hastalık süresince birkaç yıl devam eden nörolojik tutulum belirtileri gösterdikleri ortaya konmuştur[76]. Çalışmamızda enfeksiyon gibi ek hastalığı olan Behçet hastalarının dışlanması mortalite ve morbiditesi yüksek olan parenkimal MSS olan hastaların çalışma dışı bırakılmasına yol açmış olabilir. NBS'nin parenkimal-MSS tutulumundan sonra en yaygın görülen şekli intrakranial basınç artışı ile ilişkili semptomlarla seyreden serebral venöz sinüs trombozudur. NBS hastalarının yaklaşık %20'sini etkiler [76]. Bizim çalışmamızda nörolojik tutulum belirtileri olan tüm hastalar gerekli radyolojik incelemeler ile taranmış ve 6 (%10,2) hastada daha önce tanı konulmuş serebral venöz sinüs trombozu saptanmıştır. NBS erkek hastalarda daha sık görülmektedir [21]. Bizim çalışmamızda ise yalnız 1 erkek hastada serebral venöz sinüs trombozu saptanmıştır. Cinsiyete göre ise NBS yönünden fark saptanmamıştır.

Behçet hastalığının GİS tutulumu sıklığı farklı toplumlarda %3-26 arasında değişmektedir. Japonya ve Kore'de GİS tutulumu (%15-45) Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerindekinden daha fazla görülmektedir [21, 81, 103]. Bizim çalışmamızda ise GİS tutulum sıklığı %3,4 olarak bulunmuştur.

Behçet hastalığında göz tutulumu hastaların %50'sinden fazlasında görülür ve tipik olarak hastalığın başlangıcında (ilk 2-4 yıl içinde) görülmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %20 sinde ise göz tutulumu başlangıç bulgusu olabilir [6]. Genç erkek hastalarda göz tutulumunun görülme sıklığı %70'lere kadar yükselebilsen de özellikle yaşlı kadın hastalarda daha az sıklıkta görülmektedir. Özellikle Japon ve Türk hastalarda göz tutulumu sıklığı daha fazladır [6, 87]. Bizim çalışmamızda göz tutulumu sıklığı %49,2 bulunmuştur. Erkek hastalarda göz tutulumu sıklığı(%55,2), kadın hastalara (%43,3) göre daha yüksek olsa da, çalışmamızda cinsiyete göre göz tutulumu varlığı yönünden fark bulunmamıştır.

Oküler inflamasyon çoğunlukla panüveit veya retinit şeklindedir. Üveit genellikle unilateral başlasa da ardından çoğu hastada bilateral üveit gelişir. Anterior hipopiyonlu üveit Behçet hastalığının karakteristik bir belirtisidir. Ancak hastaların sadece üçte birinde görülebilir. Anterior üveitlerin çoğu takip eden süreçte panüveite dönüşmektedir [29, 87, 100]. Ön üveit kadınlarda daha sık görülürken, panüveitin ise görülme sıklığı

erkek hastalarda daha fazladır [6]. Bizim çalışmamızda da kadın hastalarda ön üveit görülme sıklığı % 26,7 bulunurken erkek hastalarda %20,6 bulunmuştur. Panüveit ise erkek hastalarda %24,1, kadın hastalarda ise %10 bulunmuştur. Üveit genellikle unilateral başlasa da ardından çoğu hastada bilateral üveit gelişir [87, 100]. Daha önce 387 Behçet hastasından oluşan bir kohort grubunda üveiti olan erkeklerin %80'inde, kadınların ise %64'ünde bilateral üveit saptanmıştır [80, 130]. Bizim çalışmamızda ise üveiti olan kadın hastaların %54'ünde, erkek hastaların ise %62,5'unda bilateral üveit saptanmıştır. Çalışmamızda göz tutulumu ile ilişkili eski veya yeni gelişen semptom ve bulgusu olan hastaların tamamından Göz hastalıkları konsültasyonu istenmiştir. Ancak yakın zamanda göz ile ilişkili şikayeti olmayan hastaların bir kısmında hastalar tekrar muayene olmayı kabul etmedikleri için daha önceki oftalmolojik muayene bulgularına göre klinik değerlendirme yapılmıştır. Bu nedenle bilateral üveit ve panüveit beklenenden daha az bulunmuş olabilir.

Kardiyovasküler tutulum Behçet hastalığında %7-49 görülmektedir. Genellikle erkeklerde daha sıktır ve hastalık başlangıcından 3- 16 yıl sonra bulgu verir [21]. Behçet hastalığında hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon gözlenebilir. Ancak en sık görülen vasküler tutulum şekli DVT'dir. Türkiye'de daha önce yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının %40'ından fazlasında vasküler tutulum saptanmıştır [87]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %11,9'unda vasküler tutulum saptanmıştır. Bu hastalardan %57,14'ünde sadece DVT, %14,29'unda DVT ile bir arada pulmoner arter anevrizması ve %14,29'unda sadece pulmoner arter anevrizması , %14,29 hastada ise tek başına pulmoner tromboz mevcuttu. Çalışmamızda vasküler tutulum beklendiği gibi erkek hastalarda daha fazlaydı ancak erkek ve kadın hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Behçet hastalığında eklem tutulumu yaklaşık olarak %33-70 arasında bildirilmektedir [77, 93]. Eklem yakınmaları tanı sırasında hastaların %70'inde mevcuttur ve hastaların %9-23'ünde hastalığın ilk belirtisi olabilir [29, 94]. Behçet hastalarında inflamatuvar artralji, artrit ve sinovit gelişebilir [21]. 1979 yılında 106 Behçet hastasında yapılan bir araştırmada yüksek oranda sakroiliit ve spondilit saptanmış olmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında sağlıklı bireylere göre sakroiliit sıklığında

anlamli bir fark saptanmamıştır [94-96]. Ancak akneiform cilt lezyonları (papül ve püstüller) ve artrit birlikteliği olan hastalarda entesopati ve sakroiliit sıklığının da arttığı bildirilmiştir [94, 97, 98]. Fatemi ve arkadaşlarının 2312 Behçet hastasında yaptıkları 5 yıllık ileriye dönük takip çalışmasında tüm hasta grubunda kas iskelet tutulumu yaygınlık oranı %51,2 bulunmuştur. Bu çalışmada kas iskelet tutulumlarının büyük çoğunluğunu periferel artrit oluşturmaktadır ve erkek hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu bulunmuştur. Periferel artritten sonra en sık gözlenen bulgu ise inflamatuvar artralji olmuştur. Artrit ve inflamatuvar artralji dışında hastalarda inflamatuvar bel ağrısı ve fibromyalji de saptanmıştır. Ancak bu çalışmada inflamatuvar bel ağrısı sıklığı %11,6 bulunmuş ve bu hastaların %88'i modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı almıştır ve Behçet hastalığının spondiloartropatilerin bir alt grubu olabileceğine tekrar değinilmiştir [99]. Bizim çalışmamızda tüm hasta grubunun %71,2'sinde eklem tutulumu mevcuttu. Eklem tutulumunun hasta grubumuzda yüksek olması hastaların bir çoğunun eklem şikayetleri nedeniyle diğer bölümlerden bizim polikliniğimize konsülte edilen Behçet hastalarından oluşmasından kaynaklanıyor olabilir. Eklem tutulumu olan hastaların %52,38'ini periferel artriti olan hastalar oluşturmaktaydı. Artritten sonra en sık görülen eklem tutulumu inflamatuvar artralji (%35,71) idi. Çalışmamıza dahil edilen Behçet hastalarının 5'inde (%8,5) 1984 modifiye New York kriterlerini karşılamayan sakroiliit ve bu hastalardan 1'inde (%1,7) sakroiliit ile birlikte periferel artrit öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda Behçet hasta grubunun serum ICAM-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı arttığını gösterdik. ICAM-1 inflamasyon esnasında endotelial hücrelerle birlikte çeşitli birçok hücrede de üretilebilen immünglobulin süper ailesi üyesi bir adezyon molekülüdür. Farklı antijenler için ligand görevi üstlenir. İnflamasyon bölgesine lökosit göçünde ve T hücrelerin reseptör aracılı aktivasyonunda rol alır [131]. ICAM-1'in Behçet hastalığı ile olan ilişkisi daha önce de bir çok araştırmanın konusu olmuştur. Behçet hastalığında ICAM-1 E469, genotip ICAM-1 469E/E, ICAM-1 241G/R ve ICAM-1 464 T/C gen polimorfizmi farklı etnik gruplarda gösterilmiştir [131-133]. Bunun yanında Türkiye'de yapılan 2 farklı çalışmada Behçet hastalarında serum ve plazmada ölçülen ICAM-1 düzeyleri bizim çalışmamızla benzer şekilde kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur [134, 135]. Daha önce Behçet

hastalığına bağlı üveiti olan hastalarla idyopatik üveiti olan hastalarda serum adezyon moleküllerini karşılaştıran bir çalışmada ise Behçet hastalarının serumlarında soluble ICAM-1 (sICAM-1) düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [126].

Çalışmamızda MSS tutulumu olan Behçet hastalarında MSS tutulumu olmayanlara göre ICAM-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 59 Behçet hastasından 6'sında MSS tutulumu öyküsü mevcut olup bunların tamamı sinüs ven trombozuydu. Daha önce Behçet hastalığı ve ICAM-1 düzeyleri ile ilişkili yapılan araştırmalarda santral sinir sistemi tutulumu ile ICAM-1 düzeyinin herhangi bir ilişkisi gösterilmemiştir. Ancak daha önce iskemik stroke nedeniyle ölen hastaların beyin otopsilerinde endotelial artmış ICAM-1 ekspresyonu gösterilmiş ve daha sonra da akut ve kronik dönemde lakuner infarkt geçiren hastalarda inme geçirmeyen sağlıklı kontrollere göre serum ICAM-1 düzeyinde anlamlı yükseklik bulunmuştur. Laküner infarkt ve diğer iskemik infarklar arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi iskemik inme geçiren hastalarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunamayan araştırmalar da mevcuttur [136-138]. Bununla birlikte beyinde iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulan rat modellerinde yapılmış araştırmalarda oral faktör Xa inhibitörü olan rivaroxaban tedavisi ile iskemik beyinde ICAM-1 ekspresyonunun down regüle olduğu gösterilmiştir [139]. Ayrıca hiperlipidemik rat modelinde yapılan başka bir çalışmada da ICAM-1 ve bazı diğer adezyon moleküllerinin ekspresyonunun düşük doz aspirin tedavisi ile önlendiği gösterilmiştir [140]. Bizim çalışmamıza dahil edilen SSS tutulumu olan hastaların(n=6) 2 tanesi halen düşük doz asetilsalisilik asit, 2 tanesi ise 7,5 mg warfarin kullanmaktaydı. Asetilsalisilik asit ve warfarin kullanımı ile serum ICAM-1 düzeyi arasında ilişki gösterilememiş olsa da MSS tutulumu olan hastalara akut dönemde uygulanan tedaviler bilinmediği için istatistiksel verilere sadece hastaların serum örneği alınan dönemde kullanmakta oldukları ilaçlar dahil edilmiştir. MSS tutulumu olan hastalarda ICAM-1 düzeylerinde saptanan düşüşün daha önce veya halen kullandıkları antikoagülan, antiagregan ve antitrombotik ilaçlara bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte Behçet hastalığı ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilen ICAM-1 469E alel sıklığı Behçet hastalığında cilt lezyonları, genital ülserler, vaskülit, oküler lezyonlar ve artriti olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [131]. Tunuslu Behçet hastalarında da K469E ICAM-1 gen polimorfizmi cilt lezyonları ile ilişkili bulunmuştur [141].

