

**T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

132376

**BEHÇET HASTALIĞI AKTİVASYONUNDA  
SERUM NEOPTERİN DÜZEYLERİ**

132376

**Uzmanlık Tezi**

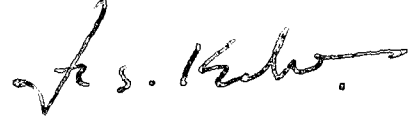
**Dr. İlker ERDEN**

**ELAZIĞ - 2003**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ**

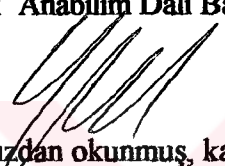
**DEKAN**



Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

**Yrd. Doç. Dr. Yunus SARAL**

**Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı**



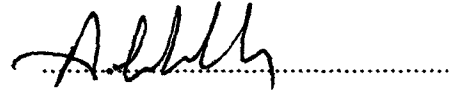
Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Yrd. Doç. Dr. Yunus SARAL**

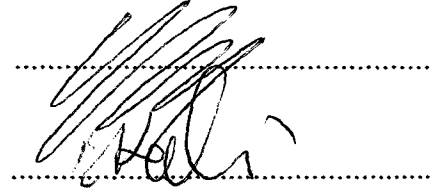
**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

**Doç. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN**



**Yrd. Doç. Dr. Yunus SARAL**



**Yrd. Doç. Dr. Basak Kandı COSKUN**



**Yrd. Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN**



**Yrd. Doç. Dr. İlhami ÇELİK**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>1. ÖZET</b> .....	1
<b>2. ABSTRACT</b> .....	2
<b>3. GİRİŞ</b> .....	3
<b>3.1. TANIM</b> .....	3
<b>3.2. TARİHÇE</b> .....	3
<b>3.3. EPİDEMİYOLOJİ</b> .....	4
<b>3.4. ETİOPATOGENEZ</b> .....	5
3.4.1. Behçet Hastalığı ve genetik.....	5
3.4.2. Mikrobiyolojik ajanlar ve Behçet Hastalığı.....	6
3.4.3. Isı şoku proteinleri.....	7
3.4.4. Mononükleer hücre fenotipi.....	8
3.4.5. Dokuda hücre fenotipi.....	10
3.4.6. Endotel fonksiyon bozukluğu.....	10
3.4.7. Nötrofil fonksiyon bozuklukları.....	11
3.4.8. Monosit fonksiyon bozuklukları.....	12
3.4.9. Sitokinler ve diğer mediatörler.....	12
3.4.10 Hormonal faktörler.....	13
3.4.11 Otoimmünite.....	14
<b>3.5. KLİNİK</b> .....	14
3.5.1. Oral aftlar.....	14
3.5.2. Genital ülserler.....	15
3.5.3. Göz tutulumu.....	16
3.5.4. Deri Bulguları.....	17
3.5.4.1. Paterji fenomeni.....	17
3.5.4.2. Papülo püstüler lezyonlar.....	18
3.5.4.3. Eritema nodozum benzeri nodüler lezyonlar.....	18
3.5.5. Kas iskelet sistemi tutulum.....	19
3.5.6. Sinir sistemi tutulumu.....	19
3.5.7. Venöz sistem tutulumu.....	20
3.5.8. Arteriyel sistem tutulumu.....	20
3.5.9. Pulmoner tutulum.....	21
3.5.10. Gastrointestinal sistem tutulumu.....	21

3.5.11. Diğer organ tutulumları.....	21
3.6. HİSTOPATOLOJİ.....	21
3.7. TANI VE AYRICI TANI.....	23
3.8. TEDAVİ.....	25
3.9. HASTALIK AKTİVASYONUNUN BELİRLENMESİ.....	26
3.10.NEOPTERİN VE KLİNİK KULLANIM ALANLARI.....	27
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>59</b>



## TABLO LİSTESİ

Tablo1. Behçet hastalığı uluslar arası çalışma grubu tanı kriterleri .....	23
Tablo2. Biyolojik sıvılarda neopterin düzeylerinin yükselmesine neden olan hastalıklar. ....	29
Tablo3. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri .....	33
Tablo4. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre dağılımı .....	33
Tablo5. Behçet hastalarının klinik verileri .....	35
Tablo6. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun ortalama serum neopterin CRP ve ESR değerleri .....	36

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil1. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun yaş dağılım grafiği.....	34
Şekil2. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun serum neopterin düzeylerinin karşılaştırılması .....	36
Şekil3. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması .....	37
Şekil4. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun ortalama ESR değerlerinin karşılaştırılması .....	38
Şekil5. Behçetli hastalarda neopterin ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği .....	38
Şekil6. Behçetli hastalardaki serum neopterin düzeyleri ile ESR değerlerinin korelasyon grafiği.....	39

## KISALTMALAR

1. AECA: Anti endotel hücre antikoru
2. ANA: Antinükleer antikor
3. ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor
4. BH: Behçet Hastalığı
5. BOS: Beyin omurilik sıvısı
6. CRP: C-reaktif protein
7. CMV: Cytomegalovirus
8. EBV: Epstein Barr virus
9. ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
10. ESR: Erythrocyte sedimentation rate
11. FMLP: N-formil metionil lösil fenilalenin
12. GIS: Gastrointestinal sistem
13. HLA: Human leukocyte antigen
14. HSP: Heat shock protein
15. HSV: Herpes simplex virus
16. ICAM: İntersellüler adhezyon molekülü
17. IL: İnterlökin
18. IFN- $\gamma$  : İnterferon Gama
19. LPA: Lipo protein a
20. LPS: Lipopolisakkarit
21. MHC: Major histo kompatibilite kompleks
22. NK: Naturel killer
23. NO: Nitrik oksit
24. RAS: Rekürren aftöz stomatit
25. TCR: T hücre reseptörü
26. TNF: Tümör nekroz faktör
27. PMA: Formol miristat asetat
28. PMNL: Polimorf nüveli lökosit
29. PPD: Prufied protein derivative
30. VCAM: Vasküler hücre adhezyon molekülü

## 1. ÖZET

Behçet hastalığı etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış multisistemik bir vaskülitir. Behçet hastalığında temel sorunlardan biri klinik aktiviteyi yansıtacak özgün bir laboratuvar göstergesinin yokluğudur. Bu da hastalığın tanı, tedavi ve takibinde klinisyenlerin işini zorlaştırmaktadır. Bir çok romatolojik hastalığın takibinde kullanılan serum CRP ve ESR düzeyleri her zaman hastalık aktivasyonu ile korelasyon göstermemektedir. Diğer yandan, neopterin başlıca IFN- $\gamma$ 'nın etkisiyle makrofajlardan salınan hücrel immün aktivasyonda seviyesi hızla yükselen güvenilir bir parametredir. Behçet hastalığında da özellikle hastalığın aktif döneminde IFN- $\gamma$  düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda serum neopterin düzeylerinin Behçet hastalığının aktif döneminde yükselip yükselmediği ve hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabilecek bir laboratuvar parametresi olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmaya Ekim 2001- Haziran 2002 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Dermatoloji, Romatoloji, Fizik Tedavi ve Göz Hastalıkları polikliniklerine müracaat eden 25'i aktif 15'i inaktif toplam 40 Behçet hastası ve 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastalardan kan alındığı anda mevcut klinik bulgularına göre aktivitelerine karar verildi. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin serum neopterin, CRP ve ESR düzeyleri ölçüldü.

Aktif Behçet hastalarında serum neopterin düzeyleri inaktif gruba ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Ayrıca aktif Behçet hastalarında serum CRP ve ESR düzeyleri de inaktif hastalara ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Fakat literatürde serum CRP ve ESR düzeylerinin her zaman hastalık aktivasyonu ile korelasyon göstermediği bildirilmektedir.

Bu nedenle serum CRP ve ESR düzeyleri ile hastalık aktivasyonuna karar verilemeyen olgularda neopterinin yardımcı bir laboratuvar parametresi olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, Aktivasyon, Neopterin, CRP, ESR.

## 2. ABSTRACT

Behçet's Disease is a multisystemic vasculitis, its' etiopathogenesis is not clarified yet. One of the basic problems at Behçet's Disease is the absence of laboratory marker that could be reflecting clinical activity. This is an important problem on diagnosis and treatment. Serum C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels which are used to follow clinical condition at many rheumatologic diseases do not always show positive correlation with disease activity. On the other hand, neopterin that is secreted from macrophages especially by the effect of INF- $\gamma$  is becoming a reliable parameter at cellular immune activity. During Behçet's Disease progress particularly at during active period, IFN-  $\gamma$  levels increase. Therefore, it was investigated in our study whether serum neopterin levels increase during Behçet's Disease active period and also it may be a usable laboratory parameter which can reflect disease activity.

Between October 2001 and June 2002, forty Behçet's Disease patients (25 of them were active-15 of them were inactive) applied to Firat University Firat Medical Center Dermatology, Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, Ophthalmology polyclinics. Thirty healthy control groups were included in this study. Disease activity was assessed due to clinical findings and at that time blood samples taken from patients. Serum neopterin, CRP and ESR levels were measured of all patients and control groups.

Serum neopterin levels were significantly higher at active Behçet's patients than inactive group and healthy controls ( $p < 0.001$ ). Also neopterin levels were significantly higher at inactive patients than control group ( $p < 0.001$ ). But it is reported in the literature that serum CRP and ESR levels do not always show positive correlation with disease activity.

Therefore we think that at the cases when it is not able to decide disease activity with serum CRP and ESR levels, neopterin maybe a helpful laboratory parameter.

**Key words:** Behçet's disease, activation, neopterin, CRP, ESR.

### 3. GİRİŞ

#### 3.1 TANIM

Behçet Hastalığı (BH) klinik bulguları iyi tanımlanmış ancak etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış akut alevlenmeler ve spontan remisyonlarla seyreden sistemik bir vaskülitir (1,2).

Etiopatogenezin açık olmaması, hastalığın prevalansı ve insidansındaki değişiklikler, tanısal testlerdeki eksiklikler ve klinik bulgulardaki değişkenliklerden dolayı BH yerine Behçet Sendromu terimi de kullanılmaktadır (3).

#### 3.2 TARİHÇE

Yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat yaygın oral aftları (Canker Sores) aphtai olarak adlandırmış ve muhtemelen BH olan ilk hastayı tarif etmiştir (4,5,6).

Blüthe 1908'de, Planner ve Remenovsky 1923'de, Shigeta 1924'de, Adamantiades 1931'de BH'deki çeşitli klinik bulguları tarif etmişlerse de araştırmacıların tümü bu bulguları ya şansa bağlı bir arada olmaya ya da tüberküloz, sifiliz, sepsis, stafilokok enfeksiyonları veya allerjiye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (6).

İstanbul'da 1937 yılında Dermatoloji Profesörü Hulusi Behçet oral ve genital ülserasyon ve hipopiyonlu üveit semptom ve belirti üçlüsüne sahip olan 3 hastayı ayrıntılı olarak tanımlamış ve bunun ayrı bir antite olduğunu ileri sürmüştür (1,2,5).

Cenevre'de 1947 yılında yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresinde bu üçlü semptom kompleksinin ayrı bir hastalık olduğu kabul edilmiş ve bu tarihten itibaren "Behçet Sendromu" , "Morbus Behçet" yada çoğunlukla "Behçet Hastalığı" olarak tıp literatürüne geçmiştir (6).

Behçet hastalığı ile ilgili ilk uluslararası multidisipliner konferans 1964 yılında Roma'da Dr. Monacelli ve Dr. Nazarro tarafından organize edilmiştir (4,6). Onüç yıllık uzun bir aradan sonra ikinci toplantı İstanbul'da yapılmış ve bu toplantıda uluslararası konferansların 4 yılda bir yapılması ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturulması gibi iki önemli karar alınmıştır (6). Türkiye'de, Behçet hastalığı ile Savaş Derneği de 1986 yılından beri her iki yılda bir Ulusal Behçet hastalığı kongresi düzenlemektedir (6).

### 3.3 EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığının başlangıcı her yaşta olabilirse de genellikle 3 ve 4. dekatta başlar (1,2,4). Çocukluk çağında ve 50 yaşın üzerinde başlaması nadir olmakla birlikte, son yıllarda çocuk hasta popülasyonunda bir artış gözlenmektedir (1,2). Hastalık belirtilerinin başlangıç yaşı ile tanıda önem taşıyan bulguların ortaya çıktığı yaş arasındaki süre uzun olabilir. Bu nedenle çocukluk çağında tanı konulan olgu sayısının az olduğu düşünülmektedir (7).

Behçet hastalığı özellikle 15-25 yaş arası genç erkeklerde kadınlara ve yaşlı hastalara göre daha ağır seyreder (8). Kadın-erkek yaş dağılımı yaklaşık olarak eşittir (1,2,9). Ankara Üniversitesi'nce yapılan 2175 hastayı kapsayan bir seride E/K oranı 1.03 olarak saptanmıştır (10). Aynı şekilde Japonya'da 2520 olguyu kapsayan geniş bir seride bu oran 1.19 olarak bildirilmiştir (10). Daha küçük serilerde erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğünü bildiren sonuçlar yayınlanmıştır (10). Örneğin 41 olguluk bir seride E/K oranı 2.3; 29 olguluk bir seride ise 3.1 olarak saptanmıştır (10). E/K oranını belirlemek için yapılan çalışmalarda, incelenen grubun büyüklüğü ile çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir. Çünkü BH sistemik bir hastalıktır ve sistem tutulumlarında cinsiyete göre farklılık söz konusudur. Örneğin oküler tutulum ve vasküler tutulum erkeklerde siktir. Bu nedenle ilgili kliniklerden bildirilen sonuçlarda erkeklerdeki sıklık daha yüksek çıkmaktadır (10).

Behçet hastalığının görülme sıklığı ülkeden ülkeye göre değişmektedir (11). Örneğin Kuzey Avrupa'da 1/300.000, Japonya'da 1/10.000 (1,2), ABD ve Batı Avrupa'da ise daha seyrek görülmektedir (1,11). Türkiye'de tüm ülkeyi temsil eden bir prevalans bilinmemesine karşın, yapılan çeşitli bölgesel çalışmalarda BH prevalansı İstanbul ili Silivri ilçesi Fener sağlık ocağı ve 7 köyünde erişkin toplumda 8/10.000, Ordu ili Fatsa ilçesi Çamaş nahiyesi ve 13 köyünde ise 37/10.000 olarak bulunmuştur (11). Ankara Üniversitesi'nce Park Sağlık Ocağı bölgesinde 10 yaş üzeri nüfusta yapılan çalışmada BH prevalansı 11/10.000 olarak bulunmuştur. Çukurova bölgesinde yapılan bir diğer bölge çalışmasında ise prevalans 4.09/10.000 olarak bulunmuştur (13).

Behçet hastalığı Akdeniz'den Japonya'ya kadar 30. ve 45. paraleller arasında daha sık görülür (14). Hastalığın bu çarpıcı coğrafik dağılımı tarihi ipek yolu üzerindeki ülke dağılımını anımsatmaktadır (ipek yolu hastalığı) (9).

### 3.4 ETİOPATOGENEZ

Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, *Herpes Simplex Virus tip I* ve *Streptokoklar* gibi infeksiyöz ajanlar, pestisitler gibi bazı kimyasalları içeren çevresel faktörler, genetik faktörler ve immun disregülasyon veya bu faktörler arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır (15). Ancak üzerinde en çok durulan hipotez, BH'nın viral, bakteriyel veya diğer bir antijen ile tetiklenen ve genetik olarak predispozisyon gösteren kişilerde ortaya çıkan multisistemik bir hastalık olduğudur (15,16).

#### 3.4.1 BEHÇET HASTALIĞI VE GENETİK

Behçet hastaları arasında çok sık olmamakla birlikte ailevi vakaların gözlenmesi, hastalığın patogenezi genetik faktörlerin rol oynayabileceğini gösteren önemli bulgulardan biridir (14,15,17).

Japonya'da yapılan bir çalışmada ailevi vakaların oranı %5 bulunmuştur. İsrail'de yapılan bir çalışmada ise hastaların %12'sinin birinci derece akrabalarında da BH olduğu gözlenmiştir (15). Türkiye'de ise BH olan ve klinik seyri birbirine benzeyen monozygotik bir ikiz çift bildirilmiştir (15,17). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezinde izlenen 2147 Behçet hastası arasında %7.3 oranında aile anamnezi saptanmıştır (15). Bununla birlikte BH Mendelyan genetik geçiş gösteren bir hastalık değildir. Hastaların çoğunda aile hikayesi yoktur. Fakat aile hikayesinin olması BH için risktir. Kardeşlerde görülme oranı Türk hastalarda %4.2 olarak bulunmuştur. Kone-Paut ve arkadaşları daha yüksek bir oran (%10) bulmuşlardır (14).

Behçet hastalığı, HLA-B51 pozitifliğinin yüksek oranlarda görüldüğü toplumlarda siktir (14,15,16). İpek yolu üzerinde yer alan Avrupalılar ve Batı Asyalılar da mitokondriyal DNA incelemeleriyle yapılan gen çalışmaları BH'ye özgü coğrafik dağılımın genetik tabanının olabileceğini desteklemektedir (14).

