T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜVEİTİ OLAN VE OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA CPLX1 VE MEFV GEN MUTASYONU SIKLIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Yeşim GEDİK OĞUZ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ

ANKARA

2013

T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜVEİTİ OLAN VE OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA CPLX1 VE MEFV GEN MUTASYONU SIKLIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Yeşim GEDİK OĞUZ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Ofisi tarafından 12B3330007 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2013

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"CPLX,MEFV Gen Mutasyonlarının Sıklıklarının Üveiti Olan ve Olmayan Behçet Hastalarında Karşılaştırılması " başlıklı uzmanlık tezi incelenmiştir. Dr.Yeşim Gedik Oğuz'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:31.12.2013

Doç.Dr.Nilüfer YALÇINDAĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı – Tez Danışmanı

Prof.Dr.Figen BATIOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Huban ATİLLA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli öğretim üyelerine,

Her koşulda yapıcı olan, daha iyi hekimler olmamız için tüm enerjisi ve heyecanıyla yorulmadan çalışan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Figen BATIOĞLU'na,

Asistanlığımın başından beri bilgisi, becerisi ve hoşgörüsüyle yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ'a,

Asistanlığım süresince her koşulda desteğini hissettiren Prof. Dr. Huban Atilla'ya,

Eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım ve sağlam dostluklar edindiğim asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimiz tüm hemşireleri ve personeline,

Benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam, kardeşim ve uzmanlık eğitimim boyunca sıkıntılarımı her dönem anlayışla karşılayan sevgili eşim Dr. Yüksel OĞUZ'a

Sonsuz Teşekkürlerimle…

Dr.Yeşim GEDİK OĞUZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Behçet Hastalığı 4
2.1.1. Sinonimleri 4
2.1.2. Tanım ve tarihçe 4
2.1.3. Epidemiyoloji 5
2.1.4. Etyoloji ve patogenez 6
2.1.5.Genetik mekanizmalar 13
2.1.6. Klinik özellikler 18
2.1.7. Histopatoloji 26
2.1.8. Laboratuar 27
2.1.9. Tanı 27
2.1.10. Seyir ve prognoz 28
2.1.11. Ayırıcı tanı 28
2.1.12. Tedavi 29
2.2. MEFV Geni 36
2.3. Complexin 1 Geni 39
3. MATERYAL VE METOD 40
3.1. Hasta seçimi 40
3.2. Kan örneklerinin toplanması ve hazırlanışı 41
3.3. Kullanılan cihazlar ve kimyasal işlemler 41
4. BULGULAR 44
4.1. Klinik Bulgular 44
4.2. Laboratuar Bulguları 48
5. TARTIŞMA 54

6. SONUÇLAR 66
7. ÖZET 67
8. SUMMARY 70
9. KAYNAKLAR 73

KISALTMALAR

ACA : Anti Cardiolipin Antibody
AECA : Antiendothelial Cell Antibody
ANCA : Antineutrophil Cytoplasmic Antibody
BH : Behçet Hastalığı
CPLX1 : Complexin 1
CRP : C Reaktif Protein
CTLA-4 : Kutanöz T Lenfosit Antijen
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
DVT : Derin Ven Trombozu
EN : Eritema Nodozum
eNOS : endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ESH : Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ET : Endotelin
FMF : Familial Mediterranean Fever
GİS : Gastrointestinal Sistem
GÜ : Genital Ülser
HLA : Human Leukocyte Antigens
HSV : Herpes Simpleks
ICAM : İntraselüler Adezyon Molekülü
Ig : İmmünglobülin
IL : İnterlökin
IFN : İnterferon
IŞP : Isı Şok Proteini
kD : Kilodalton
LD : Linkage Disequlibrium
MEFV : MEditerranean FEver
MHC : Major Histocompatibility Complex
MIC : MHC Class I Chain
NBS : Nöro-Behçet Sendromu
NK : Naturel Killer
NO : Nitrik Oksit

OÜ : Oral Ülser

PPE : Papüllo Püstüler Erüpsiyonlar

RAS : Rekürren Aftöz Stomatit

SOD : Süperoksit Dismutaz

SSS : Santral Sinir Sistemi

TNF : Tümör Nekroz edici Faktör

VEGF : Vasküler Endotelial Growth Faktör

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye'de Behçet Hastalığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar 6
Tablo 2. Göz tutulumunda kalıcı olmayan değişiklikler 22
Tablo 3. Göz Tutulumunda Kalıcı Değişiklikler 22
Tablo 4. Oküler Behçet Hastalığı tedavisinde kullanılan ve deneysel aşamadaki ilaçlar 23
Tablo 5. Nöro-Behçet Sendromu Tanı Kriterleri 25
Tablo 6. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tarafından Belirlenen Tanı Kriterleri 28
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların cinsiyete göre dağılımı 44
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların yaş dağılımları 44
Tablo 9. Behçet hastalarının klinik bulguları 45
Tablo 10. Üveit lokalizasyonu ve cinsiyete göre dağılımı 46
Tablo 11. Posterior üveit ve panüveitli olguların oküler bulgular ve cinsiyete göre karşılaştırılması 47
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu MEFV mutasyonu analizi 48
Tablo 13. MEFV gen mutasyonlarının klinik bulgular ile ilişkisi 48
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu E148Q gen mutasyonu analizi 49
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubu M694V gen mutasyonu analizi 49
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubu M680I gen mutasyonu analizi 50
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubu P369S gen mutasyonu analizi 50
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubu V726A gen mutasyonu analizi 51
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubu F479L gen mutasyonu analizi 51
Tablo 20. Hasta ve kontrol grubu A744S gen mutasyonu analizi 52
Tablo 21. Hasta ve kontrol grubu R202Q gen mutasyonu analizi 52
Tablo 22. ivs2-5A>G polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda dağılımları ve beklenen alel sıklığı ile karşılaştırılması 53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Behçet hastalığında olası immunogenetik mekanizma 11
Şekil 2. MEFV geni eksonları ve kodladıkları pyrin proteini domainleri 37
Şekil 3. MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı 38

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH); vaskülit ile karakterize sistemik ve otoinflamatuar bir hastalıktır. Hastalığın etyoloji ve patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Günümüzde en çok kabul gören teori hastalığın genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde; viruslar ve bakteriler gibi çevresel antijenlerle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (1,2).

Behçet hastalığının patogenezinde etkili birçok gen olması ve bunların bir kısmının halen bilinmiyor olması nedeniyle günümüzde hastalığın genetik zemini ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Human Lökosit Antijen-B51 (HLA-B51), MHC class I Chain- related gen (MIC), interlökin-1 (IL-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz edici faktör (TNF), kutanöz T lenfosit antijen (CTLA-4), intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) genleri ile ilgili saptanan polimorfizmler hastalığın genetik zeminini destekleyen bulgulardır (3-9).

Son yıllarda hastalığın sık görüldüğü toplumlardan alınan örneklerde hastalıkla ilişkili genlerin yerlerinin belirlenmesi için yapılan genom boyu ilişkilendirme (Genome Wide Association) çalışmaları önem kazanmıştır (10-14). Bu çalışmalardan birinde; olası iki gen olarak Complexin 1 (CPLX1) ve IL10 genleri hedef olarak gösterilmiştir. İnterlökin 10 geni ile ilgili bazı polimorfizm çalışmaları yapılmasına rağmen CPLX1 geni ile ilgili bugüne kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (14,15).

Familial Mediterenian Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi, FMF); seröz membranları, eklemleri ve zaman zaman deriyi tutan, epizodlar halinde seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Akdeniz Bölgesi, Askenazi Yahudileri ve Türkler gibi, BH'nın da sık izlendiği toplumlarda daha fazla görülür (16).

Familial Mediterranean Fever hastalığına neden olan MEFV (MEditerranean FeVer) geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer almaktadır, 10 ekson içeren büyük bir gendir ve inflamasyon kontrolünde görevli 781 aminoasitli bir protein olan pirin proteinini kodlamaktadır. Pirin ya da diğer adıyla marenostrin (marenostrum: Akdeniz), esas olarak polimorfonükleer lökositler ve sitokinlerle aktive edilmiş monositlerden salınmaktadır. Pirinin inflamasyonun inhibe edilmesinde rol aldığı

bilinmektedir. Bu nedenle bu gende oluşacak mutasyonlar pirinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olabilir. MEditerranean FeVer genine ait literatürde yaklaşık 20 farklı mutasyon tanımlanmış olmakla birlikte bu mutasyonların büyük bir bölümü 10. ekson içerisindeki küçük bir alanda yer alır (17,18,19).

Pirin proteininin, inflamasyonda önemli rolü olan IL-1 salınımının kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir (20). Pirin proteinindeki mutasyonlar IL-1'in üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasına ve sonuç olarak inflamasyona yol açmaktadır. Literatürde BH ve FMF patogenezinde IL-1'in rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,21,22,23).

Behçet hastalığı ve FMF; benzer mekanizma, semptom ve tedaviye yanıt özellikleri taşımaktadır (24). Ayrıca birçok çalışma FMF hastalığına yol açan MEFV geni mutasyonları ile BH arasındaki ilişkiyi göstermektedir (25,26,27,28). Özellikle M694V, V726A, E148Q ve L110P mutasyonlarının BH'ında daha sık görüldüğü ve klinik bulguların gelişiminde risk oluşturabileceği rapor edilmiştir (29). Familial Mediterian Fever mutasyonlarının vasküler komplikasyon sıklığını arttığı da başka bir çalışmada gösterilmiştir. Uvea dokusu da vasküler bir yapıdır ve bugüne kadar üveit ile FMF mutasyonları arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Ülkemizde FMF taşıyıcılığı ve hastalığının sıklığı çok yüksektir (sırasıyla 1/12 ve 1/1073) (30). Bu nedenle toplumumuzdaki bu mutasyonların üveit ile ilişkisinin ortaya konması önem taşımaktadır.

Behçet hastalarında görülen klinik farklılıklar olgulardaki farklı genlerin farklı mutasyonlarından kaynaklanabilir. Hastalığın genetik zemini ile ilgili bilgilerin artması, tanı anında hastaların prognozlarının belirlenmesine ve mekanizmanın anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Tüm bunlardan yola çıkarak bu çalışma ile;

- Complexin 1 geninde Behçet hastalarında normal toplumda gözlenmeyen mutasyon ve polimorfizmler var mıdır?
- Complexin 1 geninde mutasyon varsa bu dağılım üveiti olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermekte midir?
- Üveiti olan ve olmayan Behçet hastalarında MEFV gen mutasyonlarının oran ve dağılımlarında farklılık var mıdır?

- Hastalarda MEFV ve CPLX1 gen mutasyonu birlikteliği mevcut mudur ve bu mutasyonların birlikteliği klinik farklılığa ve üveit sıklığında artışa neden olmakta mıdır?
- Behçet hastalarında MEditerranean FeVer mutasyonlarının dağılımı normal toplum ve FMF hastalarından farlılık göstermekte midir? Heterozigot-homozigot ve birleşik heterozigot mutasyon sıklıkları nelerdir? sorularını yanıtlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Sinonimleri

Behçet sendromu, Behçet triadı, Morbus Behçet, Trisemptom kompleks, Mukokutanoz oral sendrom.

2.1.2. Tanım ve tarihçe

Behçet Hastalığı tekrarlayan oral ülserler (OÜ), genital ülserler (GÜ) ve göz bulgularının yanında; kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile seyreden sistemik bir vaskülittir (31).

Behçet Hastalığı 2500 yıl önce ilk olarak Hipokrat tarafından Asya'da OÜ, GÜ ve tekrarlayıcı koroidit ile karakterize endemik bir hastalık olarak tanımlamıştır. Bluthe 1908'de, Planner ve Remonovsky 1923'te, Shigeta 1924'te benzer bulgular bildirmişlerdir. Adamantiades bu bulgulara flebit ve hidrartroz eklemiştir (32).

Hulusi Behçet ayrı bir hastalık olarak tanımlayana kadar bu kompleks sifiliz hastalığının bir bulgusu olarak kabul edilmiştir. Hulusi Behçet 1924 yılında rekürren OÜ, GÜ, eritema nodozum (EN) ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, benzer bulgulara sahip 2 ayrı hastayı 1930 ve 1936'da gördükten sonra bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğu düşüncesini öne sürmüştür. Bunu 1937'de "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ve "Dermatologische Wohenschrift" dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği'nin toplantısında sözlü bildiri şeklinde sunmuştur. 1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde Zürih Tıp Fakültesi'nden Profesör Mischner'in önerisi ile bu yeni bulgu "Morbus Behçet" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra "Behçet sendromu", "Behçet trisemptomu" isimlerini almıştır (33,34,35,36). Günümüzde ise çoğunlukla "Behçet hastalığı" terimi kullanılmaktadır.

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.3.1.Irksal ve Coğrafi Dağılım

Behçet Hastalığı hemen hemen tüm dünyada görülmekle birlikte; Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkeleri, Irak ve İran gibi Ortadoğu ülkeleri ve Japonya, Kore, Çin gibi Uzakdoğu ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Tarihi İpek Yolu'nun geçtiği bu ülkelerde BH'nın daha sık görülmesi, gelişiminde genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (37). Mitokondriyal deoksiribonükleik asit (DNA) çalışmaları, İpek Yolu'nda ticaret yapan Doğu Asya'lılar ve Avrupa'lılar arasında gen alışverişinin olduğunu göstermektedir. Behçet hastalığına yatkınlık genlerinin de, bu yol üzerinde ticaret yapan veya göç eden kavimlerle yayılmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu bölgede yaşayan sağlıklı bireylerde HLA-B51 pozitifliğinin, diğer coğrafi bölgelerden daha yüksek olması da artmış prevalansa katkıda bulunabilir (38).

2.1.3.2. Yaş ve cinsiyet

Behçet Hastalığı en sık 2 ve 3. dekadlarda ortaya çıkar. Puberte öncesi ve 50 yaş sonrası başlangıç sık değildir. Bildirilen serilerde, tanı anındaki yaş ortalaması genellikle iki ve üçüncü dekadlar arasındadır. Genç yaşta başlangıç ve erkek cinsiyet kötü prognoz göstergesidir.

Daha önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken, son yıllardaki araştırmalar hastalığın her iki cinste neredeyse eşit olduğunu göstermektedir. Bildirilmiş geniş bir Türk serisinde erkek/kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur (39).

Çocukluk çağında görülen BH literatürde nadir de olsa bildirilmiştir ve bu olgularda göz tutulumunun sıklığından bahsedilmektedir (40).

2.1.3.3. Prevalans

Behçet Hastalığının yaygın olduğu coğrafyada en sık görüldüğü ülke Türkiye'dir. Ülkemizde ilk olarak 1981 yılında Demirhindi ve arkadaşları tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada İstanbul'a bağlı Silivri ilçesinde prevelans 8/10.000 bulunmuştur (41). Yurdakul ve arkadaşları Ordu çevresi Çamas bölgesinde yaptıkları alan taramasında hastalığın sıklığını erişkin toplumda 37/10.000 bulmuşlardır (42). İdil ve arkadaşları 2002 yılında Ankara'da yaptıkları multidisipliner çalışmada 10 yaş üzeri grupta BH prevalansını 11/10.000 göstermişlerdir (43). Azizerli ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları 2386 kişilik bir çalışmada prevalans 42/10.000 olarak bildirilmiştir (44). Son olarak 2004 yılında Çakır ve arkadaşlarının Edirne çevresinde yaptıkları çalışmada prevalans 2/10.000 olarak bildirilmiştir (45) **(Tablo 1)**. Japonya'da bu oran yaklaşık olarak 7-13/100.000'dir. İngiltere'de, Kuzey Avrupa ülkelerinde yaşayanlarda ve siyah ırkta çok daha az görülmektedir (1/300.000) ve Amerika yerlilerinde hemen hiç rastlanmamaktadır (46).

Tablo 1. Türkiye'de Behçet Hastalığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar

	Bölge, yıl	**Prevalans (1/10.000)**	**Alan**
Demirhindi	Silivri, 1981	8	Kırsal
Yurdakul	Çamas, Ordu, 1988	37	Kırsal
İdil	Ankara, 2002	11	Şehir merkezi
Azizerli	İstanbul, 2003	42	Şehir merkezi
Çakır	Havsa, Edirne, 2004	2	Kırsal

2.1.4. Etyoloji ve patogenez

Hastalığın etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte bugün için üzerinde durulan hipotez; genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı çevresel etkenler sonucunda immün sistemde değişikliklerin oluştuğu ve gelişen düzensiz immün yanıtın

hastalıkta gözlenen klinik semptomlara neden olduğu yönündedir (1,47) **(Şekil 1)**. Patogenezde rol alan bu etkenler aşağıda sıralanmıştır.

2.1.4.1. Antijen, süperantijen ve otoantijenler

2.1.4.1.1.Virüsler

İlk olarak Hulusi Behçet OA ve GÜ lezyonlarından alınan yayma preparatların Giemsa ile boyanması sonucu gördüğü bazı hücre içi cisimleri inklüzyon cisimciklerine benzetmiş ve hastalığın gelişiminde virüsleri suçlamıştır (48). Behçet Hastalığının etiyolojisinde birçok virüs araştırılmıştır. Ancak, bugün için sadece Herpes Simpleks Virus (HSV) ile ilgili veriler olası bir birlikteliği desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının serumunda HSV-1 antikorları kontrollere göre yüksek düzeyde tespit edilmiş ve HSV-1 antijeni ile birlikte dolaşan immun kompleksler bildirilmiştir. Ayrıca genital ve intestinal ülserlerde HSV DNA gösterilmiştir (49,50). Tüm bu bulgular BH ile HSV-1 ilişkisini düşündürse de; BH anti-HSV immunitesi normal olgularda da sık olarak saptanmaktadır ve günümüze kadar BH'nda antiviral tedavi ile ilişkili bilgiler az ve çelişkilidir. Bugün için genel görüş BH'nın direkt olarak HSV-1 enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı, ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immün disregülasyona bağlı olabileceği yönündedir.

2.1.4.1.2. Bakteriler

Behçet hastalarının %70'inde OÜ'lerin ilk bulgu olması, bu lezyonların diş tedavilerinden sonra artması ve benzatin penisilinin bazı klinik bulguları azalttığının gözlenmesi oral floranın patogenezde rolü olabileceğini düşündürmüştür (51). Ayrıca Behçet hastalarının, oral florasında bazı atipik streptokok türlerinin baskın olduğu ve streptokok deri testlerine duyarlı oldukları saptanmıştır (52). *S. Sanguis* partiküllerinin Behçet hastalarının periferik kan T hücrelerinde IL-6 ve interferon-gama (IFN-γ) sekresyonunu artırdığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (53). *E. coli* ve *Staphilococcus aureus*'un BH'nda lenfositleri aktive ederek IFN-γ ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu ve Behçet hastalarının T lenfositlerinin, kontrollere

göre stafilokok süperantijenlerinin daha düşük dozlarına yanıt verdiği saptanmıştır (54).

Son zamanlarda, Behçet hastalarının serumlarında mikoplazma fermentazın lipoproteini olan makrofaj aktive edici lipopeptid–404 saptanmıştır. Bu lipoproteinin, HLA-B51 ile aynı peptid yapısını taşıması ve mikoplazmaların mukozal enfeksiyonlara sebep olması nedeniyle patogenezde rol oynayabileceği düşünülmüştür (54). Behçet hastalığı patogenezinde Mikobakteriler, *Borrelia Burgdorferi, Saccharomyces Cerevisiae* ve *Helicobacter* gibi farklı bakteri türleri de araştırılmıştır. Ancak günümüzde hakim olan görüş, viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'na neden olmadığıdır.

2.1.4.1.3. Isı şok proteinleri

Isı şok proteinleri (IŞP), tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde enfeksiyon, hipoksi, travma gibi stres koşullarında sentezlenen proteinlerdir. Altmışbeş kilodalton (kD) IŞP başlıca mikobakterilerde gösterilmiş olmakla birlikte Gram (-) ve Gram (+) bakterilerde de bulunmaktadır (55). Isı şok proteinleri türler arasında çok büyük benzerlikler gösterirler ve bu nedenle bakteri, virüs ve insan IŞP'leri benzer yapıdadır (51).

Behçet hastalarında, streptokok suşları ve oral mukoza antijenleri arasında çapraz reaksiyonun gösterilmesi gram (+) bakterilerin çoğunda bulunan IŞP gibi ortak bir antijenin hastalığın çeşitli bulgularından sorumlu olabileceği düşüncesine neden olmuştur (57). Behçet Hastalığının etyopatogenezinde üzerinde durulan 4 farklı tür streptokokun da (*S Sanguis, S Pyogenes, S Salivarius, S Faecalis*) 65 kD IŞP içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca Behçet hastalarında 65 kD IŞP'lerine karşı immünglobulin (Ig) G ve IgA tipi antikorlar gösterilmiştir (57,58). Mikrobiyal 65 kD IŞP ile insan mitokondrial 60 kD IŞP arasında büyük bir yapısal benzerlik olması mikrobiyal IŞP'e karşı gelişen immün yanıtın mukozal IŞP ile çapraz reaksiyon vererek otoreaktif T hücrelerin gelişimini stimüle edebileceği ve BH'ndaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir (56,57).

Altmış kD IŞP'lerinin Behçet hastalarında EN ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (58).

2.1.4.1.4. αβ Kristalin ve IŞP70

Isı şok proteini 60 dışında diğer bazı IŞP'lerinin de BH patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. αβ kristalin, omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanan küçük bir stres proteinidir. Yapılan araştırmalarda parankimal tipte beyin tutulumu olan nöro Behçet hastalarında, serum ve beyin omurilik sıvısında anti-αβ kristalin antikorları yüksek saptanmıştır (59). Beyin omurilik sıvısında IŞP ve αβ kristaline karşı oluşan immün yanıtın paralellik göstermesi, her ikisinin de ortak mekanizmalar ile etkili olduğunu düşündürmektedir. Benzer olarak, anti-IŞP70 antikorları da Behçet hastalarında yüksek saptanmış ama patogenezle ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır (60).

2.1.4.1.5. Retinal S Antijeni

Retinal S antijeni başlıca retinada bulunan ve olasılıkla immünolojik olarak "korunmuş" bir proteindir. Bu proteine karşı immün yanıtın sadece üveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. Behçet hastalığı ve benzeri birçok üveitte S antijenine karsı T hücresi yanıtı vardır. S antijenin bazı epitoplarının HLA-B51 ve HLA-B27 ile aynı aminoasit zincirine sahip olması, dikkatlerin bu antijene yönelmesine neden olmuştur (50,61).