Bizim çalışmamızda ise cilt bulgularından papülopüstüler döküntü öyküsü olan hastalarda serum ICAM-1 düzeyi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda oral aft, genital aft ve diğer cilt bulgularının varlığı zamandan bağımsız olarak var ya da yok şeklinde ayrıldıktan sonra son 4 hafta içinde bu lezyonlardan bir ya da daha fazlasının varlığı aktivasyon formlarında daha ayrıntılı değerlendirilmiştir. Öyküsünde papülopüstüler döküntüsü olan hastaların bir çoğunda son 4 hafta içinde de döküntü gelişmişti. Ancak eritema nodosum ve genital aft gibi lezyonlar hastaların çoğunda son 4 hafta içinde gelişmemişti. Bu nedenle serum ICAM-1 düzeylerinde papülopüstüler döküntüsü olanlarda yüksek saptanırken, genital aft ve eritema nodosum öyküsü olan hastalarda benzer bir yükseklik saptanamamış olabilir. Daha önce eritema nodosum varlığı ile ICAM-1 ilişkisini immünohistokimyasal ve sitolojik düzeyde araştıran farklı iki klinik çalışmada da Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanamamıştır [142, 143]. Ayrıca hastaların tamamında sık tekrarlayan oral aftöz stomatit öyküsü olduğu için oral aftöz stomatit varlığı ile serum ICAM-1 düzeyi ilişkisi karşılaştırılamamıştır.

ICAM-1 otoimmün üveitlerde kan-retina bariyeri hücrelerinde ekspresse edilir ve kan-retina bariyerine lökosit adezyonunda rol oynar [127]. Deneysel otoimmün üveit modellerinde özellikle retina pigment epitelinde, eksternal kan-retina bariyerinde, iris ve siliyer cisimde daha ağırlıklı olarak ekspresse edildiği gösterilmiştir [127, 144]. Lee MT. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunun tamamı retinal vaskülitli olan Behçet hastaları ve idiopatik üveitli hastalardan oluşmaktadır ancak idiopatik üveit tanılı hastalarda serum sICAM-1 düzeylerinde kontrol grubuna göre fark bulunamazken Behçet hastalarında kontrol grubuna göre serum sICAM-1 düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur [126]. Bununla birlikte ratlarda oluşturulan deneysel

üveit modelinde ICAM-1 antikorları kullanılarak üveit esnasında ICAM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [145]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 26 inaktif oküler üveiti olan Behçet hastası konjktiva biyopsileri 9 idiyopatik üveit olgusu ile karşılaştırılmış ve yapılan ilk immünopatolojik değerlendirmede 2 grup arasında fark bulunmamıştır. Ancak biyopsi 48 saat sonra tekrarlandığında muhtemelen ilk biyopsideki cerrahi travmaya bağlı olarak Behçet hastalarında daha yoğun antijen bağımsız inflamatuvar yanıt gelişmiş ve daha fazla ICAM-1(+) hücre gösterilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda da göz tutulumu olanlarla olmayanlar arasında serum ICAM-1 düzeyi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Göz tutulumu varlığı ile serum ICAM-1 düzeylerinde farklılık saptanmamasının muhtemel nedeni çalışmaya dahil edilen hastalarda aktif oküler üveit olmamasıdır. Çalışmamızda 29 hastada göz tutulumu öyküsü olmasına rağmen hastaların hiç birinde serum örnekleri alınan dönemde yapılan oftalmolojik muayenede aktif oküler üveit bulgusu yoktu. Ancak 8 hastada son 4 hafta içinde geçirilmiş aktif üveite ait şikayetler mevcuttu. Son 4 hafta içinde geçirilmiş üveiti olan hastaların %37,5’u tek taraflı ön üveit geçirmişti. Ayrıca çalışmamızda ön üveiti olanların serum ICAM-1 düzeyi bilateral arka üveiti olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Daha önce Kim MC. ve arkadaşları tarafından insan akut anterior üveitine benzetilen deneysel otoimmün anterior üveitte ICAM-1 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak araştırılmış ve başlangıçta düşük olan ICAM-1 düzeylerinin üveal trakt epitel hücreleri ve retina pigment epitelinde 9. günde yükselmeye başladığı görülmüştür [146]. Benzer şekilde ratlarda oluşturulan deneysel üveitte de immünizasyon yapıldıktan 11 gün sonra korneal endotel, vasküler endotel ve inflamatuvar hücrelerde (monosit ve lenfositler gibi) ICAM-1 saptanabilmiş ve 14.günde belirginleşmiştir. 18. günde ise kaybolmuştur [147]. Bizim çalışmamızda hastaların çalışmaya alındıkları dönemde son 4 hafta içinde anterior üveit geçirenler sayıca daha fazlaydı. Ayrıca bilateral arka üveit bulgusu olan hastaların hiçbiri son 4 hafta içinde üveite bağlı semptom ve bulguya sahip değildi. Daha önce anterior üveit geçirmiş olan hastaların aktif anterior üveitleri olmamasına rağmen serum ICAM-1 düzeyleri 2-4 haftaya kadar yüksek kalıyor olabilir.

Daha önce Türkiye’de Behçet hastalarında serum ve plazma ICAM-1 düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran 2 çalışma yapılmıştır. 1995 yılında Aydıntuğ ve

arkadaşları tarafından aktif Behçet hastalarında inaktifler ve kontrollere göre serum soluble ICAM-1 (sICAM-1) düzeyleri daha yüksek bulunmuş ancak hastalık aktivasyonu ile ESH ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmasına rağmen, hastalık aktivasyonu ile sICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır [135]. 2002 yılında Kenan S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma dolaşan ICAM-1 (cICAM-1) düzeyleri aktif Behçet hastalarında kontrol grubuna göre ve inaktif Behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ve plazma ICAM-1 düzeyinin Behçet hastalığında hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve hastalık aktivasyonunu göstermek için kullanılabileceği söylenmiştir. Ancak bu çalışmada hastalık aktivasyonu belirlenirken ESH ve CRP değerlerinden 1'inin yüksek olması ya da aktif göz bulguları, aktif oral ve ya genital ülser, aktif tromboflebit gibi klinik bulgulardan herhangi birinin varlığında hastalar aktif gruba alınmıştır [134].

Bizim çalışmamızda serum ICAM-1 düzeyi Behçet hasta grubunda CRP, ESH ile orta düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Kontrol grubunda ise ESH ile ICAM1 arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ancak CRP ile serum ICAM1 düzeyleri arasında kontrol grubunda korelasyon bulunmamıştır. BDCAF ve BSAS ise Behçet hastalarının hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılan formlardır ve bu çalışmada serum ICAM-1 düzeyi ile düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermişlerdir. Daha önce Kenan S. ve arkadaşlarının plazma cICAM-1 düzeyi ile hastalık aktivasyonu arasında buldukları ilişki bizim çalışmamızla benzerdir. Ancak bizim çalışmamızda hastalık aktivasyonu belirlenirken kullanılan BDCAF beş ülkeden araştırmacıların katılımı ile Behçet Hastalığı Uluslararası Bilimsel Komitesi için oluşturulmuş olabildiğince az soru ve kısa cevaplar içeren güvenilir bir skaladır. Veriler ülkeden ülkeye değişebileceği için farklı analizler gerekse de Türkiye için analizler uygundur ve değiştirilmeden kullanılabilir [119]. Daha önce Türkiye'de yapılan bir araştırmada da BDCAF'nin Türkçe versiyonu hastalığın semptomlarını değerlendirmek için kullanışlı bulunmuştur [120]. BSAS ise hastanın hastaneye başvurmadan önceki son bir ayda, çeşitli semptomları hakkında sorular içerir BDCAF ile güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur[119]. Ayrıca daha önceki çalışmalarda hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için CRP ve ESH gibi parametreler kullanılmıştır. Ancak CRP ve ESH

düzeyleri Behçet hastalarında çoğunlukla orta seviyeli bir yükselme gösterse de hastalık aktivasyonu ile korelasyonları yeterli bulunmamıştır [26, 111, 112]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda ESH ve CRP değerleri hasta grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak sadece CRP düzeyinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca çalışmamızda Behçet hasta grubunda yalnızca ESH ile BSAS arasında ve CRP ile BDCAF arasında düşük-orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

HMGB-1 intranükleer DNA bağlayıcı bir proteindir. DNA onarımı ve replikasyonunu kolaylaştır. İnflamasyon esnasında makrofaj ve diğer immün hücrelerden salınarak proinflamatuvar sitokinlere benzer etkiler gösterir [8]. Bunun yanında monosit ve lenfositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da artırarak güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur [15]. HMGB1 proteininin romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi bir çok romatolojik hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. HMGB1 inflamasyon ve angiogenesis için önemli bir mediatördür ancak bunlarla ilişkili hastalıklardaki rolü ve tedaviye olabilecek katkısı halen araştırılmaktadır [123, 148].

Behçet hastalığı etyopatogenezi ile HMGB1 ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır ayrıca Türk toplumunda Behçet hastalığı ve HMGB-1 ilişkisi daha önce başka bir çalışmada araştırılmamıştır. Literatürde Behçet hastalığı ile HMGB1 ilişkisini araştıran iki çalışma mevcuttur ve her iki çalışmada da Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum HMGB1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur [12, 75]. Bizim çalışmamızda ise her iki çalışmanın aksine Behçet hasta grubuna göre kontrol grubu serum HMGB1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur .

Daha önce serum veya plazma HMGB1 konsantrasyonu ölçümünde ELİSA ve immüblot tekniklerinin karşılaştırılmasında aralarında korelasyon bulunamamış ve ELİSA kitleri ile yanlış negatif veya düşük sonuçların sık gözlemlendiği belirtilmiştir [149]. Bizim çalışmamızda Behçet hastalarında serum HMGB1 değerlerinde beklenenin aksine, sağlıklı kontrol grubundan daha düşük serum HMGB1 düzeyi saptanmış olması ELİSA kiti kullanılmış olması ile ilişkili olabilir. HMGB1 daha önce proteoglikanlar, trombomodulin ve fosfolipidler gibi bir çok membran proteinine bağlanabilen yapışkan

protein olarak tanımlanmıştır [150]. Ayrıca sistemik skleroz ve sistemik lupus eritematozus gibi birçok ciddi otoimmün hastalıkta hastaların serum veya plazma örneklerinde anti-HMGB1 antikorları saptanmıştır [151, 152]. Vilma U. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise serum ve plazmada HMGB1'e bağlanan IgG antikorları saptanmıştır [149]. Bu bulguların klinik önemi tam olarak açıklanmamıştır ancak yarışmasız antijen-antikor komplekslerinin oluşumuna dayanan yöntemlerde, serum ve plazmada bulunan antiHMGB1 antikorların HMGB1'in saptanmasını engelliyor olabileceği düşünülmektedir [149]. Serum ve plazmada oluşan antiHMGB1 antikorlar hastanın primer hastalığı ve etnik kökenine göre değişiyor olabilir. Bu nedenle daha önce Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda serum HMGB1 düzeyleri yüksek bulunmuş olmasına rağmen bizim çalışmamızda benzer sonuçlara ulaşılamamış olabilir. Ayrıca daha önce Behçet hastalarında yapılan iki çalışmada da kullanılan ELİSA kitleri bizim çalışmamızdakinden farklıdır [12, 75]. Bu nedenle kitlerin sensitif olduğu antijen bölgeleri ve ölçülen sonuçlar farklı olabilir.

