

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM GHRELİN VE OBESTATİN  
DÜZEYLERİ, GHRELİN VE GHRELİN RESEPTÖRÜ GEN  
POLİMORFİZMLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ramazan DAYANAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA**

**ELAZIĞ  
2011**

## DEKANLIK ONAYI

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Emir DÖNDER

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA

**Danışman**

### **Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Doç. Dr. Mehmet YALNIZ

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER'e, tez çalışmalarım da bilimsel katkıları olan Prof. Dr. Ahmet IŐIK, Prof. Dr. Nevin İLHAN, Uz. Dr. Metin ÖZGEN, Uz. Dr. Murat KARA'ya ve diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm araştırma görevlisi, hemşire ve personele teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan ataklar şeklinde mukokutanöz, oküler, kas-iskelet, gastrointestinal ve santral sinir sistem tutulumları ile karakterize, inflamatuvar bir hastalıktır ve etiyopatogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır.

Oreksijenik bir hormon olarak bilinen ghrelin, immün regülatuar özellikler de göstermektedir. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta olan obestatin ise ghrelin etkilerinin tersi etkiler gösteren anorektik bir peptiddir. Ancak, obestatinin immün sistem üzerine etkileri bilinmemektedir. Bununla birlikte, Romatoid artrit ve BH’de obestatin düzeylerinin hastalık aktivite belirteçleri ile korele olduğu bildirilmiştir.

İmmün regülatuar özellikleri nedeniyle ghrelin BH etiyopatogenezinde rol alıyor olabilir. Benzer şekilde, ghrelin ile ilişkili bir peptid olan obestatinin de BH etiyopatogenezindeki olası rolü araştırılmaya değer gözükmektedir. Bu çalışmada, BH hastalarında serum açile-ghrelin (aktif), des-açile ghrelin (inaktif) düzeyleri ve obestatin düzeyinin belirlenmesi, ghrelin ve obestatin kodlayan ghrelin geni (rs696217 (C247A, Leu72Met), rs4684677 (A265T, Gln90Leu), rs26802 (C501A), rs27647 (A604G)) ve ghrelin reseptör genindeki (rs2232165 (C60T, Asp20Asp), rs495225 (C171T, Gly57Gly)) bazı polimorfizmlerin BH ile olası ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri BH tanılı 143 hasta ve 158 sağlıklı kontrol (SK) alındı. Serum Ghrelin ve obestatin düzeyleri ELISA yöntemi, Ghrelin ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmleri real-time PCR ile çalışıldı.

Çalışmamızda, BH’de açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin düzeyleri, ghrelin ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmlerinde, SK grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak, bu çalışmada değerlendirilmiş olan ghrelin ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmleri BH için risk faktörü oluşturmamaktadırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, ghrelin, obestatin, ghrelin ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmleri

**ABSTRACT**

**SERUM GHRELIN AND OBESTATIN LEVELS AND  
GHRELIN AND GHRELIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS  
IN BEHÇET'S DISEASE**

Behçet's disease (BD) is an inflammatory disease that is characterized by the form of recurrent attacks of mucocutaneous, ocular, musculo-skeletal, gastrointestinal, and central nervous system involvement. Etiopathogenesis of BD is not completely defined.

Ghrelin, which is known as a orexigenic hormone, has immune regulatory properties too. Obestatin is an anorectic peptide. Although ghrelin and obestatin are encoded in the same gene, obestatin shows reverse effects of ghrelin. On the other hand obestatin's effect on the immune system is unknown. However, obestatin levels in rheumatoid arthritis and BD have been reported correlated with markers of disease activity.

Immune regulatory properties of ghrelin suggest that ghrelin may be taking a role in the etiopathogenesis of BD. Similarly, probable role of obestatin, a peptide associated with ghrelin, in the etiopathogenesis of BD seems to worthy of investigation. In this study, we aimed to investigate the serum levels of active/inactive ghrelin and obestatin and the polymorphism in the ghrelin gene in patients with BD. Together with 143 patients over 18 years old and diagnosed with BD, 158 healthy controls are accepted to study.

Ghrelin and obestatin levels were measured by ELISA method. Ghrelin (rs696217 (C247A, Leu72Met), rs4684677 (A265T, Gln90Leu), rs26802 (C501A), rs27647 (A604G) and ghrelin receptor gene (rs2232165 (C60T, Asp20Asp), rs495225 (C171T, Gly57Gly)) polymorphisms with real-time PCR, were studied.

In our study were no statistical difference in acyl-ghrelin (active), des-acyl ghrelin (inactive) and obestatin levels and ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms between BD group and healthy control group. As a result of this study, can be considered that ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphism are not risk factors for BD.

**Key words:** Behçet's disease, ghrelin, obestatin, ghrelin receptor gene polymorphisms

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Behçet Hastalığı	2
1.1.1. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi	2
1.1.1.1. Irksal ve Coğrafi Dağılım	2
1.1.1.2. Yaş ve Cinsiyet	2
1.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	3
1.1.2.1. Patogenezde Suçlanan Antijen, Süperantijen ve Otoantijenler	3
1.1.2.2. Patogenezde Rol Oynayan Genetik Faktörler	4
1.1.2.3. Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri	7
1.1.2.4. Patogenezde Rolü Olan İmmünolojik Bozukluklar	7
1.1.3. Behçet Hastalığında Tanı	9
1.1.4. Behçet Hastalığı Belirti ve Bulguları	10
1.1.4.1. Deri ve Mukoza Belirtileri	10
1.1.4.2. Göz Tutulumu	12
1.1.4.3. Nörolojik Tutulum	12
1.1.4.4. Damar Tutulumu	13
1.1.4.5. Eklem Tutulumu	13
1.1.4.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	14
1.1.4.7. Pulmoner Tutulum	14
1.1.4.8. Böbrek Tutulumu	14

1.1.5. Behçet Hastalığının Tedavisi	15
1.1.5.1. Topikal Tedavi	15
1.1.5.2. Sistemik Tedavi	15
1.1.5.2.1. Kortikosteroidler	15
1.1.5.2.2. Kolşisin	15
1.1.5.2.3. Azatiyoprin	16
1.1.5.2.4. Siklosporin A	16
1.1.5.2.5. Takrolimus	16
1.1.5.2.6. Siklofosfamid	16
1.1.5.2.7. Dapson	16
1.1.5.2.8. İnterferon- $\alpha$	17
1.1.5.2.9. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ inhibitörleri	17
1.1.5.2.10. Diğer	17
1.1.5.3. Cerrahi tedavi	17
1.6. Ghrelin	18
1.6.1. Ghrelinin Yapısı	18
1.6.2. Ghrelin Reseptörü	19
1.6.3. Ghrelinin Doku Dağılımı	19
1.6.4. Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları	19
1.6.4.1. Büyüme Hormonu Üzerine Etkisi	19
1.6.4.2. Gıda Alımı Üzerine Etkisi	19
1.6.4.3. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi	20
1.6.4.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi	20
1.6.4.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	20
1.6.5. İmmün Sistemde Ghrelinin Anti-inflamatuar Etkileri	20
1.6.5.1. İnflamasyonda Ghrelin	20
1.6.5.2. Proinflamatuar Reaktiflere Karşı Ghrelin ve GHS-R Yanıtı	21
1.6.5.3. Ghrelinin Sitokin Üretimi Üzerine Etkileri	21
1.6.6. Ghrelin Gen Polimorfizmleri	21
1.7. Obestatin	23
1.7.1. Obestatinin Doku Dağılımı	24

1.7.2. Obestatin Reseptörü	24
1.7.3. Obestatinin Fizyolojik Fonksiyonları	25
1.7.3.1. Obestatinin Beslenme Üzerine Etkisi	25
1.7.3.2. Obestatinin Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkisi	25
1.7.3.3. Obestatinin Enerji Dengesi Üzerine Etkisi	25
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>27</b>
2.1. Katılımcıların Belirlenmesi	27
2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuar Analizleri	27
2.3. İstatistiksel Analizler	29
<b>3. BULGULAR</b>	<b>29</b>
3.1. Hastaların Demografik Özellikleri	30
3.2. Alel ve Genotip Analizleri	33
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>40</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>56</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Behçet hastalığı tanı kriterleri	9
<b>Tablo 2.</b> Behçet hastalığının tedavisi	18
<b>Tablo 3.</b> BH ve SK gruplarının serum ghrelin ve obestatin düzeyleri	30
<b>Tablo 4.</b> BH grubunda klinik bulgular ve paterji testi pozitifliği	31
<b>Tablo 5.</b> BH grubunda, kullanılmakta olan ilaçların kullanım sıklıkları	31
<b>Tablo 6.</b> Aktif ve inaktif BH gruplarında açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin düzeyleri	32
<b>Tablo 7.</b> BH ve SK gruplarının obez ve obez olmayan alt grupların açile-ghrelin, des-açileghrelin ve obestatin düzeyleri	32
<b>Tablo 8.</b> BH ve SK gruplarında ghrelin geni ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri	33
<b>Tablo 9.</b> SK grubunda, ghrelin geni ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri ile açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin serum düzeyleri arasındaki ilişki	34
<b>Tablo 10.</b> BH grubunda, ghrelin geni ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri ile açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin serum düzeyleri arasındaki ilişki	35

## ŞEKİL LİSTESİ

- |  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1.</b> İnsan ghrelin geninden aktif peptid oluşumu                  | 22 |
| <b>Şekil 2.</b> Ghrelin ve obestatinin aminoasit segmentleri ve reseptörleri | 23 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AAA</b>	: Ailesel Akdeniz ateşi
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>ANCA</b>	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
<b>BH</b>	: Behçet hastalığı
<b>CD</b>	: Hücre yüzey belirteci
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>eNOS</b>	: Endotel nitrik oksit sentetaz
<b>ENBL</b>	: Eritema nodozum benzeri lezyonlar
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>GHRH</b>	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
<b>GHS-R</b>	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>HSP</b>	: Isı şoku proteinleri
<b>HSV</b>	: Herpes Simplex Virüs
<b>ICAM</b>	: Hücreler arası adezyon molekülü
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>ISG</b>	: Uluslararası çalışma grubu
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KIR</b>	: Killer inhibitör reseptör
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MHC</b>	: Majör doku uyumluluğu kompleksi
<b>MIC</b>	: Majör doku uyumluluğu kompleksi sınıf I zincir ilişkili gen
<b>MIF</b>	: Migrasyon inhibe edici faktör
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücre
<b>NO</b>	: Nitrik oksit

<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>SNP</b>	: Tek nükleotid polimorfizm
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TH</b>	: T yardımcı hücreler
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör

## 1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) her çeşit, her çapta ve her bölgedeki damarları tutabilen bir vaskülitir. Tekrarlayan ataklar şeklinde mukokutanöz, oküler, kas-iskelet, gastrointestinal ve santral sinir sistem tutulumları ile karakterize, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. BH'nin etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, genetik ve çevresel faktörlere ek olarak, immün aktivasyonun etiyopatogeneizde rol aldığı bildirilmektedir. Diğer taraftan, BH'de proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerde polimorfizm sıklığının arttığı bildirilmektedir (1-3).

Ghrelin, Kojima ve ark. (4) tarafından tanımlanmış olup, başlıca mide (entero-endokrin hücreler) olmak üzere diğer birçok doku ve inflamatuvar hücrelerden sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur (4-6). Büyüme hormonu salınımını, iştahı ve lipogenezi indüklemeye özellikleri vardır (7, 8). Obestatin ise anorektik bir peptid olup, 2005 yılında Zhang ve ark. (9) tarafından bulunmuştur. Obestatin, insan ve ratların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularından sentezlenmektedir. Yapılan araştırmalarda, obestatinin ghrelin ile aynı gen tarafından kodlandığı ve ghrelin ile ilişkili bir peptid olduğu ortaya konulmuştur. Ancak, ghrelin iştahı uyarırken, obestatin iştahı inhibe etmekte ve kilo alımını önlemektedir (10, 11).

Ghrelinin, iştahın düzenlenmesine ek olarak, immün regülatuar etkilerinin de bulunduğu gösterilmiştir (12-16). Dixit ve ark. (12), ghrelinin tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini baskıladığını göstermişlerdir. Ayrıca, deneysel pankreatit (13), kolit (14), akut akciğer hasarı (15) ve artrit (16) modellerinde ghrelin uygulamasının inflamasyonu baskıladığı belirlenmiştir. Ghrelin düzeyinin, bazı inflamatuvar hastalıklarda arttığı (17-19) ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir (18). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan obestatinin proinflamatuvar özelliklerinin olup-olmadığı bilinmemektedir. Ancak, obestatin düzeyinin de, ghreline benzer şekilde, RA ve BH'de hastalık aktivite belirteçleri ile korele olduğu belirlenmiştir (20). Ghrelin genindeki bazı polimorfizmlerin, ghrelin aktivitesinde değişikliğe neden olabileceği ve/veya ghrelin ve obestatin düzeylerini değiştirebileceği belirtilmektedir (21, 22). Antiinflamatuvar özellikleri olan ghrelin ve ghrelin karşıtı etkiler sergileyen obestatin kodlayan ghrelin geni ve ghrelin reseptör genindeki polimorfizmlerin, BH

etiyoopatogenezindeki rolü olasıdır. Bu çalışmada, Behçet hastalarında, serum aktif ve inaktif ghrelin düzeyleri ve obestatin düzeyinin belirlenmesi, ghrelin ve obestatin kodlamakta olan ghrelin geni ve ghrelin reseptör genindeki polimorfizmlerin BH ile olası ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **1.1. Behçet Hastalığı**

Behçet hastalığı, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, öncelikli olarak küçük çaplı damarlar olmak üzere, tüm damarları etkileyebilen sistemik bir vaskülitir (23). Hastalığın klinik bulguları, şiddeti ve prognozu hastadan hastaya değişir. Bazı hastalarda sadece mukokutanöz bulgular gözlenirken, bazılarında santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ve pulmoner arter anevrizması gibi yaşamı tehdit edebilecek bulgular ön planda olabilir (24).

### **1.1.1. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi**

#### **1.1.1.1. Irksal ve Coğrafi Dağılım**

Behçet hastalığının dünya üzerindeki coğrafik dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir (25). Türkiye, hastalığın en sık olduğu ülkedir (26). Hastalığın sık görüldüğü diğer yerler ise İran, Çin, Japonya, Kore, Tunus, diğer Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleridir (25, 26). Ancak, hastalık sadece bu bölgeye sınırlı olmayıp, hemen hemen tüm ırklarda görülebilmektedir (27).

Epidemiyolojik faktörler, hastalığın sıklığını etkilemelerinin yanında, klinik gidişe ve organ tutulumuna da etki etmektedirler. Örneğin; Türkiye'deki olgularda GİS tutulumu oldukça nadir görülmekte iken, Japonya'daki BH olgularında GİS tutulumu sık görülmekte ve önemli sorunlara yol açmaktadır (23, 25, 28).