2.1.4.1.6. Endotel Hücresi

Behçet Hastalığı başlıca venöz tutulum olmak üzere vaskülit ile karakterizedir. Bu nedenle Behçet hastalarında endotel hücrelerine karşı antikorlar araştırılmış ve vasküler tutulum ile ilişkisiz olarak, belirli oranlarda pozitif saptanmıştır (62). Bu antikorların Behçet hastalarında α-enolaz endotelyal antijenlere bağlanarak, endotel hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, anti-endotel antikorların Behçet hastalarında varlığı ile ilgili çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (62,63).

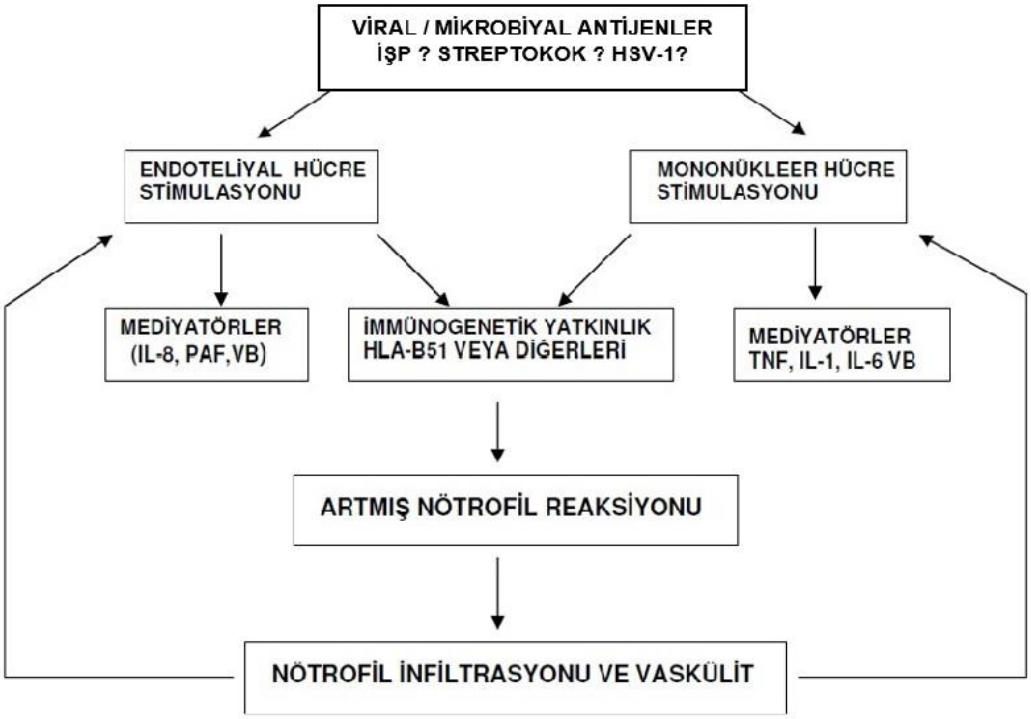
2.1.4.2. Hücresel ve hümoral immünite

Behçet hastalığında bir dizi immünolojik dengesizlikler mevcuttur. Paterji reaksiyonu, Behçet hastalarında non-spesifik inflamatuar yanıtta bir artış olduğunun en klasik göstergesidir (64). Paterji reaksiyonunun erken dönemi (ilk 4 saat) vaskülit olmaksızın iğnenin neden olduğu travmaya karşı erken nötrofil birikimi ile karakterizedir. Geç dönemde ise (48 saat) nötrofil oranı %5'in altına inerken başlıca T lenfositleri ve monosit/makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu izlenir (65).

Behçet hastalarında hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (50,56). T hücrelerinden salınan Th1 ve Th2 sitokinleri üzerinde yapılan çalışmalar, Behçet hastalarında Th1 sitokinlerin çok daha ön planda olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalığın özellikle aktif döneminde Th1 tipi proinflamatuar sitokinlerin (IL-2 ve IFN-γ gibi) artmış miktarda üretildiği görülmektedir (56). Ayrıca Behçet hastalarında, T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları, örneğin streptokok antijenleri tarafından uyarıldığında IL-6, IFN-γ ve nötrofil fonksiyonlarını artıran peptitleri salgıladıkları saptanmıştır. Benzer olarak *E.coli*'den elde edilen peptitlerin de T hücrelerinden IFN-γ yapımını uyardığı gösterilmiştir (54,66).

Behçet hastalarında monosit aktivasyonunun da önemini ortaya koyan bulgular vardır. Hastalarda monositlerden hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak proinflamatuar sitokinler olan TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 üretiminde artış gözlenmektedir (67).

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak Ig düzeylerinde artış saptanmaktadır. Hastaların %44-60'ında IgG, IgM ve IgA tipi immün kompleksler bulunmaktadır. Ancak bu immün kompleksler genel olarak belli bir antijene özgül olmayıp heterojen yapıda immun komplekslerdir. Aktif Behçet hastalarında saptanan bu bulgular poliklonal B hücre aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immun komplekslerin nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği ileri sürülmüştür (56,68).



Şekil 1. Behçet hastalığında olası immunogenetik mekanizma (68).

2.1.4.3. Otoantikorlar

Primer vaskülitlerde üç önemli otoantikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti-fosfolipid antikorlar, anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)'lar ve anti endotel hücre antikor (AECA)'lardır. Behçet Hastalığında gözlenen arteryel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun anti-fosfolipid antikorları ile açıklanabileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmıştır. Antikardiyolipin antikor (ACA)'larının IgM izotipinin akut enfeksiyonlarla, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür. Behçet hastalığında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermemektedir (47,70). Anti nötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği BH'nda son derece nadirdir ve patogenezde rol oynamadığına inanılmaktadır. Behçet hastalığında AECA %17-%50 arasında pozitiftir. Ayrıca AECA bulunan hastalarda %80, AECA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık bulunmuştur. Endotel hücre antikorları vasküler hasarın primer sorumlusu olabileceği gibi, vasküler inflamasyon sırasında ortaya çıkan maddelere karşı da oluşabilir (70,71).

Günümüze kadar BH etyopatogenezinde bazı otoantijenlere karşı antikorlar araştırılmıştır. Bunlar okside düşük dansiteli lipoprotein, tropomyozin, antilenfosit, immunglobulin benzeri reseptör antikorlarıdır. Endotelin-1 (ET-1), aktif BH'nda yüksektir ve dolaşımdaki düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğu düşünülmektedir. Ancak ET-1 düzeyindeki artışın nedenden çok bir sonuç olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Behçet hastalığında artmış oranda saptanan IL-1, IL-6, TNF-α endotel hücrelerinde uyarıma neden olarak ET-1 ve Von Willebrand faktör antijeni artışına yol açabilmektedir (47,71).

2.1.4.4. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif Hasar

Behçet hastalığı etyopatogenezinde damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Behçet hastalığında artmış oksidatif stresin göstergesi olarak superoksitler, hidrojen peroksit düzeylerinde artış, anti oksidatif fonksiyonlarda azalmanın göstergesi olarak da süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazın azaldığı bildirilmistir (72). Behçet hastalığında polimorfonükleer lökositler hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, kemotaksiste, fagositozda ve süperoksit salınımında normale göre artış saptanmaktadır. Behçet hastalarında plazma SOD düzeyleri yüksek oranda bulunmaktadır ve bu artışın doku hasarı nedeni ile oluştuğu düşünülmüştür. Ancak mononükleer hücrelerde, T ve B lenfositlerde ise SOD düzeyi normale göre azalmış bulunmaktadır ki bu durum oksijen radikallerinin yeteri kadar ortadan kaldırılamamasına ve doku hasarının gelişimine neden olabilir (72). Süperoksit salınımında artış ile HLA-B51 pozitifliği arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. HLA-B51+ sağlıklı bireylerde nötrofillerden TNF-α üretimi de artmış bulunmaktadır. Ancak HLA-B51+ kişilerin sadece 1/1000'inde BH gelişmektedir (47,73).

Yine antioksidan sistemin kofaktörü durumundaki selenyum, demir, manganez, çinko elementlerin serum düzeylerinin düşük olduğu gösterilirken bazı çalışmalarda serum bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeylerinde artış bildirilmiştir. Antioksidan vitaminlerden A, C, E ve Beta-karotenin Behçet hastalarında azalmış olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (74). Nötrofillerin endotele adezyonu incelendiginde Behçet hastalarında nötrofillerde lymphocyte function-associated

antigen-1 (CD11a, CD18+) ekspresyonunda ve endotelde ICAM-1 ekspresyonunda, ayrıca P-L selektin'de artış saptanmıştır (75). Endotoksinler, IFNγ gibi sitokin salınımına paralel olarak arttığı düşünülen Nitrik oksit (NO)'in Behçet hastalarının serum, eritrositler ve sinoviyal sıvılarında arttığı gösterilmiştir. Nitrik oksitin artmış düzeylerine paralel olarak kanda homosistein ve VEGF de BH'nda artmaktadır (76,77).

Leptin inflamasyon ve endotel hasarında kritik rol oynar ve endotel hücrelerinden eksprese edilir. Leptin NO'in endotel hücresinden salınımına yol açmaktadır ve düzeyleri Behçet hastalarında artmıştır (78). Behçet hastalığında klinik olarak hem arteryel hem venöz sistemde tromboz riski artmıstır. Tromboz oluşumunu artıran trombin-antitrombin-III kompleks, plazmin-antiplazmin kompleks, trombomodulin ve protrombin Behçet hastalarında artmış olarak bulunmuştur (79). Yine Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin gen (G20210A) mutasyonları da artmış olarak bulunmuştur (80). Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer konu da BH'nda homosistein konsantrasyonunun yüksekliği ve trombotik olaylarla olan pozitif ilişkisidir. Homosistein konsantrasyonunu etkileyen metilentetrahidrofolat redüktaz enzimini kodlayan gen C677T polimorfizmi BH'nda topluma göre yüksek oranda bulunmuştur (81). Homosistein artışı endotel hasarı ve buna bağlı trombotik olayların gelişmesinde etkilidir. Bununla birlikte Behçet hastalarında genel olarak kanama zamanları normaldir ve bir anti trombotik tedavi veya profilaksi önerilmemektedir (81).

2.1.5.Genetik mekanizmalar

Genetik faktörlerin patogeneze katkısını gösteren bulgulardan ilkini BH'nın coğrafi dağılımı oluşturmaktadır. Behçet hastaları arasında çok sık olmamakla birlikte ailevi vakaların gözlenmesi, hastalığın patogenezindeki genetik etkenleri düşündüren bir diğer bulgudur. Behçet hastalığı, Mendel kuralları ile kalıtımı olan genetik bir hastalık değildir. Hastaların çoğu aile öyküsü olmayan sporadik olgulardan oluşmaktadır (82). Bununla birlikte BH'nın ailevi birikimi uzun zamandır bilinmektedir ve birinci derece akrabalar arasında risk artışı olduğu gösterilmiştir. Ülkemizdeki hastaların %8-18'inin aile öyküsünde başka Behçet hastalarının olduğu saptanmıştır. Hastaların kardeşleri arasında BH görülme oranı %4,2 oranında

bulunmuştur. Behçet hastalığının toplumumuzdaki prevalansı ile karşılaştırıldığında kardeşlerde hastalık görülme risk oranı 11,4 - 52,5 olarak bulunmustur (83). Bu değer genetik faktörlerin katkısının önemli olduğunu göstermektedir.

Behçet hastalığının patogenezinde rol oynadığı düşünülen HLA-B51, MIC, TNF gibi genler MHC (Major Histocompatibility Complex) bölgesinde ve IL-1, faktör V, ICAM 1, eNOS, MEFV gibi genler ise MHC bölgesi dışında yer almaktadır (84).

2005 yılında ülkemizdeki olgulardan toplanan örneklerde genom boyu ilişkilendirme yöntemi ile yapılan bir çalışmada, hastalığın diğer genlerinin yerleri araştırılmış ve elde edilen veriler ile yapılan ileri araştırmalar neticesinde ortaya çıkan yeni veriler 2009 yılında Aralık ayında İstanbul'da yapılan 11. Ulusal Behçet Hastalığı kongresinde sunulmuştur. Bu kongredeki sunumda olası iki gen olarak CPLX1 ve IL10 genleri hedef olarak gösterilmiştir. İnterlökin 10 geni ile ilgili bazı polimorfizm çalışmaları yapılmış olmakla birlikte CPLX1 geni ile ilgili bugüne kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (85,86).

2.1.5.1. HLA-B-51

Bugüne kadar BH'nda yapılan değişik çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. Bu ilişki ilk defa 1982 yılında raporlanmıştır ve değişik etnik kökenli toplumlarda yapılan çalışmalarla bu güçlü ilişki kanıtlanmıştır. HLA-B51'in değişik alellerinden ozellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile daha sık birliktelik bildirilmiştir (3,81,88-90). HLA-B51 geninin önemi bilinmekle beraber Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında pozitif olarak saptanmaktadır. Yine toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı da değişiklikler göstermektedir. Gül ve arkadaşları HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağlantıyı göstermişler, ancak bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünü %12-19 civarında saptamışlardır (82). Bu veriler ışığında HLA-B51'in etyopatogenezden sorumlu tek gen olmadığı ve henüz tam olarak tanımlanamamış gen veya genlerle (özellikle "HLA-Class I" bölgesiyle) dengesiz bağlantı ("Linkage disequlibrium"=LD) gösterdiği öngörülebilir.

Son yıllarda giderek artan sayıda gen polimorfizmi çalışmaları yapılmaktadır. Bir toplumda bireyler arasındaki genetik çeşitliliğe yani DNA dizisi değişikliklerine

polimorfizm denir. Genetikçiler bir genin farklı formlarını alelik varyant olarak adlandırır. Bir genin alelik varyantları, nukleotid çiftlerindeki değişiklik ile ortaya çıkar. Eğer böyle bir alel değişimi toplumun en az %1'inde görülüyorsa genetik polimorfizmden söz edilebilir. Buna karşın, nükleotid değişimi daha nadir görülüyorsa mutasyon tanımı kullanılmaktadır. Özellikle gelişiminde çok sayıda faktörün rol aldığı BH gibi hastalıklarda gen değişiklikleri, örneğin polimorfizmler hastalığa yatkınlıkta, çeşitli klinik görünümlerin ortaya çıkmasında ya da hastalığın seyrinde etkin olabilir. Polimorfizmler, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta, inflamatuar mediatörlerde ya da bunların fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir. Hastalıkla ilgili gibi görünen polimorfizm, normal insanlarda da bulunabilen bir alelik varyanttır. Tek başlarına, çalışılan hastalığın nedeni değil, ancak olası nedenlerinden birisidir. Behçet Hastalığı gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda çok sayıda ve farklı genlerdeki değişikliklerin etyolojide rol alıyor olması yüksek bir olasılıktır (37).

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Bu genler içerisinden HLA-B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle TNF ve MIC genleri ile ilgili polimorfizmler üzerinde daha yoğun olarak durulmuştur.

2.1.5.2. TNF Geni

Tümör nekrozis faktör geni, inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rolü olan proinflamatuar bir sitokindir. TNF lokusu, 6. kromozomun kısa kolunda klas 3 MHC genlerinden HLAB'ye 200 kb yakınlığında bir yerleşim gösterir. Tümör nekrozis faktör gen polimorfizmlerinin MHC ile ilgili hastalıkların patogenezine katkısı olduğu tespit edilmiştir (91,92). Toplumumuzda yapılan yakın tarihli bir çalışmada TNF-α-1031T/C polimorfizminin HLA B51'den bağımsız bir risk faktorü olabileceğini desteklemektedir (93). Tümör nekrozis faktör promoter bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmıştır. Örneğin, TNFB1 ve TNFB2 olmak üzere iki alel incelendiginde TNFB2 (+) monositlerin uyarıldığında TNFB1 (+)'lere göre daha çok TNF sekrete ettikleri gösterilmiştir. Tümör nekrozis faktör B2'nin Behçet hastalarında daha sık ve göz tutulumunda kötü prognoz ile birlikte olduğu saptanmıştır (92). Ancak TNFB2'nin HLA-B51'den bağımsız olmadığı gösterilmiştir. Behçet Hastalığı ile en güçlü ilişki -1031C aleli ile gösterilmiştir.

Tümör nekrozis faktör promoter haplotiplerinden TNFH2 ve TNFH5'in BH ile ilişkili olduğu ve her iki haplotipinde -1031C polimorfizmini taşıdığı gösterilmiştir (93).

2.1.5.3. MHC Klas I Zinciri ile ilişkili Gen

İlk kez 1994 yılında tanımlanan MIC gen ailesi TNF ve HLA-B genleri arasında bir bölgede yer almaktadır. MIC-A geninin BH için aday gen olabileceği fikri üzerinde çokça durulmuştur. Epitelyal hücrelerde IŞP ile uyarılan gösterimi ve bazı T hücreler için ligand olarak immün yanıtta görev alması da bunda rol oynamıştır. MIC-A geni başlıca GİS epitel hücrelerinde eksprese olur ve MHC klas I molekülüne benzer aminoasit zincirine sahip bir polipeptidi kodlar (4). Behçet hastalığı ile MIC-A arasındaki genetik ilişki ilk kez 1997 yılında Japon Behçet hastalarında gösterilmiştir (94). Yapılan çalışmalarda MIC-A009 ve hastalık arasında güçlü bir ilişki Japon, Filistin ve Ürdün kökenli hastalarda bildirilmiştir. Ancak HLA-B51 ile MIC-A009 arasındaki stratifikasyon ve LD çalışmaları ile hastalık için esas şüpheli antijenin HLA-B51 olduğu, MIC-A009'un ise HLA-B51 ile güçlü bir LD gösterdiği anlaşılmıştır (95).

2.1.5.4. IL-1 Genleri

İnterlökin-1, TNF gibi akut ve kronik inflamasyonda rol alan önemli diğer bir sitokindir. İnterlökin-1 genleri 2. kromozomda birbirine yakın bir şekilde yer alırlar. Literatürde BH patogenezinde IL-1'in rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,21,22,23). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, IL-1A -889C aleli ve IL-1A-889/IL-1B+5887 haplotipi ile BH ilişkili bulunmuştur (96).

2.1.5.5. İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1) Geni

İntrasellüler adezyon molekülü-1 geni aktive vasküler endotel yüzeyinden eksprese olan ve lökosit trafiğinde önemli rol oynayan bir mediatördür. İntrasellüler adezyon molekülü-1, 19. kromozomda yer alan tek bir gen tarafından kodlanır. Günümüze kadar en az iki polimorfik bölge (kodon 241 ve 469) saptanmıştır. Son

yıllarda bu polimorfik alellerin multipl skleroz ve inflamatuar barsak hastalıklarının yanı sıra, BH ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Filistinli ve Ürdünlü hastalarda ICAM-1 E469, İtalyan hastalarda ise ICAM-1 R241 aleli ile BH arasında ilişki olduğu saptanmıştır (97). Bu polimorfik alellerin ICAM-1 fonksiyonuna etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, DNA zincirindeki değişikliğin olasılıkla ICAM-1'in lökositler üzerindeki reseptörlere bağlanmasını etkilediği düşünülmektedir.

2.1.5.6. Killer inhibitör reseptör (KIR) Geni

Killer inhibitör reseptör başlıca NK hücrelerinde eksprese olur ve bu hücrelere bağlı toksisiteyi baskılar. Naturel killer, KIR'ü olan NKB1'in bağladığı bazı aminoasit zincirlerinin HLA-B51 dahil birçok klas I HLA molekülünde de olduğu saptanmıştır. Bu KIR ekspresyonunun regulasyonunda MHC klas I haplotiplerinin (örneğin HLA-B51 gibi) rol oynadığını düşündürmektedir. Behçet hastalığında NK hücrelerinde KIR ekspresyonunda defekt olduğu gösterilmistir (98).

2.1.5.7. Endotel Nitrik Oksit Sentetaz Geni

Nitrik oksit vazodilatasyona neden olan, trombosit ve lökosit adezyonunu önleyen ve böylece trombozun önlenmesinde rol alan bir mediatördür. Nitrik oksit, eNOS tarafından L-arginin'den sentezlenir. Endotelyal nitrik oksit sentazın fonksiyon bozukluğu NO'in azalmasına neden olur. Behçet hastalığında serum NO düzeylerinin özellikle aktif dönemde azaldığı saptanmıştır. Düşük NO düzeyleri BH'nın vaskülitik doğası ve tromboz eğilimi ile ilişkili gibi görünmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda eNOS'da iki polimorfizm (7. ekson 298 ve 4. intron 4a/b) saptanmış ve İtalyan Behçet hastalarında Asp 298 alelin BH ile ilişkisi ortaya konmuştur. Stratifikasyon analizinden sonra da bu ilişki devam etmiş ve HLA-B51'den bağımsız olduğu gösterilmiştir (9).

2.1.5.9. MEFV Geni

İlerleyen bölümlerde detaylı olarak tartışılmıştır.

2.1.5.10 Complexin 1 Geni

İlerleyen bölümlerde detaylı olarak tartışılmıştır.

2.1.6. Klinik özellikler

Behçet hastalığı için patognomonik laboratuar bulguları olmadığından tanı öykü ve tipik klinik ile konulmaktadır. Deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardır. Bunlar hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. Oral (%92-100) ve GÜ (%57-93)'ler, deri belirtileri (%38-99), göz belirtileri (%29-100) ve eklem bulguları (%16-84) hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. Eritema nodozum benzeri lezyonlar (%15-78) ve papülopüstüler erüpsiyonlar (PPE) (%28-96) ise hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir. Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada OÜ olarak bildirilmiştir (%47-86). Yine GÜ (%0-18) ve deri belirtilerinden özellikle EN benzeri lezyonlar (%0-19) başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Deri paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur. Ancak coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği toplumdan topluma değişmektedir (46,47).

2.1.6.1. Mukokutanöz Bulgular

2.1.6.1.1. Oral Ülserasyonlar

Oral ülser, tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir. Tekrarlayan OÜ'ler, BH'nın seyri boyunca olguların hemen tamamında gözlenirler. Yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı, beyaz renkte bir pseudomembran ile örtülü yüzeysel ülserasyon şeklinde görülürler. Oral aftlar sıklıkla keratinize olmayan mukoza bölgelerinde ortaya çıkarlar. Dudaklar, bukkal mukoza, dil, daha nadir olarak yumuşak damakta lokalize olurlar. Keratinize mukoza bölgeleri olan dil dorsumu, sert damak ve diş etlerinde ise daha nadir görülürler. Genelde 1-4 hafta devam ederler. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (99,100).