Daha önce Brezilya'da 26 Behçet hastasında yapılan çalışmada hastaların %46,2'sinde artralji veya artrit saptanmış ancak eklem tutulum durumu ile serum HMGB1 düzeyleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Benzer şekilde Ahn JK. ve arkadaşlarının 42 Behçet hastasında yaptığı çalışmada ise hastaların %45,2'sinde eklem tutulumu saptanmış ve serum HMGB1 düzeyi ile aralarında ilişki gösterilmemiştir [12, 75]. Bizim çalışmamızda ise Behçet hasta grubunda eklem tutulumu görülme sıklığı %71,2 bulunmuştur ve bu hastalarda serum HMGB-1 düzeyleri eklem tutulumu olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Eklem tutulumu olmayan hastalarda serum HMGB-1 düzeylerindeki bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

HMGB1 parathormona yanıt olarak osteoklast ve osteoblastlardan salınarak kemik remodelinginde rol oynar [153]. Daha önce yapılan çalışmalarda romatoid artrit hastalarında ve deneysel artrit modelinde sinovyal dokuda arttığı gösterilmiştir. Ancak Behçet hastalarında daha önce sinovyal sıvı veya dokuda HMGB1'i araştıran bir çalışma yapılmamıştır. HMGB1 plasminojen ve metalloproteinaz aktivitelerini hızlandırarak artritin erken aşamasında kemik ve kartilaj yıkımına katkıda bulunabilir. Bununla birlikte sinovit ve pannus formasyonu oluşumunda rol oynamaktadır [154-

156]. Osteoartritli hastalarda da sinovyal sıvıda ve dokuda HMGB1 düzeylerinin arttığı daha önce klinik çalışmalarla gösterilmiştir [157-159]. Daha önce 78 osteoartrit hastasında sinovyal sıvıda artmış HMGB1 düzeyleri ELİSA kiti kullanılarak gösterilmiş olmasına rağmen, aynı hasta grubunda serum HMGB1 düzeylerinde kontrol grubuna göre fark saptanmamıştır [157]. Bu durum hastaların serumlarında HMGB1 bağlayan antikörlerin varlığını akla getirirse de bunun yanında HMGB1'in lokal salınarak etki ettiğini ve sistemik dolaşımında aynı yükselişi göstermediğini de düşündürmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda eklem tutulumu olmayanlarda serum HMGB1 düzeylerinin daha yüksek bulunması eklem tutulumu olan hastaların serumlarında HMGB1 bağlayan protein ve diğer moleküllerin artmış olduğunu da düşündürebilir. Behçet hastalarında eklem tutulumu ile HMGB1 ilişkisini aydınlatabilmek için sinovyal doku ve sinovyal sıvıda yapılacak çalışmalara ve ayrıca serum HMGB1 düzeylerinin immünblot gibi daha güvenilir yöntemlerle değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Behçet hasta grubunda DMARD ve oral steroid kullanımı ile serum HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde hasta grubunda düşük doz asetilsalisilik asit, warfarin, NSAİ kullanımı ile serum HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Alexandre W. S. de Souza ve arkadaşları tarafından 26 Behçet hastasında serum HMGB1 düzeyini araştıran çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların ilaç kullanım durumları ve ilaç dozları ile serum HMGB1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [75]. Brezilya'da yapılan bu çalışmada hastaların asetilsalisilik asit, warfarin ve NSAİ kullanım durumlarından bahsedilmemiş ve anti-TNF α tedavisi almakta olan hastalar dışlanmamış ve infliksimab kullanmakta olan yalnızca 1 hasta da çalışmaya dahil edilmiştir [75]. Ahn JK. ve arkadaşlarının Behçet hastalarında serum HMGB1 düzeyini araştırdıkları çalışmada ise hastaların ilaç kullanım durumlarından bahsedilmemiştir [12].

Travmatik beyin hasarında serebral ödemi azaltmak amacı ile enoksaparin kullanımının etkisi HMGB1 monoklonal antikoru ile benzer bulunmuş ve enoksaparinin HMGB1 sinyalizasyonunu bloke ettiği düşünülmüştür [160]. Ayrıca HMGB1'in salisilik asit bağlayıcı protein olarak etki ettiği kromatografik olarak gösterilmiş ve salisilik asitin

HMGB1'in kemoatraktan ve proinflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisini baskıladığı belirtilmiştir [161]. Bununla birlikte düşük molekül ağırlıklı heparinin HMGB1 ve RAGE bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir [162]. Salisilik asit ve heparinin HMGB1 üzerine olan etkisine ilave olarak sistemik ve intraartiküler glukokortikoid kullanımı sonrası serum HMGB1 düzeyinin anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Ancak immunsupresif ilaçlar, DMARD'ların veya anti-TNF α tedavisinin HMGB1'in sitoplazmik veya ekstrasellüler ekspresyonunda anlamlı bir etkisi gösterilmemiştir [163, 164]. İlaçların bir çoğu HMGB1 ekspresyonu üzerinden değil de reseptörler veya etki yolağındaki diğer mediatörler üzerinden etki ediyor olabilir. Bu nedenle HMGB1'in etki mekanizmasını moleküler düzeyde inceleyen çalışmaların hasta gruplarında yaygınlaşması önem kazanmaktadır.

Ahn JK. ve arkadaşlarının 42 Behçet hastasında yaptığı çalışmada hastaların %14,3'ünde intestinal lezyonlar saptanmış ve HMGB1 serum düzeyinin intestinal lezyonlarla anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir [12]. Behçet hastalarında HMGB1 düzeyini araştıran diğer çalışmada ise hastalarda intestinal lezyonlar saptanmamıştır [75]. Bizim çalışmamızda ise yalnız 2 hastada (%3,4) gastrointestinal lezyonlar mevcuttur. Çalışmamızda gastrointestinal lezyonların varlığı ile serum HMGB-1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda GİS tutulumu olan hastalar iki grubu karşılaştırmak için yeterli sayıda değildir. Behçet hastalığının GİS tutulumu sıklığı farklı toplumlarda %3-26 arasında değişmektedir. Japonya ve Kore'de GİS tutulumu (%15-45) Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerindekinden daha fazla görülmektedir [21, 81, 103]. Bu nedenle Ahn JK. ve arkadaşlarının Kore'de yaptıkları bu çalışmada intestinal lezyonların görülme sıklığı bizim çalışmamızdakinden daha fazladır ayrıca serum HMGB1 düzeyi bizim çalışmamızdakinden farklı bir ELİSA kiti ile ölçülmüştür [12]. Bu durum yine serumda HMGB1'e karşı antikorların oluşmuş olabileceğini ve HMGB1 ölçüm sonuçlarının kullanılan ELİSA kiti ve etnik kökene göre değişebileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmamızda Behçet hasta grubundaki hastalar göz tutulumu olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında serum HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır .Ayrıca Behçet hasta grubunda göz tutulumu olan hastalar (n=29) alt

gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde serum HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalarda deneysel üveoretinit modelinde aköz hümrde HMGB1 düzeyinin anlamlı yükseldiği ve hastalık aktivasyonu ile korele olduğu gösterilmiş olmasına rağmen aynı çalışmada serumda HMGB1 saptanmamıştır. Bu bulgular HMGB1'in bölgesel artış göstererek etki ettiğini düşündürmekle birlikte, bizim çalışmamızla benzer şekilde HMGB1 ölçümü için ELİSA kiti kullanılmış olması serumda HMGB1 artışı olsa bile serum proteinleri nedeniyle saptanamamış olabileceğini de düşündürmektedir [15]. Ayrıca daha önce Behçet hastalarında yapılmış olan iki çalışmada da serum HMGB1 düzeylerinde göz tutulumu ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [12, 75].

HMGB1 inflamatuvar kaskad için güçlü bir indükleyicidir ve santral sinir sisteminde iskemik hücrelerden salınarak nörolojik sonuçlara yol açabilir. Günümüzde iskemik beyin hasarında HMGB1'in erken nöroinflamasyonda rol oynadığı ve prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği gibi tedavi amaçlı HMGB1 yolağının önlenmesi üzerinde de durulmaktadır [165, 166]. Behçet hastalığının MSS tutulumu ile HMGB1 yolağının bu tutulumdaki etkisi üzerine daha önce herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca Ahn JK. ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yapmış oldukları çalışmada hastalarda MSS tutulumu izlenmemiştir [12]. Alexandre W. S. de Souza ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların %23,1'inde SSS tutulumu mevcuttur ve serum HMGB1 düzeyi ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir [75]. Bizim çalışmamızda ise Behçet hasta grubunun %10,2'sinde santral sinir sistemi tutulumu saptanmış ancak bu hastalarda MSS tutulumu olmayanlara göre serum HMGB-1 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Makrofajlar, monositler, aktive nötrofiller ve vasküler endotelial hücreler tarafından üretilen VEGF anjiogenesi ve endotel bağımlı vazodilatasyonu stimüle eder. Ayrıca sistemik ve retinal vasküler endotelial hücrelerdeki reseptörleri ile NO üretimine yol açar. Anjiogenik sürecin en potent spesifik pozitif düzenleyicisi olan bFGF, VEGF ekspresyonunu artırarak anjiogeneze katkıda bulunur [4, 6]. Behçet hastalığı patofizyolojisinde anjienez ve inflamasyonda rol alan VEGF'in önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Ancak Behçet hastalığı ve VEGF ilişkisini araştıran çalışmalarda

bulunan sonuçlar birbirleri ile çelişkilidir [167-169]. M. Cekmen ve arkadaşları ile Türkiye’de yapılan bir çalışmada Behçet hasta grubu ile kontrol grubu VEGF düzeyleri, katılımcılara en az iki hafta ilaç verilmeden alınan plazma örneklerinde karşılaştırılmış ve Behçet hastalarının ortalama plazma VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur [125]. Yine Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada ise serum VEGF düzeyi Behçet hasta grubu ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur[168]. Bizim çalışmamızda ise Behçet hasta grubuna göre kontrol grubu serum VEGF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda Behçet hasta grubu serum VEGF değerlerinin beklendiği gibi yüksek bulunmamış olması hastaların bir çoğunun ilaç kullanıyor olmasına bağlı olabilir. Örneğin kolşisinin antimitotik etki ile hastalarda anjiogenik sitokinlerin daha düşük bulunmasına yol açtığı düşünülmektedir [4]. Buna ilave olarak metotreksat, sülfasalazin, kortikosteroidler ve indometazin gibi antiromatizmal ilaçların da anjiogenezi inhibe ederek serum VEGF düzeylerini etkilediği düşünülmektedir[170, 171]. Ayrıca NSAİ’ler ile farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda immünohistokimyasal olarak VEGF düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir [172]. Bizim çalışmamızda ilaç kullanım durumlarına göre serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak çalışmamızda hastalardan sadece tek sefer kan örneği alınmış olması ve çalışma verilerine yalnızca halen kullanmakta oldukları ilaçların girilmiş olması ilaç kullanımı ile serum VEGF düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konmasına engel olmuş olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubu serum VEGF değerleri Behçet hasta grubuna göre beklediğimizin aksine daha yüksek bulunmuştur. VEGF gibi büyüme faktörlerindeki artış insan vücudunun fiziksel egzersize uyum sağlayabilmesi için önemlidir. Yorucu fiziksel egzersiz ile serum VEGF düzeylerinde sağlıklı bireylerde daha önce 1.8 kat artış gösterilmiştir [173]. Çalışmamızda kontrol grubunun aktif çalışmakta olan hastane personelinden seçilmiş olması, kontrol grubunda Behçet hasta grubuna göre daha yüksek serum VEGF düzeylerinin saptanmasına yol açmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda Behçet hastalarının serum örnekleri hasta toplamadaki güçlük nedeniyle kontrol grubuna göre daha uzun süre bekletilmiştir. Bu nedenle Behçet hasta grubunun

serum ölçülebilir VEGF düzeyi daha düşük bulunmuş olabilir. Ancak bekleme süresine bağlı olarak serum ölçülebilir VEGF düzeylerinde değişiklik olduğuna dair bir bilgiye literatürde ulaşılamamıştır.