#### **1.1.1.2. Yaş ve Cinsiyet**

Behçet hastalığı tanısı genellikle 3. onyılıda konulur. Bildirilen epidemiyolojik çalışmalarda, tanı sırasındaki yaş ortalaması genellikle yirmili yaşların ikinci yarısı ile otuzlu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (26).

Bölgesel ve etnik faktörler, hastalığın tanı süresini de etkileyebilir. Genellikle, BH prevalansının az olduğu bölgelerde hastalığın tanısı daha geç dönemde konulmaktadır. Almanya'dan bildirilen iki farklı seride, Türk hastalarda BH tanısının daha erken dönemde konulduğu gösterilmiş, her iki seride de

semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin, Türk hastalarda anlamlı derecede daha kısa olduğu saptanmıştır (28, 29).

Behçet hastalığının çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir (26). Geniş serilerde, BH olguları içinde juvenil başlangıç Türkiye ve Tunus'ta % 2, İran'da % 3 oranında bildirilmiştir (25). BH, nadiren de olsa ileri yaşlarda başlayabilmektedir.

Önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken, son dönemde kadınlarda da hastalığın erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü vurgulanmaktadır (30-32). Türkiye'de yapılmış bir çalışmada (33), Erkek / Kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur.

Cinsiyet, BH'nin klinik bulgularını ve prognozunu etkileyen bir faktördür. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda, eritema nodozumun kadınlarda daha sık izlendiği belirtilmektedir (26). Bunun yanında, hastalık ile ilişkili morbidite ve mortalite, genç erkeklerde belirgin olarak artmıştır (34). Türkiye'den bildirilen farklı çalışmalarda, erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23, 34). BH'nin kadınlarda daha sık gözlemlendiği Kore'de de hastalık seyrinin erkeklerde daha ağır olduğu bildirilmektedir (35).

### **1.1.2. Etiyoloji ve Patogenez**

Behçet hastalığı; otoinflamatuvar hastalıklar ile birçok ortak özelliği olan, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Duyarlı bir bireyde, hastalığın henüz tam olarak açıklanamayan bir ajanın tetiklemesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Genel olarak, hastalığın otoimmün bir hastalıktan çok otoinflamatuvar bir hastalık olduğuna ilişkin son yıllarda artan sayıda veri bulunmaktadır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel ve otoantijenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinde artmış bir yanıt, BH'nin patogenezinde en çok kabul gören görüştür (36).

#### **1.1.2.1. Patogeneizde Suçlanan Antijen, Süperantijen ve Otoantijenler**

**Virüsler:** Behçet hastalığının etiyolojisinde, hepatit virüslerinden parvovirüs B19'a kadar birçok virüs araştırılmıştır. Ancak, bugün için sadece Herpes Simpleks Virus (HSV) ile ilgili veriler olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Behçet hastalarında serum anti-HSV-1 antikorları kontrollere göre yüksek düzeylerde bulunmuş ve HSV-1 ile birlikte dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir (37, 38). Ayrıca, Behçet hastalarının intestinal ve genital ülser lezyonlarında HSV-DNA varlığı gösterilmiştir.

HSV inokulasyonu yapılan farelerde BH benzeri bulguların da ortaya çıktığı gözlenmiştir (39).

**Bakteriler:** Behçet hastalarının % 70'inde oral aftöz lezyonların ilk bulgu olması, oral aftöz lezyonların diş tedavilerinden sonra artış göstermesi ve benzatin penisilinin bazı klinik bulguların ortaya çıkmasını azalttığı bildirilmesi, oral floranın patogeneizde rolü olabileceğini düşündürmektedir (40). Ayrıca, Behçet hastalarının oral florasında bazı atipik streptokok türlerinin baskın olduğu ve streptokok deri testlerine duyarlı oldukları belirlenmiştir (41).

**Isı Şoku Proteinleri:** Isı şoku proteinleri (HSP), ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. HSP, BH'nin patogenezinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakteriyal kaynaklı HSP65'in insanda olan karşılığı HSP60'tır. HSP60, Behçet hastalarının eritema nodozum ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında, epidermal bölgede, yoğun bir şekilde üretilmektedir (42). Hayvan modellerinde, HSP'nin sıçanların cilt altına inokulasyonunun diğer semptomlar olmaksızın üveite neden olduğu gösterilmiştir (43).

**$\alpha\beta$  Kristalin :**  $\alpha\beta$  kristalin, omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanan küçük bir stres proteinidir. Yapılan araştırmalarda parankimal tipte beyin tutulumu olan Behçet hastalarında, serum ve beyin omurilik sıvısında anti- $\alpha\beta$  kristalin antikorları yüksek düzeyde bulunmuştur (44).

**Endotel Hücresi:** Behçet hastalığı, başlıca venöz olmak üzere, vasküler tutulum ile karakterizedir. Vaskülit, BH'de gözlenen tüm patolojilerden sorumlu tutulmaktadır. Behçet hastalarında, anti-endotelyal hücre antikorları (AECA) belirli oranlarda pozitif olarak tespit edilmiştir (45). Bu antikorların, endotelyal antijenlere bağlanarak, endotel hücrelerinden hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve Vasküler hücre adhezyon molekül-1 (VCAM-1) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (37).

#### 1.1.2.2. Patogeneizde Rol Oynayan Genetik Faktörler

Majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde bulunan human lökosit antijen-B51 (HLA-B51), majör histokompatibilite kompleks klas 1 zinciri ile ilişkili gen (MIC) ve TNF gibi genler ile MHC bölgesi dışında yer alan interlökin-1 (IL-1), faktör V, ICAM-1, killer inhibitör reseptör (KIR), endotel nitrik oksit sentetaz

(eNOS), ailesel Akdeniz ateşi geni (MEFV) gibi genlerin BH patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (46).

**HLA-B51:** HLA-B51 geni, MHC 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu çok sayıda HLA'nın kodlanmasından sorumludur. Akdeniz'den Japonya'ya uzanan eski "ipek yolu" üzerinde yer alan ülkelerde yüksek BH prevalansı vardır (47). BH ile klas I HLA kompleksine ait olan HLA-B5 arasındaki genetik ilişki, ilk kez 1982 yılında Ohno ve ark. (48) tarafından raporlanmıştır. HLA-B5 lokusu, HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşur. HLA-B52, HLA-B51'den sadece iki aminoasit farklı olmasına karşın, BH ile ilişkisizdir. Etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde yaklaşık % 20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmaktadır. Behçet hastalarında ise bu oran % 50-80'lere ulaşmaktadır. HLA-B51'in yanı sıra, diğer HLA-B genlerinin de BH ile olası birlikteliği araştırılmıştır. Örneğin, Gül ve ark. (49) HLA-B2702 ile BH arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, HLA-B5701 lokusu İngiliz Behçet hastalarında yüksek oranda bulunmuştur (50).

**Tümör Nekroz Faktör Geni:** Tümör nekroz faktör, inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF lokusu, HLA-B'ye yakın HLA kompleksinin klas 3. bölgesinde yerleşir. BH ile TNF promotor bölgesindeki aleller arasındaki ilişki, hem Japon hem de Ortadoğu kökenli Behçet hastalarında gösterilmiştir (51, 52). TNF promotor bölgesinde çok sayıda polimorfizm belirlenmiştir. Örneğin, TNFB1 ve TNFB2 olmak üzere iki alel incelendiğinde, uyarılma durumunda TNFB2(+) monositlerin TNFB1(+)'lere göre daha çok TNF salgıladıkları gösterilmiştir. TNFB2'nin Behçet hastalarında daha sık olduğu ve göz tutulumunda kötü prognoz ile birlikte olduğu saptanmıştır (52).

**MHC Klas I Zinciri ile İlişkili Gen:** İlk olarak 1994 yılında tanımlanan MIC gen ailesi, TNF ve HLA-B genleri arasında bir bölgede yer almaktadır. MIC-A geni, başlıca gastrointestinal epitel hücrelerinde eksprese olur ve MHC klas I molekülüne benzer aminoasit zincirine sahip bir polipeptidi kodlar. MIC-A, epitel hücrelerinde HSP tarafından regüle edilir ve antijen sunumu ile birlikte bazı T hücresi fonksiyonlarında rol aldığı düşünülmektedir (53). BH ile MIC-A arasındaki genetik ilişki ilk kez 1997 yılında Japon Behçet hastalarında gösterilmiştir (MIC-A A6 alel) (54). Daha sonra, bu molekülün hücre dışı kısmını kodlayan ve Behçet hastalarında

daha yüksek oranda pozitif tespit edilen MICA 009 aleli tanımlanmıştır (55).

**Faktör V Geni:** Faktör V geni, 1. kromozomda yer almaktadır. İlk olarak 1994 yılında Hollanda'nın Leiden kentinde, faktör V geninde nokta mutasyonu (Leiden mutasyonu) saptanmıştır ve bu mutasyon pıhtılaşma sisteminin en sık kalıtsal anormalliği olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda, faktör V mutasyon sıklığının Behçet hastalarında yüksek olduğu belirlenmiştir (56, 57). Ayrıca, bu mutasyonun BH'ye bağlı trombotik göz bulgularıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

**İntraselüler Adezyon Molekülü-1 Geni:** Aktive vasküler endotel yüzeyinden eksprese olan ICAM-1, lökosit trafiğinde önemli rolü olan bir mediatördür. ICAM-1, 19. kromozomda yer alan tek bir gen tarafından kodlanır. Günümüze kadar, en az iki polimorfik bölge (kodon 241 ve 469) tespit edilmiştir. Son yıllarda bu polimorfik alellerin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının yanı sıra BH ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, Filistin'li ve Ürdün'lü hastalarda ICAM-1 E469, İtalyan hastalarda ise ICAM-1 R241 aleli ile BH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (59, 60).

**Endotel Nitrik Oksit Sentetaz Geni:** Nitrik oksit (NO), vazodilatasyona neden olan, trombosit ve lökosit adezyonunu önleyen ve böylece trombozun önlenmesinde rol oynayan bir mediatördür. NO, eNOS tarafından L-arginin'den sentezlenir. eNOS'un fonksiyon bozukluğu, NO'nun azalmasına neden olmaktadır. Behçet hastalarında, serum NO düzeylerinin özellikle aktif dönemde azaldığı saptanmıştır. Düşük NO düzeyleri, BH'nin vaskülitik doğası ve tromboz eğilimi ile ilişkili gibi görünmektedir.

**Ailesel Akdeniz Ateşi Geni:** Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. AAA ve BH'nin, bazı klinik bulguları ve coğrafi dağılımları benzerlik göstermektedir. Literatürde, AAA ve BH'nin klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte taşıyan hastalar bildirilmiştir (61). Ayrıca, yapılan araştırmalarda MEFV genindeki 4 mutasyonun Behçet hastalarında kontrollere göre daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir (62).

### **1.1.2.3. Endotel Disfonksiyonu, Koagulasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri**

Vasküler tutulum, BH'nin önemli bir özelliğidir. BH, başlıca venöz sistem tutulumu ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden farklılık gösterir. BH'de gözlenen tromboz, inflamasyonlu damar duvarına yapışık şekildedir ve pulmoner tromboemboli riski çok düşüktür. BH'de, tromboza eğilimin nedenini açıklayabilmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmalarda, endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (63).

### **1.1.2.4. Patogeneizde Rolü Olan İmmünolojik Bozukluklar**

Behçet hastalığında çok sayıda immünolojik bozukluk bildirilmiştir. Paterji reaksiyonu, BH immünopatogenezini basitçe özetlemektedir. Paterji reaksiyonunun erken dönemi (ilk 4 saat), vaskülit olmaksızın, iğneden kaynaklanan travmaya yanıt olarak erken nötrofil birikimi ile karakterizedir (64). Geç dönemde (48. saatte) ise nötrofil oranı % 5'in altına inerken başlıca T lenfositler ve monosit / makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu gözlenir (65). Sonuç olarak, paterji reaksiyonunda tetikleyici olarak nötrofillerin hiper-kemotaksisi ve reaksiyonun tamamlanması için aktif T lenfositleri gerekmektedir. Paterji reaksiyonu, BH'nin patogenezinde hem doğal hem de kazanılmış immünitinin rol aldığını gösteren ilginç bir örnek olarak gözükmektedir.

**Sitokin ve Kemokinler:** Günümüze kadar olan çalışmalarda, Behçet hastalarında çok sayıda sitokin, kemokin ve bunların reseptörlerinin serum / plazma düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hedef, BH'nin patogenezini açıklamanın yanı sıra hastalık aktivitesini daha iyi değerlendirecek belirteçlerin tespit edilmesi olmuştur. Bu amaçla, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1, IL-8, IL-12, solübl IL-2R, tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR) gibi birçok sitokin, kemokin ve bunların reseptörlerinin serum düzeyleri incelenmiş ve bazılarının klinik aktivasyonu da yansıttığı belirtilmiştir. Akım sitometre ile yapılan intrasitoplazmik sitokin ekspresyonu analizleri, aktif Behçet hastalarında IL-2 ve IFN- $\gamma$  salgılayan Th1 hücre sıklığının arttığını göstermiştir (66, 67).

**Antijen Sunan Hücreler:** HLA-B51'in, bağladığı antijeni *naive* T hücrelerine değilde sadece sitotoksik T hücrelerine sunabilmesi, BH'de  $\gamma\delta$ T hücrelerinin artması ve bunların Th1 polarizasyonunda rol oynaması, T hücrelerinin çeşitli viral ve bakteriyel antijenlere karşı aşırı duyarlı olduğunun gösterilmesi, BH patogeneğinde T lenfositlerin öncül hücreler olduğunu, antijen sunan hücrelerin ise bu süreçte doğrudan yer almadığını düşündürmektedir.

**T Hücreleri:** Paterji reaksiyonun geç döneminde olduğu gibi histopatolojik incelemelerde T hücrelerinden zengin infiltrasyon izlenmesi, Th1 sitokin ekspresyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak artması ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH'de etkili olması, BH patogeneğinde T hücrelerine bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Behçet hastalarının T hücrelerinde çok sayıda anormallik bildirilmiştir. Çalışmalarda, CD4+ T hücrelerinde azalma ve CD8+ T hücrelerinde artışa bağlı olarak CD4+ / CD8+ T hücre oranında azalma saptanmıştır. Bu azalma, aktif Behçet hastalarında izlenen CD4+CD45RA+ (*supressor-inducer*) T hücrelerinde azalmaya bağlanmıştır (83).  $\gamma\delta$ T hücreleri, normalde periferik T hücrelerinin sadece % 2-5'ini oluştururken Behçet hastalarında bu oranın arttığı CD25, CD69, ve CD29 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri ve IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-8 sitokin ve kemokinleri salgıladıkları gösterilmiştir (68, 69).