2.1.6.1.2. Genital Ülserler

Behçet hastalarının %60-90'ında görülen GÜ'ler, OÜ'lerden sonra hastalığın en sık görülen ikinci bulgusudur. Morfolojik olarak OÜ'lere benzerler. Ancak OÜ'lere göre daha geniş ve daha derindir, daha seyrek nüks eder ve daha zor iyileşirler. En karakteristik özellikleri skatris bırakarak iyileşmeleridir. Bu nedenle BH'nın tanısında aktif lezyonlar kadar skatrislerin de araştırılması da gerekmektedir. Oval veya yuvarlak, zemini nekrotik veya sarımtırak bir membranla kaplı ağrılı ülserler şeklinde ortaya çıkarlar. Bir veya birden fazla sayıda olabilirler. Erkeklerde en sık skrotuma, kadınlarda ise sıklıkla labium major ve minörlere yerleşirler. İç genital mukozada yerleşerek akıntı, ağrı ve disparoniye nedeni olabilirler (99,100).

2.1.6.1.3. Deri Lezyonları

Behçet hastalığının deri belirtileri hastalığın tanısında major kriterlerdendir. Bunlar EN benzeri lezyonlar, PPE'lar, yüzeyel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri lezyonlarıdır.

a) **Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar:** Eritema nodozum benzeri lezyonlar olguların yaklaşık yarısında (%15-78) izlenir. Kadınlarda daha sık görülürler (99-101). En sık alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz boyun gibi diğer vücut bölgelerine de yerleşebilirler. Lokal ısı artışı gösteren ve ağrılı olan bu lezyonlar ülserleşmeden ve genellikle yerlerinde pigmentasyon bırakarak birkaç hafta içinde gerilerler. Klinik olarak idiyopatik veya diğer hastalıklara eşlik eden EN'dan ayırt edilemeyebilirler, fakat daha derin yerleşimli ve sınırlarının daha belirsiz olması ayırıcı tanıda ipucu olabilir (100,101).

b) **Papülopüstüler erüpsiyonlar:** Behçet hastalığının en sık görülen deri lezyonlarıdır. Hastaların %50-96'sında izlenirler (101-104). Sıklıkla alt ve üst ekstremitelere yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da lokalize olabilirler. Eritemli bir papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içinde püstül haline gelirler (104,105,106). Behçet hastalığının sık görüldüğü ve tanı aldığı 20-30'lu yaşlar akne vulgarisin de sık görüldüğü bir dönem olduğundan bu iki farklı tabloyu ayırmak son derece önemlidir. Bu nedenle özellikle tanı aşamasında üst ve alt ekstremite gibi

seboreik olmayan deri bölgelerinde lokalize olan ve foliküler olmayan papülopüstüler lezyonların hastalık için daha spesifik kabul edilmesi doğru olacaktır.

c) **Yüzeysel tromboflebit:** Behçet hastalarının %10-20'sinde izlenir (103). Erkeklerde daha sıktır. Sıklıkla alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Palpasyonla ven içinde trombus hissedilir. En sık vena safena magna etkilenir. Yüzeysel gezici tromboflebit ozelliğinde olabilir. Kısa bir ven segmenti tutulduğunda klinik olarak EN'dan ayırmak güç olabilir. Yüzeysel tromboflebit dermatolojik muayene sırasında saptanan bir bulgu olmakla birlikte vasküler tutulumun göstergesidir ve derin ven trombozu ile yakın ilişkilidir (101). Yüzeysel tromboflebiti olan olguların bu nedenle vasküler tutulum yönünden yakın takibi uygun olacaktır.

d) **Paterji testi:** Minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperreaktivitesi olarak tanımlanır. Hastaların ön kol fleksör yüz derilerine 20G enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için, iğnenin dermise kadar inecek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Yirmi dört saatte belirginleşip 48 saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi çoğu kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline döner (46). Türk Behçet hastalarında özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir test olarak kullanılabilmektedir. Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranının %50-80 olmasına karşın, İngiltere ve Amerika'da pozitifliğe pek rastlanmaz. Test erkeklerde kadınlara kıyasla daha şiddetlidir, ancak paterji pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Histopatolojik olarak paterji fenomeninin incelenmesinde, mononükleer hücrelerin ortaya çıkışını mast hücrelerinin artması izlemekte, polimorfonükleer lökositlerin de gelmesiyle püstüler reaksiyonun şiddeti 24 saatte maksimum olmaktadır (47).

2.1.6.2. Oküler tutulum

2.1.6.2.1. Oküler tutulum epidemiyoloji

Behçet Hastalığı tanısı alanlar arasında oküler tutulum sıklığı yaklaşık %50 civarındadır. Genç ve erkek hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselirken ileri

yaşlarda ve özellikle de kadın hastalar arasında oran %30'a kadar gerilemektedir (107). Ülkemizdeki farklı bölgelerden, hastane taraması olarak gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada üveit hastaları arasında %32 oranla BH en yüksek sıklıkta saptanmıştır. Benzer yöntemlerle yapılan çalışmalarda, Japonya'da hastaneye müracaat eden üveitli hastalar arasında BH tanısı alanların oranı ortalama %6,2-%20 arasında iken Amerika'da %2,5 olarak bulunmuştur (108-110). Bu veriler üveitli hasta grupları içerisinde BH sıklığındaki değişimlerin coğrafi faktörlerden ciddi olarak etkilendiğini göstermektedir. Göz tutulumu hastalığın seyri esnasında ilk birkaç yıl içinde başlamakta ve yaşla birlikte azalmaktadır. Göz tutulumu genellikle tek taraflı başlamakta ve kısa süre içerisinde etkilenmeyen gözde de tutulum izlenmektedir. Binoküler tutulum olguların yaklaşık %75-%80'inde görülür (107).

2.1.6.2.2. Oküler tutulum klinik özellikler

Behçet hastalığına bağlı üveitler klinik olarak, remisyonları bazen uzun, bazen de kısa süre devam eden, tekrarlayıcı ataklar şeklinde seyrederler. Behçet Hastalığı ile ilişkili üveitlerde retina bulguları karakteristiktir. Bu bulguların ortaya çıkışında retinadaki vazo-okluzif patolojiler sorumlu tutulmaktadır. Arka segment tutulumunun kronik, tekrarlayıcı ve inatçı olması nedeniyle ilerleyici ve kümülatif bir görme kaybı gelişir. Olguların çoğu panüveit şeklindeyken ön üveit kadınlarda daha sıktır. Göz tutulumu bulunan hastaların %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur. Sekonder glokom, katarakt, kistoid makula ödemi, makula deliği, optik atrofi, retina dekolmanı ve fitizis bulbi BH olgularında izlenebilen ciddi komplikasyonlar olup çoğunlukla erkeklerde ortaya çıkar (107-110).

Bulgular, kalıcı olmayan değişiklikler ve kalıcı değişiklikler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır **(Tablo 2-3)**. Kalıcı olmayan değişiklikler; aktivasyon ya da aktivasyon rezolüsyonunun erken döneminde tespit edilmektedir. Bu bulgular lokal ya da sistemik tedaviler gerektirir. Kalıcı değişiklikler ise aktivasyon rezolüsyonunun geç dönemi ve remisyon döneminde tespit edilen bulgulardır. Tedaviye çoğunlukla ihtiyaç duyulmaz.

Tablo 2. Göz tutulumunda kalıcı olmayan değişiklikler

Ön segmente sınırlı olanlar (Kan – Aköz bariyer bozukluğunun göstergesidir)
• Konjonktivada hiperemi • Keratik presipitat (non-granülomatöz tipte) • Ön kamarada hücre • Ön kamarada protein (Flare) • Hipopiyon (mobil, baş pozisyonuyla yer değiştirir)
Arka segmentte sınırlı olanlar (Kan – Retina bariyeri bozukluğunun göstergesidir)
• Vitreus içi hücre • Vitreusta haze • Vitreus kondansasyonu (özellikle periferik retinada) • Vasküler oklüzyon • Hemorajik ve hemorajik olmayan vaskülit infiltrasyonu • Retina ödemi • Ven dal / kök trombozu • Kistoid makula ödemi • Optik disk ödemi

Tablo 3. Göz Tutulumunda Kalıcı Değişiklikler

Ön segmente sınırlı olanlar
• Periferik ön sineşi • Arka sineşi • Arka sineşi sekeli (Lens üzerinde kopmuş sineşi izleri) • Seklüzyo pupilla • Pupil alanında fibrotik membran • Komplike katarakt
Arka segmente sınırlı olanlar
• Vitreus opasiteleri • Yaygın ya da lokalize pigment degişikliği • Venöz kılıflanma • Retinada atrofi • İleri derecede vasküler incelme ve daralmalar • Kistoid makula ödemi sekeli • Makula deliği • Epiretinal membran • Optik atrofi

2.1.6.2.3. Oküler tutulum tedavi

Üveit bulgularının anatomik lokalizasyonu aynı zamanda tedavinin veriliş yolunun seçiminde etkili olmaktadır. Ön segmente lokalize aktivasyonlarda topikal, gereğinde subkonjonktival ve nadiren sistemik uygulamalar yapılmaktadır. Arka segmente lokalize aktivasyonlarda ise çoğunlukla sistemik tedavi gerekmektedir. Behçet üveitinde spesifik etkili ilaçlar ve özel yöntemler yoktur. Kullanılan ilaçlarla antienflamatuvar etki sağlanmakta ve immun sistem baskılanmaktadır. Bu yolla mediatörlerin salınımının önüne geçilmeye çalışılmakta dolayısıyla doku yıkımı ve kalıcı hasar önlenmeye çalışılmaktadır. Güncel olarak kullanılan ve değişik etki mekanizmaları olan ilaçlar **Tablo 4**' de özetlenmiştir (110).

Tablo 4. Oküler Behçet Hastalığı tedavisinde kullanılan ve deneysel aşamadaki ilaçlar

İlaç	**Etki**
Atropin (%1, %0,5), Siklopentolat (%1) Tropikamid (%0,5, %1), Fenilefrin (%10)	Kısa ve uzun süreli midriazis, topikal uygulama
Prednizolon asetat (%1)	Anti-enflamatuar etki, topikal kullanım
Prednizolon (1-1,5 mg/kg/gün)	Anti-enflamatuar etki, oral kullanım
Metilprednizolon (1-1,5 mg/kg/gün)	Anti-enflamatuar etki, oral, intravenöz, pulse (1gr/gün)
Deksametazon sodyum fosfat (0,75-2 mg/gün)	Anti-enflamatuar etki, oral, intravenöz, subkonjonktival
Triamsinolon asetonid (40 mg)	Perioküler, intravitreal (0,2 mg) uygulama
Sitotoksik etkili ilaçlar	Alkilleyici etki: Tve B hücreleri üzerinden ❖ Klorambusil (0.1-0,2 mg/kg/gün), oral ❖ Siklofosfamid (2,5 mg/kg/gün), oral Antimetabolit etki gösterenler ❖ Azathioprin 2,5 mg/kg/gün, oral ❖ Mycofenolat mofetil 2-3 gr/gün, oral Metotreksat 7,5-20 mg/hafta, oral
İmmün-modülatör etkili ilaçlar	❖ Siklosporin 5-7.5 mg/kg/gün, oral ❖ Tacrolimus (FK 506) 0,1-0,15 mg/kg/gün, oral ❖ Rapamisin: deneysel kullanımda
Monoklonal antikorlar	❖ Daclizumab: T hücrelerine etkili, deneysel kullanımda ❖ Etenercept: TNF α blokörü, 24 mg/hafta x2 cilt altı ❖ İnfliximab: TNF α blokörü, 5-10 mg/kg/ay intravenöz
İnterferon α 2a ve 2b	❖ 5-6 milyon IU/gün-günaşırı-hergün
IVIG	❖ B hücre blokajı, 0,5gr/kg/gün, 3 gün
Oral tolerans: Retinal S antijeni	❖ 30 mg haftada 3 kez, deneysel kullanım

2.1.6.3. Eklem bulguları

Behçet hastalığında eklem tutulumu %16-84 arasında değişmektedir. Ortalama olguların yarısında görülen eklem tutulması hastalığın ana yakınma ve bulgularından bir tanesidir (47). Behçet hastalığında eklem tutulması artralji, periferik artrit, sakroileit ve ankilozon spondilit şeklindedir. Artritler daha çok monoartiküler şekildedir. En sık diz ve ayak bileği tutulur. Bunu el bileği, dirsek, ayağın ve elin küçük eklemleri izler. Genelde asimetrik tutulum görülür. Tutulan eklemde şişlik, ısı artışı, ağrı ve hareket kısıtlılığı olmakla birlikte eklem üzerinde ciltte eritem yoktur (111).

2.1.6.4. Nörolojik tutulum

Yapılan klinik ve görüntüleme çalısmalarında elde edilen veriler BH'nın nörolojik tutulumunun değişken olduğunu göstermektedir. Her ne kadar nörolojik tutulum spektrumu geniş olsa da, genel yaklaşım Nöro Behçet Sendromu (NBS)'nu en çok gözlenen iki temel formda ele almaktır. Bunlardan daha sık görüleni, genellikle postkapiller venüllerin inflamatuar hastalığı ile ilişkisi olduğu kabul edilen ve Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde fokal veya multifokal parenkimal tutuluma yol açan tipidir. Bu tip tutulum 'santral sinir sistemi nöro-Behçet sendromu' (SSS-NBS) ya da 'intra-aksiyal nöro-Behçet sendromu' olarak adlandırılmaktadır. Diğeri ise daha çok intrakraniyal basınç artışı ile uyumlu, sınırlı semptomlar gösteren ve daha çok büyük-boşaltıcı venöz sistemin (dural sinüslerin) tutulumu ile ortaya çıkan serebral venöz sinüs trombozudur. Nörolojik açıdan daha iyi prognoz gösteren bu tip tutulum, ekstra-aksiyal NBS olarak da adlandırılmaktadır (112,113). Sık görülen bu iki nörolojik tutulum paternine ilave olarak nadiren nöro-psiko-Behçet sendromu ve periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilir. Ayrıca hastalık seyri sırasında ikincil sebeplere bağlı olarak sinir sistemi tutulumu da görülebilir. Behçet hastalığında nörolojik tutulum sıklığı için literatürde %2,2 ile %49 arasında oranlar bildirilmiş olmakla birlikte, iki geniş serili ulusal çalışmada bu oran yaklaşık %5 olarak tespit edilmiştir. Behçet hastalığında nörolojik tutulum erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek / kadın oranı 4/1' dir (112). NBS tanı kriterleri **Tablo 5**' de görülmektedir (113).

Tablo 5. Nöro-Behçet Sendromu Tanı Kriterleri

Behçet hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri ile uyumlu bir hastada, bilinen başka bir nörolojik veya sistemik hastalık veya tedavi komplikasyonu olarak açıklanamayan nörolojik semptomların gelişmesi; ve şunlardan herhangi birinin varlığı:
• Nörolojik muayenede objektif bulguların varlığı (klinik destekli NBS tanısı)
• Nörolojik görüntülemede NBS ile uyumlu bulguların varlığı (radyolojik destekli NBS tanısı)
• Anormal BOS bulguları (laboratuvar destekli NBS tanısı)
• Nörolojik semptomlarla uyumlu elektromyelografi bulguları

2.1.6.5. Gastrointestial sistem tutulumu

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Japonya ve Kore'de GİS tutulum prevelansı %15-45 ile Türkiye ve İsrail'deki prevalansdan (%0-5) yüksektir. Gastrointestinal sistem tutulumu oral mukozadan başlayıp anüse kadar tüm bölgelerde görülebilir. En sık olarak terminal ileum (%75), çekum ve çıkan kolonda ülserler görülür. Karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı gibi belirtilerden, ülseratif kolite benzeyen kanlı diyare ile seyreden, anüs ve kolon ülserasyonlarına kadar değişen klinik özellikler bulunabilir. Komplikasyonları arasında fatal seyredebilen barsak perforasyonu, peritonit, masif GİS kanaması, toksik megakolon ve nadiren de barsak obstrüksiyonu yer alır (114).

2.1.6.6. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Behçet hastalığı sistemik bir vaskülittir. Hastaların %35'inde arteriyel ve venöz damar komplikasyonları gelişir (116,117). Damar tutulumu çoğunlukla genç ve erkek hastalarda gelişir. Erkeklerde görülme sıklığı 3-5 kat daha fazladır. Hastalığın başlamasıyla damar tutulumunun ortaya çıkması arasında geçen süre 2 yıl ile 18 yıl arasında değişir (116). Her çaptaki damarlar tutulabilir. Damar tutulum şekilleri arteryel ve venöz diye ikiye ayrılır. Arteryal tutulum venöz tutuluma göre daha seyrek görülür (116,117). Venöz tutulum, yüzeysel tromboflebit ya da alt ekstremite

ile karın ve göğüs içindeki büyük venlerin tutulumu (derin ven trombozu) şeklinde olmak üzere ikiye ayrılır. Alt ekstremite venleri en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumları inferior ve süperior vena kavalarda tıkanmalara yol açarak adlarıyla anılan sendromlara yol açarlar. Bunların yanında hepatik ven trombozu sonucu Budd-Chiari sendromu gelişebilir. Arteryel tutulum anevrizma ve daha az olarak tıkanma şeklinde ortaya çıkabilir. Anevrizmalar pulmoner arter anevrizması ve periferik arter anevrizması olarak ikiye ayrılır. Behçet hastalığında kalp tutulumu sıklığı %2'den azdır (116). Kalp tutulumu olarak endokardit, perikardit, myokardit, akut miyokard infarktüsü, aort anevrizması, ventriküler tromboz, konjestif kardiyomiyopati, valvüler disfonksiyon bildirilmiştir (117).

2.1.6.7. Ekstragenital ülserler

Azizerli ve arkadaşları tarafından ilk kez, 970 Behçet hastasının 27'sinde genital bölge dışında memede, bacaklarda, aksillada, ayak parmak aralarında ve inguinal bölgede yerleşmiş, klinik olarak afta, iyileşme süreci olarak GÜ'lara benzeyen, tekrarlayıcı karakterde ekstragenital ülserler BH'nda yeni tip deri lezyonu olarak tanımlanmıştır (118).

2.1.6.8. Diğer belirtiler

Behçet hastalığında böbrek tutulumu, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerülonefrit ve hızlı ilerleyen yarımay glomerülonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilir. Glomerülonefrit olgularının bazılarının patogenezinde immun kompleks depolanması sorumludur. Behçet hastalığında seyrek olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati olabilir (47).

2.1.7. Histopatoloji

Behçet hastalığının histopatolojisi, vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Vaskülit, nötrofillerin karyoreksisi, eritrosit ekstravazasyonu ve postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozu ile lökositoklastik vaskülit şeklinde; veya nötrofilik

infiltrat ile çevrili fibrinoid nekrozlu, nükleer kalıntılar ve eritrosit ekstravazasyonu olmayan düşük derecede nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde olabilir. Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır. Lenfositik örnekler eski lezyonlarda saptanmaktadır. Paterji lezyonlarının histopatolojik incelemesinde; lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görüldüğü gibi nötrofilik vasküler reaksiyon gözlenir. Bu histopatolojik bulgular BH'nın patogenezinde yer alan immun kompleks aracılı vaskülit teorisini vurgular (104,105).

2.1.8. Laboratuar

Behçet hastalığının tanısında spesifik bir laboratuar testi yoktur. Bununla birlikte klinik pratikte BH irdelenirken, hastalığa bağlı organ tutulumlarının saptanması, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması veya hastaların takibinde ilaç toksisitelerinin belirlenebilmesi amacı ile laboratuvar tetkiklerinin yapılması kaçınılmaz olmaktadır. Hafif derecede kronik hastalık anemisi, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C Reaktif Protein (CPP) yüksekliği tespit edilmekle birlikte, bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermez. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir (47). Hastalığın aktif dönemlerinde Ig G, IgA, IgM, alfa 2-globulin, C3, C4, C9, faktör B seviyeleri yükselmiştir. Yapılan bir çalışmada aktif hastalıkta serum IL-8 seviyelerinin CRP ve sedimentasyon yüksekliğine göre daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (119,121).

2.1.9. Tanı

Patognomonik laboratuvar testlerinin, histolojik bulguların yokluğu tanının öykü ve tipik klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Bugüne kadar çeşitli grupların tanı kriterleri kullanılmıştır. Günümüzde ise BH tanısında, Uluslararası Çalışma Grubu'nun 1990 yılında belirlediği kriterler kullanılmaktadır.

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu'na göre BH tanısı koymak için tekrarlayıcı OÜ'lerin yanında GÜ, deri lezyonları, göz tutulumu ve paterji pozitifliğinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir **(Tablo 6)** (121).

Tablo 6. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tarafından Belirlenen Tanı Kriterleri

1. **Tekrarlayıcı oral ülserler:** Yılda en az 3 kez tekrarlayan, hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen minör, majör veya herpetiform aftlar.
2. **Tekrarlayıcı genital ülserler:** Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen genital ülser veya skatris.
3. **Deri lezyonları:** Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından bildirilen eritema nodosum benzeri lezyonlar, psödofolliküliter, steroid tedavisi altında olmayan yetişkin hastalarda hekim tarafından saptanan papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar.
4. Göz lezyonları: Oftalmolog tarafından tanı konmuş inflamatuar bir göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusta hücre varlığı veya retinal vaskülit).
5. **Pozitif paterji testi:** Steril şartlar altında 20 G' lik bir igne ile yapılan testin 24 - 48 saat sonra hekim tarafından pozitif olarak değerlendirilmesi.

2.1.10. Seyir ve prognoz

Behçet hastalığı nüksler ve remisyonlarla seyreder. Nükslerin ve remisyonların süresi önceden kestirilemez. Genellikle OÜ ve GÜ, artrit ve deri lezyonları ilk ortaya çıkan bulgulardır. Oküler tutulum, hastalığın başlangıcından aylar, yıllar sonra ortaya çıkma eğilimi gösterir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyreder (101). Özellikle görsel kayıplara yol açabileceği için göz tutulumlarında morbidite yüksektir (107). Ciddi OÜ ve GÜ'ler hastaların hayatını güçleştirici bir faktör olmaktadır. Diğer yandan hastalık özellikle genç erkek hastalarda ölüm hızını arttırmaktadır. Ölüm genellikle pulmoner arter anevrizması gibi büyük damarların tutulumuna, perforasyona neden olabilen GİS tutulumuna ve nörolojik tutuluma bağlı olarak gelişmektedir (101,122).