Moleküler biyolojik ve genetik araştırma tekniklerindeki gelişmelerle 1970'li yıllarda yapılmaya başlanan çalışmalarda, majör histokompatibilite (MHC) genlerinden bazılarının BH'ye yakalanma riskini arttırdığı yönünde veriler elde edilmeye başlanmıştır (17,18). MHC, human leukocyte antigen (HLA) olarak da adlandırılan ve 6. kromozomun kısa kolunda bulunan bir bölgedir. Burada bulunan ve birbiriyle yakın ilişki gösteren genler, antijenlerin immunolojik olarak tanınması ve diğer immunolojik işlevlerde görev alan moleküllerin kodlanmasını sağlar.

Kısaca T hücrelerine antijen sunumundan sorumludur (18). Hastalığın HLA-B5 ile ilişkili olduğu ilk kez 1975’de Ohno tarafından Japonya’dan bildirilmiştir. HLA-B5 normal popülasyonda da sık görülen bir fenotiptir. Ancak Behçet hastalarında daha sık görülmektedir (19). Anglo-Sakson ülkelerinde ve Kuzey Amerika’da yapılan çalışmalarda ise HLA-B51 ile BH arasında ilişki bulunmasına rağmen; bu ilişki Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde görüldüğü kadar belirgin değildir (17).

Hastalığı daha ağır seyredenler ve üveiti olanlarda HLA-B51’in daha sık görüldüğü iddia edilmektedir. Yunanistan’da yapılan bir çalışmada B-5101 alelinin genç yaşta hastalık başlangıcına yatkınlığa sebep olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15). Aynı çalışmada B-5101 alelinin eritema nodozum ile üveite predispozisyon yarattığı tespit edilmiştir (15). Almanya’da yapılan bir çalışmada HLA-B5 antijeni taşıyan Behçet hastalarında tromboz ve yüzeysel tromboflebitin daha sık görüldüğü, körlükle sonuçlanan sık üveit atakları olduğu gözlenmiştir (15). Ohno ve arkadaşları HLA-Bw51 (+) erkek Behçet hastalarında göz tutulumu ve cilt bulgularının yüksek sıklıkta olduğunu gözlemişlerdir (15). Lehner ve arkadaşları göz ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarının çoğunda HLA-B51’in pozitif olduğunu göstermişlerdir (15). Bununla birlikte özellikle İngiliz ve Kuzey Amerika’lı Behçet hastalarında HLA-B51 ile başlangıç yaşı, cinsiyet, göz tutulumu, artrit ve tromboflebit arasında önemli ilişki saptanamamıştır (15).

Son yıllarda BH’den sorumlu genin yalnız HLA-B51 olmayıp, HLA-B lokusuna yakın başka genlerin de sorumlu olabileceği ve bu genlerin TNF, HLA-B ve HLA-C genleri arasında bulunduğu düşünülmektedir (15). Özellikle yapılan yeni çalışmalarda major histocompatibility complex class I chain-related gene A (MICA) geninin antijen sunumu ve T hücrelerini tanıma gibi önemli immunolojik fonksiyonlarıyla direkt BH gelişiminden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (15,21).

### **3.4.2 MİKROBİYOLOJİK AJANLAR VE BEHÇET HASTALIĞI**

Behçet hastalığının patogenezinde viral veya diğer enfeksiyöz ajanlarla ilgili teoriler çok eskiye dayanmaktadır (4). Genetik yatkınlığı olan bireylerde immünoregülatuar bir defektin oluştuğu ve bu defektin enfeksiyöz ajanlar tarafından tetiklendiği bildirilmektedir (22). Behçet hastalığının etiopatogenezinin açıklamaya yönelik kuramlarla ilgili önemli bir sorun farklı mikroorganizmaların hastalıktan sorumlu tutulmasıdır (23).

Her ne kadar BH'nin etyolojisinde virüslerin rolü 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından vurgulanmışsa da aftöz lezyonların histopatolojik ve bakteriyolojik incelemelerinde ve hayvan deneylerinde kesin bir sonuca ulaşılammıştır. Viral etyoloji ile ilgili ilk laboratuvar çalışmaları 1951'de Kilbourne ve Horsfall tarafından yapılmış olup, rekürren aftöz stomatitli (RAS) olguların lezyonlarında herpes simplex virüs (HSV) mevcut olduğunu bildirmişlerdir (24). HSV tip-I DNA'sı ile Behçet hastalarının periferik kan lenfositlerinin RNA'sı arasında benzerlikler, hibridizasyon çalışmaları ile gösterilmiştir (4,14). Behçet hastalarında serum anti HSV-I antikorları normal kontrollerden yüksek bulunmuştur (19,24). Behçet hastalarının intestinal ve genital ülserlerinde HSV DNA'sı gösterilmiştir, fakat oral ülserlerde bu gösterilmemiştir (24).

Behçet hastalığı sıklıkla oral mukozadan başlamasından dolayı, oral mukoza uzun yıllardan beri patogeneizde araştırılmıştır. Dental tedaviden sonra oral bulguların artması, streptokokal cilt testinde hipersensivitenin fazla bulunması ve yakın zamanda bildirilen antibakteriyel tedavinin faydalı etkileri BH'nin patogenezinde streptokokların rolü olabileceğini düşündürmektedir (24,25). Bu amaçla özellikle *Streptokokus pyogenes*, *S.sangius*, *S.faecalis* ve *S.salivarius* araştırılmaktadır (23, 26). Behçet hastalarının serumunda streptokoklara karşı oluşan antikorlar kontrollere göre daha yüksek olup, özellikle *S.sangiusa* karşı artmış antikor yanıtı bildirilmiştir (19). Bazı streptokok türlerinin BH'de sayıları artan ve etiopatogeneizde önemli olan  $\gamma\delta$  T hücre reseptörü (TCR) taşıyan T hücrelerini özellikle uyardıkları bilinmektedir (19,26).

Behçet hastalığına yol açan etyolojik faktörlerle ilgili diğer bir bulgu Nai Zehng ve ark. (19) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada Behçet hastalarında prufied protein derivative (PPD) testinin normal populasyona göre daha yüksek oranda pozitif olduğu bulunmuştur (19). Aynı çalışmada Behçetli hastalarının serumunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile anti-PPD antikorları araştırıldığında normal populasyona göre (%48.9'a karşı %13.9) yüksek pozitiflik bulunduğu rapor edilmiştir (19).

### **3.4.3 ISI ŞOKU PROTEİNLERİ (HEAT SHOCK PROTEİN)**

Isı şoku proteinleri (HSP) başta ısı olmak üzere anoksi, viral enfeksiyonlar, alkol ve toksik metaller gibi çevresel stresler karşısında tüm canlı hücrelerinin sentezledikleri bir grup proteinin ortak adıdır (23,24). Yukarıda sayılan farklı

streslerin ortak özelliği hücrelerde protein denaturasyonuna yol açmalarıdır. Isı şoku proteinleri bu denaturasyona karşı koruyucu işlev görürler (23). Ayrıca hipertermi veya toksinlerin etkilediği molekülleri koruyarak homeostazisin devamını sağlarlar (27). Behçet hastalığı etiopatogenezinde özellikle 60 ve 65 kD'luk HSP'ler önemli rol oynar (24,28).

Behçet hastalığı etiopatogenezinde insan ve mikrobiyolojik ajanların HSP'leri arasındaki benzerliğin otoimmün yanıtta yol açtığı düşünülmektedir. Bu yanıt hem antikor yapımı ile hem de proteinleri taşıyan sitotoksik T lenfositler aracılığıyla olmaktadır (27). Lehner ve arkadaşları HSP 65 ile immünize tavşan serumunda farklı streptokok suşları ile immünblot analizlerde çapraz reaksiyon veren bantlar göstermişlerdir. Bu çalışmada BH olan olguların serumlarında, hem insan HSP 65 hem de streptokok suşlarına karşı 65-70 kD dolaylarında bantlar saptanmıştır. Aynı çalışmada, BH olan olgularda, HSP 65'in 111-25, 154-172 ve 311-26 aminoasitleri arasındaki peptidlere karşı IgG ve IgA antikor yanıtı olduğu gösterilmiştir (19,23,27).

Ülkemizde Taşçı ve ark. (27) nörobeçetli hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) HSP 65'e karşı lokal hümorale yanıt olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, Behçetli olgularda T hücre yanıtının da 111-125, 154-172 ve 311-26 arasındaki peptidlerde yoğunlaştığı saptanmıştır. Yeni yapılan bir çalışmada mikobakteriyel HSP 65 peptidleri ve bunların insanlardaki analoglarının (HSP 60) BH olan hastalarda lenfoproliferatif cevabı spesifik bir şekilde stimüle ettikleri gösterilmiştir (28).

$\alpha\beta$  Crystallin, vertebralaların göz lensinde, iskelet kasında ve böbrek epitel hücrelerinde bulunan küçük bir stres proteinidir. Santral sinir sisteminde glial hücrelerden stres ile indüklenen  $\alpha\beta$  crystallin salınımı olduğu gösterilmiştir. Nörobeçet hastalarının serum ve kanında  $\alpha\beta$  crystalline karşı oluşan IgG ve M cevabının noninflamatuvar santral sinir sistemi (SSS) hastalığı bulunan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (24). Behçet hastalarının BOS'larında da  $\alpha\beta$  crystalline karşı artmış antikor yanıtı bulunmuştur (26).

#### **3.4.4 MONONÜKLEER HÜCRE FENOTİPİ**

Behçet hastalarında hem mononükleer hem de polimorflar sayısal ve fonksiyonel olarak incelenmiş ve normallere göre bazı değişiklikler bildirilmiştir.

Örneğin dolaşımdaki T ve B hücreleri ile bunların subtiplerinin sayısal analizi geniş çalışmalara konu olmuştur. Ancak farklı birimlerden zaman zaman birbiriyle çelişen sonuçlarda bildirilmişse de genel olarak CD8 (+) supresör / sitotoksik hücre sayısının normal veya hafifçe arttığı, CD4 (+) helper hücre sayısının ise hafifçe azaldığı söylenebilir. Bunların sonucu olarak CD4 / CD8 oranında normale göre hafif bir azalma söz konusudur (19). Hastaların kortizon veya talidomid tedavileri süresince klinik remisyon evresinde CD4 / CD8 oranının arttığı bildirilmiştir (29).

Behçet hastalarında fonksiyonel T hücre değişiklikleri de olabilir. Örneğin T hücre grubu içinde CD4+/CD45 RA+ hücrelerinin sayıca azaldığı (supresör-inducer hücre), CD4+/CD29+ hücrelerin is (helper-inducer hücre) sayıca arttığı bildirilmiştir (19,30).

Behçet hastalığında  $\gamma\delta$ TCR-1 taşıyan T lenfositlerinin artmış olduğu ve bunların artmış oranda Th-1 sitokinlerden IFN-  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  ve IL-8 ürettikleri gösterilmiştir (14,19,31).

Köse ve ark. (32) BH'de adenozin deaminaz aktivitesini plazmada yüksek bulmuşlar ve bunun BH'deki artmış T lenfosit aktivasyonu için kanıt sağladığını ileri sürmüşlerdir.

Özellikle aktif Behçet hastalarında Natural Killer (NK) hücrelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (29,33). Ancak, bunun tersine K562 sitotoksitesisi ile değerlendirilen fonksiyonel NK aktivitesinin azaldığı bulunmuştur (14,19). Bu durum aktif vakalarda NK hücre prekürsörlerinde artma olduğu ve bu hücrelerin NK fenotipi gösterdiği halde fonksiyonel olarak inaktif olabilecekleri şeklinde açıklanmıştır. Ancak CD16 ve CD56 tek başlarına NK hücreleri dışında da pek çok hücrede pozitif olabilmektedir. Örneğin CD56'nın CD8 + ve CD4 + hücrelerde de bulunduğu bilinmektedir (19).

Behçet hastalığında B hücrelerinde de sayısal değişiklik olmamakla birlikte aktif vakalarda spontan olarak immünglobulin üreten hücre sayısının arttığı bildirilmiştir. Genel olarak otoimmün hastalarda arttığı bilinen CD5 + / CD19 + hücre sayısı ise Behçet hastalarında artmamıştır. Ancak bu hücre grubu içinde CD45RO+ hücreler değerlendirildiğinde, toplam B hücre sayısı değişmemekle birlikte CD45RO+ hücrelerin arttığı bulunmuştur. Tüm bu bulgular B hücrelerinin toplam sayısının değişmediğini ancak B hücrelerinin hem fenotipik olarak hem de fonksiyonel olarak daha aktif olduğunu göstermektedir (19).

### 3.4.5 DOKUDA HÜCRE FENOTİPİ

Behçet hastalarında dokuda görülen hücre fenotipi de araştırılmıştır. Gül ve ark. (19) paterji reaksiyonu sonrası dokuyu infiltre eden mononükleer hücrelerin başlıca CD4 (+) helper hücreler olduğunu, seyrek olarak CD8 (+) hücrelerin görüldüğünü ve bunların tümünün CD45RO, yaklaşık yarısının ise HLA-DR eksprese ettikleri bildirilmişlerdir. Yine bu çalışmada endotel hücrelerinin de yüksek oranda İntersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve orta derecede E-selektin eksprese ettikleri ancak vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunun hiç olmadığı tespit edilmiştir. Tugal ve ark. (19) Behçetli hastaların konjonktivasından alınan biyopsilerde hücre tipini incelemişler ve BH ile diğer nonspesifik üveitler arasında önemli bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Ancak birinci biyopsiden 48 saat sonra alınan ikinci biyopsilerde Behçetli hastalarda, kontrol üveitlerden farklı olarak CD3 +, CD4 + ve CD67 + (granülosit) hücre infiltrasyonu bulunmuştur. Ayrıca substansiya propriada artmış HLA-DR ve ICAM-1 ve endotelde artmış ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Tüm bu değişiklikler Behçetli hastaların dokularında da aktif bir inflamasyonun bulunduğunu ve özellikle travmayı takiben bu infiltrasyonun daha da arttığını göstermektedir (19).

### 3.4.6 ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Sınıflandırılmamış bir vaskülit olan BH, tüm tip ve boyutlardaki kan damarlarını tutar (14). Olguların %35-45'inde venöz ve/veya arterial trombozlar, varisler, yüzeysel tromboflebit ve anevrizma teşekkülü şeklinde vasküler lezyonlar mevcuttur. Hastalığın çok çeşitli klinik bulgularının mevcudiyeti de, temel olayın vaskülit olması ile ilgilidir. Vaskülit esasta endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarına sekonderdir (34).

Endotel hücrelerinin IL-1 $\alpha$ , TNF ve lipopolisakkaritler (LPS) ile uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil-endotel adhezyonu, Behçetli hastalarda sağlıklı bireylere göre fazladır. Bu da endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğunun temelini oluşturur (19,35). Büyük damar tutulumu olan hastalarda tromboza eğilimin nedenini araştırmaya yönelik çalışmalarda faktör-VIII ilişkili antijen düzeylerinin yüksek bulunması ve damar duvarında prostasiklin düzeyinin düşük bulunması da, endotel hücre bozukluğunun diğer kanıtlarıdır (9,19). Ayrıca önemli bir endotel fonksiyonu olan fibrinolitik sisteminin Behçet hastalarında kısmen bozuk (Süprese) olduğu bildirilmiştir (2,19).

Behçet hastalarının serumunda anti-endotel hücre antikor (AECA) miktarı yüksek bulunmuştur (14,19,24). Endotel hücre yüzeyindeki antijenlere karşı oluşan bu antikorlar endotelial hücrelerin sitokin üretimini aktive ederek etki gösterirler (36).

Behçet hastalığının aktif döneminde yükselen ve bir akut faz reaktanı olan lipoprotein (a)'nın (Lpa) Behçet hastalarında tromboza eğilimi arttırdığı öne sürülmüştür (5,37). Faktör-V Leiden veya protrombin gen mutasyonu gibi prokoagulant mutasyonların varlığının da BH'de ki trombüs riskini arttırdığı bildirilmiştir (14,24,38).

Nitrikoksit (NO) endotel hücrelerinde uyarıcı bir molekül olup damar düz kaslarında vazodilatasyon ve kan akımı artışına sebep olur (35). Özellikle vaskülitlerde serum NO düzeyleri artmaktadır (35). Aktif Behçet hastalarında serum NO düzeyleri yüksek bulunması nedeniyle NO'nun BH'deki vaskülit patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür (35,39). Süperoksit dismutas (SOD) süperoksit oluşumunu engeller ve peroksinitrit oluşumunu baskılar böylece NO biyoyararlanımını düzenler ve zedelenme sonucu ortaya çıkan endoteldeki harabiyeti baskılar. İnaktif Behçet hastalarında serum SOD düzeyleri yüksek ve NO düzeyleri normal olarak bulunmuştur (39).