**Nötrofiller:** Nötrofiller doğal immünitinin temel hücreleridir. BH'de gösterilen immünolojik bozukluklardan birisi de nötrofil hiperaktivasyonudur (70). Behçet hastalarının nötrofillerinin kemotaksi, fagositoz, serbest oksijen radikali yapımı ve miyeloperoksidaz üretimi gibi fonksiyonlarında artış ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon belirteçlerinde yükselme olduğu gösterilmiştir (71). TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi bazı sitokinlerin, nötrofilleri uyarak "*prime*" ettikleri bilinmektedir. BH'deki nötrofil hiperaktivasyonunda, T hücrelerinin önemli rol aldığı gösterilmiştir (72). Behçet hastalarında Th1 kaynaklı IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin ve kemokinlerin nötrofil hiperaktivasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Örneğin, başlıca aktif CD4+ ve CD8+ T hücrelerden salgılanan IL-17'nin nötrofillerin inflamasyon bölgesinde toplanmasında rol aldığı gösterilmiştir (73). *Prime* edilmiş nötrofiller, daha sonra sitokinler tarafından daha kolay uyarılmakta ve önemli derecede karakter

değiştirmektedir. *Prime* edilmiş ve sitokin ile aktive edilmiş nötrofillerin yarı ömrü 6-10 saatten 24-48 saate çıkmakta, dendritik hücre yüzey belirteçlerinden CD40 ve CD83 eksprese etmekte, IL-1, IL-1 Ra (interlökin-1 reseptör antagonisti) ve migrasyon inhibe edici faktör (MIF) gibi sitokinleri sekrete etmektedirler (74, 75).

### 1.1.3. Behçet Hastalığında Tanı

Behçet hastalığında tanı koymak için spesifik bir test ya da laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı kliniğe göre konulur. Bu amaçla 1990 yılında belirlenmiş Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerinden (International Study Group Criteria- ISGC) yararlanılmaktadır (76) (Tablo 1). Kriterlerin özgüllük ve duyarlılığı % 85-90 dolayındadır. Tanı konulması için rekürren oral ülserlerle birlikte minör kriterlerden 2 tanesinin bulunması yeterlidir.

**Tablo 1.** Behçet hastalığı tanı kriterleri (76)

<b>Tekrarlayan oral ülserler</b>	Yılda en az 3 kez tekrarlayan, hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen minör, majör veya herpetiform ülserler
<b>Tekrarlayan genital ülserler</b>	Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen genital ülser veya skatris
<b>Göz Bulguları</b>	Oftalmolog tarafından tanı almış inflamatuvar göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusda hücre görülmesi veya retinal vaskülit)
<b>Deri Bulguları</b>	Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen, Eritema nodozum benzeri lezyon (ENBL), psödofollikülitler, steroid tedavisi altında olmayan yetişkin hastalarda hekim tarafından saptanan papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar
<b>Pozitif Paterji Testi</b>	Ön kola 20 gauge çapında steril iğne ucunun deriye 5 mm batırılmasından 24-48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilen papül veya püstül oluşumu

#### **1.1.4. Behçet Hastalığı Belirti ve Bulguları**

##### **1.1.4.1. Deri ve Mukoza Belirtileri**

**Oral Aft:** Tekrarlayan oral aftlar BH'nin olmazsa olmaz bulgusudur. Genellikle hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkar ve diğer sistemik semptomlar ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilir (77).

Bununla birlikte, hastaların % 1-3'ünde oral ülser olmaksızın hastalığın diğer belirtilerine rastlanabilir. Klasik aftöz ülserlere göre, BH oral ülserleri daha fazla sayıda, daha ağrılı ve daha sık nükseder. Ancak, görüntü ve lokalizasyon olarak aralarında fark yoktur. En sık dil, dudaklar, gingiva ve yanak mukozasında yerleşirler, daha nadir olarak damak, tonsillalar ve farinks de tutulabilir (77).

Ülserler morfolojik olarak majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üçe ayrılırlar. En sık rastlanan klinik form minör ülserlerdir ve tüm oral ülserlerin yaklaşık % 90'ını teşkil ederler. İdiyopatik rekürren aftöz stomatit toplumun % 5-25'ini etkileyen bir hastalıktır. Rekürren aftöz stomatit tanısı konulan hastaların bir kısmının (% 2.8) Behçet hastası olduğu veya uzun yıllar takip edildiklerinde yarıdan fazlasında (% 52.2) BH geliştiğine ilişkin yayınlar vardır (78).

**Genital Ülser:** Behçet hastalarının % 72-94'ünde görülen genital ülserler morfolojik olarak oral ülserlere benzerler (26), ancak oral ülserlere göre daha geniş ve derindirler, daha seyrek tekrarlarlar ve daha zor iyileşirler (77). En karakteristik özellikleri ise skatris bırakarak iyileşmeleridir (4). Erkeklerde en sık skrotumda yerleşirler, peniste nadirdir. Kadınlarda ise sıklıkla majör ve minör labialarda yerleşirler, vajinal ve servikal lezyonlar nadirdir. Asemptomatik bir papül veya püstül şeklinde başlayıp, kısa süre içinde ağrılı bir ülsere dönüşen lezyonlardır.

**Deri Lezyonları:** Deri lezyonları arasında papülopüstüler lezyonlar, ENBL, yüzeysel tromboflebit, deri ülserleri ve piyoderma gangrenozum sayılabilir. Hastaların % 80'inde bu bulgulardan biri veya kombinasyonları gözlenir (26). ENBL, hastaların % 50'sinde görülür, kadınlarda daha siktir (77). Genellikle, alt ekstremitelerin dizden aşağıda kalan kısmında yerleşirler (26). Lokal ısı artışı gösteren ve ağrılı olan bu lezyonlar, genellikle ülserleşmeden ve pigmentasyon bırakarak birkaç hafta içinde iyileşirler (79). Histopatolojik incelemesinde, pannikülit adı verilen cilt altı yağ dokusu inflamasyonu ve vaskülit bulguları gözlenir (78).

**Yüzeyel Tromboflebit:** Yüzeyel tromboflebit de sık görülür ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha yüksektir (79). Eritemli, duyarlı, çizgisel cilt altı nodüller şeklindedir. Önce tromboze olan ven, daha sonra skleroze olma eğilimindedir. Biyopside, merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile tanı konulabilir (77).

**Papülopüstüler Lezyonlar:** Behçet hastalığında görülen papülopüstüler lezyonlar genellikle, papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler. Püstüllerin steril olması önemli bir özelliktir (80). Lezyonlar, daha yaygın olmalarına, yüz, sırt ve kalçaların yanında kol ve bacakları da tutmalarına karşın, morfolojik olarak ergenlik aknesi ile aynıdırlar (77). Ancak, bu akneiform lezyonların histolojik incelemesinde dermal vaskülit bulguları belirlenir.

**Paterji Reaksiyonu:** Behçet hastalığına özgü bir bulgu olan Paterji reaksiyonu, minör bir travma sonrası gelişen, derinin nonspesifik bir hiperreaktivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır (26, 77). BH'nin karakteristik bir bulgusudur ve genellikle tanı koymada yol göstericidir (77). Paterji testinin klasik uygulama şekli; steril şartlar altında, 20 Gauge'lik bir iğnenin ön kol derisine 45 derecelik açı ile pikür yapılarak uygulanması şeklindedir. En az 2 ayrı noktaya uygulanması önerilmektedir. Reaksiyon oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar girmesi gerekmektedir. İlk 24 saat içinde belirginleşip, 48 saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm çapında bir papül belirir. Bu şekilde kalabildiği gibi, çoğu kez 1-5 mm çapında steril bir püstül oluşur (26, 77, 80). Uygulama alanında 48 saat sonra ortaya çıkan papül veya püstül pozitif yanıt olarak, endurasyon olmadan görülebilen eritem ise negatif yanıt olarak değerlendirilir.

Çelişkili veriler olmasına karşın, paterji testinin hastalığın aktif döneminde pozitif, remisyon döneminde ise negatif veya zayıf pozitif olduğu düşünülmektedir (77). Hastalık şiddeti ile Paterji reaksiyonu şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Türkiye, Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da Paterji reaksiyonu pozitiflik sıklığı % 50-80 arasında iken, İngiltere ve Amerika gibi ülkelerde pozitifliğe pek rastlanmaz (80). Bu fenomenin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Pozitif deri testinin histopatolojik bulguları; hafif lökositoklazi ile birlikte, polimorfonükleer lökosit (PMNL) ve mononükleer hücrelerden oluşan bir inflamatuvar infiltrasyondur. Ancak, immünkompleks oluşumu gösteren açık vaskülit bulguları yoktur. Hücre

popülasyonu, başlıca lenfositler ve monosit / makrofajlardan oluşur. T lenfositlerin büyük bölümünü CD4+ hücreler oluşturur (77).

#### **1.1.4.2. Göz Tutulumu**

Behçet hastalığı seyrinde göz tutulumu oranları % 40-60 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada, göz tutulumu Türkiye’de erkeklerde % 38.1, bayanlarda ise % 19.8 olarak bulunmuştur (33). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve daha kötü seyirlidir. Erkek hastalarda körlüğe neden olma olasılığı kadın hastalardan daha yüksektir (81).

Göz tutulumu, sıklıkla hastalık başlangıcından sonra ilk 2-3 yıl içerisinde başlamaktadır. Hem ön hem de arka üveyayı tutabileceği gibi tüm üveyayı tutup, panüveite de neden olabilir. Çoğunlukla tutulum bilateral, kronik ve tekrarlayıcıdır. Hastalardaki göz bulguları, kalıcı ve kalıcı olmayan şeklinde iki gruba ayrılabilir. Kalıcı bulgular arasında sineşiler, arka segmentte vitröz atrofi, optik atrofi ve vitröz opaklaşma sayılabilir. Konjonktival hiperemi, ön kamarada hücre varlığı, hipopyon (ön üveit ile birlikte ön kamarada püy varlığı, BH’nin karakteristik bir bulgusudur), retinada peteşiyal kanamalar, retina ödemi ve optik disk ödemi hastalığın aktif olduğunu gösteren ve tedavi gerektiren bulgulardır. Arka üveit, retinal vaskülit, vasküler oklüzyonlar ve optik nörit, sistemik immünsüpresif tedavi gerektiren durumlardır ve tedavi edilmedikleri zaman körlüğe neden olabilirler. İridosiklit, sklerit, keratit, vitröz kanama ve optik nörit nadir karşılaşılan diğer oküler bulgulardır.

#### **1.1.4.3. Nörolojik Tutulum**

Behçet hastalığında nörolojik tutulum, hastaların % 10’undan daha azında görülür. Erkeklerde nörolojik tutulum daha sık görülmektedir ve daha ağır seyirlidir (33). Vasküler trombozlar ve fokal parankimal lezyonlar en sık rastlanan tutulumlardır. Nörobeçet, en sık beyin sapını tutan parankimal hastalık şeklinde karşımıza çıkar. Aseptik menenjit, ensefalit ve arteriyel vaskülitler diğer tutulum şekilleridir. Arterit; iskemik serebrovasküler olaylara, anevrizmal dilatasyonlara ve subaraknoid kanamalara neden olabilmektedir. Hastalığın tanısında, semptomların yanında Beyin omurilik sıvısı incelemeleri ve magnetik rezonans görüntülemeleri faydalıdır (82). Diğer vaskülitlerden farklı olarak, BH’de periferik nöropati sık

rastlanan bir bulgu değildir (83, 84). Nörobeçette prognoz, tutulum şekli ile ilişkilidir. Dural sinus trombozu olan hastalarda prognoz daha iyi iken, parankimal hastalığı olanlar kötü prognoza sahiptir (85).

#### **1.1.4.4. Damar Tutulumu**

Behçet hastalığı büyük, orta ve küçük damarları hem venöz hem de arteriyel sistemlerde tutabilen bir vaskülitir. Endovasküler ve perivasküler inflamasyon stenoz, trombüs ve anevrizma ile sonuçlanabilir. Vasküler tutulumun sıklığı, 2319 olguluk bir seride % 14.3 olarak bulunmuş ve erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (86). En sık vasküler komplikasyon yüzeysel ven trombozu iken, bunu derin ven trombozu izlemektedir (86). Derin ve yüzeysel ven trombozlarının yanında süperior ve inferior vena kava oklüzyonları, Budd-Chiari sendromu (87) ve dural sinus trombozu diğer vasküler komplikasyonlardır. Arteriyel tutulum venöz tutulumdan daha seyrek gözlenmektedir. Karotid arterler, pulmoner arterler, aorta, iliak, femoral ve popliteal arterler tutulabildiği gibi, daha az sıklıkla, renal arterler de tutulabilmektedir. Hastalık seyrinde koroner arterlerin tutulumuna bağlı akut koroner sendrom, görülebilmekle birlikte oldukça nadir bir komplikasyondur. Pulmoner arterlerin büyük proksimal dallarının tutulumuna bağlı anevrizmalar daha sık görülür ve ilk olarak hemoptizi ile belirti verir. Pulmoner anevrizmalara bağlı hemoptizi, pulmoner emboliden ayırt edilmelidir. Çok nadir olan emboli düşünülerek verilecek anti-koagulan tedavi, anevrizmalı hastalarda ölümle sonuçlanabilir (88).

#### **1.1.4.5. Eklem Tutulumu**

Behçet hastalığında görülen artrit, deformiteye yol açmayan, non-eroziv bir artrit şeklinde karşımıza çıkar. En çok tutulan eklemler; diz, ayak bileği ve el bileği gibi büyük ve orta boy eklemlerdir. Hastaların çoğunda oligoartiküler başlangıç vardır, daha seyrek olarak monoartiküler ve poliartiküler başlangıçlı seyir izlenmektedir (89). Artrit, kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, erkeklerde daha ağır seyir gösterir (90). Aktif artrit dönemlerinde yapılan sinovial sıvı incelemeleri, nötrofil ağırlıklı bir inflamasyonla uyumludur.

#### **1.1.4.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Gastrointestinal sistem tutulumu ülkemizde yaklaşık % 1 sıklığındadır. İshal, karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik, rektal kanama, bulantı ve kusma, yutma güçlüğü ve ağrılı yutma ana semptomlardır. Ateş, kilo kaybı, anemi bu belirtilere eşlik edebilir. BH'ye bağlı ülserler en sık çekum, terminal ileum ve çıkan kolonda lokalizedir. Daha nadir olarak özefagus ve mide tutulabilir ve pilor stenozu, perforasyon, fistül ve kanama gibi komplikasyonlarla hasta başvurabilir (91, 92). Genel olarak, BH gastrointestinal ülserleri tek veya çok sayıda, milimetrik veya büyük (> 2 cm), derin veya yüzeysel, oval veya lineer olabilir. Ülserlerin, özgün bir histolojik tanımlaması yoktur. Lezyonlarda, vaskülit sık rastlanan bir bulgu değildir. Nadiren, granülom yapıları dahi görülebilmektedir. Bu özellikleri ile Crohn hastalığı ve intestinal tüberkülozdan ayırımı güçleşmektedir.