Daha önce M.Cekmen ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yapmış oldukları çalışmada plasma VEGF düzeyi oküler hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur [125]. Bizim çalışmamızda ise Behçet hasta grubundaki hastalarda oküler tutulum varlığına göre serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. M.Cekmen ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalara çalışmaya dahil edilmeden en az 2 hafta önce kullanmakta oldukları ilaçları bıraktırmışlardır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalar ilaç kullanmakta iken alınan örneklerden yapılan çalışmalarda ise bizim çalışmamızla benzer şekilde oküler tutulumuna göre serum VEGF düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır [4, 168]. Bununla birlikte lokal inflamatuvar mekanizmalar Behçet üveiti gelişimi ve seyrinde serumdaki VEGF ve diğer moleküllerden daha önemli olabilir.

Daha önce oküler Behçet hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada aktif posterior segment tutulumu ile inaktif oküler hastalığı olanlar karşılaştırıldığında aktif oküler hastalığı olanlarda, son 3 ay içinde intraoküler inflamasyon geçirmeyenlere göre serum VEGF düzeyleri daha yüksek bulunmuştur [174]. Bizim çalışmamızda ise Behçet hasta grubunda göz tutulumu olan hastalar alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda 29 hastada göz tutulumu öyküsü olmasına rağmen hastaların hiç birinde serum örnekleri alınan dönemde yapılan oftalmolojik muayenede aktif oküler üveit bulgusu mevcut değildi. Sadece 8 hasta son 4 hafta içinde geçirilmiş üveit belirti ve bulgularına sahipti.

VEGF'in anjiogenezdaki rolü nedeniyle tromboz ve ateroskleroz etyopatogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir [175, 176]. Daha önce serum VEGF düzeyleri Behçet hastalığında vasküler bulgular ile korele bulunmuştur [177]. E.Bozoğlu ve arkadaşları akut trombozu olan Behçet hastalarında kronik trombozu olanlar veya sadece mukokütanöz tutulumu olanlara göre serum VEGF düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada akut trombozu olan ve Behçet hastalığı olmayanlarda

da serum VEGF düzeyleri yüksek bulunmuştur [176]. Bizim çalışmamızda ise akut trombozu olan Behçet hastası yoktu. Kronik trombozu veya başka bir vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında da vasküler tutulumu olmayanlara göre serum VEGF düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak VEGF Behçet hastalarında tromboz patogenezinde rol oynuyor olabilir ancak bu ilişkiyi gösterebilmek için hastaların akut tromboz döneminde çalışmaya dahil edilmeleri daha anlamlı sonuçlara ulaştırabilir.

Daha önce pek çok çalışma nörolojik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde VEGF'in rol oynayabileceğini göstermiştir. Nöro Behçet hastalarında ve Multipl sklerozda hastaların serebrospinal sıvıda ortalama VEGF düzeyi ölçümünde noninflamatuvar nörolojik hastalıklara göre anlamlı fark bulunmuştur [178]. Ancak Behçet hastalarının serum ve plazmalarında VEGF yüksekliği ile MSS tutulumu arasında daha önce bir ilişki gösterilememiştir [124, 125, 177]. Bizim çalışmamızda ise MSS tutulumu olan Behçet hastalarında (n=6) , MSS tutulumu olmayanlara (n=53) göre serum VEGF düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçların anlamsız olmasında SSS tutulumu olan hasta sayısının az olması rol oynayabileceği gibi , hastalardan akut dönemde örnek toplanamaması da önemli bir etken olabilir. Bunun yanında daha önce de belirtildiği gibi VEGF daha çok lokal salınım ile etki ediyor ve bu nedenle sistemik dolaşımda benzer artışı göstermiyor olabilir.

Behçet hastalığında eklem tutulumu ile VEGF ilişkisi daha önce gösterilmemiştir [125, 177]. Ancak romatoid artrit, juvenil idyopatik artrit ve psöriatik artritte kontrol grubuna göre serum VEGF düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur [179-181]. Ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve diğer spondiloartropatilerden oluşan 152 kişilik bir hasta grubunda ise serum VEGF düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur [182]. Bizim çalışmamızda ise serum VEGF düzeyleri eklem tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Eklem tutulumu olmayan hastalarda olanlara göre serum VEGF düzeylerinin yüksek bulunması eklem tutulumu olanların daha fazla ilaç kullanıyor olmasına bağlı olabileceği gibi , eklem

tutulumu olmayanların eklem tutulumu olanlara göre efor kapasitesinin ve günlük fiziksel aktivitesinin daha fazla olmasına da bağılı olabilir. Ayrıca artrit ve sinovitin erken belirteci olabileceğı düşünölen VEGF'in eklem destrüksiyonunda rol oynuyor olabileceğı düşünölmektedir [183]. Behçet hastalığında ise eklem tutulumu çoğunlukla non-eroziv olduğı için eklem tutulumu ile VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmayabilir.

Daha önce Behçet hastalarında serum bFGF düzeyini araştıran üç farklı çalışma yapılmış ve ikisinde Behçet hastalarında serum bFGF düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bir çalışmada ise Behçet hastalarında serum bFGF düzeylerinde artış olmadığı söylenmiştir [4, 124, 184]. Bizim çalışmamızda ise Behçet hasta grubuna göre kontrol grubu serum bFGF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

FGF'ün , VEGF'e benzer şekilde, yatak istirahati esnasında serum düzeyinin azaldığı ancak istirahat esnasında rezistif egzersiz yapılması ile serum FGF düzeyinin artabileceğı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [185]. Çalışmamızda beklendiğı gibi Behçet hasta grubunda serum bFGF düzeyinin kontrol grubundan yüksek bulunmaması VEGF'de olduğı gibi kontrol grubunun fiziksel olarak daha aktif bireylerden oluşuyor olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte serum bFGF düzeyinin de serum VEGF düzeyinde olduğı gibi hastaların kullandıkları ilaçlarla azaldığı düşünölmektedir [186]. F.Erdem ve arkadaşları Behçet hastalarında serum bFGF düzeyini karşılaştırdıkları çalışmada 18 Behçet hastasında serum bFGF düzeylerini ölçülebilir sınırın altında bulmuşlardır ve bu hastaların 15'i kolşisin tedavisi almakta olan hastalardan oluşmaktadır. Ancak kolşisin tedavisi alma ve serum bFGF düzeyinin ölçülememesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [124]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ilaç kullanım durumu ile serum bFGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda hastalardan sadece tek sefer kan örneğı alınmış olması ve çalışma verilerine yalnızca halen kullanmakta oldukları ilaçların girilmiş olması ilaç kullanımı ile serum bFGF düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konmasına engel olmuş olabilir.

Hatta bFGF'ün Behçet hastalığı patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülerek buna yönelik araştırmalar yapılmasına rağmen rekombinant bFGF ile Behçet hastalığına bağlı servikal ülser tedavisi ile ilgili 6 hastalık bir vaka bildirimi yayınlanmış ve tedavi sonrası hastaların 5'inde 8 yıl içinde rekürrens gelişmediği vurgulanmıştır [187]. Bu durum çalışmamızın sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde Behçet hastalığı için bFGF'in aktivasyon ve inflamasyon göstergesi olmadığını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda eklem tutulumu olmayan hastalarda serum bFGF düzeylerini eklem tutulumu olanlara göre daha yüksek bulduk. Ancak behçet hastalığının mukokütanöz lezyonları, oküler, MSS, GİS ve vasküler tutulumları ile serum bFGF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi daha önce literatürde de Behçet hastalığı mukokütanöz lezyonları, oküler, MSS, GİS ve vasküler tutulumları ile serum bFGF düzeyleri arasında bir ilişkiden bahsedilmemiştir [4, 184]. Ancak diz artriti olan hastalarda sinovyal bFGF düzeyini araştıran bir çalışmada 13 Behçet hastasında osteoartriti olan hastalara göre sinovyal bFGF düzeylerinde artış gösterilmiştir. Sinovyal bFGF düzeylerindeki bu artış anlamlı olsa da romatoid artrit ve spondiloartropatili hastalar kadar yüksek bulunmamıştır. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlarına bakıldığında osteoartriti olan hastaların yaş ortalaması diğer hastalardan anlamlı yüksektir ve osteoartritte sinovyal bFGF düzeyleri yaşa bağlı düşmüş olabilir [188]. Ayrıca spondiloartropatili hastalarda yapılan başka bir çalışmada da serum bFGF düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır [182]. Bu nedenle artrit olgularında sinovyal dokuda gözlenen bFGF yükselişinin lokal bir etki olduğu ve serum bFGF düzeyleri ile korele olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte hastaların serum ve plazma bFGF düzeyleri lokal bFGF düzeylerine göre ilaç kullanımından daha belirgin ve hızlı etkileniyor olabilir.

Çalışmamızda eklem tutulumu olan hastaların ilaç kullanımları, eklem tutulumu olmayanlara göre daha fazlaydı. Eklem tutulumu olan hastaların %92,85'i sistemik ilaç kullanmaktaydı. Ayrıca bu hastaların %90'ı herhangi bir DMARD kullanmaktaydı. Eklem tutulumu olmayan hastalarda ise ilaç kullanımı %82, DMARD kullanımı ise %76 idi. Çalışmamızda ilaç kullanımı ile serum bFGF değerleri arasında direk bir ilişki

gösterilememiş olsa da kontrol grubunda ve eklem tutulumu olmayanlarda daha yüksek bulunan serum bFGF düzeylerinin hastaların kullandıkları ilaçlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle serum ve plazma örnekleri ile yapılan araştırmalarda kullanılan ilaçların önceden bırakılması daha anlamlı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.