### **3.4.7 NÖTROFİL FONKSİYON BOZUKLUKLARI**

Nötrofiller immün cevabın başlamasında çok önemli role sahip ve invitro yarı ömürleri çok kısa matür immün hücrelerdir (24). Püstüler follikülit, paterji reaksiyonu ve hipopiyon gibi BH'nin tipik lezyonlarında belirgin bir nötrofil infiltrasyonu vardır (24). Kemotaktik uyarılara karşı nötrofil cevabı hızlıdır ve yabancı cisimleri fagosite ettikten sonra oksidatif ve nonoksidatif yolları kullanarak bunları elimine ederler. Bu basamakların herhangi birinde ortaya çıkan defekt immün sistemde bozulmuş bir cevaba yol açar (40).

Behçet hastalığında artmış kemotaksis ve adhezyon ile SOD seviyelerinde yükselme ve süperoksit temizleyici aktivitesinde azalma şeklinde nötrofil fonksiyon değişiklikleri olur (40). Behçet hastalığında nötrofillerdeki bu fonksiyon değişikliklerinin sebebi tam olarak bilinmemektedir (40).

HLA-B51 doku grubunu taşıyan Behçet hastalarında nötrofil hiperaktivitesi HLA-B51 negatif hastalara oranla daha belirgindir (30). HLA-B51 transgenetik farelerin nötrofillerinde N-formil-metionil-lösil-fenilalenin (FMLP) uyarısına, artmış

serbest oksijen radikali cevabı alınmıştır. Bu da nötrofil aktivasyonu bulgularına genetik faktörlerinde katkıda bulunduğunu gösterir (1,14,30,40).

### **3.4.8 MONOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI**

Behçet hastalığında infiltrasyonda rol oynayan diğer önemli bir hücre grubu da monositlerdir. Behçet hastalarındaki monosit aktivasyonu ile ilgili en önemli bulgu, monosit kültür sıvısında nötrofil-endotel yapışmasının artmasıdır. Monositlerde adhezyon moleküllerinden CD11a, CD11b ve CD18 ekspresyonunun artmış olduğu gözlenmiştir (20). Yine monosit yüzeyinde CD14 molekülü ve bunun solubl formu sCD14'ün hasta serumunda önemli derecede arttığı tespit edilmiştir (20). Behçetli hastalardan elde edilen monositler uyarılmadan veya forbol miristat asetat (PMA) ve LPS ile uyarıldıktan sonra elde edilen kültür süpernatam nötrofil endotel üzerine eklendiğinde normal nötrofillerin endotel üzerine yapışması artmaktadır (20).

### **3.4.9 SİTOKİNLER VE DİĞER MEDIATÖRLER**

Behçet hastalığında nötrofiller ve monositlerin aktif olduğu ve yoğun şekilde sitokin üreterek inflamasyona katkıda buldukları bilinmektedir. Behçet hastalarının serumlarında TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 gibi sitokinlerin ve sCD23, sCD8, sIL-2R, sTNF- $\alpha$  ve sCD14 soluble reseptörlerin düzeyleri artmış bulunmuştur. İnterlökin-6 düzeyleri ise nörobehçetli hastaların BOS'unda yüksek bulunmuş, fakat serum IL-6 düzeyleri ile korelasyon gösterilememiştir. Bu sitokinlerin çoğu Th1 tipi sitokinlerden olup, BH'de genel olarak Th1 tipi sitokinlerin arttığı bilinmektedir (14,19,30,41).

Flow sitometri yöntemi ile intrastoplazmik sitokin ekspresyonu yapılmış ve aktif Behçet hastalarında T hücrelerinin artmış sayıda IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeylerine paralel olarak aktif Behçet hastalarında yüksek IL-12 seviyesi saptanmıştır. Bu da Th1 immün cevabın güçlü olduğunu desteklemektedir (42). Aktif Behçet hastalarının immünoşüpresanlarla tedavisinden sonra T hücrelerinin Th1 tipinde düşüş saptanmıştır. Diğer taraftan Behçetli hastaların inaktif fazı sırasında Th2 lerden IL-4 artışı gözlenmemiştir (14, 42).

Behçet Hastalarının T hücre kültürleri, mitojenlerle uyarıldıklarında IL-2 yanıtları normal veya bozuk bulunmuştur. Aktif Behçet seyirinde IL-2R taşıyan T

hücre sayısı ve yüksek affiniteli IL-2R ekspresyonu düşmekte, inaktif dönemde de hücre yüzeyinde IL-2R ekspresyonundaki azalma sürmektedir. Buna karşılık sIL-2R düzeyi ise hem remisyondaki, hem de aktif Behçet hastalarında, normal kontrollere göre daha yüksektir. Bu yüksek düzeyler aktif dönemde daha da belirgindir (30).

Aktif Behçet hastalarının IL-1 aktivitesi sağlıklı kontrollerden farksızdır. Serum IL-8 düzeyinin ise artmış olduğu görülmüştür. Aktif Behçet hastalarında elde edilen monosit hücre kültürlerinde, spontan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 sekresyonu sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksektir. Behçetli hastalarda LPS uyarısı sonrasında ise hastalık aktivitesinden bağımsız olarak, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 sekresyonu sağlıklı ve hasta kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (30).

Turan ve ark. (43) tarafından yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının % 64'ünde serum IL-10 düzeyleri yüksek bulunmuş, fakat IL-10 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Artmış IL-10 düzeylerinin Th1 aracılı immün yanıtı baskılamak amaçlı olduğu öne sürülmüştür. Plazma IL-12 düzeyi ise yaklaşık %14 hastada yüksek bulunmuş ve IL-12 artışının klinik alevlenme ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Soluble tümör nekroz faktör reseptörü-75 (sTNFR-75) düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında da kuvvetli ilişki bulunmuş ve sTNFR-75'in hastalık aktivitesini yansıtan bir biyolojik gösterge olabileceği öne sürülmüştür.

Hong ve ark. (41) yaptığı bir diğer çalışmada ise IL-15'in Behçet hastalarında artmış olduğu bilinen  $\gamma\delta$ T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırarak inflamatuvar süreçte önemli role sahip olduğu ve IL-15'in BH'de hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Behçet hastalığında incelenen bu sitokinler, patogeneizde ağırlıklı olarak Th1 lenfositlerin rol oynadığını göstermektedir (14,30,42).

#### **3.4.10 HORMONAL FAKTÖRLER**

Vasküler, SSS ve pulmoner hastalık gibi BH'nin tüm ciddi komplikasyonları ve mortalite erkeklerde daha sık görülür (14,24,44). Paterji reaksiyonu da erkeklerde daha güçlü pozitifdir (1). Behçet hastalığı puberteden önce ve yaşlılarda nadiren başlamaktadır (2). Tüm bu nedenler BH'de seks hormonlarının etiopatogeneizde önemli rol oynayabileceğini gündeme getirmiştir (1,14,24).

Behçet hastalığında major seks hormonlarının serum düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklı değildir (1,2). Bununla birlikte hormonal etkinin metabolik

ürünler aracılığıyla veya son organ cevabındaki değişiklikler yoluyla olabileceği düşünülmektedir (1,2).

Endotoksin ile indüklenen üveitlerde hücrel infiltrasyonun erkek ratlarda dişi ratlardan daha belirgin olduğu bulunmuş ve overektomi ile sellüler infiltrasyonda artış olduğu görülmüştür (24). Östrojen vasküler endotelde E-selektin ve IL-6 düzeyini azalttığı, ayrıca FMLP'nin stimüle ettiği nötrofil aracılı süper oksitleri arttırdığı gösterilmiştir (24). Östrojen vasküler endoteldeki ve nötrofillerdeki proinflamatuvar fonksiyonları baskılayarak BH'nin kadınlardaki şiddetini azaltır (24).

Gül ve ark. (45) yaptığı bir çalışmada Behçet hastalarının tiroid, hipofiz, adrenal korteks ve gonad hormonları ile açlık kan şekere bakılmış, direkt sella spot grafleri çekilmiş, tiroid ve abdominopelvik ultrasonografi incelemeleri yapılmış ve Behçet hastalarında belirgin bir endokrin sistem patolojisine rastlanılmamıştır.

### **3.4.11 OTOİMMÜNİTE**

Behçet hastalığının seyirinde oral mukozaya karşı antikorlar, dolaşan immün kompleksler, serum lenfositotoksinleri, CD4/CD8 lenfosit oranında azalma, klinik alevlenme sırasında NK hücrelerde azalma, sIL-2R düzeylerinde artma ve  $\gamma\delta$  TCR taşıyan hücrelerde artma saptanması diğer otoimmün hastalıklara benzerdir. Buna karşın BH primer otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmez (9).

Behçet hastalığında antinükleer antikorlar (ANA) ve antinötrofilik stoplazmik antikorlar (ANCA) negatiftir. Sjögren sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte bulunmaz. Hastalarda ve akrabalarında diğer otoimmün hastalıkların beraberliği yoktur. Steroid tedavisine yanıt kötü olup, hastalık erkeklerde daha ciddi seyreder. Tüm bu nedenler BH'yi diğer otoimmün hastalıklardan ayırır (1,2,9).

## **3.5 KLİNİK**

Behçet hastalığı, oral mukozada nükslerle seyreden aftöz ülserasyonlar, genital ülserler, deri lezyonları, artrit, göz lezyonları, tromboflebit ve nörolojik tutulum gibi çeşitli klinik bulgular ile seyreden etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen sistemik bir hastalıktır (46).

### **3.5.1 ORAL AFTLAR**

Behçet hastalığı, olguların %99'unda oral mukozada nükslerle seyreden aftöz ülserler ile başlar (46). Oral aftlar genellikle hastalığın ilk belirtisidir (5,9,46).

Bununla birlikte %1-3 hastada bu belirti bulunmaksızın hastalığın diğer klinik bulguları ortaya çıkabilir (1,2). Hastalar Behçet tanısı almadan yıllarca önce oral mukozadaki aftlardan şikayetçi olurlar. Aftların spontan iyileşmesinden dolayı olgular, hekime başvurma ihtiyacı hissetmezler (46). Behçetteki oral aftlar, rekküren aftöz stomatitte görülen aftlardan ayırt edilemez. Bununla birlikte sayıları ve sıklığı daha fazladır (1,2). Behçet hastalığında oral mukozadaki aftöz ülserler; minör aftöz ülserler, major aftöz ülserler, herpetiform aftöz ülserler olmak üzere üç değişik şekilde gelişmektedir (1,2,5,9,46,47).

Minör aftöz ülserler BH'de en sık görülen aft cinsidir. Çapları 0.5 cm' den küçük olup, yuvarlak veya oval, üzeri gri-sarı renkli psödomembran ile örtülü, etrafı hafif eritemli ödemli halo ile çevrili yüzeysel ülserlerdir. Minör aftlar, aftöz ülserlerin %80'ini oluştururlar ve 10-15 günde iyileşirler. Nüksler hastalığın seyri ile ilişkili olarak değişir. Oral mukozada daha çok nonkeratinize mukoza yapısı gösteren, bukkal, labial mukoza, dil kenarları, dil ucu, lingual sulkuslar ve yumuşak damakta lokalize olurlar. Ağrılı olan minör aftöz ülserler bazen bölgesel adenopati ile seyrederek iyileştiklerinde skatris bırakmazlar. Sayıları 3-5 arasında değişir (46).

Majör aftöz ülserler daha nadir görülür. Tüm aftların %10'unu oluştururlar. En çok dudak, yumuşak damak ve farinksde yerleşirler (46). Çapları 0.5 cm' den daha büyüktür ve 15 günden daha geç sürede iyileşirler (2). Etrafı eritemli ve ödemlidir, ortasında gri yeşilimsi nekroz bulunur (46). Majör aftöz ülserler iyileşirken skatris bırakırlar ve bu skatrisler orofarinks tıkararak hastalara büyük sıkıntılar verebilirler (1,2,5,9,46). Majör aftlar son derece ağrılıdır. Hastalar yemede, konuşmada zorluk çekerler. Bölgesel ağrılı adenopati vardır (46).

Herpetiform aftöz ülserler en nadir görülen aft tipidir. İlk olarak 1960 yılında Cooke tarafından tanımlanmıştır. Sitolojik, histopatolojik ve kültür yöntemleri ile viral bir etken tespit edilememesine rağmen klinik görünümü nedeniyle herpetiform olarak tanımlanmıştır. Sayıları 100'e ulaşan çapları genellikle 2-3 mm olan herpetiform lezyonlar birleşerek büyük, irregüler yüzeysel ülserler oluştururlar. En çok bukkal ve labial mukozada gelişirler (46).

### **3.5.2 GENİTAL ÜLSERLER**

Genital ülserler önce papül veya papülopüstüler şekilde başlar. Kısa zamanda kenarları keskin, normal deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş gibi görünüm veren, zamanla genişleyip, derinleşen, sulanan yer yer

kurutların oluştuğu son derece ağrılı, bazı olgularda bölgesel ağrılı lenfadenopatilerin eşlik ettiği ülserler halini alırlar. Behçet hastalığında iyileşen genital ülserlerin yerlerinde skatrisler gelişir. Skatrisler ortası çökük, kenarları hafif kalkık ve keskin sınırlı, depigmente lezyonlardır (46). Erkeklerde ülserlerin en sık görüldüğü bölge; skrotumun alt ve yan yüzleridir, daha az olarak korpus penis, glans penis, orifisyum uretra eksterna ve radiks peniste yerleşir (46). Kadınlarda ise en çok vulvada, labium majör, labium minör, serviks ve vajinada yerleşir (2,9,46).

Kadın genital mukozasında yerleşen ülserler erkeklerde görülenlerden daha derin ve çapları daha büyük olur. Anatomik yapıdan dolayı sekonder enfeksiyon gelişir, iyileşmeleri daha güçtür. Bazı olgularda nekrozlar atıldıktan sonra rekto-vajinal fistüller gelişir. Majör ve minör labiaların bazı bölümlerinin harap olup, yerlerinde de skatrislerin geliştiği, labia minörlerde ülserlerin derinliğinden dolayı spontan amputasyonların oluştuğu olgular izlenmiştir (46).

### 3.5.3 GÖZ TUTULUMU

En önemli organ tutulumlarından biri olan ve körlüğe kadar ilerleyebilen göz bulguları hastaların yarısında tespit edilir (2). Erkeklerde ve erken yaşta başlayanlarda sıklık artmakta olup, klinik seyir ağırdır. Bayanlarda ve yaşlı hastalarda ise daha seyrek görülür ve klinik seyir hafiftir (1,2).

Sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterse de, tipik olarak akut başlangıçlı ön ve/veya arka segmenti tutan tekrarlayıcı üveit atakları ve retinal vaskülit hastalığın karakteristik kliniğini oluşturur. Atakların sebep olduğu kümülatif harabiyet ve optik sinir ve retina damarlarının vaskülitik tutulumu kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir (48). Hipopiyonlu üveit, ön kamarada yoğun iltihabi infiltrasyonun çökmesi sonucu göz hastalarının %20'sinde görülen bir tablo olup, genellikle kötü prognoza işaret eder. Ön kamaradaki iltihap lenste yapışıklıklara ve yoğunluk artışına neden olarak görmeyi azaltır (2,9).

Oküler tutulum genellikle bilateraldir, ancak bir gözde bulgular diğerinden seneler sonra ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri sırasında her iki gözde aynı anda atak görülebildiği gibi bir gözdeki şiddetli atağa rağmen diğer göz tamamen sakin olabilir (48). Hastalığın gözdeki doğal seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler sırasında gözlenebilen, ön kamarada ve vitreus içinde iltihabi hücre ve protein artışı, retinada eksuda ve hemoraji, perivaskülit, papilla ödemi, kistoid maküler ödem ve ven trombozu gibi bulguların bir kısmı remisyon sırasında

kaybolurken, bir kısmı ise vitreus içerisinde opasite, optik atrofi, kistoid maküler ödem sekeli ve makülada delik gibi bazı şekillere neden olurlar. Sekonder glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar gelişebilir (1,2,9).

### **3.5.4 DERİ BULGULARI**

Behçet hastalığında deri bulguları hastalığın başlangıcında ve/veya seyri sırasında görülen lezyonlardır (49). ABD’de yapılan bir çalışmada 169 Behçet hastasının 108 inde cilt tutulumu görülmüştür. Ayrıca cilt tutulumu olan hastaların 1/3 ünde multiple lezyonlar gözlenmiştir (44). Cilt lezyonları uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri arasında olduğundan bunların iyi tanımlanması ve tarif edilmesi gereklidir (44). Uluslararası çalışma grubuna göre tanı kriterleri arasında bulunan deri bulguları; Eritema nodosum benzeri lezyonlar, psödofollikülit veya papülo-püstüller lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform nodüller ve paterji pozitifliğidir. Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride sweet hastalığı benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, daha çok bacaklarda ve büküm yerlerinde yerleşen afta benzer ekstragenital ülserasyonlar, gezici yüzeysel tromboflebit ve eritema multiforme gibi lezyonlar da görülebilir (2,49,50).