#### **1.1.4.7. Pulmoner Tutulum**

İntratorasik tutulum nadir olmakla birlikte, literatürde 100'den fazla pulmoner tutulum olgusu bildirilmiştir. Pulmoner arter anevrizması dışında, BH'de vaskülite bağlı tekrarlayan organize pnömoni, pulmoner hemoraji, pulmoner infarktlar, pulmoner fibroz, plörezi, obstrüktif akciğer hastalığı, hiler ve mediastinal lenfadenopatiler bildirilmiştir (88, 93). Uzun ve ark. (94), BH'de radyolojik olarak hiler dolgunluk, kitle lezyonlar, nodüler ve alveoler infiltrasyonlar, diyafragma elevasyonu ve plörezi gibi BH için nonspesifik görünümünün saptandığını, bunların vaskülite bağlı pulmoner hemoraji ve infarktlara bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

#### **1.1.4.8. Böbrek Tutulumu**

Eski olgu serilerinde bildirilmemiş olmasına karşın, son yayınlarda BH'de böbrek tutulumunun da olabileceği belirtilmiştir. BH'deki böbrek tutulumu; glomerulonefrit, amiloidoz, renal vasküler tutulum, interstisyel nefrit ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı komplikasyonlar olarak beş başlık altında toplanabilir (95, 96). Böbrek tutulum sıklığı % 0-55 arasında değişmektedir ve en sık rastlanan renal problem, asemptomatik hematüri ve proteinürüdür. Glomeruler lezyonlar en sık görülen böbrek tutulum şeklidir. Glomeruler lezyonlar immünkompleks birikimi, IgA depolanması ve Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) aracılı mekanizmalarla gelişir. Amiloidoz, AA tipinde olup damar tutulumu olan ve erkek hastalarda daha sık bildirilmiştir (95, 96).

### **1.1.5. Behçet Hastalığının Tedavisi**

Behçet hastalığının tedavisindeki amaç, semptomların giderilmesi ve inflamasyonun erken dönemde baskılanarak kalıcı organ hasarının önlenmesidir. Uygulanacak tedavi tutulan organa, yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Erkeklerde, özellikle genç yaşta, BH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, özellikle damar ve göz tutulumu gibi ciddi organ tutulumlarında daha agresif tedavi önerilmektedir (97-99).

#### **1.1.5.1. Topikal Tedavi**

Topikal veya intralezyoner kortikosteroidler, antimikrobiyal ajanlar (heksetidin gibi antiseptikler ve tetrasiklin gibi antibiyotikler), sukralfat, antiinflamatuvar preparatlar, anestezipler, gümüş nitrat ve Burrow solusyonu gibi topikal ajanlar, başta oral ve genital ülserler olmak üzere bazı deri lezyonlarının semptomatik tedavisinde kullanılabilir. Ön üveit gibi göz inflamasyonu durumlarında da topikal kortikosteroidler, topikal miyotiklerle birlikte kullanılmaktadır (26).

#### **1.1.5.2. Sistemik Tedavi**

##### **1.1.5.2.1. Kortikosteroidler**

Intravenöz olarak, özellikle erken dönem vasküler ve nörolojik tutulumlarda genellikle diğer ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanılır. Orta dozlardaki oral kortikosteroidler, özellikle kadınlarda eritema nodozum tedavisinde yararlıdır. Yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaması ve hastalığın gelişebilecek ataklarını ve sekellerini engelleyememesi dezavantajlarıdır (26, 98).

##### **1.1.5.2.2. Kolşisin**

Behçet hastalığında en sık kullanılan ilaçtır. Nötrofillerin migrasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Günlük kullanım dozu 1-2 mg'dır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (100), erkeklerde ve kadınlarda artrit oluşumunu azaltırken, genital ülser ve eritema nodozum oluşumunu sadece kadınlarda azalttığı bildirilmiştir. Oligo-azospermi, amenore, dismenore, bulantı kusma, ishal, halsizlik ve saç dökülmesi gibi yan etkileri bulunmaktadır.

#### **1.1.5.2.3. Azatiyoprin**

Hümorale ve hücresele immüneye baskılayarak antiinflamatuar etki gösterir. Tek başına veya diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte önemli bir hastalık modifiye edici ilaçtır. Günlük 2.5 mg/kg dozunda kullanılır. Oral aftöz ülser, genital ülser, artrit, göz belirtileri ve tromboflebit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Göz tutulumunun sıklığını ve şiddetini azaltır. Bu nedenle, azatiyoprin ile tedaviye erken başlamak, uzun süreli prognozda anlamlı bir iyileşme sağlar (26, 98). Sterilite, miyelotoksisite, immünsüpresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve hepatotoksisite gibi yan etkiler bildirilmiştir.

#### **1.1.5.2.4. Siklosporin A**

T lenfositleri inhibe ederek etki eder. Günlük 2-5 mg/kg dozunda kullanılır. Özellikle, akut üveit ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşme sağlar. Ancak, ilaç kesildiğinde hastalığın tekrarlaması ve böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutizm, gingival hiperplazi ve nörotoksisite gibi yan etkiler; uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. BH'de, siklosporin kullanımının nörolojik tutulumu önemli ölçüde artırdığı ve bu nedenle özellikle nörolojik tutulumu olanlarda siklosporin kullanımından kaçınmak gerektiği bildirilmektedir (26, 71, 99).

#### **1.1.5.2.5. Takrolimus**

Siklosporine benzer mekanizma ile etki eder. Özellikle, dirençli arka üveiti olanlarda kullanılmaktadır. Takrolimus da siklosporin gibi böbrek yetmezliğine, hipertansiyon ve nörotoksisiteye yol açabilir. Fakat, hirsutizm ve gingival hiperplaziye neden olmaz (26).

#### **1.1.5.2.6. Siklofosfamid**

Üveit tedavisinde intravenöz pulse siklofosfamid verilebilirse de infertilite, hematolojik yan etkiler ve malignite riski ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Daha çok, ağır tutulumlarda kullanılır (26). Pulmoner arter anevrizması veya nörolojik tutulumda yaşam kurtarıcı olabilir (98).

#### **1.1.5.2.7. Dapson**

Antiinflamatuar özelliği de olan anti-infektif bir ajandır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nötrofil kemotaksisi ve fonksiyonunu modifiye ederek, dönüşümlü miyeloperoksidaz aktivitesini inhibe ederek ve nötrofillerdeki

lizozomal aktiviteyi inhibe ederek etki gösterir. Günlük 100-150 mg'lik dozları özellikle mukokütanöz semptomlar üzerine etkili bulunmuştur. Hemolitik anemi, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkileri vardır (26, 101).

#### **1.1.5.2.8. İnterferon- $\alpha$**

Bir sitokin olan IFN- $\alpha$ 'nın antiviral, immünmodülator, antiproliferatif ve antitümoral etkileri bulunmaktadır. Göz tutulumuna ek olarak, mukokütanöz ve eklem tutulumlarına da etkilidir. Genellikle tedaviye başlandıktan iki hafta sonra yanıt alınmakta, tam remisyon ise 4-6 haftada sağlanmaktadır. Nüks olan olgularda, tedavi tekrarlandığında etkinin devam ettiği görülmektedir. Kötter ve ark. (102), günlük 6-9 milyon ünite (mU) dozlarla başlanıp, daha sonra dozun 4,5 mU'ya düşürülüp 4 hafta süreyle kullanılmasını, daha sonra idame doz olan haftada 3 kez 3 mU ile tedaviye devam edilmesini önermektedir. IFN- $\alpha$ , psöriazis tanısı olan hastalarda, psöriazisin şiddetlenmesine yol açabilir. Depresyon ve psikozu olan hastalarda, IFN- $\alpha$  tedavisi tercih edilmemelidir. Grip benzeri tablo, alopesi, lökopeni, diyare başlıca yan etkileri arasındadır. IFN- $\alpha$  2a, IFN- $\alpha$  2b'ye göre daha etkili bulunmuştur (102).

#### **1.1.5.2.9. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ inhibitörleri**

Başka bir biyolojik ajan grubu olan TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin, özellikle infliksimab ve etanersept, BH'de kullanılmasına ilişkin olgu sunumları bildirilmiştir. Oral ve genital ülserleri, gastrointestinal tutulumu, göz tutulumu ve tromboflebiti olan hastalarda belirgin iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Tüberküloz gibi ciddi enfeksiyonlar, malignite ve dermatolojik yan etkiler nedeni ile tedaviye dirençli ağır olgularda kullanılması önerilmektedir (46, 97).

#### **1.1.5.2.10. Diğer**

Levamisol, talidomid, metotreksat, pentoksifilin, asetilsalisilik asit, penisilin, minosiklin, sülfasalazin ve nonsteroid-antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) BH'nin semptomatik tedavisinde kullanılabilecek diğer ilaçlardır (26, 97).

#### **1.1.5.3. Cerrahi tedavi**

Gastrointestinal perforasyon, enterokütanöz fistüller gibi ağır klinik tablolar, cerrahi müdahale gerektirebilecek durumlardır (103). Pulmoner arter anevrizmalarında, cerrahi tedavi yüksek mortalite riskine sahiptir (99). Periferik arter anevrizmalarında, cerrahi tedavi sonrası % 30'a yakın tekrarlama riski bildirilmiştir

(103).

Klinik bulgulara göre uygulanabilecek tedavi ajanları Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Behçet hastalığının tedavisi (99).

Klinik	Tedavi
Deri ve mukoza tutulumu	Kolşisin, Azatiyoprin, Siklosporin, Dapson, Talidomid, İnterferon- $\alpha$
Eklem tutulumu	Kolşisin, NSAİİ, Sülfasalazin, Kortikosteroid, Azatiyoprin, İnterferon, TNF- $\alpha$ inhibitörleri
Göz tutulumu	Topikal ve/veya sistemik kortikosteroidler, Siklosporin, Azatiyoprin, TNF- $\alpha$ inhibitörleri, İnterferon- $\alpha$
GİS tutulumu	Sülfasalazin, Azatiyoprin, Kortikosteroid, Talidomid, TNF- $\alpha$ inhibitörleri, Cerrahi
Büyük damar ve nörolojik tutulum	Sistemik kortikosteroid, Siklofosfamid, Azatiyoprin, TNF- $\alpha$ inhibitörleri

NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar,

GİS : Gastrointestinal sistem

TNF- $\alpha$  : Tümör nekroz faktör

## 1.6. Ghrelin

Ghrelin, Kojima ve ark. (7) tarafından tanımlanmış olup, başlıca mide (entero-endokrin hücreler) olmak üzere diğer birçok organ, doku ve inflamatuvar hücrelerden sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur. Büyüme hormonu salınımını, iştahı ve lipogenezi indüklemeye özellikleri vardır.

### 1.6.1. Ghrelinin Yapısı

Ghrelin, N-terminal ucundaki serin aminoasidine 8 karbonlu bir yağ asidi (oktanoik asit) bağlanmış olan 28 aminoasitli bir peptiddir. Oktanoik asit grubu içeren ghrelin, aktif (açile) ghrelin olarak bilinmektedir. Oktanoik asit, ghrelinin biyolojik aktivitesi ve büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)’ün aktivasyonu için gereklidir (7).

Oktanoik asit grubu içermeyen des-açile ghrelin ise inaktif ghrelin olarak bilinmektedir. Dolaşımdaki ghrelinin % 80-90’ı des-açile ghrelindir (104).

### **1.6.2. Ghrelin Reseptörü**

Ghrelin reseptörü, 3q26.2'deki gende kodlanmış olup, 4 ekzon ve 3 introndan oluşmaktadır. GHS-R'nin, GHS-R 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır. Ghrelin, GHS-R 1a tipi reseptöre bağlanır. GHS-R'nin hipotalamus, hipofiz bezi, beyin, böbrek, pankreas, kalp, mide ve bağırsak dokularında bulunduğu gösterilmiştir (105).

### **1.6.3. Ghrelinin Doku Dağılımı**

Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir bölümü, başlıca mide olmak üzere ince bağırsak, meme ve tükrük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (106). Pankreasın  $\alpha$  ve  $\beta$  hücrelerinde diğer hormonların yanında, ghrelin de sentezlenmektedir (107).

Ghrelin, normal insan dokularının yanısıra hipofiz adenomları (108), nöroendokrin tümörler (109), tiroid ve medullar tiroid karsinomları (110), pankreas endokrin tümörleri (111) ve akciğer tümörlerinde de tanımlanmıştır (112).

### **1.6.4. Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları**

#### **1.6.4.1. Büyüme Hormonu Üzerine Etkisi**

Büyüme hormonu, organizmanın büyümesinde ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri, hem *in vitro* olarak hem de *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir (113). Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferik veya intraventriküler olarak, ghrelin verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15- 20 dakika içinde en üst düzeye ulaşmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada en üst düzeye ulaşmakta, 180. dakikada normal düzeylerine gerilemektedir.

#### **1.6.4.2. Gıda Alımı Üzerine Etkisi**

Ghrelin, oreksijenik (iştah açıcı) ve adipojenik etki gösteren bir hormondur. Dolaşımdaki ghrelin düzeyi açlıkta yükselmekte, toklukta ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek düzeyi, gece 02-04 saatleri arasında olmaktadır (114).

Ghrelinin etkisini, iki iştah açıcı peptidin (nöropeptid-Y ve iştah ilişkili

protein) salgılandığı arkuat nükleus nöron topluluğunun uyarılması aracılığı ile yaptığı belirlenmiştir (115). Bu bölge, aynı zamanda dolaşımdaki adrenal ve gonadal steroidler, leptin ve insülin gibi peptidlerin de periferik sinyallerini almaktadır (116).

Ghrelın sekresyonu vücut kitle indeksi, vücut yağ kitlesi, adiposit hacmi, plazma insülin düzeyi, plazma glukoz düzeyi ve plazma leptin düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir (117).

#### **1.6.4.3. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi**

Ratlarda, ghrelın infüzyonunun gastrik asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi doz bağımlı olarak uyardığı gösterilmiştir. Ghrelının bu etkileri, vagotomi yapılarak veya atropin verilerek bloke edilebilmektedir. Ancak, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti verilmesi bu etkiyi bloke edememektedir. Bu durum, ghrelının vagus siniri aracılığıyla gastrik fonksiyonları etkilediğini göstermektedir (118).

#### **1.6.4.4. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi**

Ghrelın, büyüme hormonu salınımını ve insülin direncini artırarak ve glukoneogenezi uyararak plazma glukoz düzeyini etkilemektedir (119). İnsanlarda intravenöz ghrelın uygulanması, insülin sekresyonunu inhibe ederek plazma glukoz düzeyini artırmaktadır (120).

#### **1.6.4.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi**

Intravenöz ghrelın infüzyonu, kalp hızını değiştirmeden, ortalama arter basıncını önemli derecede azaltmaktadır. Ayrıca, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak outputu artırmaktadır (121). Sağlıklı bireylerde, önkol arterlerine ghrelın infüzyonu doz bağımlı olarak kan akımını artırmaktadır (122).

### **1.6.5. İmmün Sistemde Ghrelının Anti-inflamatuar Etkileri**

#### **1.6.5.1. İnflamasyonda Ghrelın**

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi immünolojik hastalıklarda, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak, serum ghrelın konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir (123). Ayrıca, ankilozan spondilitli (17) ve septik hastalarda (124) da serum ghrelın konsantrasyonu artmaktadır.