2.1.11. Ayırıcı tanı

Behçet hastalığı, eritema multiforme'nin Stevens-Johnson formundan ve Reiter hastalığından, kronik rekürren özelliği ile ayrılabilir. Reiter hastalığı, dermatolog

olmayanlar tarafından BH ile sıklıkla karıştırılır. Reiter hastalığı ve hastalığın HLA-B27 pozitif spektrumu, aft ve püstüler vaskülitle değil, aksiyel erozif artrit ve psoriasiform mukokutanöz lezyonlarla karakterizedir (123). Behçet hastalığındaki oral ülserlerin ayırıcı tanısında Herpes Simpleks, rekürren aftöz stomatit, eritema multiforme ve fiks ilaç erupsiyonu düşünülmelidir (100,103). Herpes simplekste hep aynı yerde tekrarlama eğilimi gösteren, küçük, yüzeysel ülserler karakteristiktir. Ancak bunlar BH'nda da görülebilir. Tzanck testi ve Herpes simpleks Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ayırıcı tanıda güvenilirdir. Hedef benzeri lezyonların akral alanlarda ve periorifisyel alanda gözlenmesi eritema multiforme için tipiktir. Yuvarlak oval, eritemli bir zeminde erozyon ve lezyonun hep aynı lokalizasyonda şüpheli bir ilaç alımını takiben ortaya çıkması fiks ilaç erüpsiyonunu düşündürmelidir (100). İnflamatuar barsak hastalığı olanlarda, oral aft insidansı artmıştır. Bu hastalarda püstüler vaskülit olabilir ancak göz bulguları genelde yoktur (123). Behçet hastalığındaki GÜ'lerin ayırıcı tanısında fiks ilaç erupsiyonu, herpes simpleks, sfiliz, şankroid, lenfogronuloma venorum ve edinsel bağışıklık eksikliği sendromu enfeksiyonu olmak üzeri cinsel yolla bulaşan hastalıklar akla gelmelidir. Anamnez ve fizik muayene bulgularının yanı sıra, laboratuvar testleri ile ayırıcı tanıya gidilir (100).

2.1.12. Tedavi

Behçet hastalığının tedavi seçenekleri tutulum bölgesine ve klinik bulguların şiddetine göre değişir. Hastalık aktivasyon ve remisyonlarla seyrettiği için tedavinin amacı, özellikle hastalığın erken döneminde başlayarak inflamasyonu suprese etmektir. Hastalık yaşlılarda hafif bir seyir gösterirken; göz, vasküler ve nörolojik tutuluma bağlı mortalite ve morbidite 40 yaşından genç hastalarda artar. Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha hafif seyreder (39). Etyoloji tam olarak bilinmediğinden, hastalığa özgü bir tedavi rejimi yoktur. Tedavide birçok etyolojik hipoteze yönelik değişik ilaçlar denenmiş, fakat bu tedavilerden oldukça farklı, birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar alınmıştır. Hastalığın değişken doğal seyri, çalışmalarda hasta seçiminin homojen olmaması, hasta sayısının az, tedavi süresinin uzun olması, yapılan çalışmaların açık ve kontrolsüz olması gibi faktörler sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

2.1.12.1. Topikal tedaviler

a) Kortikosteroidler: Kortikosteroidler birçok çalışmada hem OÜ hem de GÜ için etkili bulunmuştur, daha çok inflamasyonu baskılayarak etkili olduklarından, özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde kullanıldıklarında etkili olabilmektedirler (99). Genel olarak atakların şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırırlar (124,125).

Ön üveit ataklarında topikal kortikosteroidli damlalar atağın şiddetine göre değişen dozlarda kullanılır. Yine topikal midriyatikler veya sikloplejik ajanlar arka sineşiyi önlemek ve ağrıyı gidermek için günde 3 kez verilir.

Topikal kortikosteroid kullanılırken ülser yüzeyi ile temas süresi mümkün olduğunca arttırılmalı ve OÜ'de uygulamadan sonra en az 30 dakika süre ile sıvı gıda alınmamalıdır. Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Nadiren de olsa adrenal süpresyon gözlenebilir. Kandidiyaz gelişimi yönünden hastalar izlenmeli, gerekirse profilaktif olarak antifungaller tedaviye eklenmelidir (124).

b) Antimikrobiyal ajanlar: Genel olarak mikroorganizmaların kontaminasyonunu ve ikincil infeksiyonları önlemek için kullanılırlar.

- **Antiseptikler (heksetidin, klorheksidin, listerin)** Oral ülserlerin ağrı yakınmasına etkilidirler. İyileşme süresine olan etkileri ise tartışmalıdır. Rekürren oral ülserler için topikal antiseptik kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalarda listerin (125) ve klorheksidinin (126) ağrının yanısıra OÜ'in iyileşme hızı üzerinde de etkili oldukları bildirilmiştir.

Antibiotikler

- **Tetrasiklin:** Uzun yıllardan beri OÜ tedavisinde kullanılmaktadır. İlacın 250 mg'lık kapsülü günde 4 kez uygulanabilir. Tetrasiklin antibakteriyel etkisinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır (69). İlaç ağrı şikâyetini azaltırken iyileşmeyi hızlandırmaktadır (124).
- **Sefaleksin:** İlacın 250 mg'lık preperatları 30 ml su içerisinde çözülüp tetrasikline benzer şekilde kullanılabilir (69).

c) Sükralfat: İlaç ülserli dokuya bağlanarak bir bariyer oluşturur, ayrıca yara iyileşmesini hızlandırır (127).

d) Amleksanoks: Anti-inflamatuvar ve anti-allerjik etkilere sahip olan ve henüz ülkemizde bulunmayan bu ilaç rekürren OÜ'lerde ağrıyı azaltırken, ülser iyileşmesini hızlandırmaktadır (128).

f) Anestezikler Lidokain (2-5%), mepivakain (1.5%), tetrakain (0.5-1%) günde 2-3 kez kullanılabilir. Daha çok OÜ'lerin yarattığı ağrı ve rahatsızlık hissini giderirler (69).

g) Gümüş Nitrat: Gümüş nitrat kalemleri yıllardır tedavi amacıyla kullanılmıştır. Uygulama çoğu hastada rahatsızlık hissine yol açmaktadır. İyileşme süresine olan etkileri ise sınırlıdır (69).

h) Koloni Uyarıcı Faktör: Ülkemizden iki ayrı yayında; koloni uyarıcı faktörlerin topikal uygulanmasının OÜ ve GÜ'lerin iyileşmesini hızlandırdığı ve ağrıyı giderdiği bildirilmiştir (129,130).

2.1.12.2. Sistemik Tedaviler

a) Kortikosteroidler: Hemen hemen hastalığın tüm belirtilerinde uzun yıllardan beri ve yaygın olarak kullanılan bir seçenektir. Özellikle deri ve mukoza belirtileri, akut üveit ve nörolojik tutulumda etkin bir seçenek olarak kullanılır. Ancak sistemik kortikosteroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve sekelleri önlemede etkisiz kalmaktadır. İlacın başlangıç dozu 20-60 mg/gün arasında değişir ve en az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir (124). Yine, görmeyi tehdit eden panüveit, nörolojik tutulum ve büyük damar tutulumlarında genellikle kombinasyon tedavisinin önemli bir elemanı olarak ve daha yüksek dozlarda (100 mg/g ya da pulse metil prednizolon 1 gr/g, ardışık 3 gün) kullanılabilmektedir (124). Üveit tedavisinde sistemik steroidlerin tek başına kullanımı tavsiye edilmemektedir çünkü steroid kesilince şiddetli rebound ataklar gelişmektedir. Bunu önlemek için immunsupresif ilaçlarla kombine kullanılmalıdırlar.

b) Kolşisin: Tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan birisidir ve nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik sağladığı düşünülmektedir (131). Kolşisin, ilk kontrollü çalışmada sadece EN ve artralji üzerine etkili bulunmuştur (132). Yapılan kontrollü bir çalışmada kolşisin tedavisinin

kadın hastalarda GÜ, EN ve artrit sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Erkek hastalarda ise sadece artrit üzerine etkili bulunmuştur. İlacın dozu 0,5-2 mg/gündür. Oligoazospermi, amenore veya dismenore, bitkinlik, saç kaybı ve GİS şikayetleri (bulantı, kusma, ishal vb.) başlıca yan etkileridir (133,134).

c) Dapson: Kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Kolşisine iyi bir alternatif olan dapsonun 100-150 mg'lık dozları hastalıkta etkili bulunmuştur. Ancak ilacın kesilmesini takiben hızla yeni ataklar gözlenmektedir. Dapsonun, OÜ ve GÜ'lerin yanısıra EN ve PPE tedavisinde de plaseboya göre anlamlı derecede yüksek etkinliği olduğu gözlenmiştir. Tedavi artrit ve epididimit için de yararlı bulunmuştur. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda daha şiddetli olmak üzere; hemolitik anemi ve methemoglobinemi en önemli yan etkileri olup bu ilacın yaygın kullanımını büyük oranda sınırlamaktadır (135).

d) Levamizol: Bir antihelmintik olan ve immunomodülatör etkisi nedeniyle kullanılan levamizolden özellikle OÜ, GÜ, EN ve PPE'de olumlu sonuç alınmıştır. Tat değişiklikleri ve bulantı başlıca yan etkileridir. Nötropeni, grip benzeri semptomlar, deri döküntüleri ve ürtiker diğer yan etkiler arasında sayılabilir (136,137).

e) Talidomid: Talidomid seçici olarak monositlerden TNF-α sentezini inhibe eder. İlacın teratojenik etkisi nedeniyle sadece erkek hastalarda, steril veya post-menopozal dönemdeki kadınlarda kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde kabul edilmiştir (138). Talidomidin BH'nın %22'sinde 8 hafta ve daha uzun süreli olarak OÜ, GÜ ve PPE'ları baskıladığı göstermiştir. Tedavinin kesilmesini takiben aftöz lezyonlarda yeni ataklar gözlenmiş ve 50 mg/g ile 50 mg/haftada 2 kezlik dozların remisyon için gerekli olduğu bildirilmiştir (139). Talidomidi 100-300 mg/g dozda 6 ayın üzerinde kullanan hastaların %6'sında periferik nöropati ile akral parestezi, %22'sinde ise elektrofizyolojik bozukluklar ortaya çıkmıştır. Uyku hali, başağrısı, kserostomi ve kabızlık sık görülen diğer yan etkileridir. Teratojenitesi nedeniyle hamilelikte kullanımı kontrendikedir. Talidomidin etkisi tedavi kesildikten yaklaşık 20 gün sonra hızla kaybolur. Son olarak; 43 hastalık kontrolsüz bir çalışmada 17 ay süreyle, haftada 3 kez, 50 mg'lık talidomid dozu etkili bulunmuştur. Üstelik bu dozlarda polinöropati gelişmediği bildirilmiştir (140).

f) Azatioprin İlaç anti-inflamatuvar etkisini hem humoral hem de hücresel immüniteyi baskılayarak gösterir. Hastalığın prognozunu değiştirebildiği gösterilmiş önemli bir ilaçtır. Azatioprinin 2,5 mg/kg/g dozunda göz tutulumu ve artrit yanında OÜ, GÜ ve tromboflebit tedavisinde de etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir. İlaç yeni üveit ataklarının gelişimini önlediği için mukokutanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olarak kullanılabilir. Sterilite, myelotoksisite, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer hastalığı önemli yan etkileridir (141).

g) Siklosporin A: İlaç özgün olarak T lenfosit inhibisyonu yapar ve günümüzde özellikle üveitte kullanılan en etkili seçeneklerden birisidir. Siklosporin 2-5 mg/kg/g dozunda üveit ataklarının sayı ve şiddetini azaltır, görme keskinliğini arttırır. Etkisi son derece hızlı başlar. Ancak tedavi kesildiğinde sıklıkla tekrarlar. Bu nedenle tedavi tedrici olarak azaltılmalıdır (142). Siklosporin ile kolşisin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada üveit ataklarının siklosporin ile anlamlı derecede iyi baskılandığı gösterilmiştir (146). İlaç deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşmeye yol açar. Ancak ciddi olabilen yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır. Kontrollü bir diğer çalışmada, ilaç standart tedavi (kortikosteroidleri tek başına ya da azatioprin ile kombine) alan grupla karşılaştırıldığında OÜ, GÜ, deri belirtileri, tromboflebit, eklem ve nörolojik belirtilerde daha etkili bulunmuştur. Böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutismus, gingival hiperplazi ve nörotoksisite ilacın temel yanetkileridir (143).

h) Metotreksat: Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7,5-20 mg dozlarda, 4 hafta ve üzeri kullanımda yararlıdır. Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, gastrointestinal ülserler, böbrek yetmezliği önemli yan etkileridir (144).

ı) Siklofosfamid: Hızlı etkili alkilleyici ajan olan ilaç özellikle göz tutulumu ve hastalığın en şiddetli formları olan büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır. Kortikosteroid ile kombinasyonu, tek başına kortikosteroid kullanımına göre özellikle göz tutulumunda etkili bulunmuştur. İlaç, 2-3 mg/kg/gün dozlarında veya yüksek doz pulse olarak 750-1000 mg/m^2/ay dozlarda kullanılır. Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, infertilite,

malign hastalık gelişimi ve alopesi önemli yan etkileridir (145). Günümüzde Behçet hastalığının tedavisinde biyolojik ajanların kullanıma girmesi nedeniyle siklofosfamid kullanımı tercih edilmemektedir.

j) İnterferon-α 2a: Antiviral, immünmodülator, antiproliferatif ve antitümoral özellikleri olan interferonlar BH'nın tedavisinde de kullanılmaktadır. İlaç, haftada 3 kez, 3-9 MÜ arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerle kullanılmaktadır. İnterferon-α başlıca göz tutulumu olan hastalarda etkilidir; ayrıca, mukokutanoz ve eklem tutulumuna da etkilidir. Kişiden kişiye ve aynı hastada atağın ağırlığına göre değişmekle birlikte, genelde tedaviye başlandıktan iki hafta sonra yanıt alınmaktadır (147,148). Optimum tedavi süresi belli değildir ve ilaç kesilince nüks olabilmektedir. Nüks olan olgularda tedavi siklusu tekrarlandığında etkinin devam ettiği görülür. İnterferon-α orta ve yüksek dozlarda etkilidir. Uzun süreli remisyon yüksek dozlarda elde edilmiştir. Kotter ve arkadaşları günlük 6-9 MÜ dozlarla başlanıp, daha sonra dozun 4,5 MÜ'ye düşürülüp, 4 hafta süreyle kullanılmasını, takiben de idame doz olan haftada 3 kez 3 MÜ ile tedaviye devam edilmesini önermektedir (149). Kotter ve arkadaşları tarafından, konvansiyonel tedavilere dirençli ve görmeyi tehdit eden göz tutulumu olan 50 hastaya IFN-α2a tedavisi uygulamış, başlangıçta 6 MÜ/gün ile tedaviye başlamış daha sonra yanıt alınan hastaların dozu önceden belirlenen bir tedavi şemasına göre yavaşça azaltılmıştır. Tüm hastalarda retinal infiltratlar 2-3 hafta içerisinde azalmış ve hastaların tümünde 24. haftada remisyon sağlanmıştır. Tutulan gözlerin %97'sinde görmede düzelme ya da stabilizasyon gözlenmiştir. Takipte hastaların %40'ı 30 ay hastalıksız bir dönem geçirmistir (150). Ülkemizden Tugal-Tutkun ve arkadaşları standart tedavilere dirençli toplam 44 olguda interferonu 3-6 MÜ/gün dozlarında kullanmışlardır. Sonuç olarak kısmi ya da tam yanıt oranı %91'e ulaşsa da Kotter ve arkadaşlarının çalışmalarına göre daha düşük bir tam yanıt oranı (%36.4) saptamışlardır (151). Tedaviye alınan hastaların farklı etnik yapısı ve/veya bu çalışmada daha şiddetli göz tutulumuna sahip hastaların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle bu farklılık ortaya çıkmış olabilir. Yalçındağ ve arkadaşlarının 12 Behçet hastasını içeren çalışmalarında IFN-α 2a tedavisi ortalama 13,3 ay süresince, başlangıçta 4,5 MÜ/gün olmak üzere klinik yanıta göre azaltılarak monoterapi şeklinde verilmiş, tüm hastalarda görme keskinliğinde artış ya da stabilizasyon

saptanırken, hastaların %83,3'ünde üveitte kısmi ya da tam remisyon sağlanmıştır (152).

İnterferon kullanımında başlıca yan etki olarak hastaların çoğunluğunda grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, başağrısı, myalji vb.) gözlenir. Bu yan etki tedaviyi takip eden birkaç saat içerisinde ortaya çıkar ve bir günden daha az sürer. Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, kan tablosu değişiklikleri, psikiyatrik değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselme daha az sıklıkla ortaya çıkan diğer yan etkilerdir (147,148).

k) TNF-α antagonistleri: TNF-α hastalığın patogenezinde suçlanan ve monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir inflamasyon sitokinidir. İmmün yanıtın gelisiminde ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenen TNF-α, özellikle hastalığın aktif döneminde artar (153). TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. İnfliksimab nötralizan bir antikor olup membrana bağımlı ve solubl TNF-α'ya yüksek bir seçicilikle bağlanarak etkisini engellemektedir. Çok sayıda çalışma ile göz, GİS, eklem tutulumları, serebral vaskülit, deri ve mukoza belirtilerinde etkili olduğu gösterilmiştir (154).

İnfliksimab şiddetli, geleneksel immünsupresif tedavilere dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen Behçet hastalarında tedaviye eklenebilir. Ayrıca infliksimabın etkisinin çok hızlı başlaması nedeniyle bir kerelik infüzyonu (5 mg/kg) görmeyi tehdit eden, çift taraflı posterior üveitlerde ilk seçenek olarak kullanılabilir. Böylece kalıcı komplikasyonların ve görme kaybının önüne geçilebilir. Atakların siklosporin ve/veya azatioprin ile kontrol edilemedigi olgularda, infliksimabın 5 mg/kg'lık dozları 6-8 haftada bir kez olmak üzere 2 yıl kullanılabilir. Bu doza yanıt vermeyen olgularda ilaç infüzyon sıklığı 4 haftaya düşülebilir.

Etanersept p75 kD TNF- α reseptörü ve insan IgG1'in Fc kısmının dimerik bir füzyon proteinidir. Yakın tarihli kontrollü bir çalışmada toplam 3 ay süreyle haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulanan etanerseptin OÜ, EN, PPE ve artrit ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir (155). Tedavi sonrası takipte hastaların bir bölümünde yeni ataklar saptanmıştır. Tümör nekrozis faktör-α antagonistlerinin tedavideki yerini belirlemek üzere Mayıs 2006' da BH ve/veya TNF-α antagonistleri konusunda deneyimli bir grup yazar bir uzlaşı toplantısı yapmış ve sonuçlarını takip eden ilk

Behçet kongresinde bildirmişlerdir (156). Buna göre, TNF-α antagonistleri bu alanda yeterince güçlü, randomize ve kontrollü çalışmalar yapılana kadar şiddetli olgularda ve dikkatle kullanılmalıdır. Yılda iki veya daha fazla posterior üveit, kronik kistoid makula ödemi veya aktif nörolojik tutulumlu hastalar ve/veya intestinal inflamasyonu veya yaşam kalitesini belirgin derecede sınırlayan eklem, deri ve mukoza belirtileri olan hastalar bu ilaçlar için adaydır. Şu ana kadarki veriler infliksimabın etanerseptten daha etkili olduğunu göstermektedir.

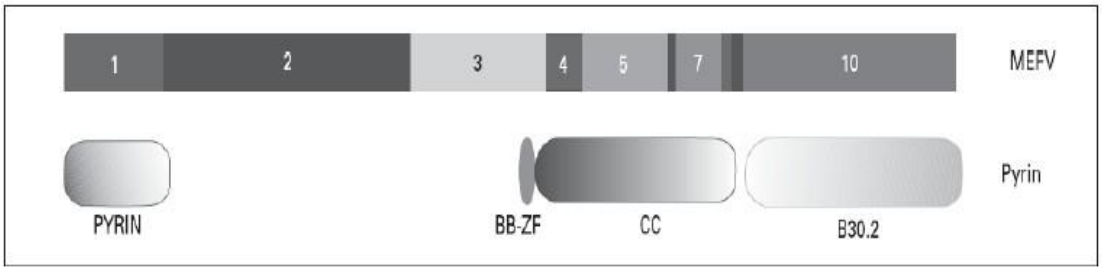
TNF-α antagonistleri genel olarak hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır. Ayrıca aynı anda kullanılan immünsupresiflerin dozunun azaltılmasına da yardımcı olabilmektedirler. Bu nedenle bu grup ilaçlar tedaviye dirençli olgularda yeni ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmelidirler. Bununla birlikte TNF- α antagonistlerinin uzun dönemdeki etkileri henüz bilinmemektedir. Yine ideal doz, sıklık ve süre belirlenmemiştir. Bu ilaçlar kullanıldığı sürece etkilidir, tedavi kesildiğinde yeni ataklar gözlenmektedir. Diğer önemli bir sorun ise TNF- α antagonistlerinin son derece pahalı olmasıdır. Enfeksiyon (sinüzit, farenjit, bronşit ve üriner sistem infeksiyonları, tüberkülozun yeniden aktifleşmesi), otoimmün reaksiyonlar (lupus benzeri sendrom vb.), lenfoproliferatif hastalıklar, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal semptomlar önemli yan etkileridir.

l) Diğer tedaviler: Trombotik hastalık warfarinle tedavi edilir. Antikoagülan tedaviye rağmen, altta yatan vasküler inflamasyonla ilişkili olarak yeni tromboz gelişebilir. Yüzeyel tromboflebit oral aspirine cevap verebilir. Non steroid anti inflamatuar ilaçların BH'nın artritindeki faydasının az olduğu düşünülmektedir.

2.2. MEFV Geni

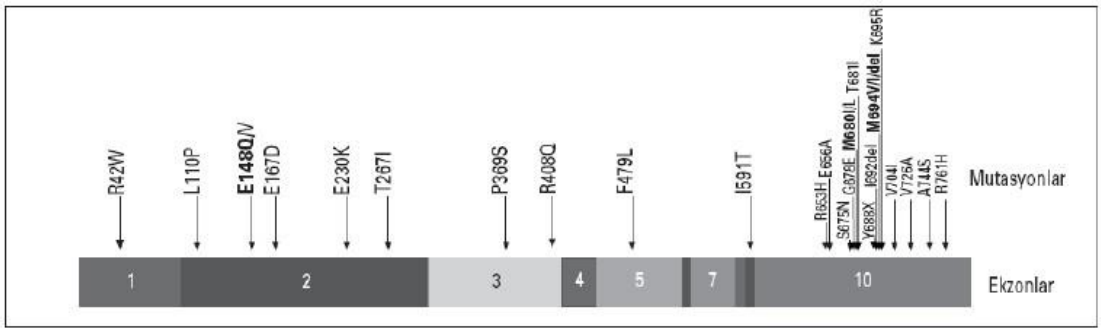
Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalık olup karın; göğüs ve eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği akut atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir (16). 1997 yılında birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan MEFV genini tanımlamışlardır. Bu genin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde bir kilometre taşıdır. Otoinflamatuar bir hastalık olan FMF'de bilinmeyen işleve sahip MEFV geni Fransız ve Uluslararası Konsorsiyum tarafından 1997'de tanımlanmıştır. Onaltıncı kromozomun kısa

kolunda (16p 13.3) sırasıyla telomer-D16S246-MEFV D16S138-sentromer olarak belirlenmiştir. 10 exondan ve 781 aminoasitten oluşmaktadır (157). MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan ve esas olarak polimorfonükleer lökositler ve sitokinlerle aktive edilmiş monositlerde eksprese olan pirin proteinini kodlar (157). Pirin farklı domainlerden oluşan ve bazı domainleri, apopitoz ve inflamasyonda görev alan bir proteindir. Pirinin dört tane işlevsel bölgesi vardır. Bunlar; B-box zinc-finger bölgesi, coiled-coil bölgesi, C-terminal B30.2 bölgesi ve 92 aminoasitli N-terminal pyrin bölgesidir (158) **(Şekil 2).**



Şekil 2. MEFV geni eksonları ve kodladıkları pyrin proteini domainleri (162).