#### **3.5.4.1 PATERJİ FENOMENİ (Derinin Nospesifik Hiperreaktivitesi)**

Derinin ve genel anlamda tüm dokuların, travmaya karşı artmış reaktivitesini yansıtır (9). Paterji testi Behçetli hastaların ön kol derilerine 20-Gauge’lik steril bir iğne ile intradermal olarak yapılır (2,3,51). 24-48 saat sonra travma yerinde eritem, papül, püstül gelişir. İndurasyon oluşmadan eritem oluşumu negatif, papül püstül oluşumu pozitif kabul edilir (2,49,51). Paterji fenomeni histolojik olarak önce polimorf nüveli lökosit (PMNL)’ler, daha sonra mononükleer ve mast hücrelerinin görüldüğü bir infiltrasyondur (5). Bu testin histolojik olarak değerlendirilmesi klinik gözlemeden daha sensitif değildir (54). Paterji fenomeni pyoderma gangrenozum ve sweet hastalığı gibi hastalıklarda da nadiren pozitif olabilir (9,49). Ayrıca interferon  $\alpha$  ile tedavi edilen kronik myelositik lösemide de görülebilir. Bu da paterji fenomeninin nötrofil disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini gösterir (5). Paterji testinin pozitifliği, değişik toplumlarda farklıdır. Türkiye ve Japonya’daki Behçet hastalarında %60-70 oranında pozitiflik olmasına rağmen Kuzey Avrupa ve Amerika’da nadirdir (1,2,5,9). Paterji pozitifliği ile hastalığın klinik şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (2). Paterji fenomeni sadece deriye sınırlı değildir. Göz

cerrahisini izleyerek üveit atağının gelişmesi, artrosentez sonrası sinovit görülmesi, arter içine yapılan cerrahi işlemler veya travma sonrası anevrizma oluşumu paterji fenomeninin değişik sunumlarıdır (1,9,52,53).

Son yapılan çalışmalarda oral paterji testi, cilt paterji testine alternatif olarak sunulmaktadır. Oral mukozaya uygulanan prick test sonrası oluşan püstül veya aftın BH'nin oral aftını temsil etmesi ve bu testin değerlendirilmesinde ölçüme gerek duyulmamasından dolayı daha avantajlı olduğu iddia edilmektedir (54).

### **3.5.4.2 PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR**

Behçet hastalığında deride sık rastlanılan lezyonlardır. İki tür papüler lezyon görülmektedir. Birinci tip lezyon akne vulgarise benzer, az sayıda, 0,5-1 cm çaplarında, üzerinde püstül olmayan, papül veya papülo nodülleridir. Bu tip lezyonlar yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgelerde yani seboreik bölgelerde görülür (49). Bazı yazarlara göre akneiform lezyonların Behçetin klinik bulguları arasında olması tartışmalıdır (55). İkinci tip papüler lezyonlar genellikle ekstremitelere yerleşirler. Papüller oluşuktan 2-4 gün sonra üzerinde küçük steril püstüller oluşur. Papülün genişliği bazen 1-2 cm ye ulaşabilir. Papülo püstüler lezyonların çevresinde eritematöz halo görülebilir. Bu halo çabuk söner, hafif yuvarlak kabuklanma olur. Papül iyileşirken bazı hastalarda hipotrofik iz bırakabilirler (49).

### **3.5.4.3 ERİTEMA NODOZUM BENZERİ NODÜLER LEZYONLAR**

Klinikte eritema nodozuma veya yüzeysel gezici tromboflebite benzer lezyonlar şeklinde görülürler. Genellikle akut gelişen yuvarlak veya oval fındık ile ceviz arasında değişen büyüklükte, parlak, kırmızı, duyarlı ve ağrılı lezyonlardır (2). Behçet hastalığında eritema nodozum benzeri lezyonlar, idyopatik eritema nodozumda veya diğer hastalıklarda görülen lezyonlardan ayırt edilemezler. Özellikle alt ekstremitelerde lokalize olurlarsa da, seyrek olarak yüz, ense ve kalçalarda da görülebilirler. 10-15 gün içinde, ülserleşmeden bazen yerlerinde hafif bir pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Yüzeysel gezici tromboflebite benzer belirtiler ise kadınlarda daha çok görülür. Eritema nodozuma benzer lezyonlar, özellikle bir ven üzerine yerleştiklerinde, klinik olarak yüzeysel tromboflebitten ayrılması zorlaşır (2).

### 3.5.5 KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU

Hulusi Behçet 1938'de hastalarında romatoid ağrılardan bahsederek ilk kez eklem tutulmasını da bildirmiştir (1,2,53). Artrit veya artralji hastaların yaklaşık yarısında görülür (1,2,5,9). Deformite yapmayan, noneroziv ve sıklıkla birkaç haftada geçen bir artrit söz konusudur. Uzun süreli, aylar hatta yıllar süren artrit seyrek de olsa görülmektedir. Tutulan eklemler en sık dizler olup onu sırasıyla ayak bileği, el bileği ve dirsekler takip eder (1,5,53,56).

Eklem tutulması kaide olarak asimetric olmakla birlikte simetric tutulum da görülebilir. Tutulan eklem ödemli, sıcak, ağrılı ve kısıtlı olmakla birlikte eklem üzerindeki ciltte eritem yoktur (1,2,5,53,56). Sinovyal sıvı genelde inflamatuvar özelliktedir (2,9,53,56). Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı artmış (5.000-50.000) ve çoğunluğunu polimorflar teşkil etmektedir. Sinovyal sıvı iltihaplı olmasına rağmen mürsin pıhtısı normaldir (1,2,9). Sinovyal biyopsi tanıya yardım etmez; sinovyumun üst tabakalarında iltihap, ülserasyon ve granülasyon dokusu görülürken derin tabakalarında tutulum yoktur (2,9).

Behçet hastalığında miyozit de olabilir genellikle lokaldir. Jeneralize olgularda kas enzimleri yükselebilir (1,2). Kas iskelet sistemi bulgularından biri de steroid kullanımına bağılı olmaksızın gelişen aseptik kemik nekrozudur. Bu muhtemelen vaskülit ile ilişkilidir (1,9).

### 3.5.6 SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

Behçet hastalarında, nörolojik tutulum prevalansı düşük olmasına rağmen nörolojik tutulumun morbidite ve mortalitesi yüksektir (2, 57). Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu hemen daima santral sinir sistemine sınırlıdır. Periferik sinirler nadiren tutulur (57). En sık piramidal bulgular gözlenir. Bunu serebellar ve sensoryal yakınma ve bulguları takip eder. Ayrıca meningial irritasyon ve kafa içi basınç artışı sendromları da görülebilir. Papilla ödemi, dural sinüs tıkanmasına bağılı olabilir (2,5,9). En ciddi santral sinir sistemi bulguları erkeklerde görülür (5,9). Beyin omurilik sıvısı bulguları nonspesifiktir. Bilgisayarlı tomografinin değeri sınırlıdır. Manyetik rezonans inceleme spesifik ve sensitiftir (5,9,57). Tutulumun en sık olduğu yer beyin sapıdır. Hemisferik meningial ve spinalkord lezyonları da olabilir (57). Santral sinir sistemi lezyonlarının histopatolojik görünümü nonspesifiktir. İnflamatuvar ve dejeneratif değişiklikler vardır. Alışılmış vasküler değişiklikler

perivasküler infiltrasyon bazen de bu infiltrasyonla beraber perivasküler lameller fibrozis şeklinde olup, mikroapselerde gözlenebilir (57).

Bazı hastalarda psikiyatrik problemler de ortaya çıkabilir. Bu problemler kronik hastalığa bazen de steroid kullanımına bağlı olabilir (9,57).

### **3.5.7 VENÖZ SİSTEM TUTULUMU**

Behçet hastalığında ven tutulumu arter tutulumunda çok daha sıktır (58). Sistemik lupus ve Burger hastalığı gibi arteriyel sistemin yanında venöz sistemi de tutan nadir vaskülitlerden biridir. Ayrıca bu iki hastalıktan farklı olarak vena kavaları da tutabilir (5). Tüm hastaların %25'inde tromboflebit olur. Tromboflebit sıklıkla gezici ve yüzeysel karakterdedir ve alt ekstremitelerde sıktır. Bununla birlikte üst ekstremitelerde de görülebilir. Bacaklarda tromboflebit geçiren hastalarda uzun dönemde ödem, staz dermatiti ve ülserasyon gelişimi önemli bir sorun olabilir. Tanı ve tedavi amaçlı venlere yapılan girişimler Behçet hastalarında tromboflebite neden olabilir (5,9,58).

Büyük damar trombozları BH'de daha az görülür. Vena kava superior sendromu, suprahepatik venlerin trombozuna bağlı Budd-Chiari sendromu ve kafa içi basınç artışı ile sonuçlanan dural ven trombozu gelişebilir. Ciddi nörolojik ve göz tutuluşlarında olduğu gibi büyük damar trombozları da, özellikle erkek hastalarda daha sıktır ve prognozu kötüdür (5,9,58).

### **3.5.8 ARTERİYEL SİSTEM TUTULUMU**

Hastalık koroner arterden aortaya kadar çap farkı gözetmeksizin tüm arterleri tutabilmektedir. Arter tutulumu venöz tutulumuna göre daha seyrek olmakla birlikte sonuçları daha ciddidir. En sık aorta daha sonra sırasıyla pulmoner arterler, femoral, popliteal, supraklaviya ve karotis arterleri tutulur (52). Temel patoloji vasa vasorumların vaskülitidir (5). Tüm ciddi komplikasyonlarda olduğu gibi arter tutulumu erkeklerde daha sıktır. Arter tutulumu anevrizma oluşumu veya arter tıkanması şeklindedir. Anevrizma oluşumu daha sık görülür ve gerek rüptür tehlikesi gerekse de cerrahi girişim sonrası nüksün sık olması nedeniyle daha tehlikelidir (5,52).

### **3.5.9 PULMONER TUTULUM**

Hastaların %5'den azında pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz trombozlar, pulmoner infarktlar olur. Massiv ve ölümcül olabilen rekküran hemoptizi tek bulgu olabilir. Pulmoner arter anevrizmaları sıklıkla tromboflebit ile birlikte. Bu nedenle pulmoner arter anevrizmasının bronşa açılmasına bağlı hemoptizi, yanlışlıkla pulmoner emboliye bağlı sanılabilir ve ölümcül olabilecek antikoagulan tedavi başlanabilir (9,52). Tam anjiyografi ile konulur. Ponksiyon yerinde anevrizma gelişme riski nedeniyle venöz yoldan yapılması tercih edilir. Tıkanmış damarlarda anjiyografi ile beraber manyetik rezonans görüntüleme de önerilmektedir (5,9,52,59).

### **3.5.10 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GIS) TUTULUMU**

Behçet hastalığında GIS tutulumu dudaklardan anüse kadar tüm bölgelerde görülür. En sık tutulan bölgeler ise sırayla terminal ileum, çekum ve çıkan kolondur (60). Temel patoloji mukozal ülserasyondur. Kolik şeklinde karın ağrıları ve melana ile kendini gösterebilir. Özefagusta ülserasyon ve striktürlere bağlı olarak disfaji gelişebilir. GIS tutulumu Japon'larda 1/3 iken Akdeniz ülkelerinde nadirdir. Erkek hastaların %20'sinde hafif splenomegali görülebilir. Budd-Chiari sendromu dışında BH'de karaciğer tutulumu pek görülmez (5,9,60).

### **3.5.11 DİĞER ORGAN TUTULUMLARI**

Diğer sistemik vaskülitlere göre BH'de böbrek tutulumu azdır. Mikroskobik hematüri ve proteinüri böbrek tutulumunun araştırılmasını gerektirir. Dizüri yapabilen meatal ülserasyon olabilir de üretrit BH'nin özelliği değildir (5,9,60). Behçet hastalığının yaklaşık %5'inde epididimit olur (5,9). Kronik inflamasyonla giden bir çok hastalıkta olduğu gibi Behçet hastalarında da sporodik olarak amiloidoz gelişebilir. En sık böbrek amiloidozu görülmekle birlikte dalak, barsak, meme, kalp, böbrek üstü bezleri ve damar duvarlarında da amiloid depolandığı bildirilmiştir (5,9,60).

### **3.6 HİSTOPATOLOJİ**

Erken dönem biyopsi örnekleri endotelial ödem ile birlikte nötrofilik vasküler reaksiyon, eritrosit ekstravazasyonu, tam gelişmiş lökositoklastik vaskülit veya lökositoklazi ve damar duvarında fibrinoid nekroz gözlenir (4).

Behçet hastalığının histopatolojik bulguları vasküler, ekstra vasküler (vasküler patoloji olsun veya olmasın) ve akneiform olmak üzere üç ana gruba ayrılır (61). Mukokutanöz vasküler lezyonlar evre ve aktivite ile ilişkili olarak nötrofilik, lenfositik ve granülamatöz vasküler reaksiyon şeklinde görülebilir (62). Kutanöz vaskülopatinin patolojik spektrumu mononükleer hücre vaskülit ile değişken mural ve lümenal fibrin depozitleri, pausisellüler trombojenik vaskülopati ile birlikte her çaptan ven ve kapillerleri tutan nötrofilik vasküler reaksiyondur. Mononükleer hücre reaksiyonu, belirgin olarak granülamatöz olabilir ya da lenfositin ön planda olduğu lenfositik vaskülit şeklinde olabilir (61). Aktif dönemdeki granülamatöz lezyon takayasu arteritine benzerdir. Vasküler değişiklikler olsun veya olmasın dermiste ve/veya pannikulusta diffüz ekstra vasküler mononükleer hücre ve nötrofilik infiltrasyon oluşabilir (61).

Akneiform lezyonlar, vaskülitik lezyonlar olsun veya olmasın süpüratif veya mikssüpüratif ve granülamatöz follikülit ile karakterizedir. Akral purpurik papülonodüler lezyonlar lenfositik dermatit ile birlikte, lenfosit ekzositozu, diskeratoz ve perivasküler lenfositik infiltrasyon gösterir.

Oral aftöz ülserler epitelyumda santral nötrofilik infiltrasyon ile nekroz, dermiste periferik bir sınır gösteren yoğun lenfositik infiltrasyon, lenfositik ekzositoz ile birlikte dejeneratif değişiklikler gösterir. Yapılan çalışmalarda genital aftların da benzer histolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (61).

Büyük damar arteriopatileri hiperkoagulabl zeminde oluşan venöz tromboza bağlı mononükleer hücre vaskülit ve sonucunda vasavazomda iskemi ile sonuçlanır (61). Yüzeysel tromboflebitli lezyonlarda santral bir trombus lümeni tıkarıştır. Damar duvarındaki infiltratta ise taze lezyonlarda nötrofiller bulunurken eski lezyonlarda lenfositler, histiositler ve az sayıda dev hücreler gözlenir (62). Behçet hastalığının tüm klinik formlarında mural veya intraluminal fibrin depozitleri olsun veya olmasın lenfositik vasküler reaksiyon iskemi ile sonuçlanan histopatolojik bulgudur (61).

Paterji testinin histolojik bulguları biyopsinin süresine bağlı olarak değişiklik gösterir. 6 saatlik paterjide eritrosit ekstravazasyonun, perivasküler alanda çoğunluğunun polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) oluşturduğu ancak lenfohistiositer seriye ait elemanları da içeren hücre gruplaşması izlenir. 12 saat sonra orta derecede püstül, püstül çevresindeki epidermiste PMNL'lerden oluşan bir ekzositoz, dermiste ödem artışı, damar dışında eritrosit ekstravazasyonu, damar

çevresinin orta derecede PMNL infiltrasyonu ve hafif derecede lökositolazi izlenirken, 24-48 saatte ise şiddetli püstüler reaksiyon, nötrofil ekzositozu, retiküler dermiste ödem, polimorfların vasküler birikimi ve hafif derecede lökositoklazi gözlenir. Bu evrede ayrıca mast hücreleri maksimum düzeye ulaşır (63).

Merkezi sinir sisteminde gösterilmiş en erken lezyonlar, lenfosit ve histiositlerin oluşturduğu perivasküler infiltrasyon ve ardından da perivasküler fibrozis ve sinir lifi dejenerasyonudur. Bazen gerçek fibrinoid nekroz ve mikrotrombüslerde oluşabilir (9).

Bu bulgulara göre BH'de karışık (mikst) bir hücre infiltrasyonunun olduğu, farklı lezyonlarda farklı hücrelerin rol oynayabileceği ve ayrıca lezyonların süresinin (yaşının) belki de hücre tipi ile ilişkili olabileceği söylenebilir (19).

### 3.7 TANI VE AYIRICI TANI

Behçet hastalığının tanısı klinik olarak konulur. Şimdiye kadar çeşitli yazarlar tarafından değişik tanı kriterleri ileri sürülmüşse de, bu kriterlerin bazı eksiklikleri bulunmaktaydı (2,50,64). Son zamanlarda uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler 914 hastanın klinik bulgularının bilgisayar analizi ile değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Behçet hastalığı uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri Tablo-1'de verilmiştir (2). Tanı için tekrarlayıcı oral aftöz ülserasyonlar mutlaka olmalı bunun yanında diğer dört bulgudan en az ikisi olmalıdır (2,4,5,50).