HMGB1'in son yıllarda latent pro-anjiogenetik faktör olarak kanser progresyonunda ve anjiogeneze rol aldığı gösterilmiştir. VEGF gibi anjiogenetik faktörlerin üretimini başlatmaktadır[18]. Ayrıca büyüme ve göçü destekleyerek endotel organizasyonuna da katkıda bulunmaktadır [14, 15]. HMGB1'in retinal ganglion hücrelerinde VEGF üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda diyabetik retinopatili hastaların serumlarında da HMGB1 ve VEGF sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek ve birbirleri ile pozitif korele bulunmuşlardır [189, 190]. Bizim çalışmamızda da Behçet hasta grubunda ve kontrol grubunda VEGF ile HMGB1 arasında mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Behçet hastalığında HMGB1 ve VEGF ilişkisini araştıran bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda Behçet hastalarında serum HMGB1 düzeyi ilişkisi gösterilememiş olsa da anjiogeneze önemli rol alan VEGF ile HMGB1 in pozitif korelasyonu, bu moleküllerin Behçet etyopatogeneziindeki rolünü aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

bFGF anjiogenik süreçte en güçlü spesifik pozitif düzenleyicilerden biridir. Tek bir polipeptit olarak çeşitli bazı hücreler ve özellikle aktive makrofajlar ve trombositlerden üretilir. Fibroblastlar ve endotelyal hücreler üzerinde mitojenik etkileri vardır. Temel etkisi VEGF ekspresyonunu artırarak anjiogenezi artırmaktır [4]. Daha önce tip 1 diyabetes mellitusu olan hastalarda ve sağlıklı bireylerde serum bFGF ve VEGF arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir [191]. Çalışmamızda da hasta ve kontrol gruplarında serum VEGF düzeyleri ile bFGF düzeyleri arasında saptanan mükemmel düzeydeki korelasyon da bu ilişkiyi desteklemektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda serum HMGB1 ile bFGF düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak silika gibi bazı moleküllerin her iki molekülün salınımını birlikte arttırdığı görülmüştür [192-194]. Bizim çalışmamızda ilk kez Behçet

hastalarında serum bFGF ile HMGB1 düzeyleri birlikte araştırılmış ve iki molekül arasında hem hasta hem de kontrol gruplarında mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Behçet hasta grubu serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri ile hastanın yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak kontrol grubunda serum VEGF , bFGF ve HMGB-1 düzeyleri ile yaş arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Serum HMGB1 düzeyinin sağlıklı bireylerde yaşla anlamlı azaldığı daha önce farklı bir çalışmada da gösterilmiştir, ancak bu çalışmada negatif korelasyon saptanamamıştır [195]. Birbirinden farklı HMGB1 ELİSA kitleriyle yapılan bir çalışmada ise HMGB1 düzeyinin yaşla ters orantılı olduğu bulunmuştur [196]. Serum VEGF düzeyinin yaşla azaldığında dair daha önce sağlıklı bireylerde yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak akut böbrek hasarı oluşturularak histopatolojik inceleme yapılan ratlarda, genç ratların doku VEGF düzeyi daha yaşlı ratlara göre daha yüksek bulunmuştur [197].

Hasta grubunda serum VEGF , bFGF ve HMGB-1 değerleri ilaç kullanımı, hastalığın sistemik tutulumları gibi bir çok faktöre bağlı olabileceğinden yaş ile serum değerleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiş olabilir. Ayrıca çalışmamızda hasta ve kontrol grubu yaş ortalamasında istatistiksel olarak fark bulunmasa da, kontrol grubunun yaş ortalamasının daha düşük olmasının da bu parametrelerin kontrol grubunda daha yüksek bulunmasında katkısı olabilir.

Çalışmamızda BDQoL ile serum VEGF, bFGF ve HMGB1 arasında düşük veya önemsiz düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum çalışmamızda hayat kalitesi kötü olan hastaların daha fazla ilaç kullanması ve daha az fiziksel aktivite yapmaları ile ilişkili olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Behçet hasta grubunun median serum ICAM-1 düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Daha önce Türkiye’de yapılan 2 farklı çalışmada da Behçet hastalarında serum ve plazmada ölçülen ICAM-1 düzeyleri bizim çalışmamızla benzer şekilde kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda serum ICAM-1 düzeyi Behçet hasta grubunda CRP, ESH ile orta düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Kontrol grubunda ise ESH ile ICAM1 arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ancak CRP ile serum ICAM1 düzeyleri arasında kontrol grubunda korelasyon bulunmamıştır. BDCAF ve BSAS bu çalışmada serum ICAM-1 düzeyi ile düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermişlerdir. Ayrıca çalışmamızda BDQoL ile serum ICAM1 düzeyi arasında düşük veya orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalarda hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için CRP ve ESH gibi parametreler kullanılmıştır. Ancak CRP ve ESH düzeyleri Behçet hastalarında çoğunlukla orta seviyeli bir yükselme gösterse de hastalık aktivasyonu ile korelasyonları yeterli bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızda Behçet hasta grubunda yalnızca ESH ile BSAS arasında ve CRP ile BDCAF arasında düşük-orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu açıdan bizim çalışmamız serum ICAM1

düzeyi ile hastalık aktivasyonunu karşılaştırırken Behçet Hastalığı Uluslararası Bilimsel Komitesi tarafından kabul gören ölçeklerin kullanıldığı ilk çalışmadır.

Sonuç olarak ICAM1 Behçet hastalığı etyopatogenezi ile yakından ilişkilidir ancak hastalık aktivasyonunu göstermede çok kullanışlı olmayabilir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun serum VEGF, bFGF ve HMGB1 değerleri Behçet hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatürde Behçet hastalığı ile VEGF, bFGF ve HMGB1 ilişkisini araştıran çalışmalarda anlamlı sonuç alınamayan çalışmalar olduğu gibi ilişkili olduklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubunda daha yüksek bulunduğu çalışma yoktur. Bu durum ELİSA kitlerinin serum VEGF, bFGF ve HMGB1 ölçümlerinde yeterince güvenilir olmadığını, hastaların daha önce ve halen kullanmakta oldukları ilaçlardan etkilenebileceğini ayrıca serum VEGF ve bFGF düzeylerinin hasta yaşı ve egzersiz kapasitesi gibi farklı parametrelerden de etkilenebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda Behçet hasta grubundaki hastalar göz tutulumu olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında da serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Behçet hasta grubunda göz tutulumu olan hastalar alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde tek taraflı ön üveiti olan hastalarla bilateral arka üveiti olan hastalarda serum ICAM-1 düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda akut üveiti olan hasta bulunmamakla birlikte son 4 hafta içinde üveit bulgusu olanların çoğu anterior üveiti olan hastalardı. Göz tutulumunun diğer alt tipleri arasında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Behçet hastalarında MSS tutulumu olmayanlarda serum ICAM1 düzeyi SSS tutulumu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca Behçet hasta grubu eklem tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında, eklem tutulumu olmayan grupta serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri eklem tutulumu olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Eklem tutulumu olmayan hastalarda serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerindeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca eklem tutulumu olan Behçet hastalarında serum ICAM-1 düzeyi median değeri eklem

tutulumu olmayanlara göre daha yüksek bulunsa da bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır .

Behçet hastalığının mukokütanöz , vasküler, MSS, GİS ve artiküler tutulumlarında yukarıda bahsi geçenler dışında serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Behçet hastalığına bağlı tutulumlarda serum ICAM1, VEGF, bFGF ve HMGB1 düzeyi yükseliyor olabilir ancak daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için akut dönemde ve hastalar ilaç kullanmıyorken serum örneklerinin alınması gerekmektedir . Bununla birlikte özellikle VEGF, bFGF ve HMGB1 için Behçet hasta gruplarında serum veya plazma örneğine göre lokal doku örneklerinin incelenmesi daha anlamlı sonuçlara ulaştırabilir.

Çalışmamızda BDQoL ile serum VEGF, bFGF ve HMGB1 arasında düşük veya önemsiz düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum çalışmamızda hayat kalitesi kötü olan hastaların daha fazla ilaç kullanması ve daha az fiziksel aktivite yapmaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda Behçet hasta ve kontrol gruplarında beklendiği gibi serum VEGF ile bFGF ve HMGB1 düzeyleri arasında mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde bFGF ile HMGB1 arasında da mükemmel düzeyde ve istatistiksel olarak çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda beklendiği gibi hasta grubunda hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmesi ile BDCAF ve BSAS arasında iyi düzeyde, BDQoL ile orta düzeyde , klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ile ise mükemmel düzeyde çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. BDCAF ile klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi arasında iyi düzeyde , BSAS ile çok iyi düzeyde ve çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. BDCAF ile BDQoL değerlendirme formları arasında düşük-orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır . Klinisyenin hastalık aktivitesi hakkında gözlemi ile BSAS arasında çok iyi düzeyde , BDQoL ile orta düzeyde çok anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır .

Behçet hasta grubu serum ICAM-1, VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri ile hastanın yaşı, hastalık süresi ve ilaç kullanım durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ancak kontrol grubunda serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeyleri ile yaş arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum serum VEGF, bFGF ve HMGB-1 düzeylerinin hasta grubunda yaş dışında ilaç kullanımı , egzersiz kapasitesi, hastalık aktivasyonu gibi farklı faktörlerden de etkilenmekte olduğunu göstermektedir. Ancak birden fazla etken bir arada olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiş olabilir.

KAYNAKLAR

1. Behcet, H. and E.L. Matteson, *On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus*. 1937. Clin Exp Rheumatol, 2010. **28**(4 Suppl 60): p. S2-5.
2. Evereklioglu, C., *Behcet's disease or Adamantiades-Behcet disease? An evidence-based historical survey*. Med Sci Monit, 2010. **16**(6): p. RA136-42.
3. Duygulu, F., et al., *Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study*. Clin Rheumatol, 2005. **24**(4): p. 324-30.
4. Yalcindag, A., Y. Gedik-Oguz, and F.N. Yalcindag, *The relationship between serum levels of angiogenin, bFGF, VEGF, and ocular involvement in patients with Behcet's disease*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013. **251**(7): p. 1807-12.
5. Calis, M., et al., *Adenosine deaminase enzyme levels, their relation with disease activity, and the effect of colchicine on adenosine deaminase levels in patients with Behcet's disease*. Rheumatol Int, 2005. **25**(6): p. 452-6.
6. Evereklioglu, C., *Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease*. Surv Ophthalmol, 2005. **50**(4): p. 297-350.
7. Lockwood, C.M., et al., *Remission induction in Behcet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(12): p. 1539-44.
8. Goldstein, R.S., *High mobility group box-1 protein as a tumor necrosis factor-independent therapeutic target in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(3): p. 111.
9. Rovere-Querini, P., et al., *HMGB1 is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells*. EMBO Rep, 2004. **5**(8): p. 825-30.
10. Messmer, D., et al., *High mobility group box protein 1: an endogenous signal for dendritic cell maturation and Th1 polarization*. J Immunol, 2004. **173**(1): p. 307-13.