Pirin/marenostrin özellikle olgun nötrofillerin sitoplazmalarında ve mikrotübülüslerde yerleşir ve bunların stabilizasyonunda ve iltihabın baskılanmasında (down–regülasyon) rol alır (158). Kolşisinin de etkisi mikrotübülüsler üzerinedir. MEFV geninin tam olarak açıklanması sonucunda 1997 yılından itibaren hastalıkla ilişkili mutasyonlar açıklanmaya başlamıştır. Mutasyon analizlerinde klonlanan cDNA'da üç missense mutasyon (M680I; M694V; V726A) tanımlanmıştır. 1998'de bu üç mutasyona ek olarak, ekson 10'da tanımlanan mutasyonlar; 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His, ekson 5'te Phe479Leu ve ekson 2'de Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile mutasyonları bildirilmiştir. Bugüne kadar 26 farklı mutasyon tanımlanmıştır **(Şekil 3)** (159).



Şekil 3. MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (159).

MEFV gen mutasyonu sonucu pirin/marenostrin normal kemotaktik faktör inhibitörü salgılayamaz ve C5a inhibitör seviyeleri düşer. C5a inhibitör eksik olduğu durumlarda ortama kemotaktik etki gösteren proinflamatuar peptitler salınır ve inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Pirinin anti-inflamatuar rolü CD2 bağlayan protein 1 (CD2BP1)'deki mutasyonların tanımlanması ve proteinin pirinle olan ilişkisi ile kanıtlanmıştır (160). Familial Mediterenian Fever ve BH'nın her ikisinin de Akdeniz kökenli topluluklar olan Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmesi, inflamatuar hastalıklar olması, her iki hastalıkta görülen tekrarlayan OA'lar, EN, artralji, artrit, peritonit, plörit gibi benzer klinik bulguların olması, akut faz belirteçlerinin artmış olması gibi bulgularla birbirlerini taklit edebilmektedirler. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda bu iki hastalığın bazen aynı ailede hatta aynı kişide birlikte bulunabildiği gösterilmiştir (161,162). Behçet hastalığı ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olan FMF ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar Behçet hastalığı için de bildirilmiştir. Hastaların en az bir bölümünde bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yatkınlıkta, inflamatuar süreçte ve hatta vasküler tutulum gibi şiddetli klinik görünümlerin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (27,29). Biz de sık görülen ve bir kısmı BH ile ilişkili bulunan P369S, R761H, E148Q, K695R, M694I, R202Q, F479L, A744S, M680I, M694V, V726A mutasyonlarını ve bu mutasyonların üveit ile ilişkisini çalışmayı planladık.

2.3. Complexin 1 Geni

Complexin ailesi (CPLX), vezikül füzyonunda gerekli olan, soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) proteininin aktivitesini düzenlemekle görevlidir. Complexin gen ailesi CPLX1-4 olmak üzere 4 proteinden oluşmaktadır. CPLX1 özellikle SSS'de görevliyken, CPLX2 SSS dışında da görev almaktadır. CPLX3 ve 4 ise yer almaktadır (164,171). CPLX2'nin şizofreni hastalarında kognitif performansla ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte CPLX1 ailesinin herhangi bir hastalıkla kesin ilişkisi günümüzde gösterilmemiştir. Bu gen ailesi ile ilgili bilinmeyenler oldukça fazladır. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Remmers (14) ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Behçet hastalarında genom boyu ilişkilendirme çalışması yapmışlardır ve Avrupa kökenli Behçet Hastaları'nda CPLX1 geninin promoter bölgesi ile genetik bağlantı bulmuşladır, ancak Japon Behçet hastalarında böyle bir genetik bağlantı saptanamamıştır. Buradan hareketle biz çalışmamızda Behçet hastalarında CPLX1 geninin mutasyonlarını araştırmayı hedefledik.

Ayrıca Keino (15) ve arkadaşları ise bir anti-TNF ajan olan infliksimab kullanan Behçet hastalarından CPLX2 geninin downregüle olduğunu saptamışlardır. Mekanizması bilinmemekle birlikte, CPLX proteinleri ile düzenlenen ekzositozun BH'nın henüz bilinmeyen mekanizmalarına ışık tutması olasıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif tipte olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve İntergen Genetik Merkezi işbirliği ile yapılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu olgularının her birinden yazılı onayları alınmıştır.

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya Kasım 2010 - Haziran 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Servisi'nde takip edilen veya dış merkez takipli olup tarafımıza refere edilen Uluslararası Çalısma Grubunun tanı kriterlerine göre BH tanısı alan, ailesinde ve kendisinde FMF semptomları veya tanısı olmayan hastalar dahil edildi. Hasta grubunda 50 göz tutulumu olan, 50 göz tutulumu olmayan toplam 100 Behçet hastası ve kontrol grubunda; BH (oral aft, genital ülser, deri bulguları, üveit), FMF hastalığı (ataklarla seyreden karın ağrısı, ateş) ve semptomları olmayan, yaş ve cinsiyetleri benzer toplam 46 sağlıklı gönüllü alındı. Demografik bulgular olarak başvuru anındaki hasta yaşı, cinsiyet, ekstaoküler bulgular (OA, GÜ, deri ve eklem bulguları, GİS ve SSS tutulumu), ailede BH varlığı kaydedildi.

Hasta ve kontrol olgularının özgeçmişleri sorgulanarak oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Üveit başlangıç yaşı, lateralitesi, lokalizasyonu (anterior, posterior ve panüveit), oküler bulgular ve komplikasyonlar, görme keskinliği, hastanın almakta olduğu anti-inflamatuar ve immünsupresif tedavi ve takip süresi kaydedildi.

Anterior üveit grubuna, sadece iridosiklit atakları ile seyreden hastalar, posterior üveit grubuna iridosiklit olmadan vitrit, retinit ve vaskülit gibi arka segment tutulumu olan hastalar, panüveit grubuna ise anterior ve posterior üveit bulgularının beraber görüldüğü hastalar dahil edildi.

3.2. Kan örneklerinin toplanması ve hazırlanışı

Kan örnekleri çalışma ve kontrol grubu hastalarının antekubital venlerinden 4 cc periferik venöz kan EDTA'lı tüplere alındı ve DNA izolasyon kiti kullanılarak üretici firmanın belirlediği prosedüre göre DNA'lar izole edildi. Analiz zamanına kadar örnekler -20 C° de muhafaza edildi.

3.3. Kullanılan cihazlar ve kimyasal işlemler

DNA eldesi: Her bir hastadan alınan EDTA'lı kan örneğinden Qiagen kitleri kullanılarak Qiaqube otomatik izolasyon cihazında DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen template DNA'lar PCR ve dizi analizi çalışılıncaya kadar -20 C'de saklanmıştır.

DNA dizi analizi (CPLX geni analizi): CPLX genindeki mutasyonların ve polimorfizmlerin incelenmesi için genin tüm kodlayan bölgeleri, ekzon intron bağlantı bölgeleri ve promotor bölgesi için primer tasarımı yapılmış ve PCR ile çoğaltılmıştır.

PCR için toplam hacim 25 µl olacak şekilde aşağıdaki karışım hazırlanmıştır:

- Distile su 14,375 µl
- Buffer 2,5 µl
- MgCl2 2 µl
- dNTP (10 mmol) 0,5 µl
- Forward primer (50 pmol) 0,25 µl
- Reverse primer (50 pmol) 0,25 µl
- AmpliTaq Gold DNA polimeraz (Roche) 0,125 µl
- DNA template 5 µl

Polimeraz zincir reaksiyonu için Biorad PCR cihazı kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonundan önce enzim aktivasyonunu sağlamak için 95 C'de 10 dakikalık preinkübasyon aşaması ayarlanmıştır. Daha sonra 35'er döngü 95 C'de bir dakika, 55 C'de bir dakika, 72 C'de iki dakika ve son olarak bir döngü 72 C'de sekiz dakika olmak üzere denatürasyon, birleşme ve uzama aşamaları ayarlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünü jel elektroforezinde (%5 agaroz- Sigma) 20 dakika süre ile

100 V uygulanarak ayrıştırılmış ve DNA bantları etidiyum bromit ile görünür hale getirilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu ürününün saflaştırılması için jel filtasyonu (Sepadex G50 medium, Sigma) kullanılmıştır.

DNA dizi analizi otomatize ABI Prism 3130 GeneticAnalyser (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) sekans cihazında yapılmıştır. Sekans reaksiyonu için Big Dye Terminator cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) ve primer olarak standart PCR'da kullanılan forward ve revers primerler kullanılmıştır. Bunun için 2 µl saflaştırılmış PCR ürünü, 3 µl big dye ve 2 µl (3,2 pmol/ul) primer, toplam hacim 10 µl olacak şekilde distile su ile tamamlanarak reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Elde edilen karışıma PCR cihazında aynı çalışma protokolü ile yeniden PCR işlemi uygulanmış ve elde edilen ürün saflaştırılmıştır. Daha sonra ürüne formamit eklenip, 95 C'de beş dakika denatürasyon sağlandıktan sonra hemen buz üzerine alınmış, iki dakika beklendikten sonra yükleme yapılarak sekans cihazı çalıştırılmıştır. DNA dizilerinin karşılaştırılmasında Ensembl veritabanından elde edilen referans dizi ile araştırılan örneklerden elde edilen diziler ABI tarafından geliştirilen yazılımlar ile karşılaştırılmıştır.

SNaPShot analizi (MEFV geni analizi)

MEFV geninde ekzon 2, 3 ve 10 için tasarlanan primerler ile multipleks PCR yapılmıştır.

PCR karışımına;

- 10 ng genomik DNA, µmol/L her bir primerden (forward ve reverse)
- 0,4 mmol/L dNTP,
- 3,0 mmol/L MgCl2, 10×PCR buffer,
- U Taq polimeraz (Amplitaq gold) final volum 20 µl olacak şekilde ayarlanmıştır.

PCR işlemleri

95°C - 15 dakika, 30 siklus 20 saniye 94°C, 60 saniye 66°C, 30 saniye 72°C, PCR sonrası purifikasyon işlemi yapıldı.

Minisequencing SNaPshot reaksiyonu için;

10 µl reaksiyon volómó iηinde; 5 µl SNaPshot ready reaction mix (Applied Biosystems, Inc.), 2 µl purifiye PCR ürünü, 0,4 µM primer (Her bir parametre için)

28 siklus PCR işlemi uygulandı. Aşamalar; 96°C - 10 saniye, annealing 50°C - 5 saniye uzama 60°C - 30 saniye idi.

Minisequencing reaksiyonundan sonra, 10 µl son hacim 1 U SAP ile 60 dakika 37°C'de muamele edildi. Ardından 15 dakika 75°C'de enzim inaktivasyonu yapıldı. Minisequencing ürünleri (0,5 µl) 9 µl Hi-Di formamid ve 0,5 µl GeneScan- 120 LIZ size standard (Applied Biosystems) ile karıştırıldı ve 95°C'de 5 dakika denatürasyon yapıldı. Floresan işaretli ürünler ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) ile analize edildi. Elde edilen veriler GeneMapper 4,0 software (Applied Biosystems Co. Ltd., USA) ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmaya 53 erkek (%53), 47 kadın (%47) toplam 100 Behçet hastası ve kontrol grubu olarak 18 erkek (%39,1), 28 kadın (%60,8) toplam 46 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta grubu göz tutulumu olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayırıldı. Göz tutulumu olan grupta 31 erkek (%62), 19 (%38) kadın bulunurken, göz tutulumu olmayan grupta 22 erkek (%44), 28 kadın (%56) bulunmaktaydı **(Tablo 7).**

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların cinsiyete göre dağılımı

	Göz tutulumu olanlar		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol grubu**		**p**
Cinsiyet	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Erkek	31	62	22	44	18	39.1	>0,05
Kadın	19	38	28	56	28	60.8	

Hasta grubunun yaş ortalaması ise 40,7 (21-65) idi. Göz tutulumu olan ve olmayan gruplarda yaş ortalamaları sırasıyla 37,2 (21-65) ve 44,4 (25-65) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 36,2 (21-62) idi **(Tablo 8).**

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların yaş dağılımları

Gruplar	**n**	**Yaş aralığı**	**P**
Behçet Hastaları	40,7	21-65	>0,05
Göz tutulumu olanlar	37,2	21-65	
Göz tutulumu olmayanlar	44,4	25-65	
Kontrol grubu	36,2	21-62	

Hastalarda en sık başlangıç semptomu OÜ idi (% 100). Hastaların 62'sinde (%62) oral aftöz lezyonlar ayda en az bir kez tekrarlarken 38 hastada (%38) ise tekrar aralığı bir aydan uzundu. Çalışmamızda Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri kullanıldığı için tüm hastalarda OÜ mevcuttu.

Oral ülserden sonra hasta grubunda en sık görülen klinik bulgulardan diğeri cilt belirtileri idi. Bunlardan 50 hastada (%50) PPE, 36 hastada (%36) EN mevcuttu.

Üçüncü sıklıkta görülen klinik bulgu 79 hasta ile (%79) GÜ'di. Hastaların 45'i erkek (%63,8), 33'u kadındı (%70,2). Genital ülser erkeklerde daha fazla görüldü (p=0.042)

Eklem tutulumu 55 Behçet hastasında (%55) görüldü. Eklem tutulumu olan hastaların 25'i erkek (%47,1), 30'u kadındı (%63,8).

Derin ven trombozu 40 hastada (%40), gözlendi (%21). Derin ven trombozu gözlenen 40 hastanın 12' si (%25,5) kadın iken, 28'i (%52,8) erkekti.

Arter tutulumu 1'i (%2,1) kadın, 3'ü (%5,6) erkek olmak üzere toplam 4 hastada, enterobehçet 1 (%2,1) kadın hastada, nörobehçet ise 5 (%9,4) erkek hastada izlendi **(Tablo 9).**

Tablo 9. Behçet hastalarının klinik bulguları

Klinik Bulgular		**Kadın**		**Erkek**		**p değeri**
		n	**%**	**n**	**%**	
Cilt lezyonları	PPE	21	44,7	29	54,7	>0,05
	EN	17	36,2	19	35,8	>0,05
Genital Ülser		33	70,2	46	86,8	0,042
Artrit		30	63,8	25	47,1	>0,05
Derin ven trombozu		12	25,5	28	52,8	<0,05
Arter tutulumu		1	2,1	3	5,6	-
Enterobehçet		1	2,1	0	0	-
Nörobehçet		0	0	5	9,4	-

Göz tutulumu olan 50 hastanın 83 gözü çalışmaya dahil edildi. Göz tutulumu olanların 40'ı (%48) erkek, 28'i (%33) kadındı. Gözlerin 7'sinde anterior üveit (%8,4), 21'inde (%25) posterior üveit ve 55'inde (%66,2) ise panüveit mevcuttu. Anterior üveitli olguların 5'i kadın (%18,5), 2'si (%3,5) erkekti **(p=0.027).** Posterior üveit olgularının 6'sı (%22,2) kadın, 15'i (%27,7) erkekti (p>0,05). Panüveit olgularının ise 10'u (%30,3) kadın, 23'ü (%69,6) erkekti **(p=0,031) (Tablo10).**

Tablo 10. Üveit lokalizasyonu ve cinsiyete göre dağılımı

	Toplam Göz Sayısı (n=83)		**Erkek (n=54)**		**Kadın (n=29)**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Anterior	**7**	**8,4**	**2**	**3,5**	**5**	**18,5**	**0,027**
Posterior	**21**	**25**	**15**	**27,7**	**6**	**22,2**	**>0,05**
Panüveit	**55**	**66,2**	**37**	**68,5**	**16**	**59,2**	**0,031**

Üveit başlangıç yaşı kadınlarda ortalama 26,3 ve erkeklerde ortalama 22,4 idi. Üveit başlama süresi ilk tanı sonrası anterior üveit grubunda ortalama 3,1 yıl, posterior üveit grubunda ortalama 2,1 yıl panüveit grubunda ise ortalama 2,8 yıl idi. Kadınlarda ilk tanıdan üveit saptanmasına kadar geçen süre ortalama 3 yıl iken, erkeklerde bu süre 1,8 yıldı. Anterior üveit grubunda tanı anındaki ortalama görme keskinliği 0,2 logMAR iken, posterior üveit ve panüveit grubunda 1.3 logMAR idi.

Posterior üveit ve panüveiti olan 76 gözün 66'sında (%86,8) vitrit, 60'ında (%78,9) vaskülit saptanmıştır. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında erkeklerde vaskülit (%86,5) **(p=0,031)** ve vitrit oranı (%92,3), kadınlara (%79,1, %75) **(p=0.0001)** göre daha yüksektir. Gözlerin 28'inde (%36,8) retinit, 22'sinde (%28,9) maküla ödemi, 24'ünde (%31,5) retinal hemoraji, 17'sinde (%22,3) ERM, 6'sında (%7,8) optik atrofi, 5'inde (%6,5) ven dal tıkanıklığı mevcuttu **(Tablo 11).**

Tablo 11. Posterior üveit ve panüveitli olguların oküler bulgular ve cinsiyete göre karşılaştırılması

Arka Üveit Bulguları	Toplam (n=76)		Erkek (n=52)		Kadın (n=24)		p
	n	%	n	%	n	%	
Vitrit	**66**	**86,8**	**48**	**92,3**	**18**	**75**	**0,0001**
Retinal vaskülit	**60**	**78,9**	**45**	**86,5**	**19**	**79,1**	**0,031**
Retinit	**28**	**36,8**	**20**	**38,4**	**8**	**33,3**	**>0,05**
Retinal hemoraji	**24**	**31,5**	**18**	**34,6**	**6**	**25**	**0,023**
Makula ödemi	**22**	**28,9**	**16**	**30,7**	**6**	**25**	**0,03**
Epiretinal membran	**17**	**22,3**	**13**	**25**	**4**	**16,6**	**>0,05**
Ven dal tıkanıklığı	**5**	**6,5**	**4**	**7,6**	**1**	**4,1**	**0,028**
Optik atrofi	**6**	**7,8**	**5**	**9,6**	**2**	**8,3**	**>0,05**

Sistemik tedavi olarak göz tutulumu olan 50 hastanın 32'si (%64) azathioprin kullanırken, 15'i (%30) siklosporin A, 9'u (%18) IFN-alfa, 4'ü (%8) infliksimab ve 5'i (%10) sistemik steroid kullanmakta idi. Hastaların 16'sı (%32) kombine tedavi alıyordu. Azathioprin kullanımına bağlı 6 hastada (%18,7) KCFT yüksekliği izlenirken, siklosporin A kullanan 2 (%13,3) hastada BFT bozukluğu nedeniyle ilaç kesildi, IFN-alfa kullanan 9 hastanın tümünde halsizlik ve grip benzeri semptomlar izlendi. Son kontrolde hastaların 11'inde hastalık aktif iken 39'unda remisyonda idi.

4.2. Laboratuar Bulguları

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları MEFV gen mutasyonları sıklığı açısından araştırıldı. Bu amaçla 11 ayrı MEFV gen mutasyonu (P369S, R761H, E148Q, K695R, M694I, R202Q, F479L, A744S, M680I, M694V, V726A) çalışıldı. Tüm mutasyonlar değerlendirildiğinde hasta (%55) ve kontrol grupları (%57,4) arasında mutasyon sıklığı açısından fark saptanmazken, toplumda da sık olarak izlenen R202Q mutasyonu dışarıda bırakıldığında hasta grubunda (%30) MEFV gen mutasyonu pozitifliği kontrol grubuna (%15,2) göre yüksek saptandı **(p=0,015) (Tablo 12).**

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu MEFV mutasyonu analizi

MEFV gen mutasyonları	Hasta grubu		Göz tutulumu olanlar		Göz tutulumu olmayanlar		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tüm mutasyonlar	55	55	27	54	28	56	27	57,4
R202Q -	30	30	17	34	13	26	7	15,2

MEFV gen mutasyonlarının klinik bulgular (üveit, derin ven trombozu, cilt lezyonları) ile ilişkisi değerlendirildiğinde, MEFV gen mutasyonu olanlarda derin ven trombozunun daha fazla olduğu görüldü **(p=0,018) (Tablo 13).**

Tablo 13. MEFV gen mutasyonlarının klinik bulgular ile ilişkisi

	Mutasyonu olmayan BH (70)	Mutasyonu olan BH (30)	P
Üveit	37 (%52,8)	13 (%43,3)	>0,05
Cilt lezyonları	35 (%50)	15 (%50)	>0,05
Derin ven trombozu	21 (%30)	19 (%63,3)	0,018

E148Q geni göz tutulumu olan grupta 8 hastada (%16) heterozigot 1 hastada (%2) homozigot saptanırken, göz tutulumu olmayan grupta 7 hastada heterozigot (%14) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 5 hastada (%10,8) heterozigot saptandı **(p>0,05) (Tablo 14).**

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu E148Q gen mutasyonu analizi

E148Q gen mutsyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**1**	**1**	**1**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**>0,05**
Heterozigot	**16**	**16**	**8**	**16**	**8**	**16**	**5**	**10,8**	**>0,05**

M694V geninde göz tutulumu olan grupta 3 hastada heterozigot, göz tutulumu olmayan grupta 5 hastada heterozigot mutasyon saptanırken, kontrol grubunda ise mutasyon saptanmadı **(Tablo 15).**

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubu M694V gen mutasyonu analizi

M694V gen mutsyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**1**	**1**	**1**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**-**
Heterozigot	**8**	**8**	**3**	**6**	**5**	**10**	**0**	**0**	**0,027**

M680I geninde göz tutulumu olan grupta 2 hastada heterozigot mutasyon saptanırken, göz tutulumu olmayan grup ve kontrol grubunda mutasyon saptanmadı **(Tablo16).**

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubu M680I gen mutasyonu analizi

M680I gen mutasyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**-**
Heterozigot	**0**	**0**	**2**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**	**-**

P369S geninde göz tutulumu olan grup ve kontrol grubunda 1'er olguda heterozigot mutasyon saptanırken, göz tutulumu olamayan grupta mutasyon saptanmadı **(Tablo 17).**

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubu P369S gen mutasyonu analizi

P369S gen mutasyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**-**
Heterozigot	**1**	**1**	**1**	**2**	**0**	**0**	**1**	**2,1**	**>0,05**

V726A geninde göz tutulumu olan grupta 1 olguda heterozigot, göz tutulumu olmayan grup ve kontrol grubunda ise 2'şer olguda heterozigot mutasyon saptandı **(Tablo18).**

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubu V726A gen mutasyonu analizi

V726A gen mutasyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**-**
Heterozigot	**1**	**1**	**1**	**2**	**2**	**4**	**2**	**4,2**	**>0,05**

F479L geninde göz tutulumu olan grupta 3 hastada heterozigot mutasyon izlenirken, göz tutulumu olmayan grup ve kontrol gruplarında mutasyon izlenmedi **(p=0,035) (Tablo 19).**

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubu F479L gen mutasyonu analizi

F479L gen mutasyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**-**
Heterozigot	**3**	**3**	**3**	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**	**>0,035**

A744S geninde göz tutulumu olmayan grupta 1 hastada mutasyon gözlenirken, göz tutulumu olan grup ve kontrol grubunda mutasyon gözlenmedi **(Tablo 20).**

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubu A744S gen mutasyonu analizi

A744SS gen mutasyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**-**
Heterozigot	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**2**	**0**	**0**	**>0,05**

R202Q geninde göz tutulumu olan grupta 6 hastada (%12) homozigot, 10 hastada (%20) heterozigot mutasyon saptandı, göz tutulumu olmayan grupta 6 hastada (%12) homozigot, 16 hastada (%32) heterozigot mutasyon saptandı. Kontrol grubunda ise 5 hastada (%10.8) homozigot, 9 hastada (%19,1) heterozigot mutasyon saptandı **(Tablo 21).**

Tablo 21. Hasta ve kontrol grubu R202Q gen mutasyonu analizi

R202Q gen mutasyonu	**Hasta grubu**		**Göz tutulumu olanlar**		**Göz tutulumu olmayanlar**		**Kontrol**		**P**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Homozigot	**12**	**12**	**6**	**12**	**6**	**12**	**5**	**10,8**	**>0,05**
Heterozigot	**26**	**26**	**10**	**20**	**16**	**32**	**9**	**19,1**	**>0,05**

M694I, R761H, K695R genlerinde ise olguların hiçbirinde mutasyon izlenmedi.