**Tablo 1. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri**

- 
- 1- Tekrarlayan ağız ülserleri: Minör, majör, herpetiform, hasta veya doktorun tanımladığı senede en az 3 kez tekrarlayan.
  - 2- Tekrarlayan genital ülser: Hasta veya doktorun tanımladığı aftöz ülser veya skatris.
  - 3- Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit, veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre; veya doktorun tespit ettiği retinal vaskülit.
  - 4- Deri lezyonları: Hasta veya doktorun tanımladığı eritema nodozum, doktorun tespit ettiği psödofollikülit veya papülopüstüler lezyonlar; veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda akneiform nodüller.
  - 5- Pozitif paterji testi: 24-48 saatte doktorun gözlediği.
- Bulgular, diğer klinik hastalıklarla açıklanmadığında tatbik edilir.
-

Görüldüğü gibi BH çalışma grubunun tanı kriterlerinde oral aft vazgeçilmez şart olarak kabul edilmiştir. Tam oturmuş klinik formlarda tanı kolaydır. Ancak inkomplet formlarda bazen tanıda güçlükler yol açabilir (64).

Behçet hastalığındaki oral aftlar, oral mukozada yerleşen pek çok hastalık ile karışır. Başta ilaçların yaptığı allerjik ve toksik reaksiyonlar sonucu oral mukozada aftlara çok benzeyen lezyonlar oluşur. Bazı ilaçların ağızda uzun süre tutulmasıyla gelişen ülserler, ağız antiseptiklerinin kullanılması sonucu gelişen oral ülserler, HSV'nin yaptığı herpetik aftöz stomatitler, sifiliz, gonore gibi veneral hastalıkların seyrinde gelişen oral mukoza ülserleri, derin mantarların oluşturduğu oral mukoza ülserleri, tüberküloz ülserleri, lösemi gibi kan hastalıklarında görülen oral ülserler ve vezikülo büllöz hastalıkların seyrinde görülen oral mukoza lezyonları (pemfigus grubu hastalıklar) ile karışabilir (46). Behçet hastalığındaki genital lezyonlar özellikle bakteri ve virusların genital bölgede yaptığı hastalıklar ile karışır. Bunların başında sifiliz, ulkus molle, tüberküloz ve HSV'nin yaptığı genital ülserasyonlar gelir (46).

Behçet hastalığında HLA-B51'in pozitif oluşu, ailesel yatkınlık ve yaygın bir vaskülit olması spondüloartropatilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Ayrıca BH'nin klinik bulguları bu hastalardan farklıdır. Genital ülserasyon genellikle skrotaldır, ürogenital infeksiyon yoktur ve tırnak değişiklikleri görülmez. Göz tutulumunun seyri ve doğası da tamamen farklıdır (1,2).

Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar; Stevens-Johnson sendromu, multiple skleroz, Hughes-Stevein sendromu ve inflamatuvar barsak hastalıklarından Crohn hastalığıdır (5,9).

Stevens-Johnson sendromunda BH'yi taklit eden mukokutanöz lezyonlar olabilir fakat oküler tutulum, kronik tekrarlayıcı üveit olmaksızın konjonktival veya kornealdır. Tromboflebit veya arteriyal anevrizma oluşumu gözlenmez (9).

Hughes Stevein sendromunda pulmoner arter anevrizmaları ve vena kava inferior trombozu vardır. Ancak BH'den farklı olarak oral ve genital aftlar yoktur (9).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan bazı hastalıklarda oral ülserler, deri lezyonları ve episklerit olabilir ve BH'den ayrımında güçlük yaşanabilir (9).

Multiple skleroz ile beraber aftöz ülserin görülmesi Behçetin nörolojik tutulumu ile karışabilir (3).

Oküler ve nörolojik tutulumu olan hastaların ayrıtı tanısında Vogt-Koyanagi Harada sendromu ve sarkoidoz da akla gelmelidir (1).

### 3.8 TEDAVİ

Behçet hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmediğinden spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide kortikosteroid, kolşisin, immünosupresif ajanlar, siklosporin-A, levamizol ve fibrinolitik ajanlar gibi değişik ilaçlar denenmiş ancak bu tedavilerden oldukça değişik ve birbiriyile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir (2).

Oral aft ve genital ülser için genellikle topikal tedavi yeterlidir. Oral aftlarda iyi bir ağız hijyeni şarttır. Bu amaçla klorheksidin içeren gargaralar kullanılabilir. Tetrasiklin hem antibakteriyel, hem de antiinflamatuvar etkilerinden dolayı aftöz ülserlerde kullanılabilir. Difenhidramin hidroklorid topikal anesteziik etkisinden dolayı tedaviye eklenebilir. %2 lik lidokain jeli semptomatik tedavide kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler oral ve genital aftlarda etkilidir. Şiddetli ülserlerde triamizolon 5 mg/ml intralezyonel kullanılır (16,50). Famotidin 40 mg/gün dozunda oral aftlarda iyileşme süresini kısaltır (65). Topikal uygulanan sükralfat oral ve genital ülserlerde lezyonların çıkış sıklığını, ağrıyı ve iyileşme süresini kısaltır (16,66).

Daha ağır oral ve genital aftlarda talidomid 100-300 mg/gün dozunda kullanılabilir. Fakat teratojenite ve periferik nöropati açısından dikkatli olunmalıdır (67). Oral ve genital aftlarda bir diğer seçenek 100 mg/gün dozunda dapsondur (50). Antiviral ajanların orogenital ülserin sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (68). Oral ve genital aftların tedavisinde kolşisinin yeri tartışmalıdır (1,16,69,70,71). Üç haftada bir yapılan 1.200.000 Ü. benzatin penisilin G mukokutanöz lezyonlarda ve artritte etkili bulunmuştur (25). Düşük doz methotreksat (7.5-20 mg/hafta) şiddetli mukokutanöz hastalığı olanlarda etkilidir (50). Bir çok Behçet hastasında interferon  $\alpha$ -2a 3-12 milyon Ü. Haftada 3 defa uygulanması aftta, püstüler vaskülitte ve artritte başarılıdır (50).

Göz tutulumunda azotioprin 2.5 mg/kg/gün dozunda görme keskinliğinin sağlanmasında ve yeni göz hastalığının oluşumunu önlemede etkilidir (1,72). Siklosporin BH'de görülen üveitin tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. Fakat bu ilaç 5 mg/gün'den daha yüksek dozlarda nefrotoksiktir ve tedavi kesildiğinde nüksler sıktır (1,67). Dirençli üveit olgularında azotioprin ve siklosporin kombine edilebilir (1). Kortikosteroidler göz tutulumunda uzun süreden beri kullanılmasına rağmen

etkileri tartışmalıdır. Hatta göz tutulumunun seyrine olumsuz etki edebileceği için kullanımı giderek azalmaktadır (1,67). Gözdeki yapısal hasarlar cerrahi ile düzeltilebilir. Bununla birlikte sonuçları çok iyi değildir. Akut dönemde yapışıklıkları önlemek amacıyla lokal midriyatikler kullanılabilir (1,67).

Eritema nodozum ve artritte kolşisin 0.5 mg dozunda günde 3-4 kez verilmesi etkilidir. Artrit için akut devrede analjezikler ve antiinflamatuvarlar gerekirse yatak istirahati yeterlidir. Kronik artritlerin tedavisinde en ucuz ve etkili tedavi eklem içine kortikosteroid (triamsinolon heksasetonoid) uygulanmasıdır (53). Eğer ataklar tekrarlıyorsa azotioprin veya salazoprin kullanılabilir (2).

GIS tutulumunda 2-6 g/gün dozunda sülfasalazin kullanılır (1). Kontrolsüz çalışmalarda salazoprinin de GIS tutulumuna iyi geldiği söylenmiştir. Özellikle ileoçekal bölgede oluşan ülserler perfore olmaya yatkındırlar. Böyle olgularda cerrahi girişim kaçınılmazdır (67).

Tromboflebitin tedavisinde heparin veya oral antikoagülan kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Pulmoner embolizm gibi durumlarda antiagreganlar etkili olabilir (1,2). Fetal hemoptizi riskinden dolayı pulmoner arteriyel anevrizmalı hastalarda antikoagülanlardan kaçınılır (5). Pulmoner arter tutulumunun mortalitesi yüksektir. Tedavide yüksek doz kortizon ve sitotoksik ilaçlar kombine olarak 3-4 yıl süreyle verilebilir. Tedaviye yanıt veren olgularda anevrizma kaybolabilir. Tek taraflı tutulumu olan hastalardan cerrahi denenebilir (52).

Nörolojik tutulumlarda sistemik steroid ve azotioprin kullanılabilir (1,2). Kortizon genellikle artmış intrakranyel basınç sendromuna etkilidir. Genellikle 1 gr prednisolon IV bolus şeklinde yapılır (67).

### **3.9 HASTALIK AKTİVASYONUNUN BELİRLENMESİ**

Bir çok romatolojik hastalıkta olduğu gibi BH'de de hastalığın aktivitesi temel semptomlar ve klinik bulgularla saptanmaktadır (43,73). Hastalığa özgü bir laboratuvar testi olmadığı gibi aktif hastalığı bildirecek özgün bir laboratuvar testi de yoktur (1,9,73).

Behçet hastalarının %15'in de orta derecede kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülebilir. Ancak, hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (1,9). Hastalığın alevlenme dönemlerinde erythrocyte sedimentation rate (ESR) ve c-reaktive protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarında artış tespit edilirse de her zaman hastalığın aktivitesi ile paralellik göstermez (73,74). Daha önce yapılan bir çalışmada BH'nin

bulguları olan eritema nodozum ve tromboflebitli hastalarda artmış CRP artışının, eritema nodozum, tromboflebit ve eklem tutulumu olan olgularda ise ESR artışının daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (75).

Turan ve ark. (43) sTNFR-75 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında kuvvetli bir ilişki bulmuş ve sTNFR-75'in hastalığın aktivitesini yansıtacak bir biyolojik marker olduğunu iddia etmişlerdir.

Behçet hastalarında nötrofil ve monositlerin yoğun şekilde sitokin ürettiği bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda IL-8 ve IL-15'in aktif Behçet hastalarında yüksek olduğu ve hastalık aktivitesini göstermede kullanabileceği söylenmiştir (41,76).

Aygündüz ve ark. (77) serum beta 2-mikroglobulin ve serum amiloid-A protein seviyelerini aktif Behçet hastalarında inaktif kontrollere göre yüksek bulmuşlar ve hastalık aktivitesini göstermede laboratuvar göstergesi olabileceğini savunmuşlardır.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada serum NO düzeylerinin aktif BH'de arttığı ve bunun da yeni bir aktivite göstergesi olabileceği belirtilmiştir (78). Bir başka yeni çalışma da ise nöroendokrin bir hormon olan leptin aktif Behçet hastalarında yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddetini gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada aktif Behçet hastalarında ESR, nötrofil ve akut faz reaktanlarından  $\alpha_1$ -antitripsin ve  $\alpha_2$ -makroglobulin düzeyleri inaktif Behçet hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (79). Bir akut faz reaktanı olan Lpa BH'nin aktif döneminde arttığını bunun hastalık aktivasyonundan çok trombojenik olaylara meyilli gösterdiğini bildirilmiştir (37).

Tüm bu laboratuvar göstergelerinin BH'nin aktivitesini yansıttasındaki yeri tartışmalıdır. Tam olarak klinik aktiviteyi yansıtacak bir laboratuvar göstergesi olmadığı için, hastalık aktivitesinin klinik bulgularla yapılması daha doğrudur. Hastalık aktivitesinin saptanmasında klinik bulguların varlığı kadar süresi de önemlidir (73).

### **3.10 NEOPTERİN VE KLİNİK KULLANIM ALANLARI**

Neopterin in-vivo olarak guanozin trifosfattan (GTP), guanozin trifosfat siklohidrolaz-1 enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. Neopterin, konjuge olmayan pteridinlerin sentez yolundan bir ara ürün olan 7.8-dihidroneopterin trifosfatın, fosfatazlar tarafından hidrolizini takiben dihidroneopterin ya da neopterin olarak

atılmaktadır. Neopterin biyosentezi sadece insan ya da primatların aktive olmuş makrofajlarında gerçekleşmektedir. Makrofajlarda diğer pteridinlerin sentezi için gerekli enzimler bulunmamaktadır. Neopterin makrofajlarda sentezini takiben plazmaya geçmektedir. Serum neopterin düzeyi 0-4 ng/ml, idrar düzeyi ise 0-30 ng/ml arasında değişir (80,81).

Neopterinin vücuttaki biyokimyasal ve fizyolojik rolü henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır (81). Makrofajlar in-vivo ya da in-vitro IFN- $\gamma$  ile uyarıldıklarında neopterin sentezlemektedirler (82,83). Makrofajlar ve miyelositik hücre kültürü olan THP-1 hücrelerinde neopterin sentezini direkt olarak stimüle eden tek sitokin IFN- $\gamma$ 'dır. Diğer hiçbir sitokin, interlökinler ya da zimosan gibi fagositozu aktive eden ajanların hiçbiri neopterinin makrofajlarda doğrudan sentezine yol açmazlar. IFN- $\gamma$  esas olarak aktive olmuş T lenfositlerinde oluştuğu için bu T hücre alt popülasyonlarının aktivasyonuna yol açan bir uyarı aynı zamanda makrofaj aktivasyonuna dolayısıyla da neopterin sentezine neden olmaktadır. Örneğin IL-2 monosit/makrofajlarda neopterin sentezine direkt etkili değil iken IL-2 ilavesi T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasına bağlı olarak, periferal mononükleer hücrelerden neopterin sentezine yol açar (81). IFN- $\gamma$  dışında diğer bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın da monositlerden neopterin salınımında ko-stimülatör rol oynadığı bilinmektedir (84).

Biyolojik sıvılarda neopterin düzeylerinin yükselmesine yol açan hastalıklar Tablo-2'te verilmiştir (81). Bu hastalıkların erken dönemlerinde vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin yükselmesi ve hastalığın aktivitesiyle neopterin düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda hücrel immünite aktivasyonu söz konusu olduğu hastalıkların prognozunun ve tedaviye yanıtının takibinde neopterin düzeylerinin güvenilir bir parametre olduğu bilinmektedir (81, 83).

**Tablo 2. Biyolojik sıvılarda neopterin düzeylerinin yükselmesine neden olan hastalıklar**

- 1- Pteridin metabolizmasındaki kalıtsal defektler.
- 2- İnfeksiyöz hastalıklar: Viral enfeksiyonlar (CMV, HIV), İntrasellüler patojenlerle oluşan enfeksiyonlar, (Plasmodium, Mycobacterium), Septik şok sendromu
- 3- Otoimmün Hastalıklar: Romatoid artrit, SLE, DM Tip-1, Otoimmün tiroit.
- 4- GİS inflamatuvar hastalıkları: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Çöliak hastalığı.
- 5- Diğer inflamatuvar hastalıklar: Wegener granülatozu, Dermatomiyozit, Sarkoidoz, Multiple skleroz, Aseptik meningoensefalit, Ailesel Akdeniz ateşi, Kardiyovasküler hastalıklar, Allograft rejeksiyonlar / Graft-versus-host hastalığı.
- 6- Malign hastalıklar: Hematolojik neoplaziler, Genitoüriner kanal tümörleri, Jinekolojik tümörler, Akciğer Ca, Gastrointestinal karsinoma, Pankreatik karsinoma.

Neopterin immün sistem aktivasyonu sırasında üretildiğinden hücrel immünite aktivasyonunun durumunu modüle eden terapötik ilaç rejimlerini izlemek için uygun bir parametredir. İnterferonlar, interlökinler ve TNF-  $\alpha$  gibi sitokinler kullanılan tedavi rejimlerinde doza bağı olarak neopterin sentezini stimüle ederler. Bu nedenle neopterin düzeylerinin izlenmesi tedavinin optimizasyonu için kullanılmaktadır (81).

Neopterin spesifik bir test olmamakla birlikte hücrel immünite aktivasyonunda hızla yükselen, hassas ve güvenilir bir parametre olmasından dolayı kan donörlerinin incelenmesinde de kullanılmaktadır. *Herpes Simplex Virus*, *Cytomegalovirus* (CMV) ve *Ebstein Barr Virus* (EBV) gibi viral enfeksiyonlarda antikor oluşumundan çok daha önce neopterin düzeyleri hızla yükselmektedir. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) ile enfekte olmuş ama henüz semptomlar gelişmemiş durumlar gibi kronik enfeksiyonlarda da neopterin düzeyleri yükselmektedir. Dolayısıyla kan örneklerinde çok çeşitli viral enfeksiyonlar için serolojik testleri yapmaktansa neopterin düzeylerine bakmak daha ucuz ve pratik bir yöntemdir (81).

Behçet hastalığında özellikle hastalığın aktif fazında Th1 tipi sitokinlerin arttığı bilinmektedir. Bu sitokinlerden IFN- $\gamma$ , monosit ve makrofajları uyarak

neopterin sentezini direkt olarak stimüle eder. Bir başka Th1 tipi sitokin olan TNF- $\alpha$ 'da neopterin salınımında ko-stimülatör olarak rol oynar. Bundan dolayı BH'nin aktif fazında serum neopterin düzeylerinin yükselmesi beklenmektedir.