Akut pankreatit (125), artrit (16) ve akut kolit (126) deneysel hayvan modellerinde serum ghrelin düzeylerinde artış bildirilmiştir.

#### **1.6.5.2. Proinflamatuvar Reaktiflere Karşı Ghrelin ve GHS-R Yanıtı**

Lipopolisakkarit (LPS), gram (-) bakterilerin hücre duvarlarının bir komponentidir ve endotoksin olarak etki etmektedir. İnsanlara LPS uygulandığında TNF- $\alpha$ , IL-6, büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile birlikte, hızlı bir ghrelin artışı gözlenmektedir. Ghrelin, bakteriyel endotoksik şokta öncelikli olarak salgılanan hormonlardan birisidir (127).

Lipopolisakkarit, GHS-R 1a ekspresyonunu da artırmaktadır. Sepsisli ratlarda, GHS-R 1a mRNA ekspresyonu ve protein düzeyi artmaktadır (128). Septik şok rat modellerinde, ghrelinin mortaliteyi azalttığı ve LPS ile oluşturulan endotoksik şokta hipotansiyonu düzelttiği belirlenmiştir (129).

#### **1.6.5.3. Ghrelinin Sitokin Sentezi Üzerine Etkileri**

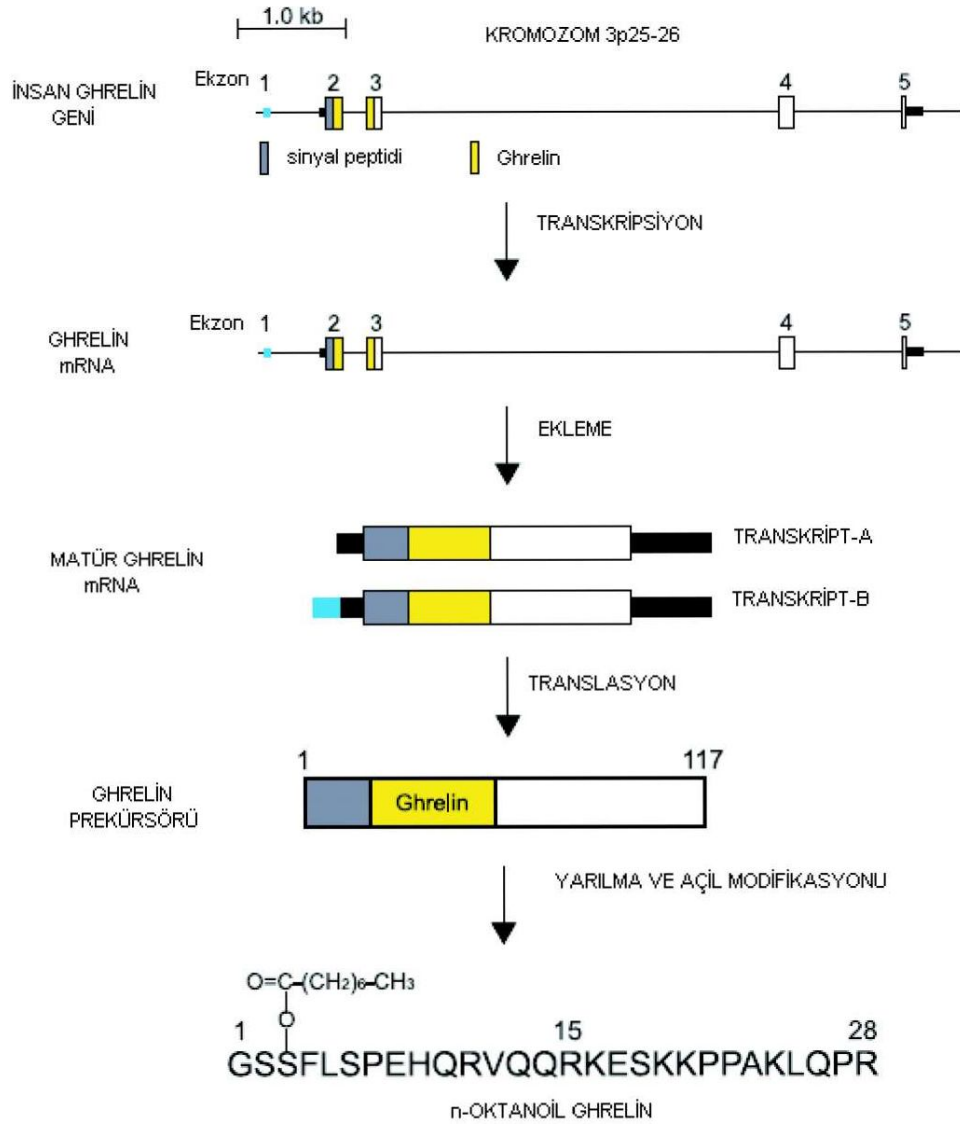
Ghrelin insan monosit ve T lenfositlerinden IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini önlediği invitro çalışmalarda gösterilmiştir (12).

Ghrelinin ratlarda *earnlein* ile oluşturulan akut pankreatit modelinde IL-1 $\beta$  salınımını azaltarak pankreatik hasarı engellediği (13), pankreatikobilier kanal ligasyonu ile oluşturulan hepatopankreatik hasarı ve sistemik inflamasyonu düzelttiği (130), safra kanalı ligasyonu yapılan ratlarda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını ve oksidan yanıtı azalttığı (131), santral opioid sistem aracılığıyla hiperaljeziyi inhibe ettiği (132) bildirilmiştir.

#### **1.6.6. Ghrelin Gen Polimorfizmleri**

Ghrelin geni, 3p25-26. kromozom üzerinde yerleşmiştir ve bu bölgenin yeme davranışı, vücut yağ yüzdesi ve total kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (133). İnsan ghrelin geni 5 ekzondan meydana gelmektedir. İlk ekzon 5' bölgesinde kodlanmıştır ve çok kısadır. Transkript A, insan ghrelin mRNA'sının *in vivo* asıl formudur. Bu mRNA, 117 aminoasitten oluşan ghrelin prekürsörüne (preproghrelin) dönüşür. Proteaz enzimi ile yarıma ve açıl modifikasyonu sonucu, 28 aminoasitli aktif ghrelin peptidine dönüşür. 28 aminoasitli fonksiyonel ghrelin peptidi, ekzon 1 ve ekzon 2 de kodlanmıştır (Şekil 1) (5).

Gen polimorfizmleri, genomik DNA'nın bir popülasyonun normal bireyleri arasındaki farklılıkları gösterdiği tek baz çifti değişiklikleridir (134). Ghrelin genindeki mutasyonlar, ghrelin proteininde defekte ya da inaktivasyona, büyüme hormonu salgılanmasında ve enerji dengesinde değişikliğe neden olabilir (135). Ancak, Vivenza ve ark. (136) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada ghrelin genindeki polimorfizimlerin total ghrelin salınımına, yiyecek alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesine ya da endokrin fonksiyonlara etkisi olmadığını göstermişlerdir (136). Diğer taraftan, Leu72Met polimorfizmi sonucu matür ghrelinde yapısal olarak bozukluk olmamasına karşın, mRNA'nın kararlılığındaki değişiklikler ghrelin sekresyonu veya aktivitesinde değişikliklere neden olmaktadır (133).

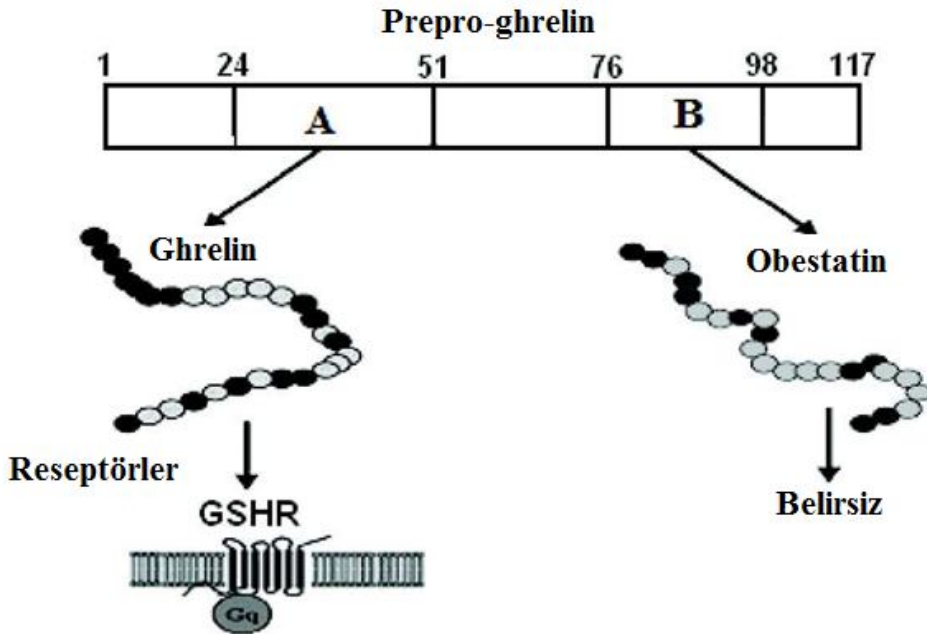


Şekil 1. İnsan ghrelin geninde aktif peptid oluşumu (5).

## 1.7. Obestatin

Obestatin, 2005 yılında Zhang ve ark. (9) tarafından rat midesinden izole edilen 23 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Obestatin, ghrelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu meydana gelir (Şekil 2).

İlk çalışmalarda (9), farelere periferik veya intraserebroventriküler olarak obestatin verildiğinde besin alımını inhibe ettiği için bu peptid obestatin olarak adlandırılmıştır. Ayrıca, deneysel olarak obestatinin periferik enjeksiyonu ile gastrik boşalmanın yavaşladığı, ghreline zıt olarak besin alımının ve jejunum kas aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (137, 138). Bununla birlikte, yine de bu hormonun etkileri tartışmalıdır. Çünkü, son zamanlarda farklı deneysel koşullarda farelerde ve ratlarda yapılan çalışmalar obestatinin başlangıçta ileri sürülen etkilerini onaylamamaktadır (139-143). Ayrıca, yapılan çalışmalarda obestatinin susama hissini inhibe ettiği, hafızayı geliştirdiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas salgısındaki enzimlerin sekresyonunu artırdığı, pankreastaki beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin salınımını azalttığı gösterilmiştir (137).



Şekil 2. Ghrelin ve obestatinin amino asit segmentleri ve reseptörleri (144).

A:Ghrelin, B: Obestatin

### 1.7.1. Obestatinin Doku Dağılımı

Obestatin ilk olarak ratların midesinden izole edilmiştir. Mide dokusu, özellikle oksintinik mukozası ghrelin ve obestatin için en zengin doku gibi görünmektedir. Ratlarda mide oksintinik mukozanın cerrahi olarak çıkarılmasıyla dolaşımdaki ghrelin ve obestatin düzeylerinin % 50-80 oranında azaldığı gösterilmiştir (137). Obestatin ayrıca duodenum, jejunum, kolon, pankreas, dalak, meme dokusu, süt ve plazmada da bulunur. Obestatin fetal ve erişkin pankreas adacıklarının sitoplazmalarında da tespit edilmiştir (9, 137). Çift immünohistokimyasal boyamalarla pankreasta obestatinin ghrelin ile birlikte, ghrelin üreten hücreler olarak adlandırılan  $\epsilon$  hücrelerinde bulunduğu saptanmıştır. Obestatin ve ghrelinin  $\epsilon$  hücrelerinden birlikte ekspresyonu bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini,  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonu üzerinde lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir. Somatostatin, glukagon ve insülin salgılayan  $\delta$ ,  $\alpha$  ve  $\beta$  hücrelerinin obestatin üretmediği gösterilmiştir (137, 145). Obestatinin rat plazmasındaki konsantrasyonu yaklaşık olarak 0.32 ng/mL, yarılanma ömrünün ise yaklaşık 2 dakika olduğu (137) ve kan beyin bariyerini geçemediği bildirilmektedir (144).

### 1.7.2. Obestatin Reseptörü

G protein bağlı reseptör 39 (GPR39), büyüme hormonu sekresyonunu uyarıcı etkiye sahip GHS-R ailesine ait bir reseptördür (139). Başlangıçta yapılan çalışmalarda obestatinin orphan G protein bağlı reseptör olan GPR39'u aktive ettiği ve GPR39 reseptörü için endojen bir ligand olduğu bildirilmiş (9, 144, 146), ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada obestatinin GPR39 reseptörü ile bağlanmadığı, GPR39 reseptörünün obestatin ile aktive olmadığı, ancak yüksek konsantrasyonlardaki  $Zn^{+2}$  ile aktive olduğu, obestatinin GPR39 reseptörü üzerinden cAMP üretimi, kalsiyum mobilizasyonu gibi çeşitli hücre fonksiyonlarını etkilemediği ve GPR39 ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (142, 144, 147).

### **1.7.3. Obestatinin Fizyolojik Fonksiyonları**

#### **1.7.3.1. Obestatinin Beslenme Üzerine Etkisi**

Memelilerde, göreceli olarak vücut ağırlığının sabit tutulması için besin alınımını kontrol eden kompleks fizyolojik mekanizmalar vardır. Besin alınımı hipotalamus tarafından kontrol edilmekle birlikte, beslenme durumu ve bireylerin vücut bileşenleri de beslenme üzerine etkilidir. Santral sinir sistemi, sindirim sistemi kökenli peptidler ve adipoz doku kaynaklı sinyaller, açlığa karşı savunma yanıtını meydana getirirler (148).

Zhang ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmalarda, farelere intraperitoneal ve intraserebroventriküler obestatin verildiğinde doza ve zamana bağlı olarak besin alımının azaldığı, ghrelinle indüklenmiş vücut ağırlığı artışının aynı dozda obestatin verilmesiyle azaldığı, obestatinin jejunum kas kontraksiyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, Lagaud ve ark. (138) yaptıkları çalışmada bu bulguları desteklemiştir. Daha sonra, kemiricilerde yapılan pek çok araştırmada obestatinin akut veya kronik olarak verilmesiyle başlangıçta ileri sürüldüğü gibi anoreksijenik bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Yapılan geniş araştırmalarda, obestatinin yalnız başına besin alınımı ve vücut ağırlığı üzerine bir etkisinin olmadığı (139, 142, 144, 149-151) ve kolesistokinin salınımını değiştirmedığı (141), ghrelinle indüklenmiş besin alınımı azaltmadığı (143) bildirilmektedir.

#### **1.7.3.2. Obestatinin Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkisi**

Bugüne kadar obestatin ile ilgili yapılan araştırmaların bir kısmında, *invivo* olarak obestatinin verilmesiyle gastrik boşalmanın güçlü bir şekilde baskılandığı, jejunum kas aktivitesinin azaldığı, gastrointestinal sistemde ghrelinin etkilerinin antagonize edildiği ileri sürülürken (9, 144), başka araştırmalarda ise bu etkilerin ya hiç olmadığı veya daha az olduğu belirtilmektedir (152). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda elde edilen ortak sonuç; obestatinin ratlarda gastrointestinal motilite üzerine rolünün çok az olduğu yönündedir.