11. Dumitriu, I.E., et al., *Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products*. J Immunol, 2005. **174**(12): p. 7506-15.
12. Ahn, J.K., et al., *Extracellular high-mobility group box 1 is increased in patients with Behcet's disease with intestinal involvement*. J Korean Med Sci, 2011. **26**(5): p. 697-700.
13. Oktayoglu, P., et al., *Elevated serum levels of high mobility group box protein 1 (HMGB1) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life*. Rheumatol Int, 2013. **33**(5): p. 1327-31.
14. Bianchi, M.E. and A.A. Manfredi, *High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity*. Immunol Rev, 2007. **220**: p. 35-46.
15. Watanabe, T., et al., *High mobility group box protein-1 in experimental autoimmune uveoretinitis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(5): p. 2283-90.
16. Tugal-Tutkun, I., M. Urgancioglu, and C.S. Foster, *Immunopathologic study of the conjunctiva in patients with behcet disease*. Ophthalmology, 1995. **102**(11): p. 1660-8.
17. Yilmaz, G., et al., *Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease*. Retina, 2002. **22**(3): p. 330-5.
18. Wang, W., et al., *Overexpression of high mobility group box 1 and 2 is associated with the progression and angiogenesis of human bladder carcinoma*. Oncol Lett, 2013. **5**(3): p. 884-888.
19. Feigenbaum, A., *Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases*. Br J Ophthalmol, 1956. **40**(6): p. 355-7.
20. Verity, D.H., et al., *Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives*. Tissue Antigens, 1999. **54**(3): p. 213-20.
21. Mendes, D., et al., *Behcet's disease--a contemporary review*. J Autoimmun, 2009. **32**(3-4): p. 178-88.
22. Behçet, H., *Some observations on the clinical picture of the so-called triple symptom complex*. Dermatologica, 1940. **81**: p. 73-78.
23. Tuzun, Y., *Hulusi Behcet, MD: February 20, 1889 to March 8, 1948*. Clin Dermatol, 2006. **24**(6): p. 548-50.

24. *Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease.* Lancet, 1990. **335**(8697): p. 1078-80.
25. Mishima, S., et al., *The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. presented by saiichi mishima, MD Behcet's disease in Japan: ophthalmologic aspects.* Trans Am Ophthalmol Soc, 1979. **77**: p. 225-79.
26. Yurdakul, S. and H. Yazici, *Behcet's syndrome.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(5): p. 793-809.
27. Takeuchi, M., D.L. Kastner, and E.F. Remmers, *The immunogenetics of Behcet's disease: A comprehensive review.* J Autoimmun, 2015. **64**: p. 137-48.
28. Evereklioglu, C., *Regarding neutrophil and lymphocyte responses to oral Streptococcus in Adamantiades-Behcet's disease.* FEMS Immunol Med Microbiol, 2006. **47**(3): p. 311-4.
29. Marshall, S.E., *Behcet's disease.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004. **18**(3): p. 291-311.
30. Ahmad, T., et al., *Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms?* Arthritis Rheum, 2003. **48**(3): p. 807-13.
31. Salvarani, C., et al., *Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behcet's disease.* J Rheumatol, 2002. **29**(3): p. 535-40.
32. Gurgey, A., G. Balta, and A. Boyvat, *Factor V Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behcet's disease.* Blood Coagul Fibrinolysis, 2003. **14**(2): p. 121-4.
33. Hatemi, G., et al., *Behcet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature.* Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(6 Suppl 94): p. S3-14.
34. Conde-Jaldon, M., et al., *Epistatic interaction of ERAP1 and HLA-B in Behcet disease: a replication study in the Spanish population.* PLoS One, 2014. **9**(7): p. e102100.
35. Sousa, I., et al., *Brief report: association of CCR1, KLRC4, IL12A-AS1, STAT4, and ERAP1 With Behcet's disease in Iranians.* Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(10): p. 2742-8.
36. Imirzalioglu, N., et al., *MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease.* Scand J Rheumatol, 2005. **34**(1): p. 56-8.

37. Zouboulis, C.C., et al., *Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe*. Yonsei Med J, 1997. **38**(6): p. 411-22.
38. Pineton de Chambrun, M., et al., *New insights into the pathogenesis of Behcet's disease*. Autoimmun Rev, 2012. **11**(10): p. 687-98.
39. Eglin, R.P., T. Lehner, and J.H. Subak-Sharpe, *Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers*. Lancet, 1982. **2**(8312): p. 1356-61.
40. Ozkan, S., et al., *Is there any association between hepatitis G virus (HGV), other hepatitis viruses (HBV, HCV) and Behcet's disease?* J Dermatol, 2005. **32**(5): p. 361-4.
41. Roscoe, C., et al., *Behcet's disease diagnosed after acute HIV infection: viral replication activating underlying autoimmunity?* Int J STD AIDS, 2015. **26**(6): p. 432-5.
42. Tojo, M., et al., *Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases*. Acta Derm Venereol, 2003. **83**(2): p. 124-7.
43. Sun, A., et al., *Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease*. J Oral Pathol Med, 1996. **25**(5): p. 212-8.
44. Baskan, E.B., et al., *Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease*. Clin Exp Dermatol, 2007. **32**(2): p. 186-90.
45. Mendoza-Pinto, C., et al., *Etiopathogenesis of Behcet's disease*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(4): p. 241-5.
46. Zouboulis, C.C., J.R. Turnbull, and P.F. Muhlrad, *Association of Mycoplasma fermentans with Adamantiades-Behcet's disease*. Adv Exp Med Biol, 2003. **528**: p. 191-4.
47. Ersoy, O., et al., *H pylori infection in patients with Behcet's disease*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(21): p. 2983-5.
48. Onen, F., et al., *Seroprevalence of Borrelia burgdorferi in patients with Behcet's disease*. Rheumatol Int, 2003. **23**(6): p. 289-93.
49. di Meo, N., et al., *Adamantiades Behcet Disease triggered by a tick bite and or borrelia infection*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(10): p. 1198-9.

50. Bank, I., M. Duvdevani, and A. Livneh, *Expansion of gammadelta T-cells in Behcet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers*. J Lab Clin Med, 2003. **141**(1): p. 33-40.
51. Pay, S., et al., *Immunopathogenesis of Behcet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells*. Rheumatol Int, 2007. **27**(5): p. 417-24.
52. Hamzaoui, K., et al., *Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behcet's disease*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2301-6.
53. Direskeneli, H. and G. Saruhan-Direskeneli, *The role of heat shock proteins in Behcet's disease*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(4 Suppl 30): p. S44-8.
54. Imamura, Y., et al., *Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease*. Clin Exp Immunol, 2005. **139**(2): p. 371-8.
55. Frassanito, M.A., et al., *Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(9): p. 1967-74.
56. Musabak, U., et al., *Serum interleukin-18 levels in patients with Behcet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations?* Rheumatol Int, 2006. **26**(6): p. 545-50.
57. Turan, B., et al., *Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity*. J Rheumatol, 1997. **24**(1): p. 128-32.
58. Katsantonis, J., et al., *Adamantiades-Behcet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate*. Dermatology, 2000. **201**(1): p. 37-9.
59. Turan, B., et al., *Soluble tumour necrosis factor receptors sTNFR1 and sTNFR2 are produced at sites of inflammation and are markers of arthritis activity in Behcet's disease*. Scand J Rheumatol, 2008. **37**(2): p. 135-41.
60. Durmazlar, S.P., et al., *Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behcet's disease: high levels may indicate vascular involvement*. Int J Dermatol, 2009. **48**(3): p. 259-64.

61. Sugi-Ikai, N., et al., *Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(6): p. 996-1004.
62. Sugita, S., et al., *Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behcet's disease*. Arthritis Res Ther, 2012. **14**(3): p. R99.
63. Ozcimen, A.A., et al., *IL-1 cluster gene polymorphisms in Turkish patients with Behcet's disease*. Int J Immunogenet, 2011. **38**(4): p. 295-301.
64. Liang, L., et al., *[The changes of Th lymphocyte subsets in patients with Behcet disease]*. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2011. **47**(5): p. 393-7.
65. Zhou, Z.Y., et al., *Cytokines and Behcet's disease*. Autoimmun Rev, 2012. **11**(10): p. 699-704.
66. Koarada, S., et al., *Increased entry of CD4+ T cells into the Th1 cytokine effector pathway during T-cell division following stimulation in Behcet's disease*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(7): p. 843-51.
67. Aridogan, B.C., et al., *Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behcet's disease*. J Dermatol, 2003. **30**(8): p. 602-7.
68. Evereklioglu, C., et al., *Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease*. Mediators Inflamm, 2002. **11**(2): p. 87-93.
69. Ghate, J.V. and J.L. Jorizzo, *Behcet's disease and complex aphthosis*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(1): p. 1-18; quiz 19-20.
70. Verity, D.H., et al., *Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(9): p. 1175-83.
71. Zierhut, M., et al., *Immunology and functional genomics of Behcet's disease*. Cell Mol Life Sci, 2003. **60**(9): p. 1903-22.
72. Park, U.C., T.W. Kim, and H.G. Yu, *Immunopathogenesis of ocular Behcet's disease*. J Immunol Res, 2014. **2014**: p. 653539.
73. Hamzaoui, K., et al., *Levels of IL-15 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Behcet's disease*. Scand J Immunol, 2006. **64**(6): p. 655-60.
74. Onder, M., et al., *Natural cellular cytotoxicity in Behcet's disease*. J Dermatol, 1994. **21**(4): p. 239-43.

75. de Souza, A.W., et al., *High mobility group box 1 serum levels are increased in Behcet's disease, but not associated with disease activity or disease manifestations*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(12): p. 2151-5.
76. Miller, J.J., N. Venna, and A. Siva, *Neuro-Behcet disease and autoinflammatory disorders*. Semin Neurol, 2014. **34**(4): p. 437-43.
77. Alpsoy, E., et al., *Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study*. Br J Dermatol, 2007. **157**(5): p. 901-6.
78. Mazzocchi, G., et al., *Behcet syndrome: from pathogenesis to novel therapies*. Clin Exp Med, 2014.
79. Alpsoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, *Mucocutaneous lesions of Behcet's disease*. Yonsei Med J, 2007. **48**(4): p. 573-85.
80. M. Cem Mat, D.B., Melike Melikoğlu, *The Mucocutaneous Manifestations and Pathergy Reaction in Behçet's Disease*, in *Behçet's Syndrome*, H.Y. Yusuf Yazıcı, Editor. 2010, Springer p. 53-72.
81. Kokturk, A., *Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behcet's Disease*. Patholog Res Int, 2012. **2012**: p. 690390.
82. Tursen, U., A. Gurler, and A. Boyvat, *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease*. Int J Dermatol, 2003. **42**(5): p. 346-51.
83. Lee, E.S., D. Bang, and S. Lee, *Dermatologic manifestation of Behcet's disease*. Yonsei Med J, 1997. **38**(6): p. 380-9.
84. Kim, B. and P.E. LeBoit, *Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis*. Am J Dermatopathol, 2000. **22**(5): p. 379-90.
85. Demirkesen, C., et al., *Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome*. Am J Clin Pathol, 2001. **116**(3): p. 341-6.
86. Chang, H.K. and K.S. Cheon, *The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease*. J Korean Med Sci, 2002. **17**(3): p. 371-4.
87. Mat, M.C., et al., *Behcet's disease as a systemic disease*. Clin Dermatol, 2014. **32**(3): p. 435-42.
88. Varol, A., O. Seifert, and C.D. Anderson, *The skin pathergy test: innately useful?* Arch Dermatol Res, 2010. **302**(3): p. 155-68.