Behçet hastalığında hastalık aktivasyonunu gösterecek özgün bir laboratuvar testi olmadığından hasta takibinde, tedavi seçiminde ve tedaviye yanıtın takibinde güçlükler yaşanmaktadır. Bu nedenle aktif klinik bulgulara sahip Behçet hastaları ile klinik aktivite göstermeyen hastalardaki serum neopterin düzeylerini karşılaştırarak neopterinin BH aktivasyonunda eksikliği duyulan laboratuvar göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak için bu çalışma planlandı.



#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2001- Haziran 2002 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Dermatoloji, Romatoloji, Fizik Tedavi ve Göz polikliniklerine başvuran veya bu kliniklerde yatırılarak takip edilen Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubu kriterlerine göre (2,3,4) tanı konulmuş 25 aktif 15 inaktif olmak üzere toplam 40 Behçet hastası alındı. Olguların seçiminde cins ayrımı ve yaş sınırlaması yapılmadı. Kontrol grubu olarak Behçet hastalarıyla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 30 sağlıklı birey alındı. Serum neopterin, CRP ve ESR düzeylerinin doğru olarak yorumlanabilmesi için Behçet hastaları ve kontrol grubundaki bireylerin akut veya kronik infeksiyöz, malign, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalığa sahip olmamalarına dikkat edildi. Ayrıca yine serum neopterin düzeylerinin doğru olarak değerlendirilebilmesi için Behçet hastaları kolşisin, immünosüpresif veya immünomodülatör gibi sistemik ilaç almayan olgulardan seçildi.

Behçet tanısı alan tüm hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapılarak oral aft, genital ülser, göz tutulumu, eritema nodozum benzeri deri lezyonları, akne, artrit, artalji, orşiepididimit, gezici yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, büyük damar tutulumu, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum, ve paterji pozitifliği olup olmadığı araştırıldı. Behçet hastalığının aktif olup olmadığına klinik bulgulara bakılarak karar verildi. Hastalardan kan alındığı anda bu klinik bulgulardan en az ikisine sahip olanlar aktif, klinik bulgu göstermeyen olgular ise inaktif olarak kabul edildi.

Neopterin düzeylerinin ölçümü için tüm hastalardan ve kontrollerden aç karnına alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -80 C° 'de saklandı. Neopterin, Immuno-Biological Laboratories (IBL) (Hamburg, Almanya. Kit No: RE 59349) firmasının ELISA kiti ile ölçüldü. Ayrıca tüm Behçet hastalarında ve kontrollerde serum CRP ve ESR düzeyleri de ölçüldü. CRP ölçümleri: Space CRP kiti (Alfawassermann Diagnostics, Hollanda) kullanılarak Schiapperelli Biosystems Space Unit cihazında turbidometrik yöntemle çalışıldı. ESR ölçümü için ise westergreen yöntemi kullanıldı.

**İstatistiksel Yöntem:** Serum Neopterin, CRP, ESR düzeylerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde windows ortamında SPSS 10.01 paket programı (Superior Performing Software Systems, Inc. Chicago IL, USA) kullanıldı. Parametrelerin gruplar

arası ve grup içi karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, parametreler arasında bağıntıyı araştırmak için Spearman's bağıntı analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 5. BULGULAR

Çalışmaya 25'i klinik olarak aktif, 15'i inaktif olmak üzere toplam 40 Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu alındı. Behçet hastalarının erkek/kadın oranı (E/K) 21/19 kontrol grubunda ise 15/15 idi. Aktif hastalarda erkek (%56), inaktif hastalarda ise kadın (%53) sayısı daha fazla bulundu. Behçet hastalarının yaş ortalaması  $33.3 \pm 12.0$  yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $32.0 \pm 13.3$  yıl idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 3'de verilmiştir.

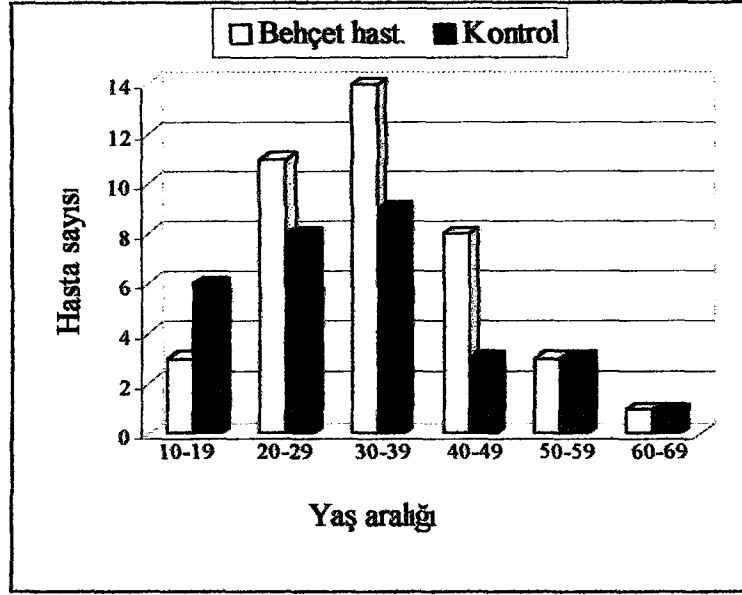
**Tablo 3. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri.**

	N	Yaş (Ort. $\pm$ SD)
Aktif Behçet	25	$32.2 \pm 13.7$
İnaktif Behçet	15	$33.6 \pm 8.9$
Kontrol Grubu	30	$32.0 \pm 13.3$

Behçet hastalarının en genci 15 yaşında yeni tanı konulmuş aktif bir bayan hasta, en yaşlısı ise 63 yaşında ve 15 yıldan beri Behçet tanısı almış aktif bir erkek hasta idi. Behçet hastalarının ve kontrollerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4 ve Şekil 1'de verilmiştir.

**Tablo 4. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre dağılımı.**

Yaş	Behçet Hast.		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
10-19	3	7.5	6	20
20-29	11	27.5	8	26.6
30-39	14	35	9	30
40-49	8	20	3	10
50-59	3	7.5	3	10
60-69	1	2.5	1	3.3
Toplam	40		30	



**Şekil 1. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun yaş dağılım grafiği**

Aktif Behçet hastalarının çoğunda aktif oral aft, genital ülser, üveit, pozitif paterji testi, derin ven trombozu, artrit, artralji ve deri lezyonlarının çeşitli kombinasyonları saptanmıştır. Olgularımızın hepsinde geçirilmiş aft hikayesi veya aktif aft mevcuttu. Behçet hastalarımızın 38'inde (%95) oral aft ilk oluşan klinik bulgu iken, geri kalan iki hastanın birinde yaygın papülo püstüler lezyonlar diğerinde ise eritema nodozum benzeri lezyonlar ilk klinik bulguydu.

Behçet hastalarının hiç birinde GIS tutulumu ve arter anevrizması tespit edilmedi. Bir hastamızda subclavian veni tutan derin ven trombozu vardı. Hastaların hikayelerinden inaktif bir hastanın daha önce nörolojik atak, bir diğer hastanın ise orşiepididimit geçirdiği tespit edildi. Otuziki yaşında bir erkek hastada ise BH'ye bağlı olarak 10 yıldan beri bilateral tam görme kaybı vardı. Bu bizim serimizde BH'ye bağlı gelişen en ciddi komplikasyondur. Behçet hastalarının klinik verileri Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5. Behçet hastalarının klinik verileri**

NO	YAŞ	SEX	OÜ	GÜ	GÖZ	ENBL	DERİ	PATE	ART	ARJİ	NÖR	ORŞ	GYT	DVT
1*	34	K	2	1	0	2	1	+	1	1	0	0	0	0
2*	34	E	2	1	0	0	2	-	0	0	0	0	0	0
3*	21	E	2	1	1	0	0	+	1	1	0	0	0	0
4*	35	E	2	1	0	0	1	-	0	1	0	0	0	0
5	32	K	1	1	1	0	0	-	0	1	0	0	0	0
6*	15	K	2	1	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0
7*	46	K	2	0	2	0	1	-	2	2	0	0	0	0
8*	32	E	2	1	2	1	1	-	0	0	0	0	0	0
9*	63	E	2	1	0	0	1	+	0	1	0	0	0	0
10*	49	K	2	1	0	0	0	-	0	2	0	0	0	0
11	36	K	1	1	0	0	1	-	1	1	0	0	0	0
12	34	E	1	1	1	1	0	-	1	1	0	0	0	0
13	41	K	1	1	0	1	1	-	1	1	0	0	0	0
14	50	K	1	1	0	1	1	-	1	1	0	0	0	0
15*	38	K	2	1	0	0	1	-	2	2	0	0	0	0
16*	45	K	2	1	1	0	1	-	0	2	0	0	0	0
17	27	E	1	1	0	1	1	-	1	1	0	0	0	0
18*	21	E	1	2	0	2	2	-	0	0	0	0	0	0
19*	41	E	2	2	0	0	1	-	0	1	0	0	0	0
20*	24	E	1	1	2	2	2	-	0	2	0	0	0	0
21	35	K	1	0	1	0	0	-	0	2	0	0	0	0
22*	26	E	2	1	1	0	2	-	2	2	0	0	0	0
23*	59	E	1	0	2	1	0	-	1	2	0	0	0	0
24	30	E	1	1	0	0	1	-	1	1	0	0	0	0
25*	30	E	1	1	2	0	2	-	0	2	0	1	0	0
26*	18	K	2	2	2	0	0	-	0	0	0	0	0	0
27*	42	K	2	2	0	0	2	+	0	0	0	0	0	0
28*	22	K	2	2	0	2	2	-	0	0	0	0	0	0
29*	40	K	1	0	2	0	0	-	0	1	0	0	0	0
30*	32	E	2	2	0	0	2	-	0	0	0	0	0	0
31*	34	K	2	1	1	1	2	-	2	2	0	0	0	0
32	42	K	1	1	0	1	1	-	1	1	0	0	0	0
33*	28	E	2	1	2	1	2	-	2	2	0	0	1	0
34	24	K	1	0	1	0	0	-	0	1	0	0	0	0
35	23	K	1	0	1	0	0	-	0	1	0	0	1	0
36	50	E	1	1	1	1	1	-	0	1	0	0	0	0
37	24	E	1	0	1	0	1	-	1	1	0	0	0	0
38*	18	E	1	0	0	2	0	+	0	0	0	0	0	2
39	30	E	1	1	0	1	0	-	0	1	1	0	0	0
40	22	E	1	0	1	0	1	-	0	1	0	0	0	0

\* Klinik olarak aktif kabul edilen Behçet hastaları. 0 - Hiç olmamış. 1 - Geçirilmiş. 2 - Aktif.  
OÜ:Oral ülser. GÜ:Genital ülser. ENBL: Eritema nodosum benzeri lezyon. PATE: Paterji  
ART: Artrit. ARJİ: Artralji. NÖR: Nörolojik tutulum. ORŞ: Orşiepididimit. GYT: Gezici yüzeysel tromboflebit. DVT: Derin ven trombozu

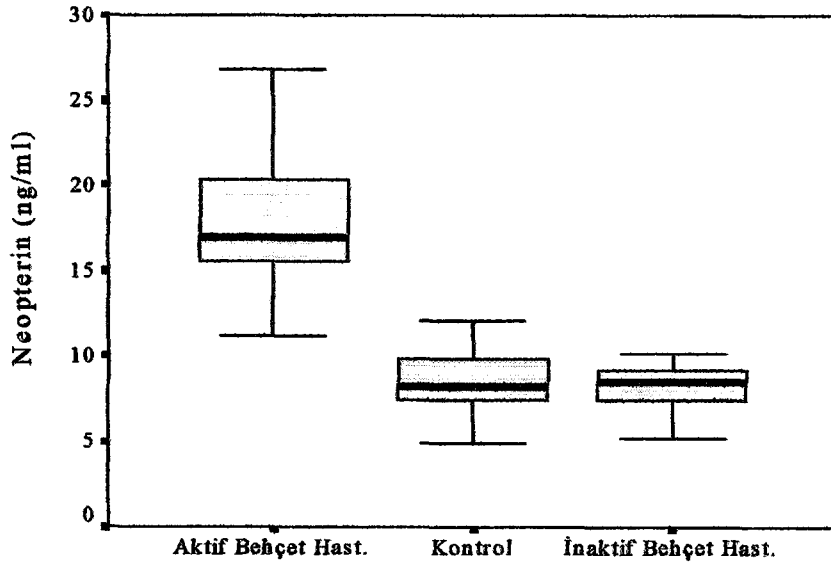
Behçet hastalarının ve kontrol grubunun ortalama serum Neopterin, CRP ve ESR değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun ortalama serum neopterin, CRP ve ESR değerleri.**

	Neopterin ng/ml (Ort ± SD)	CRP mg/L (Ort ± SD)	ESR mm/saat (Ort. ± SD)
Aktif Behçet	18.0 ± 1.1*	32.6 ± 8.3*	42.0 ± 5.5*
İnaktif Behçet	8.1 ± 0.3	3.6 ± 0.5	11.0 ± 1.8
Kontrol Grubu	8.7 ± 0.4	3.6 ± 0.5	6.5 ± 0.9

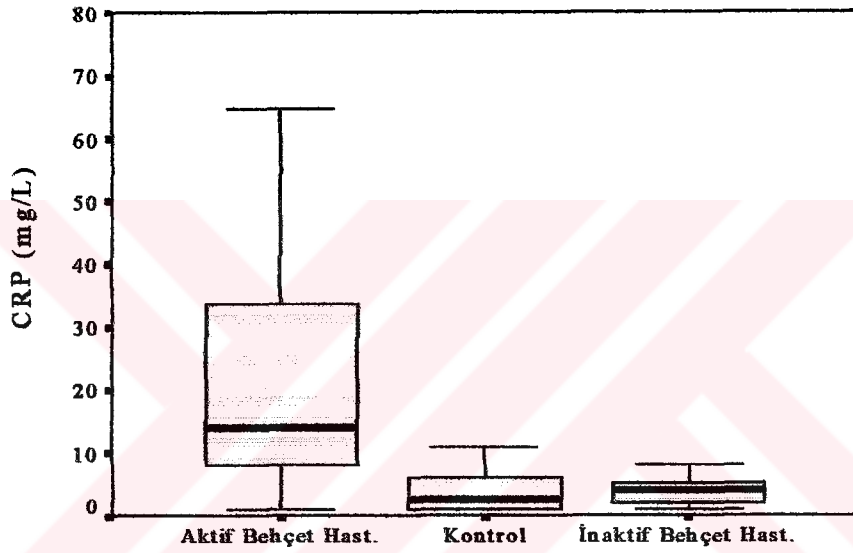
\*Aktif Behçet hastalarında inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler. (p<0.001).

Aktif ve inaktif Behçet hastalarının serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında aktif grubun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek serum neopterin düzeylerine sahip olduğu saptandı (p<0.001). Aktif Behçet hastalarının serum neopterin düzeyleri kontrol grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0.001). İnaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun serum neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) Şekil 2.



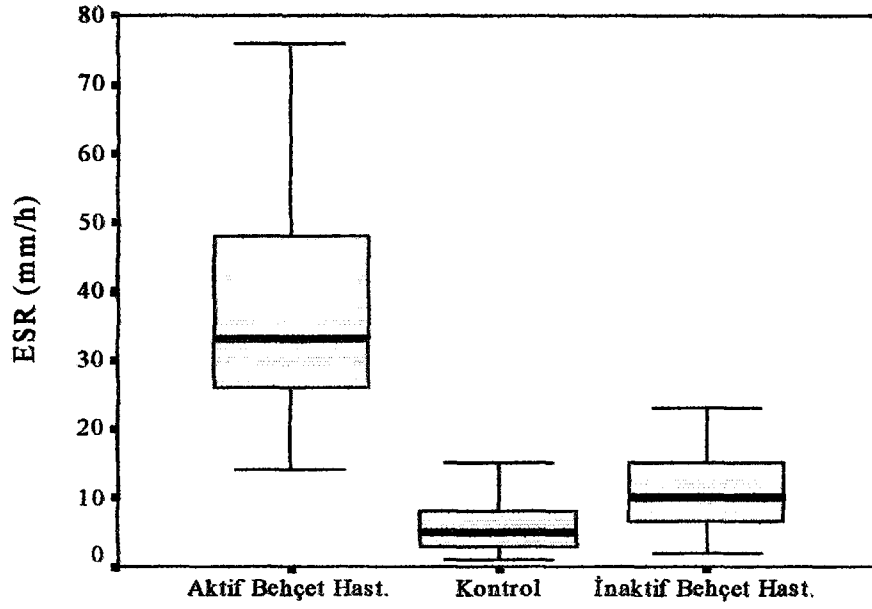
**Şekil 2. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun serum neopterin düzeylerinin karşılaştırılması.**

Aktif ve inaktif Behçet hastalarının serum CRP düzeyleri karşılaştırıldığında aktif grubun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek serum CRP düzeylerine sahip olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Aynı zamanda aktif Behçet hastalarının kontrol grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek serum CRP düzeylerine sahip olduğu bulundu ( $p<0.001$ ). İnaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun serum CRP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) Şekil 3.