CPLX1 geni analizlerinde olguların hiçbirinde mutasyon izlenmedi. CPLX1 genine ait bir polimorfizm olan ivs2-5A>G polimorfizminin toplumda beklenen minimal alel sıklığı (%28), göz tutulumu olan (%40,6) ve olmayan (%50,2) gruplara göre yüksekti **(p<0,0001).** Ancak ivs2-5A>G polimorfizmi kontrol grubunda da (%46,5), beklenen minimal alel sıklığından yüksek saptandı **(p<0,001).** Bu nedenle Türk toplumunda CPLX1 geninin ivs2-5A>G polimorfizminin diğer toplumlara göre daha yüksek olabileceği sonucuna ulaşıldı. Bu polimorfizmin klinik bulgularla ilişkisi saptanmadı **(Tablo 22).**

Tablo 22. ivs2-5A>G polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda dağılımları ve beklenen alel sıklığı ile karşılaştırılması

ivs2-5A>G	Beklenen	Çalışmamızda Göz +	Çalışmamızda Göz -	Kontrol	P
Minimal Alel Sıklığı	%28	%40,6	%52	%46,5	<0,001

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı deri, mukoza, göz, eklem, damar ve SSS tutulumları ile seyredebilen sistemik bir vaskülittir. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, günümüzde en çok kabul edilen görüş infeksiyöz ajanlar, immünolojik ve çevresel faktörler, damar endotel patolojileri gibi etkenlerin "genetik yatkınlığı olan bireylerde" hastalık oluşumuna yol açtığı yönündedir (1,31).

Behçet hastalığının belirli coğrafyalarda daha sık görülmesi, ailesel olguların olması, HLA-B51, IL-1, VEGF, TNF, CTLA-4, ICAM-1, eNOS genleri ile ilgili saptanan polimorfizmler hastalığın genetik zeminini destekleyen bulgulardır. Bu bulgular genetik faktörlerin hastalığın etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (2-9).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı, seröz membranları ve eklemleri tutan, tekrarlayıcı ataklarla seyreden, zaman zaman da deri bulgularına yol açan bir hastalıktır. Akdeniz toplumları, Askenazi Yahudileri gibi, BH'nın da sık görüldüğü toplumlarda daha sık görülür (16). Klinik olarak BH ile karıştırılan olgular da bulunmaktadır (18). Tüm bu nedenlerle bazı araştırmacılar son yıllarda bu iki hastalığın otoinflamatuar kavramı altında toplanmasını önermişlerdir. Otoinflamatuar hastalıklar periyodik ateş ve inflamasyon atakları ile giden kalıtsal hastalıklardır. Görünür bir neden olmaksızın artmış, düzensiz ve tekrarlayan inflamasyon atakları ile seyrederler. Patogenezde hastalığa neden olan otoantikor veya otoreaktif T hücrelerinin gösterilememiş olması ile otoimmun hastalıklardan ayrılırlar. Ataklar sırasında ateş ve belirli lokalizasyonlarda kendiliğinden düzelen inflamasyon görülür. Monogenik hastalıklardır ve belirli etnik gruplarda daha fazla görülürler (16,18,26). Bu bulgulardan yola çıkarak bazı araştırmacılar her iki hastalığın aynı genetik zeminden kaynaklanmış olabileceği tezi ile, Behçet hastalarında FMF hastalarındaki rolü ispatlanmış olan FMF ile ilişkili MEFV genini araştırmışlardır. Değişik popülasyonlarda yapılan bu araştırmaların çoğunda BH ile MEFV geni arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (24,27-29,185,186,191). Biz de çalışmamızın ilk kısmında ülkemiz için BH'nın sık görüldüğü bir bölge olan İç-Anadolu Bölgesindeki Behçet hastalarında MEFV geni ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Behçet hastalığının, cinsiyete göre görülme sıklığı ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Almanya, İspanya, Çin, Kore, Japonya, Suudi Arabistan gibi ülkelerde

her iki cins arasında benzer sıklıklar rapor edilmiştir (165,166,170). Ülkemizde de yapılan çalışmalarda erkek ve kadın hasta oranlarının birbirine çok yakın olduğu tespit edilmiştir (39,40). Çalışmamıza dahil edilen 100 Behçet hastasından 53'ü erkek (%53), 47'si (%47) kadındı. Bu bulgular İspanya (167) ve Türkiye'de (171) yapılan çalışmalar ile uyumlu olmakla birlikte, Suudi Arabistan'da (166) yapılan çalışmada verilen 3,4/1 oranı ile uyumlu değildi. Erkek hastaların daha ağır seyretmesi nedeniyle hastaneye başvurusunun daha çok olması veya sosyal nedenlerden dolayı kadın hastaların hastaneye başvurmada zorlanmaları hastane bazlı çalışmalardaki erkek hasta sıklığının tarama bazlı çalışmalardan daha çok olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda hasta grubu göz tutulumu olanlar ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. Göz tutulumu olan grupta 31 erkek (%62), 19 (%38) kadın bulunurken, göz tutulumu olmayan grupta 22 erkek (%44), 28 kadın (%56) bulunmaktaydı. Demiroğlu (167) ve Tugal Tutkun (107) çalışmalarında göz tutulumu olan grupta erkek kadın oranını 2 olarak bildirirken, bazı çalışmalarda posterior segment tutulumu olan hastaların daha fazla dahil edilmesi nedeniyle daha yüksek erkek, kadın oranları bildirilmiştir (168,169).

Türk hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 25,6 (170) iken Almanya'da 26 (172), Japonya'da ise 35,7 olarak bildirilmektedir (173). Bizim çalışmamızda BH tanısını, erkek hastalar ortalama 21,6 yaşında, kadın hastalar ise ortalama 25 yaşında almışlardı. Ortalama başlangıç yaşı ise 24,3 idi. Bu sonuçlar ile Akdeniz ülkelerinde başlangıç yaşı benzer oranlarda iken Uzakdoğu ülkelerinde hastalığın daha ileri yaşlarda başladığı söylenebilir.

Oral ülserler en çok görülen başlangıç bulgusu olmakla birlikte hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı koymak için, bir yıl içinde en az üç kez oral aft tekrarı zorunludur (121). Çalışmamızda BH tanısı için Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri kullandığımızdan tüm hastalarda OÜ mevcuttu (%100).

Genital ülserler Behçet hastalarında OA ve cilt lezyonlarından sonra 3. sıklıkta izlenmektedir. Alpsoy ve arkadaşları (163), 661 hastalık çalışmalarında GÜ oranını %85,3, Gürler ve arkadaşları (102), 2147 hastadan oluşan çalışmalarında %88,2, Azizlerli ve arkadaşları (44); İstanbul'da 23986 hastanın dahil edildiği çalışmalarında

%70,2, Tursen ve arkadaşları (39); toplam 2313 hastada erkek ve kadınlarda %85,6 ve %91 olarak tespit etmişlerdir. Suudi Arabistan (166), İtalya (174), Ürdün (175) ve Almanya'da (172) yapılan çalışmalarda GÜ bulunma oranları %87, %62,8, %65, %75 olarak tespit edilmistir. Biz çalışmamızda GÜ görülme oranını %79 olarak belirledik. Hastaların 45'i erkek (%63,8), 33'u kadındı (%70,2). Genital ülser erkeklerde daha fazla görüldü**.** Bu bulgu Türkiye, Suudi Arabistan ve Almanya gibi ülkelerde yapılan diğer çalışmalardaki GÜ oranlarına benzerdi, ancak İtalya ve Ürdün'de yapılan çalışmalardaki oranlardan yüksekti. Bu bulgulara göre toplumsal ve bölgesel farklılıklar GÜ sıklığı ve özelliklerinde etkileyici faktör olabilir şeklinde düşünülebilir.

Göz, BH sürecinde en sık tutulan organdır. Alpsoy ve arkadaşları (163); 661 Behçet olgusunda oküler tutulum oranını %29,2 olarak bildirmişlerdir. Azizlerli ve arkadaşları (44); ise İstanbul'da 23986 hastalık tarama bazlı çalışmalarında oküler tutulumu %27,7 oranında tespit etmişlerdir. Ürdün'de (175) ve Almanya'da (172) yapılan çalışmalarda oküler tutulum %65 ve %59 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar arasındaki farklılıklar toplumsal ve bölgesel farklılıklar sonucunda oluşmuş olabilir. Bizim çalışmamıza 50 göz tutulumu olan 50 göz tutulumu olmayan hasta dahil edildiği için göz tutulumu sıklığı açısından karşılaştırma yapılmadı.

Behçet hastalarında üveit başlangıç yaşı çeşitli serilerde 25 ile 35 arasında bildirilmiştir (170,171). Bizim çalışmamızda ise üveit başlangıç yaşı kadınlarda ortalama 26,3 ve erkeklerde ortalama 22,4 dür**.** Tugal-Tutkun ve arkadaşlarının (107) çalışmasında üveit başlama süresi ilk tanı sonrası kadınlarda 3,45 yıl iken, erkeklerde 1,93 yıldır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ilk tanıdan üveit saptanmasına kadar geçen süre kadınlarda ortalama 3 yıl iken, erkeklerde 1,8 yıldır. Bu bulgular üveit gelişiminin erkeklerde daha erken ortaya çıktığını göstermektedir.

Lateralite açısından bakıldığında, bilateral tutulum sıklığı %75-%98 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (110,171,173,178). Tugal-Tutkun ve arkadaşlarının (107) çalışmasında ise hastaların %78'inde bilateral tutulum mevcutken, erkeklerde bu oran %79,5, kadınlarda ise %75,1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bilateral tutulum hastaların %65'inde saptanmıştır, cinsler arasında benzer olarak bilateral tutulum sıklığı açısından fark yoktur. Bilateral tutulum açısından farklılıklar

başlangıçta unilateral olup takip sürecinde bilateral tutulum gelişen hastaların varlığı ile ilişkili olabilir.

Posterior üveit tutulumunda en sık görülen bulgular vitrit ve vaskülittir. Vaskülit olgularda damar çevresindeki kılıflanma ile tanınabilmekle birlikte, vaskülitik bulguları olmayan hastalarda angiografi ile de saptanabilmektedir, bu nedenle literatürde vaskülit için çok farklı sıklıklar bildirilmiştir (172,173,177,178). Tugal-Tutkun ve arkadaşlarının (107) çalışmasında vaskülit ve vitrit gözlerin %89'unda saptanırken erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda posterior üveit ve panüveiti olan 76 gözün 66'sında (%86,8) vitrit, 60'ında (%78,9) vaskülit saptanmıştır. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında erkeklerde vaskülit (%86,5) ve vitrit oranı (%92,3), kadınlara (%79,1, %75) göre daha yüksektir.

Literatürde retinit sıklığı %57'ye varan çeşitli oranlarda bildirilmiştir (172,174,177). Bizim çalışmamızda ise %36,8 oranında saptanmıştır. Retinit sıklığı için bildirilen bu farklı oranların nedeni retinitin posterior segment tutulumunda geçici bir bulgu olması ve çoğu zaman vitreustaki bulanıklık nedeniyle atlanabilmekte olması olabilir.

Topikal kortikosteroid tedavisine ikincil katarakt gelişimi gözlerin 15'inde (%22) saptanırken, glokom gelişimi 2 (%4) gözde saptandı. Tugal-Tutkun ve arkadaşlarının (107) çalışmasında ise katarakt gelişimi olguların %38,5'inde, glokom gelişimi ise %13,8'inde gözlenmiştir. Bu durum takip süresinin fazla olması ile açıklanabilir.

Behçet hastalarında ailevi vakaların gözlenmesi hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin katkısının en önemli göstergelerindendir (83-85,173,179,180). Familyal özellik en çok juvenil BH'nda görülür (180). HLA-B51 antijeninin BH'na yakalanma riskini artırdığı, bu geni taşımanın BH açısından relatif riskinin Türkiye için %13,3 olduğu gösterilmiştir (181). HLA-B51 pozitifliği, Türk ve Japon Behçet hastalarında sık görülmesine karşın, İngiliz hastalarda daha nadir görülmektedir. Buna karşın İngiliz hastalarda HLA-A28 ve HLA-B12 anlamlı derecede artmış olarak bildirilmiştir (182). HLA-B51'in BH'nın görüldüğü toplumlarda genel prevalansı %10-20 arasındadır. Bu oran HLA B51'in tek başına patogenezi açıklayamayacağını ve patogenezde çevresel faktörlerin ya da başka genlerin de rolü olabileceğini

düşündürmektedir. HLA-B51'in değişik alelleri, TNF, MIC, CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS genleri ile ilgili polimorfizmler hastalığın genetik zeminini destekleyen bulgulardır. Son yıllarda BH ve FMF'in klinik ve epidemiyolojik benzer özellikler göstermesi bazı yazarların otoinflamatuar hastalık kavramını ortaya atmalarına neden olmuştur. Bunun sonucunda bazı araştırmacılar iki hastalığın ortak genetik zeminde değişik tetikleyici faktörlerle ortaya çıkmış olabileceği ihtimalinden hareketle, Behçet hastalarında FMF ile ilgili bir gen olan MEFV'nin sıklığını çalışmışlardır. İlk kez Touitou (28) ve arkadaşları Behçet hastalarında MEFV gen mutasyonlarını araştırmışlar ve 4 gende (M694 V, V726A, E148Q ve L110P) kontrol grubuna göre yüksek mutasyon oranları saptamışlardır. İmirzalıoğlu ve arkadaşları (27); 42 Behçet hastası ile 66 sağlıklı bireyin MEFV gen mutasyonlarını incelemişler, çalışma sonucunda 15 hastada (%36) ve 7 kontrol grubu üyesinde (%11) MEFV gen mutasyonları saptamış ve hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki MEFV geni için mutasyon sıklığı farkını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Rabinovich ve arkadaşları (25); 54 İsrail'li Behçet hastasında MEFV mutasyonlarının (M694V, V726A, E148Q) oranı ve klinik korelasyonu üzerine çalışmışlardır, hastaların 24'ünün (%44,4) bir veya iki heterezigot gen mutasyonu taşıdığını ve bu sıklığın etnik olarak eşlenen sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Atagündüz ve arkadaşları (29); 57 Behçet hastası ve 186 kontrol vakası ile yaptıkları çalışmada Behçet hastalarının 15'inde (%26) kontrol grubuna (%9,1) göre MEFV gen mutasyonlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Akbolat ve arkadaşları (183); kontrol grubu oluşturmadan yaptıkları bir çalışmada 19 amiloidoz ile ilişkili Behçet hastasının 6'sında (%32) MEFV mutasyonu gözlemlemişler ve bu mutasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirterek, kontrol grubunun olmamasının sonuçta etkili olmayacağı düşüncesini ileri sürmüşlerdir. Ayesh ve arkadaşları (24) Kudüs ve Batı Şeria'da yaşayan 42 Filistin'li Behçet hastasında 9 farklı MEFV gen mutasyonunu değerlendirmişler ve hastaların %40,5'inde mutasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubunun olmaması kısıtlayıcı bir faktördür. Bununla birlikte Espinosa ve arkadaşları (26) tarafından 50 İspanyol Behçet hastası ile 100 kontrol grubu arasında MEFV mutasyonları incelenmiş, hasta grubunun %2'sinde, kontrol grubunun ise %5'inde mutasyon tespit edilmiş ve İspanyol hastalarda FMF'in BH ile

ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Dursun ve arkadaşları (185); Zonguldak bölgesinde 54 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada MEFV gen mutasyonu saptamadıklarını bildirmişlerdir. Taşlıyurt T ve arkadaşları (189) ise MEFV gen mutasyonlarını (E148Q, M680I, M694V, V726A, P369S) 207 Behçet hastasında %39, 200 kontrolün yer aldığı grupta ise %19 oranında saptamışlardır. Bu çalışmada biz İç Anadolu bölgesinde yaşayan 100 Behçet hastasının 55'inde (%55), kontrol grubundaki 46 kişinin ise 27'sinde (%57,4) bir veya iki MEFV gen mutasyonu saptadık. Kontrol grubunda da sıklığının fazla olduğunu saptadığımız R202Q mutasyonunu dışladığımızda ise hasta grubunda MEFV gen mutasyon oranı %30 iken kontrol grubunda %15,2 bulundu.

Familial Mediterenian Fever ve BH'nın sık görüldügü Türk, Musevi ve Arap toplumlarında MEFV gen mutasyonlarının oranı yüksek gözlenmektedir. Familial Mediterenian Fever hastalığında taşıyıcılık oranı; Türklerde %20, Ermenilerde %37, Askenazi Yahudilerinde %21, Irak Yahudilerinde %39'dur (186,187). Taşıyıcılık oranı, hastalığın görüldüğü bütün toplumlarda yüksektir. Mutant FMF alellerini taşıyan heterozigot bireylerin, artan inflamatuvar durum sayesinde, Akdeniz havzasında hastalığın ortaya çıktığı dönemde etkin olan bazı patojenlerden korunmada yaşam avantajı sağladığı düşünülmektedir (188). Türkiye'de FMF hastalarında yapılan araştırmalarda hastaların büyük bir çoğunluğunda (%65-75) bu mutasyonlar gözlenmiştir. Kontrol grubumuzdaki %15'lik MEFV gen mutasyon sıklığı bazı çalışmalarla benzer olmakla birlikte (25,191,192) bazı çalışmalarda (26,27,29) bildirilen oranlardan yüksekti. FMF taşıyıcılığı oranları yüksek olan toplumlardaki Behçet hastalarında mutasyon oranlarının yüksek saptanması tesadüfi bir bulgu olabilir. İmirzalıoğlu ve arkadaşlarının (27) çalışmasında kontrol grubunda düşük oranda mutasyon saptanması, örneklemin daha sınırlı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bizim çalışmamızda E148Q gen mutasyonu 14 hastada (%14) heterozigot olarak görülürken, 1 hastada (%1) homozigot olarak saptandı. Kontrol grubunda 5 hastada (%10,8) heterozigot olmak üzere toplam 5 sağlıklı bireyde mutasyon belirlendi. İlk defa Touitou ve arkadaşları (28), E148Q gen mutasyonunu tüm etnik gruplarda FMF hastalarında %14,9, Behçet hastalarında %5,2 kontrol grubunda ise %2,2 olarak tespit etmişlerdir. Fakat her üç grup arasında istatistiksel fark