89. Budak-Alpdogan, T., et al., *Skin hyperreactivity of Behcet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon alpha-treated chronic myeloid leukaemia patients, indicating similarly altered neutrophil functions in both disorders.* Br J Rheumatol, 1998. **37**(11): p. 1148-51.
90. Togashi, A., et al., *Skin prick test with self-saliva in patients with oral aphthoses: a diagnostic pathergy for Behcet's disease and recurrent aphthosis.* Inflamm Allergy Drug Targets, 2011. **10**(3): p. 164-70.
91. Inaloz, H.S., et al., *The significance of immunohistochemistry in the skin pathergy reaction of patients with Behcet's syndrome.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. **18**(1): p. 56-61.
92. Bodur, H., et al., *Quality of life and life satisfaction in patients with Behcet's disease: relationship with disease activity.* Clin Rheumatol, 2006. **25**(3): p. 329-33.
93. Paovic, J., P. Paovic, and V. Sredovic, *Behcet's disease: systemic and ocular manifestations.* Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 247345.
94. Hatemi, S.Y.a.G., *Locomotor System Disease in Behçet's Syndrome*, in *Behçet's Syndrome*, Y.Y.a.H. Yazıcı, Editor. 2010.
95. Chamberlain, M.A. and R.J. Robertson, *A controlled study of sacroiliitis in Behcet's disease.* Br J Rheumatol, 1993. **32**(8): p. 693-8.
96. Maghraoui, A.E., et al., *A controlled study of sacroiliitis in Behcet's disease.* Clin Rheumatol, 2001. **20**(3): p. 189-91.
97. Hatemi, G., et al., *Increased enthesopathy among Behcet's syndrome patients with acne and arthritis: an ultrasonography study.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(5): p. 1539-45.
98. Diri, E., et al., *Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behcet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study.* Ann Rheum Dis, 2001. **60**(11): p. 1074-6.
99. Fatemi, A., et al., *Prospective study of articular manifestations in Behcet's disease: five-year report.* Int J Rheum Dis, 2015.
100. Yılmaz Özyazgan , B.B., *Eye Disease in Behçet's Syndrome*, in *Behçet's Syndrome*, H.Y. Yusuf Yazıcı, Editor. 2010.

101. Şebnem Ataman, P.Y., ed. *Romatoloji. Behçet Sendromu* ed., ed. P.Y. Şebnem Ataman. Vol. 13. 2012, MN medikal & Nobel Tıp: Ankara. 961-968.
102. Chroni, E. and D. Tsambaos, *Interferon-alpha for the treatment of severe entero- and neuro-Behcet's disease*. J Dermatol, 2015. **42**(2): p. 229-30.
103. Jae Hee Cheon, A.F.Ç., Won Ho Kim, *Behçet's Disease: Gastrointestinal Involvement*, in *Behçet's Syndrome*, H.Y. Yusuf Yazıcı, Editor. 2010, Springer.
104. Bayraktar, Y., E. Ozaslan, and D.H. Van Thiel, *Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease*. J Clin Gastroenterol, 2000. **30**(2): p. 144-54.
105. Kim, D.H. and J.H. Cheon, *Intestinal Behcet's Disease: A True Inflammatory Bowel Disease or Merely an Intestinal Complication of Systemic Vasculitis?* Yonsei Med J, 2016. **57**(1): p. 22-32.
106. Vedat Hamuryudan, M.M., *Vascular Disease in Behçet's Syndrome*, in *Behçet's Syndrome*, H.Y. Yusuf Yazıcı, Editor. 2010, Springer.
107. Houman, M.H., et al., *Esophageal involvement in Behcet's disease*. Yonsei Med J, 2002. **43**(4): p. 457-60.
108. Aksel Siva, S.H., *Behçet's Syndrome and the Nervous System*, in *Behçet's Syndrome*, H.Y. Yusuf Yazıcı, Editor. 2010, Springer.
109. Seyahi, E., et al., *Atherosclerosis in Behcet's Syndrome*. Semin Arthritis Rheum, 2008. **38**(1): p. 1-12.
110. Cuyan Demirkessen, B.Ö., and Süha Göksel, *Behçet's Disease: Pathology*, in *Behçet's Syndrome*, H.Y. Yusuf Yazıcı, Editor. 2010, Springer.
111. Zeidan, M.J., et al., *Behcet's disease physiopathology: a contemporary review*. Auto Immun Highlights, 2016. **7**(1): p. 4.
112. Muftuoglu, A.U., et al., *Behcet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity*. Int J Dermatol, 1986. **25**(4): p. 235-9.
113. Dalvi, S.R., R. Yildirim, and Y. Yazici, *Behcet's Syndrome*. Drugs, 2012. **72**(17): p. 2223-41.
114. Hamuryudan, V., et al., *Prognosis of Behcet's syndrome among men with mucocutaneous involvement at disease onset: long-term outcome of patients enrolled in a controlled trial*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(1): p. 173-7.

115. Hatemi, G., et al., *EULAR recommendations for the management of Behcet disease*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(12): p. 1656-62.
116. Yurdakul, S., et al., *A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(11): p. 2686-92.
117. Davatchi, F., et al., *Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial*. Mod Rheumatol, 2009. **19**(5): p. 542-9.
118. Interlandi, E., et al., *Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(4 Suppl 84): p. S58-62.
119. Gonca Mumcu, Y.Y., M. Anne Chamberlain, *Disease Assessment in Behçet's Disease*, in *Behçet's Syndrome*, H.Y. Yusuf Yazıcı, Editor. 2010, Springer.
120. Hamuryudan, V., et al., *Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behcet's syndrome*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(8): p. 734-6.
121. Lee, S.A., et al., *The role of high mobility group box 1 in innate immunity*. Yonsei Med J, 2014. **55**(5): p. 1165-76.
122. Tang, D., et al., *High-mobility group box 1 and cancer*. Biochim Biophys Acta, 2010. **1799**(1-2): p. 131-40.
123. Mohammad, G., et al., *High-mobility group box-1 protein activates inflammatory signaling pathway components and disrupts retinal vascular-barrier in the diabetic retina*. Exp Eye Res, 2013. **107**: p. 101-9.
124. Erdem, F., et al., *Vascular endothelial and basic fibroblast growth factor serum levels in patients with Behcet's disease*. Rheumatol Int, 2005. **25**(8): p. 599-603.
125. Cekmen, M., et al., *Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome*. Int J Dermatol, 2003. **42**(11): p. 870-5.
126. Lee, M.T., et al., *Interferon-beta and adhesion molecules (E-selectin and s-intracellular adhesion molecule-1) are detected in sera from patients with retinal vasculitis and are induced in retinal vascular endothelial cells by Toll-like receptor 3 signalling*. Clin Exp Immunol, 2007. **147**(1): p. 71-80.

127. Dewispelaere, R., et al., *ICAM-1 and VCAM-1 are differentially expressed on blood-retinal barrier cells during experimental autoimmune uveitis*. Exp Eye Res, 2015. **137**: p. 94-102.
128. Martin, C.M., et al., *Levels of soluble ICAM-1 and soluble IL-2R in the serum and aqueous humor of uveitis patients*. Curr Eye Res, 2000. **20**(4): p. 287-92.
129. Klok, A.M., et al., *Soluble ICAM-1 serum levels in patients with intermediate uveitis*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(7): p. 847-51.
130. Kural-Seyahi, E., et al., *The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center*. Medicine (Baltimore), 2003. **82**(1): p. 60-76.
131. Kim, E.H., et al., *Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behcet's disease*. J Korean Med Sci, 2003. **18**(3): p. 415-8.
132. Zou, J. and J.L. Guan, *Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in patients with Behcet disease: a meta-analysis*. Mod Rheumatol, 2014. **24**(3): p. 481-6.
133. Saadat, M., *Association between K469E polymorphism of intracellular adhesion molecules-1 ICAM-1 and Behcet's disease*. Saudi Med J, 2006. **27**(12): p. 1934.
134. Saglam, K., et al., *Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with Behcet's disease*. Rheumatol Int, 2002. **21**(4): p. 146-8.
135. Aydintug, A.O., et al., *Elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with disease activity in Behcet's disease*. Rheumatol Int, 1995. **15**(2): p. 75-8.
136. Wiseman, S., et al., *Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis*. Cerebrovasc Dis, 2014. **37**(1): p. 64-75.
137. Wang, D., et al., *Association of polymorphism in ICAM-1 (K469E) and cytology parameters in patients' initial blood test with acute ischemic stroke*. Genet Mol Res, 2015. **14**(4): p. 15520-9.
138. Supanc, V., et al., *Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke*. Ann Saudi Med, 2011. **31**(4): p. 365-70.

139. Dittmeier, M., et al., *Pretreatment with rivaroxaban attenuates stroke severity in rats by a dual antithrombotic and anti-inflammatory mechanism*. Thromb Haemost, 2016. **115**(4): p. 835-43.
140. Lin, H.L., et al., *Low-dose aspirin ameliorated hyperlipidemia, adhesion molecule, and chemokine production induced by high-fat diet in Sprague-Dawley rats*. Drug Dev Res, 2014. **75**(2): p. 97-106.
141. Ben Dhifallah, I., et al., *Intercellular adhesion molecule 1 K469E gene polymorphism is associated with presence of skin lesions in Tunisian Behcet's disease patients*. Tissue Antigens, 2010. **75**(1): p. 74-8.
142. Senturk, T., et al., *Adhesion molecule expression in erythema nodosum-like lesions in Behcet's disease. A histopathological and immunohistochemical study*. Rheumatol Int, 1998. **18**(2): p. 51-7.
143. Demirkesen, C., et al., *Comparative study of adhesion molecule expression in nodular lesions of Behcet syndrome and other forms of panniculitis*. Am J Clin Pathol, 2008. **130**(1): p. 28-33.
144. Tsukahara, T., H. Sugita, and S. Ishiura, *26S multicatalytic proteinase complexes decrease during the differentiation of murine erythroleukemia cells*. Biochim Biophys Acta, 1991. **1079**(3): p. 273-8.
145. Kim, H.S., et al., *Immunopathogenesis of experimental melanin-protein induced uveitis*. Korean J Ophthalmol, 1998. **12**(1): p. 14-8.
146. Kim, M.C., et al., *Immunohistochemical studies on melanin associated antigen (MAA) induced experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU)*. Curr Eye Res, 1995. **14**(8): p. 703-10.
147. Sakamoto, T., et al., *Intercellular adhesion molecule-1 on rat corneal endothelium in experimental uveitis*. Exp Eye Res, 1993. **56**(2): p. 241-6.
148. Voll, R.E., et al., *High mobility group box 1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases*. Isr Med Assoc J, 2008. **10**(1): p. 26-8.
149. Urbonaviciute, V., et al., *Factors masking HMGB1 in human serum and plasma*. J Leukoc Biol, 2007. **81**(1): p. 67-74.
150. Abeyama, K., et al., *The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism*. J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1267-74.