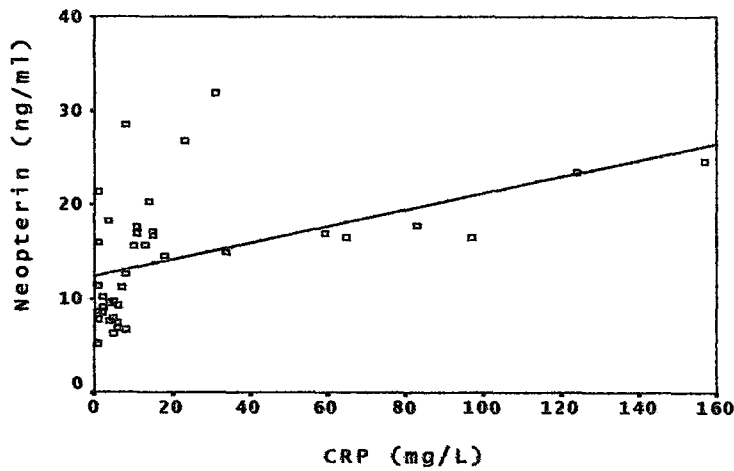
**Şekil 3. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması.**

Aktif ve inaktif Behçet hastalarının ortalama ESR değerleri karşılaştırıldığında aktif grubun istatistiksel olarak yüksek ESR değerlerine sahip olduğu bulundu ( $p<0.001$ ). Ayrıca aktif Behçet hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ESR değerleri saptandı ( $p<0.001$ ). İnaktif Behçet hastalarında da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ESR değerleri bulundu ( $p<0.05$ ) Şekil 4.



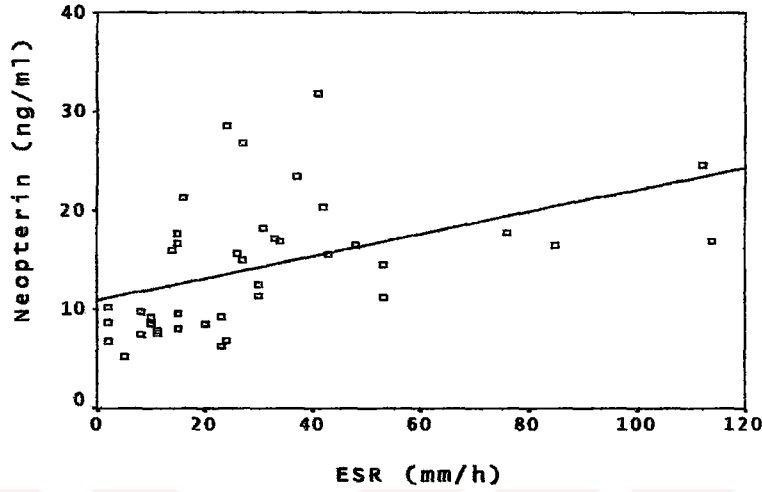
**Şekil 4. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubunun ortalama ESR değerlerinin karşılaştırılması.**

Aktif Behçet hastalarında serum neopterin ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $r = 0.345$  ;  $p > 0.05$ ). Buna karşılık, tüm Behçetli hastaların serum neopterin ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $r = 0.587$  ;  $p < 0.05$ ) Şekil 5.



**Şekil 5. Behçetli hastalarda neopterin ve CRP düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.**

Sadece aktif Behçet hastaları alındığında, serum neopterin ve ESR düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmazken ( $r = 0.033$  ;  $p > 0.05$ ), tüm Behçet hastalarında serum neopterin ve ESR düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ( $r = 0.624$  ;  $p < 0.05$ ) Şekil 6.



**Şekil 6. Behçetli hastalardaki Serum Neopterin düzeyleri ile ESR değerlerinin korelasyon grafiği**

## 6. TARTIŞMA

Behçet hastalığı klinik bulguları iyi bilinen fakat etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış multisistemik bir vaskülitir. Behçet hastalığında hastalık şiddetine bağlı olarak körlüğe kadar gidebilen üveit, nörolojik tutulum, büyük arter anevrizmaları ve rüptürü gibi çok ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Tüm bunlara rağmen, hastalık aktivitesini yansıtacak özgün bir laboratuvar göstergesi yoktur. Bu da hastalığın tanı, tedavi ve takibinde klinisyenlerin işini oldukça zorlaştırmaktadır.

Birçok romatolojik hastalığın takibinde kullanılan serum ESR ve CRP düzeyleri her zaman hastalık aktivasyonu ile paralellik göstermez (2,73,74). Bu durum pek çok araştırmacının ilgisini çekmiş ve hastalık aktivasyonunu gösterecek yeni laboratuvar parametreleri üzerinde çalışmışlardır.

Neopterin, spesifik bir test olmamakla birlikte hücrel immünite aktivasyonunda hızla yükselen, hassas ve güvenilir bir parametredir (81). Bu nedenle hücrel immünite ile ilgili bir çok viral, bakteriyel, otoimmün, çeşitli maligniteler ve romatolojik hastalıklarda idrar, serum ve BOS gibi biyolojik sıvılarda serum neopterin düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalıklarda neopterin hastalık aktivasyonunda kullanılabilecek biyolojik gösterge olup olmadığı araştırılmıştır (81,82,83).

Samsanov ve ark. (85) hepatit-B enfeksiyonunda serum neopterin düzeylerinin yükseldiği ve klinik tablonun ağırlığıyla korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Fuchs ve ark. (86) HIV enfeksiyonlarında progresyonu ve kötü prognozu gösterdiğini söylemişlerdir. Hagberg ve ark. (87) akut bakteriyel menenjit ve ensefalitlerde, HIV ile infekte hastalarda BOS neopterin seviyelerinin arttığını bulmuşlardır. Benzer şekilde Werner ve ark. (88) akut burusellozda, tüberkülozda, serebral malaryada, akut infeksiyöz mononükleozda serum neopterin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir.

Çeşitli nörolojik hastalıklarda da neopterin ile ilgili çalışmalar vardır. Bansil ve ark. (89) Gullian-Barre sendromunda serum neopterin düzeylerini yüksek bulmuşlar ve patogeneizde artmış makrofaj aktivasyonunun rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Giavannoni ve ark. (90) Multiple sklerozlu hastaların idrarlarında yüksek neopterin seviyeleri bulmuşlar ve bunun hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Frederikson ve ark. (91) ise Multiple sklerozlu hastaların BOS'larında neopterin seviyeleri ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki bulmuşlardır. Widner ve ark. (92)

parkinsonlu hastalarda serum neopterin düzeylerini yüksek bulmuşlar ve parkinson hastalığında hücrel immüitenin aktif olduğunu söylemişlerdir.

Altındağ ve ark. (93) idrar neopterin düzeyleri ile lösemi ve lenfomalı hastaların klinik şiddeti arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Antonello ve ark. (94) hepatosellüler karsinomada yüksek neopterin düzeyleri bulmuşlardır. Wagner ve ark. (95) basit diffüz guatrlı hastaların serum neopterin düzeyleri ile yaşları arasında anlamlı bir ilişki bulmuş ve Graves hastalarında da prognostik öneminin olabileceğini söylemişlerdir. Bozkurt ve ark. (96) akut koroner sendromlu hastalarda serum neopterin seviyelerini yüksek bulmuşlar ve bunun aterosklerotik plak inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Birçok romatolojik hastalıkta da neopterin ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Samsanov ve ark. (97) akut romatizmal ateşte (ARA) serum neopterin düzeylerinin yükseldiğini, aktif dönemdeki yükselmenin daha belirgin olduğunu ve bu yükselmenin miyokardial inflamasyonun geliştiği hastalar için spesifik olmamakla birlikte IFN- $\gamma$ ' ya bağlı hücrel immün aktivasyonu gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ARA'lı hastalarda TNF-  $\alpha$  ve IL-2 reseptör düzeyleri de yüksek bulunmuş, bunların serum neopterin düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini söylemişlerdir.

Çiftçi ve ark. (98) ARA'nın aktif döneminde serum neopterin düzeylerini yüksek bulmuşlar, ESR ile aralarında pozitif korelasyon gösterdiğini ve aktif ARA'lı olgularda serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivasyonunda kullanılabilecek laboratuvar göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.

Nassanov ve ark. (99) Wegener granülamatozunda serum neopterin değerlerini yüksek bulmuş CRP, ESR ve hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Şimşek ve ark. (100) ailesel akdeniz ateşi (FMF) atakları sırasında idrarda neopterin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir.

Altındağ ve ark. (101) kolşisin ile tedavi edilen FMF'li hastaların idrar neopterin düzeylerinin azaldığını ve bunun tedavi sonucunda hücrel immün aktivasyonunun baskılanmasıyla ilgili olduğunu bildirmişlerdir.

Kullich ve ark. (102) romatoid artritte serum neopterin düzeylerini yüksek bulmuşlardır.

Altındağ ve ark. (83) ise romatoid artritte üriner neopterin düzeylerinin aktif hastalarda remisyonlara göre daha yüksek bulmuşlar ve üriner neopterin seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Horak ve ark. (103) sistemik lupus eritematozus (SLE)'da serum neopterin değerlerini yüksek bulmuşlar bunun hastalık aktivitesi, sVCAM-1, sICAM-1 ve sIL-2R ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Lim ve ark. (104) ise idrar neopterin düzeylerinin SLE'nin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ayrıca serum sIL-2R, ESR, C3, C4, C3dg ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Behçet hastalığında neopterin ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Frukowa ve ark. (105) nörolojik tutulumu olan Behçetli ve sarkoidozlu hastalarda, nörolojik tablonun alevlenme dönemlerinde BOS'ta total neopterin düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ataklar ve remisyonlarla seyreden nörolojik patolojilerde BOS neopterin düzeylerini inflamasyonun iyi bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Samsanov ve ark. (106) yaptıkları çalışmada 38 Behçet hastasında serum neopterin düzeylerini ölçmüşler ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek değerler bulmuşlardır. Aynı çalışmada Behçet hastalarındaki serum neopterin seviyelerinin paterji testi pozitif olanlarda negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, Behçet hastalarındaki serum neopterin düzeyleri ile CRP arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar buldukları bu sonucun BH'de hücrel immünitenin aktif olduğunun göstergesi olarak kabul etmişlerdir.

Sonuçlarımızın Samsanov ve ark. (106) sonuçlarıyla benzerlik gösteren yanları vardı. Çalışmamızda aktif Behçet hastalarında serum neopterin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Aynı zamanda aktif Behçet hastalarında inaktif hastalara göre de yüksek neopterin düzeyleri saptandı ( $p<0.001$ ). Tüm Behçet hastalarındaki serum neopterin düzeyleri ile CRP arasında benzer şekilde pozitif korelasyon görüldü ( $r=0.387$ ;  $p<0.05$ ).

Köse ve ark. (107) yaptıkları çalışmada 56 aktif, 12 inaktif toplam 68 Behçet hastası ile 17 sağlıklı kontrol grubunda serum neopterin düzeylerini ölçmüşler hem aktif

ve inaktif Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre hem de aktif hastalarda inaktiflere göre yüksek neopterin düzeyleri bulmuşlardır. Ayrıca, Behçet hastalarında serum neopterin düzeyleri ile lökosit ve ESR değerleri arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Yazarlar buldukları bu sonuçlar neticesinde neopterin Behçet hastalarında aktivasyon kriteri olarak kullanılabileceğini ve hastalığın temelinde hücrel immünitenin rol oynadığını bildirmişlerdir.

Köse ve ark. (107) yaptığı bu çalışma bizim bulgularımıza en yakın sonuçlar olmakla birlikte olgularımızda inaktif Behçet hastalarının serum neopterin düzeyleri ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Köse ve ark. Behçet hastalarında ESR düzeyleri ile serum neopterin düzeyleri arasında gösterdikleri korelasyon, çalışmamızda hem ESR ile neopterin ( $r = 0.624$  ;  $p < 0.05$ ) hem de CRP ile neopterin arasında bulundu ( $r = 0.587$  ;  $p < 0.05$ ).

Erken ve ark. (108) 25'i aktif ve 17'si inaktif toplam 42 Behçet hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu ile pozitif kontrol grubu olarak 18 aktif SLE hastasını aldıkları çalışmalarında aktif Behçet hastalarının serum neopterin değerlerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulmuşlardır. Fakat aktif ve inaktif gruplar arasında ise fark olmadığını bildirmişlerdir. Aktif SLE'li hastaların ise tüm gruplarda daha yüksek serum neopterin düzeylerine sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Keser ve ark. (109) yaptıkları benzer bir çalışmada 26 aktif Behçet hastası ile 24 inaktif toplam 50 Behçet hastası, kontrol grubu olarak Behçet hastaları ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 10 sağlıklı birey ve 20 aktif SLE hastasını almışlardır. Araştırmacılar serum neopterin düzeylerinin aktif SLE'li hastalarda yüksek olduğunun bilinmesinden dolayı laboratuvar verilerini karşılaştırmak amacıyla kontrol grubuna alındığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada Behçet hastalarının klinik aktivite kriteri olarak oral aft, genital ülser, cilt lezyonları, artrit, tromboflebit, aktif üveit ve büyük damar tutulumu bulgularından en az iki tanesinin arandığı belirtilmiştir. Araştırmacılar aktif Behçetli olgulardaki serum neopterin düzeylerini sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlar, fakat, aktif hastalar ile inaktif hastalar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Aktif SLE grubunda ise hem aktif ve inaktif Behçet hastalarından hem de sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek neopterin düzeyleri olduğunu göstermişlerdir. Aktif SLE'li hastalarda hastalık aktivite indeksi ile neopterin düzeyleri

arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada aktif hastalarda serum neopterin, CRP ve ESR düzeyleri arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar aktif SLE'li hastaların serum neopterin düzeylerini yüksek bulurken aktif Behçetli olgularda benzer sonuçların görülmemesini etiopatogenezdeki özelliklere bağlamışlar, BH'deki makrofaj aktivasyonunun ve hücrel immün sistem aktivasyonunun SLE'deki kadar güçlü olmadığı şeklinde yorumlamışlardır. Ayrıca yazarlar sadece serum neopterin seviyeleri ile hücrel immün sistem aktivasyonunun değerlendirilemeyeceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada idrarda neopterin düzeylerine bakmanın kronik T hücre aktivasyonunu yansıtması açısından daha iyi bir parametre olabileceği bildirilmiştir.

Erken ve ark. (108) ile Keser ve ark. (109) benzer şekilde sadece aktif Behçet hastalarında serum neopterin düzeylerini sağlıklı kontrollere göre yüksek bulurken çalışmamızda aktif Behçet hastalarının serum neopterin düzeyleri inaktif hastalara göre de yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Keser ve arkadaşlarının bulduğu sonuca paralel olarak aktif Behçet hastalarında serum neopterin düzeyleri ile CRP ( $r = 0.345$ ) ve ESR ( $r = 0.033$ ) arasında korelasyon görülmedi.

Aktif Behçet hastalarında Erken ve ark. (108) ile Keser ve ark. (109)'dan farklı olarak inaktif hastalara göre serum neopterin düzeylerini yüksek bulmamızın nedeni aktif kabul edilen Behçet hastalarımızın temsil ettiği klinik spektrumdan veya aktif lezyonların sayısı, yaşı ve organlardaki tutulum şiddeti ile ilgili olabilir. Örneğin klinik olarak aktif kabul ettiğimiz artritli hastalardan birinde monoatriküler tutulum varken bir diğerinde oligo veya poliartriküler tutulum olabilir. Yine bir hastada diz gibi büyük bir eklem tutulurken bir diğer hastada interfalangeal eklemler tutulabilir. Benzer şekilde bir hastada oral mukozada major aftlar bulunurken bir diğer hastada minör aftlar hakim olabilir. Bu örnekleri arttırmak mümkündür. Ayrıca BH gibi hemen her organ ve sistemi tutabilen multisistemik bir hastalıkta birçok organ tutulumunun değişik kombinasyonları görülebilir. Organ veya sistem tutulumunun sayısı arttıkça inflamasyonun şiddetinin de artacağı kesindir. Buna paralel olarak inflamasyon göstergeleri olan serum neopterin, CRP ve ESR değerleri de değişecektir.

Müftüoğlu ve ark. (75) CRP'nin Eritema nodozum ve tromboflebitte, ESR'nin ise artrit ve tromboflebitte yükseldiğini, mukokutanöz, oküler ve SSS tutulumlarında ise CRP ve ESR değerlerinin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Takeuchi ve ark. (110) Behçet hastalarında serum CRP ve ESR düzeylerinin alkalin fosfataz düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini ve alkalin fosfatazın Behçet aktivitesinin iyi bir belirleyicisi olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmaya karşın Soy ve ark. (111) alkalin fosfatazın BH için güvenilir bir aktivite göstergesi olmadığını, CRP'nin oküler tutulumda, ESR'nin ise tromboflebitte anlamlı derecede yükseldiğini bulmuşlardır.