bulamamışlardır. Buna karşılık E148Q prevalansını etnik köken olarak Türk, Arap ve Nonaskenazi Yahudilerinden oluşan hastaları ayrı bir grup olarak değerlendirdiklerinde sonuçları, Behçet hastalarında % 10, FMF hastalarında %9 olarak gözlemlerken, İtalyan ve Fransızlardan olusan grupta ise Behçet hastalarında %2,2, FMF hastalarında %18,8 gözlemlemişlerdir. Behçet hastalarında E148Q mutasyon sıklığının fazla olmasının, FMF'den yaygın olarak etkilenen etnik gruplara (Türk, Arap ve Nonaskenazi Yahudileri) bağlı olabileceği gibi gerçekten de BH ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. İmirzalıoğlu ve arkadaşları (27); E148Q gen mutasyonunu 42 Behçet hastasının 5'inde (%12), kontrol grubunun ise 1'inde (%2) tespit etmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Ayesh ve arkadaşları (24), E148Q gen mutasyonunu Filistinli Behçet hastalarında çalışılan MEFV gen mutasyonları içinde en sık görülen mutasyon olarak tespit etmişlerdir (%38,1). Akpolat ve arkadaşları (183); 19 amiloidozu olan Behçet hastasının birinde heterozigot E148Q mutasyonu saptamışlardır (%5,26). Rabinovich ve arkadaşları (25); 54 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada 6 hastada tek, 3 hastada bileşik heterozigot olmak üzere toplam 9 hastada (%16,6) E148Q mutasyonu gözlemlemişlerdir. Klinik bulgular ile E148Q mutasyonları arasındaki ilişkiyi de araştırmışlar, buna göre cinsiyet, eklem ve deri tutulumu, hastalığın ciddiyeti ile ilişki bulunmazken, tromboz ile pozitif (%54 vs. %17, $p<0,005$, odds ratio (OR) = 6,9), üveit ile negatif (20% vs. 40%, $p<0.05$, OR = 0,2) korelasyon saptamışlardır. Taşlıyurt ve arkadaşları (189) E148Q mutasyonunu Behçet hastalarında %14,4, kontrol grubunda ise %4 oranında saptamışlardır. Bizim çalışmamızda E148Q mutasyon oranları yukarıdaki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Ancak kontrol grubundaki mutasyon oranları sözü edilen bu çalışmalardan yüksekti. Diğer taraftan Türk FMF hastalarında yapılan çalışmalarda E148Q mutasyon oranı %3,55, %3,5, %3 olarak saptanmıştır (186,189,190). Bizim tespit ettiğimiz bu oran FMF'li hastalarda görülen değerlerden bile yüksekti. Bu sonuç bizim bölgemiz için beklenmeyen bir sonuçtu, ancak Yazıcı A (190) ve arkadaşlarınının çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer olarak kontrol grubunun %8'inde E148Q mutasyonu saptanmıştır ve kontrol grubundaki mutasyon oranı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda M694V gen mutasyonu 8 hastada (%8) saptadık. Kontrol grubunda ise bu mutasyonu saptamadık. Touitou ve arkadaşları (28) M694V mutasyonunu, tüm etnik gruplardaki FMF hastalarında %28, Behçet hastalarında %2,6 oranında tespit ederken kontrol grubunda ise hiçbir vakada bu mutasyonu tespit etmemişlerdir. Bu bulgular bizim bulgularımızla uyumludur. Buna karşılık aynı çalışmada M694V prevalansını, etnik köken olarak Türk, Arap ve Askenazi Yahudilerinden oluşan FMF hastalarında %42,2, İtalyan ve Fransızlardan oluşan FMF hastalarında ise %18,8 olarak belirtmişlerdir. Behçet hastalarında ise gruplardaki bu oranlar sırasıyla %6,7 ve %0 olarak bildirilmiş, kontrol grubunda ise mutasyon gözlenmemiştir. İmirzalıoğlu ve arkadaşları (27) Behçet hastalarında M694V insidansını %21, kontrol grubunda %6 olarak tespit etmişler ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Atagündüz ve arkadaşları (29) ise 57 Behçet hastasının 15'inde (%20,3) mutasyon saptamış, bu 15 hastanın 11'inde (%73,3) dominant mutasyon olarak M694V'i tespit etmişlerdir. Ayrıca Türk Behçet hastalarında, özellikle vasküler Behçette, MEFV gen mutasyonlarının özellikle de M694V mutasyonunun genetik yatkınlık faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Rabinovich ve arkadaşları (25) Arap ve Yahudi 54 Behçet hastasının 14'ünde M694V mutasyonu, 3'ünde M694V/E148Q bileşik heterezigot mutasyon olmak üzere toplam 17 hastada (%31,4) tespit etmişlerdir. Yirmiyedi MEFV alelinin 17'sinin (%63) bu mutasyonu taşıdığını belirtmişlerdir. Bu oranın benzer etnik popülasyonlara ait beklenen sıklık ile karşılaştırıldığında elde ettikleri bulguların, genel nüfustaki M694V oranına (tüm alellerin %40'ı) göre yüksek olduğu, FMF'deki oranlara (tüm alellerin %75'i) ise yakın sıklıkta olduğu sonucuna varmışlardır. Bu orandaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bunun nedeninin muhtemelen hasta grubunun az sayıda olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayesh ve arkadaşları (24) Filistinli 42 Behçet hastasında M694V mutasyonu E148Q mutasyonundan sonra ikinci sıklıkta (%19) saptanmıştır. Bir başka çalışmada Akpolat ve arkadaşları (183) amiloidoz gelişmiş Behçet hastalarının %15,7'sinde M694V en sık mutasyon olarak gözlenmiş ve alellerin %50'sini oluşturmuştur. Yazıcı ve arkadaşları (192) ise hastaların %10'unda kontol grubunun ise %6'sında M694V mutasyonu saptamışlardır **(p=0,307)**. Klinik bulgular ile M694V mutasyonu arasında ilişki saptanmamıştır, ancak 1 venöz trombozu olan hastada M694V mutasyonu saptamışlardır. Esmaeili ve

arkadaşları (191) 53 Behçet hastasının 3'ünde (%5,6) M694V mutasyonu saptarken, kontrol grubunda bizim bulgularımıza benzer olarak mutasyon saptamamışlardır. Espinosa ve arkadaşları (26) ise, 50 İspanyol Behçet hastası ve 100 kontrol olgusunda, Dursun ve arkadaşları (186) 54 Türk Behçet hastasının hiçbirinde M694V geni tespit etmediklerini rapor etmişlerdir. Biz de çalışmamızda hasta grubunda %8 M694V mutasyonu tespit ederken, kontrol grubunda tespit etmedik. Yine bizim çalışmamıza benzer olarak Yılmaz E ve arkadaşları (188) Türk toplumunda M694V taşıyıcılığını %9, Yazıcı H. ve arkadaşları ise %10 olarak tespit etmişlerdir. İmirzalıoğlu ve arkadaşları (27) ile Atagündüz ve arkadaşları (29) Türk Behçet hastalarında yaptıkları çalışmalarda bizim oranlarımızdan (%8) farklı olarak dominant mutasyon olarak M694V'yi (%21, %20.3) tespit etmişlerdir. Bu bulgular ışığında M694V geni BH patogenezinde rol oynuyor olabilir.

V726A geni hasta grubunda 3 hastada (%3) heterozigot olarak görülürken, kontrol grubunda ise 2 hastada (%4,3) heterozigot olarak gözlendi. Yapılan çalışmalarda Türk FMF hastalarında V726A mutasyonu %2,8-8,6 oranlarında gözlenmektedir (188,191). Touitou ve arkadaşları (28); V726A mutasyonunu FMF'li Arap, Türk, Yahudi'lerden oluşan grupta %15,5, İtalyan ve Fransızlardan oluşan grupta %1,4, tüm etnik gruplarda toplam %7 oranlarında gözlemlemiştir. Behçet hastalarında ise Arap-Türk- Yahudi grubunda %3,3, İtalyan- Fransız grubunda %2,2, tüm etnik gruplarda ise toplam %2,6 gözlemlemiş, şüpheli BH ve kontrol grubunda ise görülmediğini rapor etmişlerdir. İmirzalıoğlu ve arkadaşları (27); 42 hasta ve 66 kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada hiçbirinde V726A mutasyonuna rastlamamışlardır. Rabinovich ve arkadaşları (25); 54 İsrailli Behçet hastasında %1,9 oranında bu mutasyonu tanımlamışlardır. Akbolat ve arkadaşları (183) 19 amiloidozile ilişkili Behçet hastasının birinde (%5) heterezigot V726A mutasyonu tespit etmişlerdir. Yazıcı ve arkadaşları (192) 100 Behçet hastasının 4'ünde, 100 kontrol grubunun ise 3'ünde V726A mutasyonu saptamışlardır. Esmaeili ve arkadaşları (191) ise 53 hastanın 3'ünde (%5,6) ve 200 kontrolün 7'sinde (%3,5) V726A mutasyonu saptamışlardır (p=0,69). Son olarak Taşlıyurt ve arkadaşları (189) V726A gen mutasyonunu hasta grubunda %6, kontrol grubunda %3 oranında saptamışlardır. Bu sonuçlarla V726A mutasyonunun, BH oluşumunda etkili olmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda M680I mutasyonu 2 hastada (%2) heterozigot olarak bulundu. Kontrol grubunda ise mutasyon saptanmadı. M680I, Türk FMF hastalarında % 9,2-14,4 oranında tespit edilmiştir (187,190). İmirzalıoğlu ve arkadaşları (27) Behçet hastalarının %2'sinde, kontrol grubunun %3'ünde tespit etmişlerdir. Akbolat ve arkadaşları (183)'da amiloidozlu Behçet hastalarının %5'inde tanımlamışlardır. Atagündüz ve arkadaşları (29) Behçet hastalarının %2'sinde gözlemlemişlerdir. Yazıcı A ve arkadaşları (190) hastaların %4'ünde, kontrollerin ise %1'inde mutasyona rastlamışlardır. Esmaeili ve arkadaşları (191) ise hastaların %1,6'sında mutasyon saptarken kontrol grubunda saptamamışlardır. Touitou ve arkadaşları (28) ve Ayesh ve arkadaşları (24) ise Behçetli hiçbir hastada bu mutasyonu gözlemlememişlerdir. Ancak Taşlıyurt ve arkadaşlarının (189) 2013 yılında yaptıkları çalışmada M680I gen mutasyonu hasta grubunda %9,18, kontrol grubunda ise %4 oranında saptanmıştır. Hasta grubunda mutasyon oranları istatistiksel olarak sınırda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak İmirzalıoğlu, Akbolat, Atagündüz, Yazıcı, Esmaeili ve arkadaşları'nın yaptığı diğer tüm çalışmalar ve bizim çalışmamızda M680I mutasyonu sıklığı benzer oranlarda saptanmış olup BH oluşumunda sorumlu bir gen olarak görünmemektedir.

Çalışmamızda M694I gen mutasyonu her iki grupta da gözlenmedi. Türk FMF hastalarında yapılan çalışmalarda %0,4-1,7 oranlarında gözlenmiştir (24,188). M694I başlıca Arap FMF hastalarında görülmesine rağmen (%12), Ayesh ve arkadaşları (24) Filistinli 142 Behçet hastasında (%2) (alellerin %4,8'i) tespit etmişlerdir. Esmaeili ve arkadaşları (191) ise Behçet hastası olan İran Azerilerinde ve kontrol grubunda M694I mutasyonu saptamamışlardır. Diğer çalışmalarda M694I mutasyonu değerlendirilmemiştir. Sadece Ayesh ve arkadaşlarının (24) tespit ettigi %2'lik oranla BH zemininde etkili olup olmadığı konusunda yorum yapmak güçtür. Bu nedenle bu mutasyon için daha çok sayıda çalışmaya gerek vardır.

Çalışmamızda FMF hastalığında da nadir görülen genler olan F479L hastaların %3'ünde, A744S ve P369S ise hastaların %1'inde heterozigot olarak saptandı. F794L için literatürde Ayesh ve arkadaşlarının (24) bizim çalışmamızdaki orana benzer şekilde Behçet hastaları için bildirdiği %4,8 oranı dışında çalışma bulunmamaktadır. A744S genini Espinosa ve arkadaşları (26) Behçet hastalarında saptamazken, kontrol grubunda %2 oranında saptamıştır. Ayesh ve arkadaşları (24)

Behçet hastalarında %4,8'lik bir oran bildirirken, Yazıcı A ve arkadaşları (190) Behçet hastalarında %1, kontrol grubunda ise hiç mutasyon saptamamışlardır.

Çalışmamızda en sık görülen mutasyon hasta grubunda %48'lik oran ve kontrol grubunda %29,1'lik oran ile R202Q mutasyonudur. Bu genin BH ile ilişkisini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda R761H, K695R genlerinde ise olguların hiçbirinde mutasyon izlenmedi.

MEFV gen mutasyonlarının klinik bulgular ile ilişkisine bakıldığında göz tutulumu olan ve olmayan olgulardaki MEFV gen mutasyonlarının sıklıkları istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Diğer klinik bulgular (OA, GÜ, EN, PPE, DVT, artrit, enterobehçet, nörobehçet ve arter tutulumu) ile MEFV genlerinin ilişkisi araştırıldığında M694V gen mutasyonu olan hastaların %60'ında DVT saptanırken, mutasyon olmayanların ise %22'sinde saptandı. Özetle çalışmamızın ilk kısmından elde edilen verilerle FMF ve BH'nın benzer etyopatogenik mekanizmaya sahip olabileceği söylenebilir. Özellikle MEFV gen mutasyonlarından M694V ve F479L'nin önemli rolünün olabileceği, M694V geninin özellikle derin ven trombozu ile ilişkili göründüğü ve BH'nda göz tutulumu ile MEFV gen mutasyonları arasında ilişki olmadığı sonuçlarına ulaşıldı.

Çalışmamızın ikinci kısmında ise CPLX1 geni ile BH ilişkisini araştırmayı amaçladık. Behçet hastalığının etyopatogenezinin tam olarak ortaya konamamış olması nedeniyle, hastalık üzerinde çalışmalar yoğun şekilde yapılmaktadır. Behçet hastalığının genetik kökeni ile ilgili bilgiler birikmektedir. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları hastalıkların sık görüldüğü toplumlardan alınan örneklerde hastalıkla ilişkili genlerin yerlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Remmers (14) ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Behçet hastalarında GWA çalışması yapmışlardır ve Avrupa kökenli Behçet hastalarında CPLX1 geninin promoter bölgesi ile genetik bağlantı bulmuşladır, ancak Japon Behçet hastalarında böyle bir genetik bağlantı saptanamamıştır. Keino (15) ve arkadaşları ise bir anti-TNF ajan olan infliksimab kullanan Behçet hastalarında CPLX2 geninin downregüle olduğunu saptamışlardır. Buradan hareketle çalışmamızda Remmers ve arkadaşlarının işaret ettiği CPLX1 gen bölgesindeki mutasyonları değerlendirmeyi amaçladık. Complexin ailesi (CPLX), vezikül füzyonunda gerekli olan, soluble N-

ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) proteininin aktivitesini düzenlemekle görevlidir (168). Mekanizma bilinmemekle birlikte, CPLX proteinleri ile düzenlenen ekzositozun BH'nın henüz bilinmeyen mekanizmalarına ışık tutması olasıdır. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda CPLX1 mutasyonu saptanmamıştır. Tüm dünyada toplumdan alınan örneklerle tüm genler ve polimorfizmler için beklenen minimal alel sıklıkları "1000 gen" çalışmaları ile bildirilmiştir. CPLX1 genine ait bir polimorfizm olan ivs2-5A>G polimorfizminin sıklığı göz tutulumu olan (%40,6) ve olmayan (%50,2) gruplarda toplumda beklenen minimal alel sıklığına (%28), göre yüksekti. Ancak ivs2-5A>G polimorfizmi kontrol grubunda da (%46,5), beklenen minimal alel sıklığından yüksek saptandı. Bu durumda Türk toplumunda CPLX1 geninin ivs2-5A>G polimorfizminin diğer toplumlara göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu polimorfizmin klinik bulgularla ilişkisi saptanmadı**.** Sonuç olarak CPLX1 geni için anlamlı bir mutasyon saptanmadı. Ancak ivs2-5A gen polimorfizminin Türk toplumu için olmasa da dünyada belirlenen minimal alel sıklığı açısından topluma göre yüksek sıklıkta saptanması bu genle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda İç Anadolu Bölgesinde yaşayan Uluslararası BH Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre tanı almış 100 Behçet hastası ile 546 kişilik sağlıklı kontrol grubu ele alındı. MEFV mutasyonları (P369S, R761H, E148Q, K695R, M694I, R202Q, F479L, A744S, M680I, M694V, V726A) Behçet hastalarında %55, kontrol grubunda %57,4 oranında gözlendi. En sık gözlenen mutasyon R202Q (hasta grubunda %48, kontrol grubunda %30) idi. Hasta ve kontrol grubunda oldukça sık gözlenen bir mutasyon olması nedeniyle R202Q mutasyonu dahil edilmeden yapılan değerlendirmede MEFV gen mutasyonlarının Behçet hastalarında %30, kontrol grubunda ise %15,2 oranında izlendiği saptandı (p=0,015). İkinci sıklıkta E148Q mutasyonu hasta grubunda %14, kontrol grubunda %10,8 oranında saptandı (p>0,05). Üçüncü sıklıkta %8 oranında M694V mutasyonu hasta grubunda saptanırken, kontrol grubunda bu mutasyon saptanmadı (p=0,027). F479L gen mutasyonu hasta grubunda %3 oranında saptanırken, kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmadı (p=0,035). P369S, A744S, M680I, V726A gen mutasyonlarında hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Çalışmamızda M694I, R761H, K695R genlerinde ise olguların hiçbirinde mutasyon izlenmedi. MEFV gen mutasyonlarının klinik bulgular ile ilişkisi de araştırıldı. M694V gen mutasyonu olan hastaların %60'ında DVT saptanırken, mutasyon olmayanların ise %22'sinde saptandı (p=0,01). MEFV gen mutasyonlarının üveit ile ilişkisi saptanmadı.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda CPLX1 mutasyonu saptanmamıştır. CPLX1 genine ait bir polimorfizm olan ivs2-5A>G polimorfizminin sıklığı göz tutulumu olan (%40,6) ve olmayan (%50,2) gruplarda toplumda beklenen minimal alel sıklığına (%28), göre yüksekti **(p<0,0001).** Ancak ivs2-5A>G polimorfizmi kontrol grubunda da (%46,5), beklenen minimal alel sıklığından yüksek saptandı **(p<0,001).** Bu durumda Türk toplumunda CPLX1 geninin ivs2-5A>G polimorfizminin diğer toplumlara göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu polimorfizmin klinik bulgularla ilişkisi saptanmadı**.**

7. ÖZET

Behçet hastalığı (BH), deri, mukoza, göz, eklem, damar ve santral sinir sistemi tutulumları ile seyredebilen sistemik bir hastalıktır. FMF ve BH'nın benzer popülasyonlarda daha sık görülmesi, klinik olarak karışabilen vakaların olması, aynı ailede hatta aynı kişide görülebilmesi, her iki hastalığın son yıllarda otoinflamatuar hastalık olarak ele alınması ortak genetik zemini akla getirir. Bu çalışma her iki hastalığın aynı genetik zeminden kaynaklanmış olabileceği tezi ile, BH'nın, FMF ile ilişkisi bilinen MEFV geni ile ilişkisi açısından araştırılması amacı ile planlanmıştır.

Çalışmamızın ikinci kısmında ise CPLX1 geni ile BH ilişkisini araştırmayı amaçladık. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları hastalıkların sık görüldüğü toplumlardan alınan örneklerde hastalıkla ilişkili genlerin yerlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Complexin ailesi (CPLX), vezikül füzyonunda gerekli olan, soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) proteininin aktivitesini düzenlemekle görevlidir. Remmers ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada, Behçet hastalarında genom boyu ilişkilendirme çalışması yapmışlardır ve Avrupa kökenli Behçet hastalarında CPLX1 geninin promoter bölgesi ile genetik bağlantı bulmuşlardır, ancak Japon Behçet hastalarında böyle bir genetik bağlantı saptanamamıştır. Mekanizma bilinmemekle birlikte, CPLX proteinleri ile düzenlenen ekzositozun BH'nın henüz bilinmeyen mekanizmalarına ışık tutması olasıdır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Klinigi'nde Kasım 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında Uluslararası BH Çalışma grubu kriterlerine göre BH tanısı alan 100 hasta ve 46 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 40,7 (21-65) idi. Göz tutulumu olan ve olmayan gruplarda yaş ortalamaları sırasıyla 37,2 (21-65) ve 44,4 (27-65) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 36,2 (21-62) idi. Behçet hastalarının klinik bulguları değerlendirildiğinde hastaların tamamında OÜ saptandı. Oral ülserden sonra hasta grubunda en sık görülen klinik bulgulardan diğeri cilt belirtileri idi. Bunlardan 50 hastada (%50) PPE, 36 hastada (%36) EN mevcuttu. Üçüncü sıklıkta görülen klinik bulgu 79 hasta ile (%79) GÜ'di. Hastaların 45'i erkek (%63,8), 33'u kadındı (%70,2). Genital ülser erkeklerde daha fazla görüldü (p=0,042). Eklem tutulumu 55 Behçet hastasında (%55) görüldü. Eklem tutulumu olan hastaların 25'i erkek

(%47,1), 30'u kadındı (%63,8). Derin ven trombozu 40 hastada (%40), gözlendi (%21). Derin ven trombozu gözlenen 40 hastanın 12'si (%25,5) kadın iken, 28'i (%52,8) erkekti. Arter tutulumu 1'i (%2,1) kadın, 3'ü (%5,6) erkek olmak üzere toplam 4 hastada, enterobehçet 1 (%2,1) kadın hastada, nörobehçet ise 5 (%9,4) erkek hastada izlendi

MEFV mutasyonları (P369S, R761H, E148Q, K695R, M694I, R202Q, F479L, A744S, M680I, M694V, V726A) Behçet hastalarında %55, kontrol grubunda %57,4 oranında gözlendi. En sık gözlenen mutasyon R202Q (hasta grubunda %48, kontrol grubunda %30) idi. Hasta ve kontrol grubunda oldukça sık gözlenen bir mutasyon olması nedeniyle R202Q mutasyonu dahil edilmeden yapılan değerlendirmede MEFV gen mutasyonlarının Behçet hastalarında %30, kontrol grubunda ise %15,2 oranında izlendiği saptandı **(p=0,015).** İkinci sıklıkta E148Q mutasyonu hasta grubunda %14, kontrol grubunda %10,8 oranında saptandı (p>0,05). Üçüncü sıklıkta %8 oranında M694V mutasyonu hasta grubunda saptanırken, kontrol grubunda bu mutasyon saptanmadı **(p=0,027).** F479L gen mutasyonu hasta grubunda %3 oranında saptanırken, kontrol grubunda hiçbir olguda saptanmadı **(p=0,035).** P369S, A744S, M680I, V726A gen mutasyonlarında hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Çalışmamızda M694I, R761H, K695R genlerinde ise olguların hiçbirinde mutasyon izlenmedi. MEFV gen mutasyonlarının klinik bulgular ile ilişkisi de araştırıldı. M694V gen mutasyonu olan hastaların %60'ında DVT saptanırken, mutasyon olmayanların ise %22'sinde saptandı **(p=0,01).** MEFV gen mutasyonlarının üveit ile ilişkisi saptanmadı. Bölgemizde Behçet hastalarında MEFV gen mutasyonlarının sıklığı, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. FMF ve BH ortak etyopatogenik mekanizmaya sahip olabilir. Özellikle M694V ve F479L mutasyonları hastalık oluşumunda etkili olabilir. M694V gen mutasyonu DVT ile ilişkili görünürken, diğer mutasyonların klinik bulgular ile ilişkisi yoktur.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda CPLX1 mutasyonu saptanmamıştır. CPLX1 genine ait bir polimorfizm olan ivs2-5A>G polimorfizminin sıklığı göz tutulumu olan (%40,6) ve olmayan (%50,2) gruplarda toplumda beklenen minimal alel sıklığına (%28) göre yüksekti **(p<0,0001).** Ancak ivs2-5A>G polimorfizmi kontrol grubunda da (%46,5), beklenen minimal alel sıklığından yüksek saptandı **(p<0,001).** Bu durumda Türk toplumunda CPLX1 geninin ivs2-5A>G

polimorfizminin diğer toplumlara göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu polimorfizmin klinik bulgularla ilişkisi saptanmadı**.** Behçet hastalarında CPLX1 gen mutasyonu saptanmamakla birlikte bu gen bölgesine ait ivs2-5A>G polimorfizmi daha sık saptanmıştır. Bu nedenle, CPLX1 gen bölgesinin Behçet hastalığı ile olası ilişkisini araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, Complexin 1 geni, FMF, MEFV geni, üveit

8. SUMMARY

Behçet's disease (BD) is a systemic disease which includes skin lesions, mucocutaneous, ocular, articular, vascular and central nervous system manifestations. The frequent appearance of FMF and BD within similar human populations, presence of clinically mistreated cases, emergence in the same family even in the same patient and acceptance of both diseases as auto inflammatory diseases brings to mind the possibility of common genetic background. This study aims to determine the relationship between BD and MEVF gene with the thesis of both diseases have the same genetic background, since it is already known that FMF has relation with MEVF gene.