#### **1.7.3.3. Obestatinin Enerji Dengesi Üzerine Etkisi**

Obestatin ile ilgili ilk çalışmalarda, obestatinin ghrelin ile birlikte aynı gen tarafından üretildiği ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda obestatinin enerji dengesi, besin alınımı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcanması, lokomotor aktivite veya enerji dengesiyle ilişkili hipotalamik nöropeptitler ile bir ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (139, 144).

#### **1.7.3.4. Obestatin ve İnflamasyon**

Enerji metabolizmasında yer alan, gıda alımının düzenlenmesinde ghreline zıt etkiler gösteren obestatinin, inflamasyon üzerindeki etkileri ilgili sıçanlarda oluşturulan deneysel ince bağırsak iskemi-reperfüzyon modelinde, obestatin ve/veya ghrelin uygulamalarının, akciğer ve ince bağırsak dokusunu oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği, bu koruyucu etkiyi her iki peptidin PMNL infiltrasyonunu azaltması, reaktif oksijen türevi üretimini engellemesi, proinflamatuvar sitokin düzeyini ve vasküler permeabiliteyi azaltması, anti-fibrotik, anti-apoptotik ve anti-inflamatuvar etkinlik göstermesi ile gerçekleştiği bildirilmiştir (153).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Katılımcıların Belirlenmesi

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş ve üzeri 143 Behçet Hastası ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu 158 sağlıklı kontrol (SK) alındı. BH tanısı, ISG kriterleri (76) ile konuldu. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma konusunda bilgilendirilerek, yazılı onamları alındı. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların anamnezleri alınarak, sistemik ve romatolojik fizik bakıları yapıldı. BH tanılı hastalara paterji testi yapılarak, 24-48 saat sonra papülopüstüler lezyonlar açısından değerlendirildi. Hastalar, göz tutulumları açısından, bir göz hekimi tarafından değerlendirildi.

### 2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri, 8-12 saatlik açlığı izleyen, sabah 08<sup>00</sup>-09<sup>00</sup> saatleri arasında alındı. Ghrelin ve obestatin düzeylerinin analizleri için 2 ml kan alınarak, 3000 rpm'de 10 dk çevrilerek serum örnekleri elde edildi. Ancak, serum ghrelin düzeylerinin doğru ölçülebilmesi açısından, her bir ml serum için 20-30 µl bir proteaz inhibitörü olan aprotinin eklendi. Ghrelin gen polimorfizmlerinin belirlenmesi için etilen diamin tetraasetik asit (EDTA)'li tüplere 2 ml kan örnekleri alındı. Kan örnekleri çalışılacağı güne kadar -20<sup>0</sup>C'de saklandı.

Rutin biyokimyasal değerler, Olympus AU 600 Otoanalizörde, Olympus kitler (Olympus Corp, Tokyo-Japan) kullanılarak aynı gün çalışıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) klasik Westergren ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi immünoturbidimetrik (Schiapparelli Biosystems, Netherlands) yöntemleri ile çalışıldı.

Serum açile-ghrelin (Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoasay Kit, catalog no. A05106 SPI bio), desaçile-ghrelin (Human Unacylated Ghrelin Enzyme Immunoasay Kit, catalog no. A05119 SPI bio) ve obestatin (Human Obestatin ELISA Kit, Wuhan EIAab Science Co. Ltd, China) serum düzeyleri üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde, *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

EDTA'lı tüplere alınan kanlardan, standart DNA izolasyon protokolleri uygulanarak, DNA'lar izole edildi. Hedef DNA *real time polymerase chain reactions* (RT-PCR) ile amplifiye edildikten sonra, ghrelin geninde rs696217 (C247A, Leu72Met), rs4684677 (A265T, Gln90Leu), rs26802 (C501A) ve rs27647 (A604G) ve ghrelin reseptör geninde ise rs2232165 (C60T, Asp20Asp), rs495225 (C171T, Gly57Gly), polimorfizmleri için DNA dizi analizleri yapıldı.

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden, RTA laboratuvarları Genomik DNA izolasyon kiti ile aşağıda sıralı işlemler uygulanarak DNA izole edildi.

- 1) 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpün dibine 20µl proteinaz K eklendi.
- 2) 200 µl örnek eklendi.
- 3) 250 µl solüsyon B eklenip 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı.
- 4) Kısa santrifüjden sonra her 3 dakikada bir karıştırılarak 65°C'de 15 dakika inkübe edildi.
- 5) 200 µl etanol (% 96-100) eklenip, 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı.
- 6) Kısa santrifüjden sonra karışım, toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı.
- 7) 6.000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sıvı içeren alttaki tüp atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 8) 700 µl solüsyon W1 eklenerek, 6.000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atılarak, kolon tekrar aynı tüpe yerleştirildi.
- 9) 700 µl solüsyon W2 eklenerek, 10.000 x g'de 30 saniye santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atılarak, kolon tekrar aynı tüpe yerleştirildi.
- 10) 14.000 x rpm'de 30 saniye santrifüj yapıldı.
- 11) Spin kolon, steril 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpe transfer edildi.
- 12) 70°C'de ısıtılmış 200 µl solüsyon E eklenerek, oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi. 14.000 x rpm'de 1 dakika santrifüj yapıldı.
- 13) Spin kolon atılarak, mikrosantrifüj tüpünün içindeki elüsyon tamponunda genomik DNA bulundu.

Elde edilen DNA'lar, homojen bir dağılım sağlandıktan sonra, 1:50 oranında sulandırıldı. DNA'nın miktar ve saflığı, spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalga boylarında elde edilen değerler ile belirlendi. DNA'nın saflığı için, A (260/280) ve A (260/230) değerlerine bakıldı. Optik yoğunlukları (OD), 260 nm'de spektrofotometrede ölçülerek stoklardaki DNA miktarları belirlendi. Elde edilen değerlere göre, tüm DNA örneklerinin son konsantrasyonu 30 ng/μl olacak şekilde sulandırıldı. Böylece, RT-PCR ile çoğaltılacak olan tüm DNA'ların konsantrasyonları eşitlenmiş ve stoklar korunmuş oldu. DNA'ların protein oranını belirlemek için de 280 nm'de ölçüm yapıldı ve 260/280 oranının 1.8-2 arasında olmasına dikkat edildi.

*Real-time* PCR analizinde ilk önce, *taqman assayler* ve DNA örnekleri *vortekslendi* (20-30 saniye), örnekler 1 dakika santrifüjlendi ve *plate* içerisine, her kuyucukta 24 μl olacak şekilde dağıtıldı. Dağıtılan kuyucuklara 1'er μl DNA örneği eklendi. *Plate* üzeri, *adhesive cover* ile kapatıldı. *ABI 7000 Software Sequence Detection System* açılarak, yeni *plate* oluşturuldu. Ghrelin *markeri* belirlendi ve boyları tespit edecek detektörler cihaza tanıtıldı. Fam için mutant, vic için normal kaydedildi. *New plate* yapılarak *allelic discrimination* seçildi. 96 adet örnek tek tek *plate* üzerine tanımlandı. Seçilen 96 kuyucuğa, *marker* ve *detektör* atandı. Örnek hacmi 25 μl yapıldı. *Plate* kaydedildi ve *pre read* verildi (5 dakika). *Pre read* kapatıldı ve *new plate* yapıldı. *Absolute* kantitasyon seçildi. 96 örnek tek tek *plate* üzerine tanımlandı. Seçilen 96 kuyucuğa *detektörler* atandı. Örnek hacmi 25 μl yapıldı. *Plate* kaydedilerek *start* verildi. 2 saat sonra yürütme bitti. Sayfa kapatılıp, kaydedilen *pre read* açılarak onun üzerinden *post read* verildi (5 dakika). *Post read* sonucunda, çalışılan örneklerin *allelic discrimination* sonuçları elde edildi.

### **2.3. İstatistiksel Analizler**

Çalışmada, elde edilen veriler *SPSS 11.00* bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc., Software Chicago, IL, USA)'na yüklendi ve istatistiksel analizlerde Kruskal Wallis, Chi Square, Student T ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya, 1990 ISG kriterlerini (101) karşılayan 143 BH hastası (61 erkek/82 kadın) ve 158 (70 erkek/88 kadın) SK alındı. BH grubunda yaş ortalaması  $37.8 \pm 10.9$  yıl, SK grubunda ise  $41.8 \pm 13.8$  yıl bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.05$ ). İki grup arasında, cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0.774$ ). Katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı (kg) / Boy ( $m^2$ ) formülü ile hesaplandı. VKİ, BH grubunda  $25.3 \pm 4.8$   $kg/m^2$ , SK grubunda ise  $26.4 \pm 5.4$   $kg/m^2$  olarak belirlendi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0.075$ ).

BH grubu (n=143) ve SK grubu (n=112) arasında yaş ortalaması, cinsiyet, VKİ ve açile-ghrelin, des-açile ghrelin serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. BH grubu serum obestatin düzeyi SK grubundan yüksekti (sırasıyla  $252.4 \pm 86.1$  pg/ml,  $174.1 \pm 51.1$  pg/ml ( $p < 0.001$ )) (Tablo 3).

**Tablo 3.** SK ve BH gruplarının serum ghrelin ve obestatin düzeyleri

	SK grubu (n: 112)	BH grubu (n: 143)	P değeri
Yaş	$40.1 \pm 13.9$	$37.8 \pm 10.9$	0.139*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	64/48	82/61	0.974**
VKİ ( $kg/m^2$ )	$26.3 \pm 5.5$	$25.3 \pm 4.8$	0.108*
Açile-ghrelin düzeyi (pg/ml)	$24.0 \pm 13.6$	$22.6 \pm 19.0$	0.506*
Des-açile ghrelin düzeyi (pg/ml)	$97.3 \pm 59.0$	$100.1 \pm 84.3$	0.765*
Obestatin düzeyi (pg/ml)	$174.1 \pm 51.1$	$252.4 \pm 86.1$	$< 0.001^*$

SK: Sağlıklı kontrol, BH: Behçet hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

\*: P değeri (Student-T Testi), \*\*: (chi-square ( $\chi^2$ ) Testi)

Hasta grubu klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde; hastaların hepsinde oral ülser, 123'ünde (% 86.01) akneiform lezyon, 93'ünde (% 65.03) genital ülser, 72'sinde (% 50.34) ENBL, 44'ünde (% 30.76) üveit, 25'inde (% 17.48) vasküler tutulum ve 2'sinde (% 1.39) nörolojik tutulum bulunmaktaydı. Paterji pozitifliği 28 (% 19.5) hastada tespit edildi (Tablo 4).

**Tablo 4.** BH grubunda klinik bulgular ve paterji testi pozitifliği

<b>Klinik Bulgular</b>	<b>n (%)</b>
Oral Ülser	143 (% 100)
Akneiform Lezyon	123 (% 86.01)
Genital Ülser	93 (% 65.03)
Eritema Nodosum	72 (% 50.34)
Üveit	44 (% 30.76)
Vasküler Tutulum	25 (% 17.48)
Nörolojik Tutulum	2 (% 1.39)
Paterji Pozitifliği	28 (% 19.5)

BH: Behçet hastalığı

Oral ülsere ek olarak, genital ülser, aktif üveit, yeni vasküler tutulum, yeni nörolojik tutulum ve pozitif paterji testi bulgularından en az ikisinin varlığı ile birlikte ESH ve/veya CRP düzeyi yüksek olan hastalar aktif Behçet hastası olarak değerlendirildi. BH'li hastaların 67'si (% 46.8) aktif dönemde, 76'sı (% 53.1) inaktif dönemde belirlendi.

BH grubunda 143 hastadan 113'ü (% 79) ilaç kullanıyordu. Hastaların 104'ü (% 92) kolşisin, 83'ü (% 73) azatiyoprin, 33'ü (% 29) kortikosteroid, 13'ü (% 11.5) sülfasalazin, 11'i (% 9.7) asetilsalisilik asit, 9'u (% 8) siklosporin, 5'i (% 4) metotreksat, 4'ü (% 3.5) siklofosfamid ve 1'i (% 0.9) TNF- $\alpha$  inhibitörü tedavisi almaktaydı (Tablo 5).

**Tablo 5.** BH grubunda, kullanılmakta olan ilaçların kullanım sıklıkları

<b>İlaçlar</b>	<b>Kullanım sıklığı n: 113 (% 79)</b>
Kolşisin	104/113 (% 92)
Azatiyoprin	83/113 (% 73)
Kortikosteroid	33/113 (% 29)
Sülfasalazin	13/113 (% 11.5)
Asetilsalisilik Asit	11/113 (% 9.7)
Siklosporin	9/113 (% 8)
Metotreksat	5/113 (% 4)
Siklofosfamid	4/113 (% 3.5)
TNF- $\alpha$ inhibitörü	1/113 (% 0.9)

BH: Behçet hastalığı

Hasta grubunda, hastalık aktivitesi ile açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin düzeylerinin ilişkisi değerlendirildiğinde, aktif hastalıklı BH grubunda serum açile-ghrelin düzeyi  $26 \pm 26$  pg/ml, des-açile ghrelin düzeyi  $111 \pm 113$  pg/ml, obestatin düzeyi  $255 \pm 100$  pg/ml, inaktif hastalıklı BH grubunda ise sırası ile  $19 \pm 9.2$  pg/ml,  $90 \pm 44$  pg/ml ve  $249 \pm 71$  pg/ml bulundu. Aktif BH grubu ile inaktif BH grubu arasında açile-ghrelin ( $p=0.065$ ), des-açile ghrelin ( $p=0.130$ ) ve obestatin düzeyleri ( $p=0.691$ ) açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Aktif ve inaktif BH gruplarında açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin düzeyleri

	Aktif hasta grubu (n: 67 % 46.8)	İnaktif hasta grubu (n: 76 %53.1)	P* değeri
Açile-ghrelin (pg/ml)	$26 \pm 26$	$19 \pm 9.2$	0.065
Des-açile ghrelin (pg/ml)	$111 \pm 113$	$90 \pm 44$	0.130
Obestatin (pg/ml)	$255 \pm 100$	$249 \pm 71$	0.691

BH: Behçet hastalığı

P\*: P değeri (Mann-Whitney U testi)

Vücut kitle indeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olanlar obez olarak kabul edildiğinde; SK grubunda açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin düzeyleri obez (n=23) ve obez olmayan (n=89) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. BH grubunda ise, obez (n=18) ve obez olmayan (n=125) gruplar arasında açile-ghrelin düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu. Fakat, des-açile ghrelin ve obestatin düzeyleri obez grupta anlamlı olarak düşüktü (Tablo 7).