Turan ve ark. (43) Aktif Behçet hastalarında sTNFR, CRP ve ESR düzeylerini inaktif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Aygündüz ve ark. (77) ESR, CRP,  $\beta$ 2-mikroglobulin ve serum amiloid-A protein seviyelerini aktif Behçet hastalarında inaktif hastalara göre ve tüm Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır.

Katsantonis ve ark. (76) Behçet hastalarında serum CRP ve ESR düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Evereklioğlu ve ark. (79) Behçet hastalarında serum CRP, ESR,  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\alpha$ 2-mikroglobulin ve nötrofil seviyelerini ölçmüşler ve bu parametrelerin hepsinin aktif Behçet hastalarında inaktif ve kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Aydıntuğ ve ark. (112) Behçet hastalarında serum CRP ve ESR seviyeleri ile hastalık aktivasyonu arasında korelasyon göstermişler buna karşılık sICAM-1 ile CRP ve ESR düzeyleri arasında korelasyon olmadığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda aktif Behçet hastalarında serum CRP ve ESR düzeyleri inaktif ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonuç Müftüoğlu, Takeuchi, Soy, Turan, Aygündüz, Evereklioğlu, Aydıntuğ ve ark.'ın (43,75,77,79,110,111,112) sonuçlarıyla uyumluydu.

Sonuç olarak çalışmamızda aktif Behçet hastalarının inaktif olanlara göre yüksek serum neopterin seviyelerine sahip olduğu gösterildi. Yine serum CRP ve ESR düzeyleri de aktif Behçet hastalarında inaktif hastalara göre yüksek bulundu. Fakat birçok literatürde serum CRP ve ESR düzeylerinin her zaman hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (2,73,74,75,76). Bu nedenle serum CRP ve ESR düzeyleri ile

**hastalık aktivitesine karar verilemeyen olgularda neopterin'in Behçet hastalığı aktivasyonunu göstermede yardımcı bir laboratuvar parametresi olabileceği düşünöldü.**

**Neopterin hücreseI immünite aktivasyonunda hassas bir parametre olmasının yanında, maliyetinin ucuz ve hemen her laboratuvarıda çalışılabilmesi avantajlarındandır.**



## 7. KAYNAKLAR

1. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). Oxford Textbook of Rheumatology. 2. Baskı, Oxford: Oxford University Press, 1998:1394-1402.
2. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Katogyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler). Dermatoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:393-399.
3. Barnes CG, Yazıcı H. Behçet's syndrome. Br Society Rheumatol 1999:1171-1174.
4. Jorizzo JL. Behçet's disease. Freedberg IM, Ersen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5. Baskı, New York: Mc Graw-Hill, 1999:2161-2165.
5. Kastner DL. Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes. Kopmen WJ (editor). Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology. 14. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1420-1441.
6. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1997:2:62-65.
7. Erdi H, Gürler A. Jüvenil dönem Behçet hastalarının klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 1994:4:75-80.
8. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalance and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984:43:783-789.
9. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome Klippel JH, Dieppe PA (editors). Textbook of Rheumatology. 2. Baskı, London: Mosby, 1998:26:1-6.
10. Gürler A, İdil A, Boyvat A, Çalışkan D. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinse göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 2000:10:83-86.

11. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, Yazıcı H. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996;35:618-620.
12. Yurdakul S. Behçet sendromunun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:66-67.
13. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir Ö, Işık A ve ark. Park Sağlık Ocağı bölgesinde 10 yaş üzeri nüfusta Behçet prevalans çalışması. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1999;9:221-224.
14. Gül A. Behçet's disease an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (suppl. 24) : 6-12.
15. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2000;10:37-43.
16. Meador R, Ehrlich G, Von Feldt JM. Behçet's disease: immunopathologic and therapeutic aspects. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:47-54.
17. Fresko İ. Behçet hastalığı ve genetik *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:68-69.
18. Alpsoy E, Yılmaz E, Savaş A, Coşkun M, Yeğin O. Behçet hastalarında HLA antijenleri ve linkage disequilibrium. I. Çukurova Dermatoloji Günleri Bildiri Kitabı, 1996:179-185.
19. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:80-86.
20. Şahin Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:424-429.
21. Mizuki N, Ota M, Katsuyoma Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:1961-1966.
22. Sarıcaoğlu H, Özyıldırım R, Kahveci Z, Tunalı Ş, Yücel A, Dilek K ve ark. Behçet hastalarında langerhans hücrelerinin özellikleri. *Turkish Journal of Dermatopathology* 1997;1-2:103-107.

23. Direskeneli H. Stres proteinleri ve Behçet hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:72-75.
24. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
25. Haznedaroğlu İC, Özcebe IO, Dündar SV. Behçet's disease. *N Engl J Med* 2000;342 (8) : 587-589.
26. Direskeneli H. Behçet immünolojisi: enfeksiyöz etyoloji, yeni otoantijenler ve HLA-B51. XVI. Ulusal İmmünoloji Kongresi Özet Kitabı 2001:32-33.
27. Çalıkoğlu E, Gürler A. Stres proteinleri ve Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1998;8:189-193.
28. Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-909.
29. Aktaş E, Deniz G. Behçet hastalığı ve NK sitotoksitesisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1999;4:296-300.
30. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:76-79.
31. Freysdottir J, Lav SH, Fortune F.  $\gamma\delta$  T cells in Behçet's disease and recurrent, aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-457.
32. Köse K, Yazıcı C, Aşçıoğlu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease. *Clin Biochemistry* 2001;54:125-129.
33. Bahadır S, Apaydın R, Çimşit G, Tekelioğlu Y, Parlat P, Bozok F, et al. The evaluation of T lymphocytes and subsets, B lymphocytes, and natural killer (NK) cells in Behçet's disease *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2000;10:7-12.

34. Dündar SV. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozuklukları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:70-71.
35. Şahan F, Özdemir Ş, Karakuzu A, Aktaş A, Kızıltuna A. Behçet hastalığında serum nitrik oksit seviyeleri. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2001;11:77-80.
36. Lee KH, Bang D, Choi ES, Chun WH, Lee ES, Lee S. Presence of circulating antibodies to a disease-specific antigen on cultured human dermal microvascular endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1999;291:374-381.
37. Örem A, Değer O, Cimsit G, Karahan SC, Akyol N, Yıldırım S. Plasma Lipoprotein (a) and its relationship with disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33(8):473-478.
38. Gül A, Özbek V, Öztürk C, İnanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:1178-1180.
39. Kiraz S, Ertenli I, Çalgüneri M, Öztürk MA, Haznedaroğlu IC, Altun B, et al. Interactions of nitric oxide and superoxide dismutase in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (Suppl.24):24-25.
40. Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroğlu A, Yavuz S, Ergun T, Akoğlu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (Suppl.24): 19-24.
41. Hong YS, Park KS, Cho ML, Seo Y, Kim WV, Min JK, et al. Elevated level of IL-15 in patients with Behçet's disease: correlation with disease activity. *Arthritis Rheum* 200;43 (Suppl) 125.
42. Frassanito MA, Dammacco R, Cafflorio P, Dommacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease *Arthritis Rheum* 1999;9:1967-1974.

43. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Williger PM. T hücre regülatör sitokinler olan IL-10 ve IL-12'nin Behçet hastalığındaki sistemik düzeyleri ve hastalığın aktivitesinin belirleyicisi olarak Soluble-TNFR-75. I. Çukurova Dermatoloji Günleri Bildiri Kitabı 1996:187-197.
44. Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. J Am Acad Dermatol 1999;41:540-545.
45. Gül Ü, Bayram F, Küçükterzi V, Gürsoy G, İkinci G. Behçet hastalığında endokrin fonksiyonlar Türkiye Klinikleri Dermatoloji 1996;6:62-64.
46. Gürler A. Oral ve genital aftlar. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2:87-88.
47. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (editors). Dermatology. 2. Baskı, Berlin: Springer-Verlag, 2000:1164-1194.
48. Tuğal Tutkun İ. Göz tutulumunun immünolojisi ve klinik özellikleri. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2:89-93.
49. Azizerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2:94-96.
50. Ghate JV, Jorizzo J. Behçet's disease and complex aphthosis. J. Am Acad Dermatol 1999;40:1-18.
51. Akmaz Ö, Erel A, Gürer MA, Comparison of histopatologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. Int J Dermatol 2000;39:121-125.
52. Hamuryudan V. Behçet hastalığında arter tutulumu. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2:97-98.

53. Aral O. Behçet hastalığında eklem tutulması. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:99-100.
54. Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2002;146:155-174.
55. Jorizz JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zoubolis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-976.
56. Artüz F, Lenk N, Karakayalı G, Allı N. Behçet hastalığında simetrik küçük eklem tutulumu. I. Çukurova Dermatoloji Günleri Bildiri Kitabı 1996:279-282.
57. Serdaroğlu P, Akman-Demir G. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:101-103.
58. İnanç M. Behçet hastalığında verilerin tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:95-96.
59. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tüzün H, Tüzüner N, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's Syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.
60. Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:104.
61. Magro C, Crowson AN, Mihm M. Cutaneous manifestations of nutritional deficiency states and gastrointestinal disease. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B (editors). *Lever's Histopathology of the Skin*. 8. Baskı, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:359-361.
62. Barnhill RL, Busam KJ, Vascular Diseases. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B (editors). *Lever's Histopathology of the Skin*. 8. Baskı, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:185-208.

63. Mat MC, Tüzün Y. Paterji fenomeni. *Dermatolojide Gelişmeler*. İstanbul, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği 1993:97-109.
64. Dilşen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:108-111.
65. Bilen N, Gürler A. Mukokutanöz Behçet olgularında famotidin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1999;9:121-125.
66. Alpsoy E, Er H, Durusoy Ç, Yılmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ülseration of Behçet disease. *Arch Dermatol* 1995;195:529-532.
67. Yazıcı H. Behçet hastalığı tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:116-118.
68. Sohn S, Bang D, Lee ES, Kwon HJ, Lee SI, Lee S. Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behçet's disease symptoms in ICR mice. *Br J Dermatol* 2001;145:799-804.
69. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-2692.
70. Whallett AJ, Thurairajan G, Hamburger J, Palmer RG, Murray PI. Behçet's syndrome: a multidisciplinary approach to clinical care. *QJM* 1999;92:727-740.
71. Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Dermatol* 1998;39:993-999.
72. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hızlı N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-774.
73. Rigby AS, Chamberlain MA, Bhakta B. Behçet's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:375-395.

74. Aksungur VL, Karakaş M, Özpoyraz M, Uzun S, Memişoğlu HR. Behçet hastalığının mukokutanöz alevlenmelerinde eritrosit sedimentasyon hızı değişiklikleri. *Türkderm* 1994;28:205-208.
75. Müftüoğlu AV, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güngen G, Deniz S. Behçet's disease. relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol* 1986;25:235-239.
76. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000;201:37-39.
77. Aygündüz M, Bavbek N, Öztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kirazlı Ş. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002;22:5-8.
78. Evereklioğlu C, Türköz Y, Er H, İnalöz S, Özbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet disease: is it a new activity marker. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-54.
79. Evereklioğlu C, İnalöz S, Kırtak N, Doğanay S, Bülbül M, Otlu B, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-336.
80. Barak B, Merzbach D, Gruener N. Neopterin measured in serum and tissue culture supernates by a competitive enzyme-linked immunosorbant assay 1985;35:1467-1471.
81. Altındağ Z, Şahin G. The change in dihydropteridine reductase activity in some diseases. *Pharm Sci* 1996;2:335-337.
82. Huber C, Batchelor JR, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Raibnegger G, et al. Immune response-associated production of neopterin release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 1984;160:310-316.

83. Altındağ ZZ, Şahin G, İnanıcı F, Hasçelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998;18:107-111.
84. Henderson DC, Sheldon J, Riches P, Hobbs JR. Cytokine induction of neopterin production. *Clin Exp Immunol* 1991;83:479-482.
85. Samsanov MI, Golban TD, Nassanov EL, Masenko VP. Serum neopterin in hepatitis B. *Klin Med* 1992;70:40-42.
86. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Neopterin is a marker for activated cell mediated immunity application in HIV infection. *Immunol Today* 1988;9:150-155.
87. Hagberg L, Dotevall L, Norkrans G, Larsson M, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis* 1993;168:1285-1288.
88. Werner ER, Bicler A, Daxenbichler G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, et al. Determination of neopterin in serum and urine. *Clin Chem* 1987;33:62-66.
89. Bansil S, Mithen FA, Singhal BS, Cook SD, Rohowsk-Kochan C. Elevated neopterin levels in Guillain-Barre syndrome. further evidence of immune activation. *Arch Neurol* 1992;49:1277-1280.
90. Giovannoni G, Lai M, Kidd D, Thorpe JW, Miller DH, Thompson AJ, et al. Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1-13.
91. Fredrikson S, Link H, Eneroth P. CSF neopterin as marker of disease activity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1987;75:352-355.

92. Widner B, Leblhuber F, Fuchs D. Increased neopterin production's disease. *J Neural Transm* 2002;109:181-189.
93. Altındağ ZZ, Şahin G, İsimer A, Akpek G, Kansu E. Dihydropteridine reductase activity and neopterin levels in leukemias and lymphomas: is there any correlation between these two parameters. *Leuk Lymphoma* 1999;35:367-374.
94. Antonietto S, Auletta M, Magri P, Russo N. Serum neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1992;373:1165-1168.
95. Wagner R, Hayatghebi S, Rosenkranz M, Reinwein D. Increased serum neopterin levels in patients with Graves disease. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:249-254.
96. Bozkurt E, Gödekmerdan A, Elbasan Z, Alp N. Akut koroner sendromlu hastalarda yeni bir inflamasyon göstergesi olan serum neopterin seviyeleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002;30:473-477.
97. Samsanov MY, Titz GP, Pisklakov VP, Reibnegger G, Nassanov EL, Nassanova VA. Serum-soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-2, and neopterin in acute rheumatic fever. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:31-34.
98. Çiftçi A. Akut Romatizmal Kardit Seyrinde Lenfosit Alt Grupları, İnterlökin-1 $\alpha$ , Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  ve Neopterin Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 1998.
99. Nassanov E, Samsanov M, Beketova T, Semenкова L, Wachter H, Fuchs D. Serum neopterin concentrations in Wegener's granulomatosis correlate with vaskülitis activity. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:353-356.
100. Şimşek H, Kadayıfçı A, Altındağ ZZ, Şahin G. High urinary neopterin levels in Familial Mediterranean Fever. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:224-225.

101. Altındağ ZZ, Werner-Felmayer G, Şahin G, Wachter H, Fuchs D. Colchicine derivatives inhibit neopterin production in human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 1997;107:374-377.
102. Kullich W. Correlation of interleukin-2 receptor and neopterin secretion in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1993;12:387-391.
103. Horak P, Scudla V, Hermanova Z, Pospisil Z, Faltyenek L, Budikova L, Kusa L. Clinical utility of selected disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2001;20:337-344.
104. Lim KL, Jones AC, Brown NS, Powell RJ. Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum sIL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimentation rate, and plasma C3, C4 and C3 degradation products. *Ann Rheum Dis* 1993;52:429-435.
105. Furukawa Y, Nishi K, Kondo T, Tanabe K, Mizuno Y. Significance of CSF total neopterin and biopterin in inflammatory neurological diseases. *J Neurol Sci* 1992;111:65-72.
106. Samsanov MI, Prokaeva TB, Madanat V, Alekberova ZS, Nasonov EL, Fuks D. Serum neopterin in Behçet's disease. *Klin Med (Mosk)* 1995;73:53-55.
107. Köse O, Gür AR, Akgül Ö, Erbil K, Raşit MA. Neopterin Behçet hastalığında aktivasyon kriteri olabilir mi ?. XV. Prof Dr A Lütü Tat Simpozyumu Özet Kitabı, 2001:29.
108. Erken E, Soy M, Canataroğlu A, Güneşçar R, Özbek S. Serum neopterin and interferon gamma levels in Behçet's disease. VIII. International Congress on Behçet's disease Reggio Emilia, 1998:P54.
109. Keser G, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Sin A. Serum neopterin levels in Behçet's syndrome. *Clin Rheumatol* 2000;19:328-329.

110. Takeuchi A, Haraoka H, Hashimoto T. Increased serum alkaline phosphatase activity in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:619-621.
111. Soy M. Behçet Sendromunda CRP, Sedimentasyon ve Alkalen fosfataz. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, 1995.
112. Aydınтуğ AO, Tokgöz G, Özoran K, Düzgün N, Gürler A, Tutkak H. Elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 1995;15:75-78.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi Manavgat Baraj ilkokulunda, ortaokulu Diyarbakır Karakaya Barajı Site ortaokulunda, liseyi Siirt Lisesinde okudum. 1997 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1999 nisan Tıpta Uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi hastalıklar ihtisasını kazanarak 1999 yılı ağustos ayında göreve başladım.