151. Ayer, L.M., et al., *Antibodies to high mobility group proteins in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 1994. **21**(11): p. 2071-5.
152. Rosenberg, A.M. and D.M. Cordeiro, *Relationship between sex and antibodies to high mobility group proteins 1 and 2 in juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 2000. **27**(10): p. 2489-93.
153. Charoonpatrapong, K., et al., *HMGB1 expression and release by bone cells*. J Cell Physiol, 2006. **207**(2): p. 480-90.
154. Pullerits, R., et al., *High mobility group box chromosomal protein 1, a DNA binding cytokine, induces arthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(6): p. 1693-700.
155. Kokkola, R., et al., *High mobility group box chromosomal protein 1: a novel proinflammatory mediator in synovitis*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(10): p. 2598-603.
156. Parkkinen, J. and H. Rauvala, *Interactions of plasminogen and tissue plasminogen activator (t-PA) with amphoterin. Enhancement of t-PA-catalyzed plasminogen activation by amphoterin*. J Biol Chem, 1991. **266**(25): p. 16730-5.
157. Li, Z.C., et al., *Correlation of synovial fluid HMGB-1 levels with radiographic severity of knee osteoarthritis*. Clin Invest Med, 2011. **34**(5): p. E298.
158. Song, D., et al., *[Expression and Function of High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 in Synoviocytes of Patients with Osteoarthritis]*. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2015. **29**(11): p. 1376-80.
159. Ke, X., et al., *Synovial Fluid HMGB-1 Levels are Associated with Osteoarthritis Severity*. Clin Lab, 2015. **61**(7): p. 809-18.
160. Li, S., et al., *Does enoxaparin interfere with HMGB1 signaling after TBI? A potential mechanism for reduced cerebral edema and neurologic recovery*. J Trauma Acute Care Surg, 2016. **80**(3): p. 381-9.
161. Choi, H.W., et al., *Aspirin's Active Metabolite Salicylic Acid Targets High Mobility Group Box 1 to Modulate Inflammatory Responses*. Mol Med, 2015. **21**: p. 526-35.
162. Rao, N.V., et al., *Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands*. Am J Physiol Cell Physiol, 2010. **299**(1): p. C97-110.

163. Le Guennic, B., et al., *The NBO pattern in luminescent chromophores: unravelling excited-state features using TD-DFT*. Phys Chem Chem Phys, 2013. **15**(20): p. 7534-40.
164. Gaini, S., et al., *High mobility group box-1 protein in patients with suspected community-acquired infections and sepsis: a prospective study*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R32.
165. Singh, V., et al., *HMGB1 as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke*. Antioxid Redox Signal, 2016. **24**(12): p. 635-51.
166. Sadat-Hatamnezhad, L., et al., *Activation of Toll-Like Receptors 2 by High-Mobility Group Box 1 in Monocytes from Patients with Ischemic Stroke*. Iran Biomed J, 2016.
167. Kamoun, M., et al., *Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and serum levels in Behcet's disease*. Tissue Antigens, 2008. **72**(6): p. 581-7.
168. Nalbant, S., et al., *Cytokine profile in Behcet uveitis*. Bratisl Lek Listy, 2008. **109**(12): p. 551-4.
169. Nam, E.J., et al., *Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with behcet disease in a Korean population*. Hum Immunol, 2005. **66**(10): p. 1068-73.
170. Ballara, S.C., J.M. Miotla, and E.M. Paleolog, *New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders*. Int J Exp Pathol, 1999. **80**(5): p. 235-50.
171. Drouart, M., et al., *High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies*. Clin Exp Immunol, 2003. **132**(1): p. 158-62.
172. Zhou, Y., et al., *Effect of celecoxib on E-cadherin, VEGF, Microvessel density and apoptosis in gastric cancer*. Cancer Biol Ther, 2007. **6**(2): p. 269-75.
173. Czarkowska-Paczek, B., I. Bartlomiejczyk, and J. Przybylski, *The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-beta and VEGF are increased after strenuous physical exercise*. J Physiol Pharmacol, 2006. **57**(2): p. 189-97.
174. Ozdamar, Y., et al., *Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behcet disease*. Eur J Ophthalmol, 2009. **19**(6): p. 998-1003.

175. Ozturk, M.A., et al., *Vascular endothelial growth factor and carotid intima-media thickness in patients with Behcet's disease*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(8): p. 961-6.
176. Bozoglu, E., et al., *Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in Behcet's patients with venous thrombosis*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(4 Suppl 38): p. S42-8.
177. Shaker, O., et al., *The role of heat shock protein 60, vascular endothelial growth factor and antiphospholipid antibodies in Behcet disease*. Br J Dermatol, 2007. **156**(1): p. 32-7.
178. Hamzaoui, K., et al., *VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behcet's disease with neurological involvement*. J Neuroimmunol, 2009. **213**(1-2): p. 148-53.
179. Ramonda, R., et al., *Serological markers in psoriatic arthritis: promising tools*. Exp Biol Med (Maywood), 2013. **238**(12): p. 1431-6.
180. Swidrowska, J., et al., *Serum Angiogenesis Markers and Their Correlation with Ultrasound-Detected Synovitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*. J Immunol Res, 2015. **2015**: p. 741457.
181. Yi, J.P., et al., *VEGF Gene Polymorphisms Affect Serum Protein Levels and Alter Disease Activity and Synovial Lesions in Rheumatoid Arthritis*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 316-24.
182. Przepiera-Bedzak, H., K. Fischer, and M. Brzosko, *Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome*. Mediators Inflamm, 2015. **2015**: p. 785705.
183. Almasry, S.M., et al., *Platelet rich plasma enhances the immunohistochemical expression of platelet derived growth factor and vascular endothelial growth factor in the synovium of the meniscectomized rat models of osteoarthritis*. Ann Anat, 2015. **197**: p. 38-49.
184. Zouboulis, C.C., et al., *Adamantiades-Behcet'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**(6): p. 279-84.

185. Clarke, M.S., M.M. Bamman, and D.L. Feeback, *Bed rest decreases mechanically induced myofiber wounding and consequent wound-mediated FGF release*. J Appl Physiol (1985), 1998. **85**(2): p. 593-600.
186. Mastroianni, A., et al., *Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis*. Br J Dermatol, 2005. **153**(3): p. 531-6.
187. Huang, Q.S., et al., *[Six cases with Behcet's disease presenting cervical ulcer]*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2009. **44**(2): p. 112-5.
188. Gok, M., et al., *Relationship of ultrasonographic findings with synovial angiogenesis modulators in different forms of knee arthritides*. Rheumatol Int, 2013. **33**(4): p. 879-85.
189. Lee, J.J., et al., *High-mobility group box 1 protein is implicated in advanced glycation end products-induced vascular endothelial growth factor A production in the rat retinal ganglion cell line RGC-5*. Mol Vis, 2012. **18**: p. 838-50.
190. Fu, D. and X. Tian, *Effect of high mobility group box 1 on the human retinal pigment epithelial cell in high-glucose condition*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(10): p. 17796-803.
191. Malamitsi-Puchner, A., et al., *Serum levels of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Pediatr Res, 1998. **44**(6): p. 873-5.
192. Peeters, P.M., et al., *Silica-induced NLRP3 inflammasome activation in vitro and in rat lungs*. Part Fibre Toxicol, 2014. **11**: p. 58.
193. Sadeghi, M., et al., *Serum levels of chemokines CCL4 and CCL5 in cirrhotic patients indicate the presence of hepatocellular carcinoma*. Br J Cancer, 2015. **113**(5): p. 756-62.
194. Ohta, R., et al., *Serum concentrations of complement anaphylatoxins and proinflammatory mediators in patients with 2009 H1N1 influenza*. Microbiol Immunol, 2011. **55**(3): p. 191-8.
195. Fu, G.X., et al., *Decreased serum level of HMGB1 and MyD88 during human aging progress in healthy individuals*. Aging Clin Exp Res, 2016. **28**(2): p. 175-80.
196. Lehner, J., et al., *Methodological and preanalytical evaluation of an HMGB1 immunoassay*. Anticancer Res, 2012. **32**(5): p. 2059-62.

197. Shin, Y.J., et al., *Age-related differences in kidney injury biomarkers induced by cisplatin*. Environ Toxicol Pharmacol, 2014. **37**(3): p. 1028-39.

Ek 1. Behçet hastalığına spesifik hayat kalitesi değerlendirme formu

Hayat Kalitesi Değerlendirme Formu

(Aşağıda belirtilen durumlardan sizin şu anki durumunuz için geçerli olanlar için **doğru**, sizin şu anki durumunuz için geçerli olmayanlar için **doğru değil** şikkını işaretleyiniz.)

1. Hayatımın merkezinde hastane ziyaretleri bulunuyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
2. Hiçbir şey bende ilgi uyandırmıyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
3. Dışarı çıkmak ve insanlarla görüşmek çok fazla çaba gerektiriyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
4. Yürümek ağırlı, acı veriyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
5. İşlerimi yapmam daha uzun zamanımı alıyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
6. Uzun süre ayakta duramıyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
7. Durumum hayatımı zorlaştırıyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
8. Yataktan kalkmak benim için zor.
1 Doğru
0 Doğru değil
9. Dış görünüşüm ile ilgili felaket hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil

10. Konuşmak beni strese sokuyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
11. Başkalarına bağımlı hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
12. Kendi bulunduğum yaştan daha yaşlı hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
13. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
14. Yakınlarımla ilgilenmekte güçlük çekiyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
15. Yarın sağlık durumumun nasıl olacağını bilemiyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
16. Durumum hayatımı çok fazla etkiliyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
17. Sıklıkla hayal kırıklığına uğruyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
18. Kendi evimde tutukluymuşum gibi hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
19. Durumum hayatımla ilgili önemli kararlarımı etkiliyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
20. Dokunulmaktan hoşlanmıyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
21. Düzgün bir şekilde konuşamıyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil

22. Bu durum kişisel ilişkilerimi zorlaştırıyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
23. Kendimi işe yaramaz hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
24. Çevremdekileri meşgul ettiğim için üzülüyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
25. Yakınlarım hastalığımdan dolayı benden uzaklaştılar.
1 Doğru
0 Doğru değil
26. Durumumla başa çıkamayacağımı hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
27. İnsanlarla ilişkimi, iletişimimi kestim.
1 Doğru
0 Doğru değil
28. Durumumun çevremdekilere olan etkileri için üzülüyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
29. Bugün her şey üzerime geliyor
1 Doğru
0 Doğru değil
30. Yalnız hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Deniz Nur YILDIZ'a ait "Okuler Tutulumu Olan Ve Olmayan Behçet Hastalarında Hastalık Aktivasyonu Ve Yaşam Kalitesi İle Serum Hmgb-1, Bfgf, Vegf, İcam-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması"adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 29.06.2016

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ



Üye : Prof. Dr. Hüseyin DEMİR



Üye : Doç. Dr. Havva TALAY ÇALIŞ



Doç. Dr. Havva TALAY ÇALIŞ
Fizik Tedavi Uzmanı
Dip. Tes. No: 77947
Kavram Eğitim ve Araştırma Hastanesi