**Tablo 7.** BH ve SK gruplarının obez ve obez olmayan alt grupların açile-ghrelin, des-açileghrelin ve obestatin düzeyleri

	SK			BH		
	Obez (n=23)	Non-obez (n=89)	P*	Obez (n=18)	Non-obez (n=125)	P*
Açile-ghrelin (pg/ml)	$20.30 \pm 8.45$	$24.98 \pm 14.53$	0.172	$18.28 \pm 7.98$	$23.22 \pm 20.20$	0.346
Des-açile ghrelin (pg/ml)	$87.39 \pm 28.99$	$99.84 \pm 64.38$	0.735	$73.61 \pm 25.70$	$103.90 \pm 89.09$	0.02
Obestatin (pg/ml)	$181.08 \pm 49.78$	$172.30 \pm 51.60$	0.383	$199.88 \pm 45.50$	$260.06 \pm 87.99$	0.001

SK: Sağlıklı kontrol, BH: Behçet hastalığı

P\*: P değeri (Mann-Whitney U testi)

### 3.2. Alel ve Genotip Analizleri

Çalışma grupları arasında, genotip dağılımı ve alel sıklıkları açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 8).

**Tablo 8.** BH ve SK gruplarında ghrelin geni ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri

Polimorfizmler	Genotipler/Aleller		SK (n = 158)	BH (n=107)	P*	
Ghrelin geni	rs696217 (C247A)	Genotipler	Normal (CC)	8 (% 5.1)	7 (% 6.6)	0.144
			Heterozigot (CA)	134 (% 84.8)	96 (% 89.7)	
			Homozigot (AA)	16 (% 10.1)	4 (% 3.7)	
	Aleller	C	150 (47.5)	110 (51.4)	0.374	
		A	166 (52.5)	104 (48.6)		
	Ghrelin reseptör geni	rs4684677 (A265T)	Genotipler	Normal (AA)	10 (% 6.4)	4 (% 3.7)
			Heterozigot (AT)	144 (% 91.1)	103 (% 96.3)	
			Homozigot (TT)	4 (% 2.5)	0 (% 0)	
Aleller		A	164 (51.9)	111 (51.9)	0.995	
		T	152 (48.1)	103 (48.1)		
Ghrelin reseptör geni		rs26802 (C501A)	Genotipler	Normal (CC)	35 (% 22.1)	28 (% 26.2)
			Heterozigot (CA)	112 (% 70.9)	72 (% 67.3)	
			Homozigot (AA)	11 (% 7.0)	7 (% 6.5)	
	Aleller	C	180 (57.0)	128 (59.8)	0.514	
		A	136 (43.0)	86 (40.2)		
	Ghrelin reseptör geni	rs27647 (A604G)	Genotipler	Normal (AA)	18 (% 11.4)	20 (% 18.7)
			Heterozigot (AG)	129 (% 81.6)	83 (% 77.6)	
			Homozigot (GG)	11 (% 7.0)	4 (% 3.7)	
Aleller		A	165 (52.2)	123 (57.5)	0.233	
		G	151 (47.8)	91 (42.5)		
Ghrelin reseptör geni		rs2232165 (C60T)	Genotipler	Normal (CC)	17 (% 10.8)	10 (% 9.3)
			Heterozigot (CT)	135 (% 85.4)	95 (% 88.8)	
			Homozigot (TT)	6 (% 3.8)	2 (% 1.9)	
	Aleller	C	170 (53.8)	115 (53.7)	0.989	
		T	146 (46.2)	99 (46.3)		
	Ghrelin reseptör geni	rs495225 (C171T)	Genotipler	Normal (CC)	9 (% 5.7)	13 (% 12.1)
			Heterozigot (CT)	144 (% 91.1)	92 (% 86.0)	
			Homozigot (TT)	5 (% 3.2)	2 (% 1.9)	
Aleller		C	157 (49.7)	118 (55.1)	0.217	
		T	159 (50.3)	96 (49.9)		

BH: Behçet hastalığı, SK: Sağlıklı kontrol, C: Sitozin, A: Adenin, T: Timin, G: Guanin

P\*: P değeri (Chi Square ( $\chi^2$ ) testi)

Hem SK grubu hem de BH grubunda, ghrelin geni ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri ile serum açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 9, Tablo 10).

**Tablo 9.** SK grubunda, ghrelin geni ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri ile açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin serum düzeyleri arasındaki ilişki

		Normal	Heterozigot	Homozigot	P*	
Ghrelin geni	rs696217	Açile-ghrelin (pg/ml)	20.10 ± 6.67	23.92 ± 14.48	26.08 ± 8.49	0.315
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	98.76 ± 37.15	96.33 ± 62.59	103.11 ± 38.81	0.345
		Obestatin (pg/ml)	173.6 ± 56.84	171.6 ± 46.77	190.92 ± 74.14	0.805
	rs4684677	Açile-ghrelin (pg/ml)	26.53 ± 10.08	23.78 ± 14.06	24.9 ± 8.38	0.415
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	110.62 ± 49.55	95.30 ± 60.54	120.1 ± 26.96	0.101
		Obestatin (pg/ml)	200.37 ± 51.43	172.87 ± 51.47	152.5 ± 24.85	0.120
	rs26802	Açile-ghrelin (pg/ml)	21.79 ± 10.93	24.63 ± 14.95	25.16 ± 8.45	0.536
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	92.55 ± 47.08	99.59 ± 65.48	92.03 ± 29.4	0.738
		Obestatin (pg/ml)	171.53 ± 52.1	174.59 ± 47.80	177.1 ± 75.03	0.862
rs27647	Açile-ghrelin (pg/ml)	25.47 ± 12.34	23.82 ± 14.49	23.20 ± 6.91	0.638	
	Des-açile ghrelin (pg/ml)	91.46 ± 37.60	99.19 ± 65.38	90.99 ± 18.50	0.935	
	Obestatin (pg/ml)	161.17 ± 39.13	175.85 ± 50.70	181.20 ± 71.62	0.390	
Ghrelin reseptör geni	rs2232165	Açile-ghrelin (pg/ml)	22.66 ± 14.30	24.08 ± 13.87	25.07 ± 4.56	0.617
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	82.03 ± 19.11	98.61 ± 61.96	94.60 ± 21.66	0.713
		Obestatin (pg/ml)	170.0 ± 38.31	174.48 ± 52.93	173.0 ± 28.29	0.964
	rs495225	Açile-ghrelin (pg/ml)	32.45 ± 35.52	23.24 ± 10.49	26.0 ± 8.52	0.719
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	71.10 ± 25.69	100.13 ± 61.57	82.72 ± 25.51	0.261
Obestatin (pg/ml)	153.37 ± 31.57	174.4 ± 49.20	201.4 ± 98.49	0.449		

SK: Sağlıklı kontrol

P\*: P değeri (Kruskal Wallis testi)

**Tablo 10.** BH grubunda, ghrelin geni ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri ile açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin serum düzeyleri arasındaki ilişki

		Normal	Heterozigot	Homozigot	P*	
Ghrelin geni	rs696217	Açile-ghrelin (pg/ml)	24.32 ± 11.55	24.2 ± 21.05	15.9 ± 5.29	0.377
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	113.68 ± 76.19	104.05 ± 95.22	69.9 ± 8.06	0.467
		Obestatin (pg/ml)	272.0 ± 1.24	260.77 ± 90.04	201.0 ± 78.66	0.453
	rs4684677	Açile-ghrelin (pg/ml)	18.1 ± 4.49	24.12 ± 20.54	23.9 ± 20.2	0.628
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	84.9 ± 35.03	104.12 ± 93.75	103.4 ± 92.23	0.857
		Obestatin (pg/ml)	236.5 ± 1.25	260.15 ± 91.1	259.27 ± 91.95	0.837
	rs26802	Açile-ghrelin (pg/ml)	23.83 ± 12.29	24.33 ± 23.37	19.68 ± 6.6	0.829
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	103.56 ± 46.14	104.8 ± 108.28	88.4 ± 40.84	0.638
		Obestatin (pg/ml)	244.78 ± 76.91	269.3 ± 97.34	214.0 ± 77.86	0.354
rs27647	Açile-ghrelin (pg/ml)	26.61 ± 11.89	23.58 ± 22.1	16.85 ± 7.03	0.090	
	Des-açile ghrelin (pg/ml)	104.17 ± 45.93	103.07 ± 102.12	106.5 ± 45.78	0.461	
	Obestatin (pg/ml)	285.1 ± 93.84	253.97 ± 91.38	240.0 ± 94.86	0.301	
Ghrelin reseptör geni	rs2232165	Açile-ghrelin (pg/ml)	23.79 ± 6.59	24.08 ± 21.32	15.85 ± 1.9	0.325
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	94.96 ± 40.09	104.83 ± 96.97	77.75 ± 33.16	0.864
		Obestatin (pg/ml)	269.3 ± 72.93	259.03 ± 94.28	220.5 ± 94.04	0.768
	rs495225	Açile-ghrelin (pg/ml)	25.61 ± 13.87	23.55 ± 21.05	28.9 ± 23.05	0.707
		Des-açile ghrelin (pg/ml)	92.31 ± 46.91	103.7 ± 96.79	161.75 ± 119.71	0.540
	Obestatin (pg/ml)	239.53 ± 80.28	258.89 ± 90.24	405.0 ± 1.73	0.198	

BH: Behçet hastalığı

P\*: P değeri (Kruskal Wallis testi)

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, BH hastalarında serum açile-ghrelin, des-açile ghrelin ve obestatin düzeyleri ile ghrelin (rs696217, rs4684677, rs26802, rs27647) ve ghrelin reseptör genindeki (rs2232165, rs495225) polimorfizmlerin BH ile olası ilişkileri araştırıldı. BH grubu ve SK grubu arasında, açile-ghrelin ve des-açile ghrelin serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca, BH grubunda açile-ghrelin ve des-açile ghrelin serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında da korelasyon görülmedi. Obestatin düzeyi ise BH grubunda SK grubundan yüksekti. Ancak, hastalık aktivitesi ile ilişkisizdi. BH ile araştırılmış olan ghrelin ve ghrelin reseptör geni polimorfizmleri arasında da ilişki saptanmadı.

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserler, cilt bulguları ve üveitle karakterize kronik seyirli hem arter, hem de venleri tutabilen bir vaskülitir (26). BH'nin, dünyadaki coğrafi dağılımı belirgin farklılıklar gösterir (25). Özellikle tarihi İpek Yolu üzerinde prevalansı en yüksektir (Türkiye, İran, Kore, Japonya vb.). Behçet hastalığında, tanı koymak için spesifik bir test ya da laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı, klinik bulgularla konulur. Bu amaçla 1990 yılında belirlenmiş ISGC'den yararlanılmaktadır (76).

Behçet hastalığı, otoinflamatuvar hastalıklar ile birçok ortak özelliği olan, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Duyarlı bir bireyde, henüz tam olarak açıklanamayan bir ajanın tetikleme sonucu hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. BH patogenezinde genetik yatkınlık zemininde, çevresel ve otoantijenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinde yanıt artışı en çok kabul gören görüşür (36). Genetik ve çevresel faktörlere ek olarak, immün aktivasyonun etiyopatogeneizde rol aldığı bildirilmektedir. Diğer taraftan, BH'de proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerde polimorfizm sıklığının arttığı bildirilmiştir (1-3).

Ghrelin, Kojima ve ark. (4) tarafından tanımlanmış olup, başlıca mide (entero-endokrin hücreler) olmak üzere diğer birçok doku ve inflamatuvar hücrelerden sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur (4-6). Büyüme hormonu salınımını, iştahı ve lipogenezi indüklemeye özellikleri vardır (7, 8). Obestatin ise anorektik bir peptid olup, 2005 yılında Zhang ve ark. (9) tarafından bulunmuştur. Obestatin, insan ve ratların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularından sentezlenmektedir. Yapılan araştırmalarda, obestatinin ghrelin ile aynı gen tarafından

kodlandığı ve ghrelin ile ilişkili bir peptid olduğu ortaya konulmuştur. Ancak, ghrelin iştahı uyarırken, obestatin iştahı inhibe etmekte ve kilo alımını önlemektedir (10, 11). Ghrelin, metabolik fonksiyonlarına ek olarak, anti-inflamatuar etkiler de göstermektedir (131, 154). Ghrelin, LPS ile uyarılan kemotaktik ve proinflamatuar sitokin üretimini baskılamaktadır (154). Ankilozan spondilit (17), inflammatuar bağırsak hastalıkları (123) ve septik olgularda (124) serum ghrelin konsantrasyonunda artış olduğu kanıtlanmıştır. Ghrelinin, safra kanalı ligasyonu yapılmış ratlarda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını azalttığı ve anti-inflamatuar etki gösterdiği belirlenmiştir (132). Ratlarda oluşturulan deneysel skleroderma modeli ile yapılan bir çalışmada (155), bleomisin ile birlikte açile, des-açile ve total ghrelin uygulanmasının inflammatuar hücre infiltrasyonu, miyofibroblastik hücre aktivitesi ve dermal fibrozu azaltması, ghrelinin anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda, BH grubu ve SK grubu arasında açile-ghrelin ve des-açile ghrelin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca, BH grubunda açile-ghrelin ve des-açile ghrelin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında da korelasyon yoktu. Çalışmamızda, obestatin düzeyi SK grubunda düşük, BH grubunda ise yüksek bulundu. Obestatinin inflamasyon üzerine etkileri ile ilgili, sıçanlarda oluşturulan deneysel ince bağırsak iskemi-reperfüzyon modelinde (153) obestatin ve/veya ghrelin uygulamalarının, akciğer ve ince bağırsak dokusunu oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği, bu koruyucu etkiyi her iki peptidin PMNL infiltrasyonunu azaltması, reaktif oksijen türevi üretimini engellemesi, proinflamatuar sitokin düzeyini ve vasküler permeabiliteyi azaltması, anti-fibrotik, anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkinlik göstermesi ile gerçekleştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, BH'de obestatin düzeylerinin yüksek bulunması BH'deki inflammatuar sitokinlerin artışı ile ilişkilendirilebilir ve obestatin inflammatuar durumlarda ghrelinde daha duyarlı olmuş olabilir. Koca ve ark. (20), RA hasta grubunda BH grubu ile karşılaştırıldığında serum total ghrelin düzeyini düşük, obestatin düzeyini ise yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada, obestatin bazı inflammatuar belirteçler ile korele bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, BH'de aktivasyon belirteçleri ESH ve CRP ile obestatin düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemekle birlikte obestatin düzeyleri aktif hasta grubunda inaktif hasta grubundan göreceli olarak daha yüksekti. BH

grubu, obez ve obez olmayanlar olarak gruplandırıldığında, obez olmayanlarda des- açile ghrelin ve obestatin düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Obezitenin düşük dereceli inflamatuvar bir hastalık olduğu ve obezitede TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı bildirilmiştir (156). Bizim çalışmamızda, obestatin düzeyi obez BH grubunda, obez olmayanlara göre, düşük saptandı. Bu nedenle, obez BH grubunda inflamasyonun daha ağır seyretmesi olasıdır.

Özgen ve ark. (157), RA'da ghrelin gen polimorfizmlerini (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu ve A-501C) araştırmış ve A-501C SNP'si erken hastalık başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur. 950 RA'lı hasta ile yapılan bir çalışmada (158), 3 ghrelin SNP'si incelenmiş ve RA ile sağlıklı kontrol grubu arasında GHSR SNP analizi açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir. RA'lı hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski açısından ghrelin reseptör (rs512692, rs509035 ve rs2922126) polimorfizmleri ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (159). Çin toplumunda koroner arter hastalığında preproghrelin Leu72Met polimorfizmini araştıran bir çalışmada (160), bu polimorfizmin koroner arter hastalarındaki hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, hasarlı damar sayısı, plazma total kolesterol, trigliserid ve açlık glukoz düzeyleri ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Metabolik sendrom tanılı kadın hastalarla yapılan bir çalışmada (161) rs2922126 genotipi metabolik sendrom ile ilişkili bulunurken, rs509030 genotipi düşük HDL düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Japon toplumunda Bulimia nervosa tanılı hastalarda, ghrelin reseptörü gen polimorfizmi ile Bulimia nervosa arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada (162), rs495225 gen polimorfizminin Bulimia nervosa için bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'ta ghrelin (rs27647, rs26802, rs696217, rs4684677, rs35683) ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmleri (rs572169, rs2232169, rs2232165) ile yapılan bir çalışmada (163), bu polimorfizmlerin Tip 2 DM ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, BH ve SK grupları arasında ghrelin gen polimorfizmlerinden rs696217, rs4684677, rs26802, rs27647 ve ghrelin reseptör geni polimorfizmlerinden rs2232165 ve rs495225, polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve alel frekansları açısından farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda değerlendirilmiş olan ghrelin ve ghrelin reseptörü gen polimorfizmleri BH için bir risk faktörü oluşturmamaktadır.

Sonuç olarak, BH’de aile-ghrelin, des-aile ghrelin ve obestatin serum düzeyleri ile ghrelin ve ghrelin reseptör gen polimorfizmleri, hastalık patogenezi ve hastalığa yatkınlıkla ilişkisiz gibi gözükmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Touma Z, Farra C, Hamdan A, Shamseddeen W, Uthman I, Hourani H, Arayssi T. TNF polymorphisms in patients with Behcet disease: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2010; 41: 142-146.
2. Keskin F, Pay S, Musabak U, Sagkan RI, Erdem H, Simsek I. IL-18 promoter polymorphisms confer susceptibility to Behcet's disease, particularly to the mucocutaneous form, in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: S108-109.
3. Dilek K, Ozcimen AA, Saricaoglu H, Saba D, Yucel A, Yurtkuran M, Oral, HB. Cytokine gene polymorphisms in Behcet's disease and their association with clinical and laboratory findings. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 73-78.
4. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
5. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
6. Aydin S, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
7. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5993.
8. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
9. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
10. Sibilgia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31-34.

11. Zizzari P, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2001; 69: 99-104.
12. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
13. Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Tomaszewska R, Stachura J, Konturek SJ. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 561-573.
14. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1707-1720.
15. Chen J, Shu Q, Li S, Luo F. Ghrelin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through no pathway. *Med Sci Monit* 2008; 14: 141-146.
16. Granado M, Priego T, Martin AI, Villanua MA, Lopez-Calderon, A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 486-492.
17. Toussiro E, Streit G, Nguyen NU, Dumoulin G, Le Huede G, Saas P. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism* 2007; 56: 1383-1389.
18. Kumpers P, Horn R, Brabant G, Woywodt A, Schiffer M, Haller H. Serum leptin and ghrelin correlate with disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 484-487.
19. Keskin G, Inal A, Ilikeci R, Baysal O. Plasma ghrelin levels in patients with Familial Mediterranean Fever. *Protein Pept Lett* 2009; 16: 830-833.
20. Koca SS, Ozgen M, Aydin S, Dag S, Evren B, Isik A. Ghrelin and obestatin levels in rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2008; 31: 329-335.
21. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Perusse L, Rankinen T, Tschop M, et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res* 2002; 10: 782-791.

22. Zou CC, Huang K, Liang L, Zhao ZY. Polymorphisms of the ghrelin/obestatin gene and ghrelin levels in Chinese children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 99-104.
23. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 38-42.
24. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 18-22.
25. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999; 17: 209-223.
26. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.
27. Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 876-878.
28. Kotter I, Vonthein R, Muller CA, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. Behcet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004; 31: 133-139.
29. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-422.
30. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-725.
31. Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behcet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 159-161.
32. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, Yazici H. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-822.

33. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-351.
34. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, 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: 60-76.
35. Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 231-235.
36. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1461-1465.
37. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.
38. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 21-32.
39. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 21-23.
40. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2062-2065.
41. The Behcet's Disease Research Committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease--a multicenter study. *J Rheumatol* 1989; 16: 506-511.
42. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904-909.
43. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Todryk S, Shinnick T. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 226-231.

44. Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, Masuda K, Mochizuki M. Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 584-589.
45. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoglu T, Yazici H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 55-61.
46. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behcet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 183-188.
47. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-625.
48. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-1458.
49. Gul A, Uyar FA, Inanc M, Ocal L, Barrett JH, Aral O, et al. A weak association of HLA-B\*2702 with Behcet's disease. *Genes Immun* 2002; 3: 368-372.
50. Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 807-813.
51. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K, Nishimura K, Nakamura S, Tanaka H, et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3084-3090.
52. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999; 54: 264-272.
53. Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behcet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 157-160.
54. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 1298-1303.

55. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M, et al. MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behcet's disease. *Immunogenetics* 1999; 49: 613-617.
56. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1178-1180.
57. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 2196-2198.
58. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 352-356.
59. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 73-76.
60. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 1283-1287.
61. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-295.
62. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat* 2000; 16: 271-272.
63. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1903-1922.
64. Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1998; 37: 929-933.
65. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1995; 132: 901-907.

66. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1967-1974.
67. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 996-1004.
68. Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999; 26: 826-832.
69. Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-457.
70. Boraschi D, Dinarello CA. IL-18 in autoimmunity: review. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 224-252.
71. Hirohata S, Kikuchi H. Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 139-146.
72. Niwa Y, Mizushima Y. Neutrophil-potentiating factors released from stimulated lymphocytes; special reference to the increase in neutrophil-potentiating factors from streptococcus-stimulated lymphocytes of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 353-360.
73. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol* 2000; 165: 5814-5821.
74. Cassatella MA. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv Immunol* 1999; 73: 369-509.
75. Yamashiro S, Kamohara H, Wang JM, Yang D, Gong WH, Yoshimura T. Phenotypic and functional change of cytokine-activated neutrophils: inflammatory neutrophils are heterogeneous and enhance adaptive immune responses. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 698-704.

76. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
77. Yazıcı Fİ, Tunç R, Melikoglu M. Behçet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. Ball GV, Bridges SL (editors). *Vasculitis*. Oxford: University Press, 2002: 406-432.
78. Kim B, LeBoit PE. 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: 379-390.
79. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza bulguları. *TÜRK-DERM* 2003; 37: 92-99.
80. Yurdakul TY, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün KA, Aydemir EH, Baransü O (eds). *Dermatoloji*. 2nd Ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 180-198.
81. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373-380.
82. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI findings in neuro-behçet's disease. *Clin Radiol* 200; 56: 485-494.
83. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E, Inan LE. Peripheral nervous system involvement in patients with Behcet disease. *Neurologist* 2007; 13: 225-230.
84. Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol* 2006; 162: 1084-1090.
85. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122: 2171-2182.

86. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal IM, Yazganoglu KD, Azizlerli G. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 919-921.
87. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 92: 858-862.
88. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behcet disease: a cumulative analysis. *Chest* 2005; 127: 2243-2253.
89. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 125-129.
90. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thouas B, Kaklamanis P. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 19-26.
91. Ozenc A, Bayraktar Y, Baykal A. Pyloric stenosis with esophageal involvement in Behcet's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 727-728.
92. Bottomley WW, Dakkak M, Walton S, Bennett JR. Esophageal involvement in Behcet's disease. Is endoscopy necessary? *Dig Dis Sci* 1992; 37: 594-597.
93. Suzuki KM, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 10-20.
94. Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atici AG, Akpolat T. Pulmonary involvement in Behcet's disease. *Respiration* 2008; 75: 310-321.
95. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behcet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84: 209-222.
96. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 317-337.
97. Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 793-809.
98. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 148-155.

99. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662.
100. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-2692.
101. Lin P, Liang G. Behcet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 282-286.
102. Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Gunaydin I. Differential efficacy of human recombinant interferon- $\alpha$ 2a on ocular and extraocular manifestations of Behcet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 311-319.
103. Seyahi E, Fresko I, Melikoglu M, Yazici H. The management of Behcet's syndrome. *Acta Reumatol Port* 2006; 31: 125-131.
104. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68.
105. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46: 426-434.
106. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Ilhan N, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
107. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 301-310.
108. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1292-1295.

109. Raffel A, Krausch M, Cupisti K, Gerharz CD, Eisenberger CF, Knoefel WT. Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1. *Horm Metab Res* 2005; 37: 653-655.
110. Morpurgo PS, Cappiello V, Verga U, Vicentini L, Vaghi I, Lauri E, et al. Ghrelin in human medullary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 437-441.
111. Duxbury MS, Waseem T, Ito H, Robinson MK, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 464-468.
112. Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Marrocco T, Deghenghi R, Ghigo E, et al. The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology* 2002; 143: 484-491.
113. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988.
114. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 19-21.
115. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology* 2002; 143: 155-162.
116. Katargari SA, Milousis A, Pagonopoulou O, Asimakopoulos B, Nikolettos, NK. Ghrelin in pathological conditions. *Endocr J* 2008; 55: 439-453.
117. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235-254.
118. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.

119. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.
120. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.
121. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 1-3.
122. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 1430-1435.
123. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-105.
124. Maruna P, Gurlich R, Frasko R, Rosicka M. Ghrelin and leptin elevation in postoperative intra-abdominal sepsis. *Eur Surg Res* 2005; 37: 354-359.
125. Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, et al. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 950-955.
126. Zhao D, Zhan Y, Zeng H, Moyer MP, Mantzoros CS, Pothoulakis C. Ghrelin stimulates interleukin-8 gene expression through protein kinase C-mediated NF-kappaB pathway in human colonic epithelial cells. *J Cell Biochem* 2006; 97: 1317-1327.
127. Basa NR, Wang L, Arteaga JR, Heber D, Livingston EH, Tache Y. Bacterial lipopolysaccharide shifts fasted plasma ghrelin to postprandial levels in rats. *Neurosci Lett* 2003; 343: 25-28.

128. Wu R, Zhou M, Cui X, Simms HH, Wang P. Upregulation of cardiovascular ghrelin receptor occurs in the hyperdynamic phase of sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1296-1302.
129. Dixit VD, Yang H, Sun Y, Weeraratna AT, Youm YH, Smith RG, Taub DD. Ghrelin promotes thymopoiesis during aging. *J Clin Invest* 2007; 117: 2778-2790.
130. Kasimay O, Iseri SO, Barlas A, Bangir D, Yegen C, Arbak S, Yegen BC. Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepato Res* 2006; 36: 11-19.
131. Iseri SO, Sener G, Saglam B, Ercan F, Gedik N, Yegen BC. Ghrelin alleviates biliary obstruction-induced chronic hepatic injury in rats. *Regul Pept* 2008; 146: 73-79.
132. Sibilgia V, Lattuada N, Rapetti D, Pagani F, Vincenza D, Bulgarelli I, et al. Ghrelin inhibits inflammatory pain in rats: involvement of the opioid system. *Neuropharmacology* 2006; 51: 497-505.
133. Steinle NI, Pollin TI, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6672-6677.
134. Mannsmann U, Herzig M. The use of SNP profiles as clinical markers. IMBI. University of Heildberg. <http://www.biometrie.uni-heildberg.de/mitarbeiter/MansmannUlrich>. Eriřim tarihi: 27.08.2011.
135. Lee DY, Kim SY, Jo DS, Hwang PH, Kang KP, Lee S, et al. Preproghrelin Leu72Met polymorphism predicts a lower rate of developing renal dysfunction in type 2 diabetic nephropathy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 187-190.
136. Vivenza D, Rapa A, Castellino N, Bellone S, Petri A, Vacca G, et al. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 127-133.
137. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity and diabetes. *Peptides* 2009; 30: 439-444.

138. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 264-269.
139. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 21-26.
140. Gourcerol G, Tache Y. Obestatin-a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 161-165.
141. Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J, et al. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006; 27: 2811-2819.
142. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13-20.
143. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 13-15.
144. Qiu TS, Yan JQ, Liang ZY, Tong ZX, Gang S, Ping G, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.
145. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.
146. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-1141.

147. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 21-25.
148. Baynes KC, Dhillon WS, Bloom SR. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 626-631.
149. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R637-643.
150. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007; 138: 141-144.
151. Tremblay F, Perreault M, Klaman LD, Tobin JF, Smith E, Gimeno RE. Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39. *Endocrinology* 2007; 148: 501-506.
152. Bassil AK, Haglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellstrom PM, Naslund E, et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 58-64.
153. Şen LS. Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel İnce Barsak İskemi-Reperfüzyon Modelinde Obestatinin Olası Anti-İnflamatuar Etkisi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü, 2009.*
154. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398-410.
155. Sarıkaya M. Bleomisin ile Oluşturulmuş Deneysel Skleroderma Modelinde Ghrelin Tedavisinin Etkinliği. *Uzmanlık Tezi: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü, 2010.*
156. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-966.
157. Ozgen M, Koca SS, Etem EO, Yuce H, Aydin S, Isik A. Ghrelin gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 368-373.

158. Robledo G, Rueda B, Gonzalez-Gay MA, Fernandez B, Lamas JR, et al. Association study of ghrelin receptor gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 25-29.
159. Rodriguez-Rodriguez L, Garcia-Bermudez M, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Fernandez-Gutierrez B, et al. Analysis of the influence of the ghrelin receptor rs509035, rs512692 and rs2922126 polymorphisms in the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 142-143.
160. Tang NP, Wang LS, Yang L, Gu HJ, Zhu HJ, Zhou B, et al. Preproghrelin Leu72Met polymorphism in Chinese subjects with coronary artery disease and controls. *Clin Chim Acta* 2008; 387: 42-47.
161. Li WJ, Zhen YS, Sun K, Xue H, Song XD, Wang YB, et al. Ghrelin receptor gene polymorphisms are associated with female metabolic syndrome in Chinese population. *Chin Med J* 2008; 121: 1666-1669.
162. Miyasaka K, Hosoya H, Sekime A, Ohta M, Amono H, Matsushita S, et al. Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J Neural Transm* 2006; 113: 1279-1285.
163. Garcia EA, King P, Sidhu K, Ohgusu H, Walley A, Lecoeur C, et al. The role of ghrelin and ghrelin-receptor gene variants and promoter activity in type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 307-315.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1981 Diyarbakır doğumluyum. İlkokulu Diyarbakır'da, orta ve lise öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 2007 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında başladığım uzmanlık eğitimim devam etmektedir.

Evli ve iki çocuk babasıyım. Yabancı dilim İngilizcedir.