In the second part of our study, we aimed to investigate the relationship between CPLX1 gene and BD. Genome-wide association studies are made in order to determine the location of disease-associated genes from the samples of the communities where the prevalence of the disease is high. Complexin (CPLX) gene family is responsible for regulating the activity of the soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) protein which is required in vesicle fusion. Remmers and colleagues have made genome-wide association study in patients with BD and they found genetic link with the promoter region of CPLX1 genes in European patients. But this genetic association was not detected in Japanese patients. Although the mechanism is not known, exocytosis which is regulated by CPLX proteins are likely to shed light on the unknown mechanism of BD.

Between November 2010 and June 2011, one hundred BD patients and 46 healthy volunteer (control group) have been studied in Ankara University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology in accordance with the International BD Working Group criteria. The mean age was 40.7 (21-65) years in the patient group, 37.2 (21-65) years in the group of patients with ocular involvement and 44.4 (27-65) in the group of patients without ocular involvement. The mean age was 36.2 (23-62) in the control group. The evaluation of clinical findings in BD patients shows that all patients have oral aphthae, 50% have papulopustular lesions, 36% have erythema nodosum, 79% have genital ulceration, genital ulcers were more common in men **(p = 0.042).** 55% have arthritis, deep vein thrombosis was observed in 40 patients, 12 percent (25.5%) were female and 28 (52.8%) were male.

MEFV mutations (P369S, R761H, E148Q, K695R, M694I, R202Q, F479L, A744S, M680I, M694V, V726A) were 55% in Behçet's patients and 57.4% in control group (p>0.05). The most observed mutation was R202Q (38% in patients group, 28% in control group). E148Q mutation was 16% in patients group and 10% in control group. M694V mutation was 8% in patient group. Because of R202Q mutation was observed quite often both patients and control group, we thought that it may be confounding factor and we excluded R202Q mutations from analysis. After exclusion of R202Q mutation, MEFV gene mutations were 30% in patients with BD, and 15.2% in the control group **(p=0.015).** E148 mutation was second frequent mutation, it was observed 14% in BD, and 10.8% in control group (p>0.05). Third frequent mutation was M694V. It was observed 8% in patients group, was not found in control group **(p=0.027).** F479L mutation was detected in 3% of patients group and in the was not detected in any cases of control group (p=0.035). There was no statistically significant difference between the patient and control groups in P369S, A744S, M680I, V726A mutations (p>0.05). In our study, M694I, R761H, K695 gene mutation was observed in none of the cases. MEFV gene mutations were investigated in relation with clinical findings. Deep venous thrombosis was detected 60% of patients with the M694V mutation and 22% of patients without M694V gene mutation **(p=0.01).** MEFV gene mutations were not associated with uveitis. In our region, the frequency of MEFV gene mutations in patients with BD, were higher than the control group. FMF and BD may have a common etiopathogenic mechanism. In particular, mutations M694V and F479L can be effective in the mechanism of the disease. DVT appears to be associated with the M694V mutation, while other mutations are not associated with clinical findings.

In our study CPLX1 mutation was not detected in patient and control groups. Ivs2-5>G is a polymorphism of CPLX1 gene. This polymorphism was detected higher in ocular involvement (40.6%) and without ocular involvement (50.2%) groups than the community with minimal expected allele frequency (28%) **(p<0.0001).** However ivs2-5>G polymorphism in the control group (46.5%), were higher than expected minimal allele frequency **(p<0.001).** It was concluded that, ivs2-5A>G gene polymorphism in Turkish society is higher than other communities. This polymorphism was not associated with clinical symptoms. Although CPLX1

gene mutations was not detected in patients with BD, ivs2-5>G polymorphism of this gene region observed more frequent. Therefore further studies are needed to investigate the possible association between BD and CPLX1 gene region.

Key Words: Behçet's Disease, Complexin 1 gene, FMF, MEFV gene, uveitis

9. KAYNAKLAR

1. Scully C, Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. Behçet's Syndrome. Textbook of Dermatology. Blackwell Science Inc, Milan. Sixthedition. Volume 4, Chapter 69 1998; 3072-3073.
2. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K, Isogoi E. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. Cell Mol Life Sci 2003;60:1903-1922.
3. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y,Yabuki K, Ando H, Shiina T, Nomura E, Onari K, Ohno S, Inoko H. HLA-B51 allele analysis by the PCR- SBT method and a strong association of HLA–B5101 with Japanese patients with Behçet's disease. Tissue Antigens 2001;58:181-184.
4. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, Nakamura S, Bahram S, Ohno S, Inoko H. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. Arthritis Rheum 1999;42(9):1961-1966.
5. Lee YH, Song GG. CTLA-4 polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease: a meta-analysis. Mol Biol Rep 2012;39:9041–9045.
6. Coskun M, Bacanlı A, Sallakcı N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O. Spesific interleukin-1 gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. Experimental Dermatology 2005;14:124-129.
7. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, Marr JE, Kanawati CA, Wallace GR, Stanford MR. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. Eur J Immunogenet 2000;27(2):73-76.
8. lvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, La Corte R, Triolo G, Ferrante A, Filippini D, Paolazzi G, Sarzi-Puttini P, Nicoli D, Farnetti E, Chen Q, Pulsatelli L. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in Behçet's disease. J Rheumatol 2004;31(9):1785-1789.
9. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Oliveri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F,malatesta R, Gavani M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E,Macchioni P. Endothelial nitric okside synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. J Rheumatol 2002;29:535-544.

10. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R- IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. Nat Genet 2010;42(8):703-706.
11. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wideassociation study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. Ann Rheum Dis 2013;1;72(9):1510-1516.
12. Hou S, Yang Z, Du L, Jiang Z, Shu Q, Chen Y, Li F, Zhou Q, Ohno S, Chen R, Kijlstra A, Rosenbaum JT, Yang P. Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-wideassociation study. Arthritis Rheum 2012;64(12):4104-4113.
13. Kim ES, Kim SW, Moon CM, Park JJ, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Interactions between IL17A, IL23R, and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Behcet's disease in Korean population. Life Sci 2012;90(19-20):740-746.
14. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, Le JM, Yang B, Korman BD, Cakiris A, Aglar O, Emrence Z, Azakli H, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Akman-Demir G, Chen W, Amos CI, Dizon MB, Kose AA, Azizlerli G, Erer B, Brand OJ, Kaklamani VG, Kaklamanis P, Ben-Chetrit E, Stanford M, Fortune F, Ghabra M, Ollier WE, Cho YH, Bang D, O'Shea J, Wallace GR, Gadina M, Kastner DL, Gül A. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. Nat Genet 2010;42(8):698-702.
15. Keino H, Watanabe T, Taki W, Okada AA. Effect of Infliximab on Gene Expression Profiling in Behçet’s Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:7681–7686.
16. Livhen A, Lengevitz P, Zewer D. Criteria for the diagnosis of FMF. Arthitis Rheumatol 1997;40:1879-1885.

17. Pras M. Familian Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. Scand J Rheumatol 1998;27:92-97.
18. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. Semin Arthritis Rheum 2000;29(5):286–295.
19. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A, Zonios D, Tzoanopoulos D, Deltas CC, Rafail S, Mean R, Papadopoulos V, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Kartalis G. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. Ann Rheum Dis 2004;63:438–443.
20. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, Katz SI, Kastner DL. Gain-of-function Pyrin Mutations Induce NLRP3 Protein-Independent Interleukin-1β Activation and Severe Autoinflammation in Mice. Immunity 2011;34(5):755–768.
21. Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, Scannon P, Solinger. Interleukin-1β-regulating antibody XOMA052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. Ann Rheum Dis 2012;71:563–566.
22. Yosipovitch G, Shohat B, Bshara J, Wysenbeek A, WeinbergerA. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients With Behçet's disease: correlations with disease activity and severity. Isr J Med Sci 1995;31:345-348.
23. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 Targeting Drugs in Familial Mediterranean Fever: A Case Series and a Review of the Literature. Semin Arthritis Rheum 41:265-271.
24. Ayesh S, Abu-Rmaileh H, Nassar S, Al-Shareef W, Abu-Libdeh B, Muhanna A, Al-Kafri F. Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behcet's disease.Scand J Rheumatol 2008;37(5):370-374.
25. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis.Scand J Rheumatol 2007;36(1):48-52.

26. Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yagüe J, Font J. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? Clin Exp Rheumatol 2005;23:64-66.
27. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. Scand J Rheumatol 2005;34(1):56-58.
28. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P, Ozen S, Bakkaloglu A, Karaduman A, Garnier JM, Demaille J, Koné-Paut I. MEFV mutations in Behçet's disease. Hum Mutat 2000;16(3):271–272.
29. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. Clin Exp Rheumatol 2003;21:35-37.
30. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol 2003;18:853-859.
31. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis G. Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998;27:197-217.
32. Dislen N. Behçet hastalıgının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2:62-65.
33. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. Yonsei Med J 1997;38:327-332.
34. Tat AL. Hocam Hulisi Behçet. Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 1985;5:393-395.
35. İncedayı CK. Behçet hastalığı. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi, 1968;5:783-805.
36. Alpsoy E, Akman A. Behçet hastalığı: etyopatogenezde yeni kavramlar. Türkiye Klinikleri Dergisi 2007;3:8-14.
37. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol. 2001;19:6-12.
38. Marshall SE. Behçet's disease. Best Prac Res Clin Rheumatol 2004;18(3):291-311.
39. Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patient with Behçet's disease. Int J Dermatol 2003;42(5):346-351.

40. Ke YY, Hwang KP, Lee IH, Chai CY: Behçet disease in children. Acta Pediatr Tiwan 2003;44:292-296.
41. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P. Silivri Fener Köyü yöresinde Behçet hastalıgı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. Cerrahpasa Tıp Dergisi 1998;12:509-514.
42. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H. The prevelance of Behçet's syndrome in rural area in Northern Turkey. J Rheumatol 1988;15:820-822.
43. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalıskan D, Özdemir O, Isık A, Tunçbilek A, Koçyigit P, Çalıskan E. The prevalance of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara. Ophthalmic Epidemiol 2002;9:325-331.
44. Azizerli G, Köse AA, Sarıca R, Gül A, Tutkun _T, Kulaç M, Tunç R, Urgancıoglu M, Disçi R. Prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. Int J Dermatol 2003;42:803-806.
45. Çakır N, Derviş E, Benian Ö, et al. Prevalance of Behçet's Disease in Rural Western Turkey: a Preliminary Report. Clin Exp Rheumatol 2004;22:53-55.
46. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. Dermatoloji Kitabı. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. II. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1994, ss 393-399.
47. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. Yonsei Med J 1997;38(6):350-358.
48. Behçet H. Ağız ve tenasül uzuvlarda husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görülen virütik olması muhtemel teşevvüş üzerine mülahazarlar ve intan hakkında şüpheler. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1937;4:1369-1378.
49. Direskeneli H. Behçet's Disease; İnfectious Aetiology, New Autoantigens, and HLA-51. Ann Rheum Dis 2001;60:996-1002.
50. Akoğlu T. Behçet Hastalığı Patogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2(2):80-86.
51. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. Arthritis Rheum 1996;39(12):2062-2065.

52. The Behcet's Disease Research Committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease- a multicenter study. J Rheumatol 1989;16:506-511.
53. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. Cell Immunol 1992;140(2):410-419.
54. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease (BD). Clin Exp Immunol 1998;112(2):317-324.
55. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Hasan A, Vaughan R, Lehner T. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. J Immunol 1993;151(4):2273-2282.
56. Boyvat A. Behçet Hastalığının Etyopatogenezi, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2004;14:15-21.
57. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association Between the 65-kilodalton Heat Shock Protein, Streptococcus Sanguis, and the Corresponding Antibodies in Behçet's Syndrome. Infect Immun 1991;59:1434-1441.
58. Ergun T, İnce U, Eksioglu Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, Aker F, Akoğlu T. HSP 60 Expression in Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. J Am Acad Dermatol 2001;45(6):904-909.
59. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Yentür SP, Taşci B, van Noort JM, Eraksoy M, Saruhan-Direskeneli G. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. J Neurol 2000;247(12):935-939.
60. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol 2003;21:44-48.
61. Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, Masuda K, Mochizuki M. Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behcet's disease. Br J Ophthalmol 1993;77(9):584-589.
62. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V, Ozgün S, Goral AJ. Anti-endothelial cell

antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. Clin Rheumatol 1995;14(1):55-61.

63. Aydıntug AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, Atmaca LS, Khamashta MA, Hughes GR. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. Clin Immunol Immunopathol 1993;67:157-162.
64. Gül A, Esin S, Dilsen N, Koniçe M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of Skin Pathergy Reaction in Behçet's Disease. Br J Dermatol 1995;132:901-907.
65. Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The Histopathology of Pathergy: a Chronologic Study of Skin Hyperreactivity in Behçet's Disease. In J Dermatol 1998;37(12):929-933.
66. Pay S. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve Patogenez. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2005;1(25):10-18.
67. Şahin Ş, Lawerrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte Activity in Behçet's Disease. Br J Rheumatol 1996;35:424-429.
68. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating Immune Complexes in Various Forms of Behçet's Disease. Int J Dermatol 1995;34:841-845.
69. Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behcet Disease. Surv Ophthalmol 2005;50:297-350.
70. Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behçet's disease. J Roy Soc Med 1996;89:47-48.
71. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behçet's disease. Brit J Rheumatol 1993;32:908-910.
72. Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E, Triolo G. Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2000;18:495-498.
73. Erel A, Özsoy E, Biberoglu G, Bilgihan A, Hasanoglu A, Yis MO, Atahan C, Oruk S. Serum levels of vitamins A, C, and E, beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behçet's disease: a controlled study. Biol Trace Elem Res 2003;95:97–106.
74. Borlu M, Asçıoglu O, Uksal U, Utas S. ICAM- 1 Levels in Behçet's Disease and Correlation with Disease Activity. Abstracts of the 11th Congress of the

Europan Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell science Prague 2001; Free Communications FC5-5.

75. Duygulu F, Everekliogluc C, Çalıs M, Borlu M, Cemken M, Ascıoglu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease; a pilot study. Clin Rheumatol 2005;24:324-330.
76. Bouloumie A, Schini-Kerth VB, Busse R: Vascular endothelial growth factor upregulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. Cardiovasc Res 1999;41:509-510.
77. Everekliogluc C, Çekmen M, Özkiris A, Karabas L, Çalıs M. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behcet's disease. Mediators Inflamm 2003;12:255–256.
78. Yalcındag FN, Kısa Ü, Batıoglu F, Yalcındag A, Özdemir Ö, Çaglayan O. Serum leptin levels in patients with ocular and nonokular Behçet's Disease. J Mediators inflamm 2007; Article ID 31986, 4 pages doi:10.1155/2007/31986.
79. Bayraktar Y, Harmancı O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. World J Gastroenterol 2006;12:1165-1174.
80. Toydemir PB, Elhan AH, Tukun A, Toydem R, Gürler A, Tüzüner A, Bökesoy I. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutation on deep venous thrombogenesis in Behçet's disease. J Rheumatol 2000;27:2849-2854.
81. Özkul Y, Everekliogluc C, Borlu M, Tahari S, Calis M, Dündar M, Ilhan O. 5,10- Metylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in behçet's patients with without ocular involvement. Br J Ophthalmol 2005;89(12):1634-1637.
82. Gul A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ: Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behcet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. Arthritis Rheum 2001;44:239-240.
83. Gül A, İnanç, M, Öcal, L, Aral O, Koniçe M. Familial agregation of Behçet's disease in Turkey. Annals Rheumatic Diseases 2000;59:622-625.

84. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. Ann Rheum Dis 2010;69:747–754.
85. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1836-1842.
86. Gül A. Behçet hastalığında tüm genom ilişki çalışmaları. 11. Ulusal Behçet Hastalığı Kongresi. 18-20 Aralık 2009, Harbiye Askeri Müzesi, İstanbul.
87. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. Arch Ophthalmol 1982;100(9):1455-1458.
88. Arayssi T, Hamdan A: New insights into the pathogenesis and therapy of Behcet's disease. Curr Opin Pharmacol 2004;4:183-188.
89. Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, Fujino Y, Masuda K, Takiguchi M, Ohno S: Behcet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B*5101. Am J Ophthalmol 1993;116:406-409.
90. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, Marcomichelakis N, Palimeris G, Kaklamanis P, Kaklamani E: HLA-B51 in Greek patients with Behcet's disease. Hum Immunol 1998:59:250-255.
91. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K, Nishimura K, Nakamura S, Tanaka H, Mizuki N, Mizuki H, Inaba G, Tsuji K. RFLP analysis in the TNF-betagene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet'sdisease. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33(11):3084-3090.
92. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, Marr JE. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. TissueAntigens 1999;54(3):264-272.
93. Akman A, Sallakcı N, Coşkun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. British Journal of Dermatology 2006;155:350-356.
94. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, Yamazaki M, Watanabe K, Goto K, Nakamura S, Bahram S, Inoko H. Triplet repeat

polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(4):1298-1303.

95. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M,Mizuki N, Yabuki K, Kondiatis E, Stephens HA, Madanat W, Kanawati CA, Stanford MR, Vaughan RW: MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behcet's disease. Immunogenetics 1999;49:613-617.
96. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. Rheumatology 2003;42(7):860-864.
97. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni L. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. J Rheumatol 2001;28(6):1283-1287.
98. Mingari MC, Moretta A, Moretta L. Regulation of KIR expression in human T cells: a safety mechanism that may impair protective T-cell responses. Immunol Today 1998;19(4):153-157.
99. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE: Mucocutaneous Lesions of Behcet’s disease. Yonsei Med J 2007;573-585.
100. Boyvat A. Behçet Hastalığında deri ve mukoza belirtileri. Turkderm 2009;43 Özel Sayı 2:42-47.
101. Gurler A, Boyvat A, Tursen U: Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997;38:423-427.
102. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E: A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. Int J Dermatol 1998;37:839-842.
103. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, Gaffney K, Mat C, Yazici H, al Ialaan A, Assad-Khalil SH, Kaneko F, Jorizzo EAF: Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. J Am Acad Dermatol 1995;32:968-976.

104. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memifloglu HR, Baflaran E: Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behcet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:521-524.
105. Chun SI, Su WP, Lee S: Histopathologic study of cutaneous lesions in Behcet's syndrome. J Dermatol 1990;17:333-341.
106. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazıcı H: Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. Int J Dermatol 1998;37:194-196.
107. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas H, Urgancioglu M: Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol 2004;138:373-380.
108. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, Soylu M, Batioglu F, Apaydin C. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. Ophthalmic Epidemiology 2008;15:285-293.
109. Mishima S, Masuda K, Izava Y, Mochizuki M, Namba K: Behcet's disease in Japan: Ophthalmologic aspects. Trans Am Ophthalmol Soc 1979;77:225-279.
110. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Serez M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, Foster CS: Referal patterns of uveitis in a tertiary eye care center. Arch Ophthalmol 1996; 114:593-599.
111. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. Scand J Rheumatol 1997;26:125-129.
112. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, and the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain 1999;122:2171-2181.
113. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Koçer N, Yazici H. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. J Neurol 2001;248:95-103.
114. Korkmaz C. Behçet Hastalığında Damar ve Diğer Organ Tutulumları. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2005;1(25):42-47.
115. Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behçet's Disease with Cutaneous Changes Resembling Polyarteritis Nodosa. Br J Dermatol 1999;140:368-369.

116. İnanç M. Behçet Hastalığında Venlerin Tutulumu. Aktuel Tıp Dergisi. 1997;2(2):95 -96.
117. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, Cinar CS, Türkoglu C. Cardiovascüler Involvement in Behçet's Disease. Jpn Heart J 2002;43:389-398.
118. Azizerli G, Özarmagan G, Övül C. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extagenital ülcerations. Acta Derm Venereol 1992;72:286.
119. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos C, Zouboulis C. 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.
120. Kavala M, Büyük AY, Aral H. Behçet Hastalarında plazma fibronektin düzeyi ve diger laboratuar değerleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki. Göztepe Tıp Dergisi 2000;15:214-216.
121. Internal Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990;335:1078-1080.
122. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Özyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazıcı H. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003;82:60-76.
123. Jorizzo JL. Behçet's Disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatology in General Medicine. McGraw Hill Inc, New York. 4 th Edition 1993:2290-2294.
124. Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. Therapy 2006;3:139-151.
125. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, Niehaus C, DePaola LG, Siegel MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;72:425-429.
126. Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel. Br Dent J 1976;141:118-120.
127. Pfeiffer P, Madsen EI, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension stomatitis induced by cancer chemotherapy. Acta Oncol 1990;29:171-173.

128. Binnie WH, Curro FA, Khandwala A, Van Inwegen RG. Amlexanox oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. Compend Contin Educ Dent 1997;18:1116-1124.
129. Bacanli A, Yerebakan O, Parmaksizoglu B, Parmaksizoglu B, Yilmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:931-935.
130. Alli N, Karakayali G, Kahraman I, Artüz F. Local intralesional therapy with rhGM-CSF for a large genital ulcer in Behcet's disease. Br J Dermatol 1997;136:639-640.
131. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. Semin Arthritis Rheum. 1998;28:48-59.
132. Aktulga E, Altaç M, Müftüoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tüzün Y, Yalçin B, Yazici H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. Haematologica 1980;65:399-402.
133. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum 2001;44:2686-2692.
134. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. Dermatology 1996;192:125-128.
135. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Dermatol 2002;29:267-279.
136. Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T. Behçet hastalığında levamizol ve kolşisin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. Deri Hast Frengi Arşivi 1991;25:103-111.
137. Lehner T, Wilton JM, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisolein recurrent aphthous ulceration. Lancet 1976;2:926-929.
138. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR Jr, Cavallo T, Taylor RS 3rd, Rudloff HB, Schmalstieg EJ, Daniels JC. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. Arch Intern Med 1986;146:878-881.

139. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998;128:443-450.
140. Denman AM, Graham E, Howe L. Low dose thalidomide treatment of Behçet's syndrome. In: Wehchsler B, Godeau P, eds. Behçet's disease. Proceedings of the Sixth International Conference on Behçet's Disease. Excerpta Medica;1993:649-653.
141. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med 1990;322:281-285.
142. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. Lancet 1989;20;1:1093-1096.
143. Assaad-Khalil SH. Low-dose cyclosporin in Behçet's disease: follow- up controlled study with emphasis on extraocular manifestations and neuro-Behçet's disease. In: Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects, O'Duffy JD, Kokmen E, eds. New York, Marcel Dekker 1991;603-612.
144. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteriitis nodosa and Behçet's disease. J Am Acad Dermatol 1991;24:973-978.
145. Davatchi F, Shahram F, Chams H. Pulse cyclophosphamide (PCP) for ocular lesions of Behçet's disease: double blind crossover study. Arthritis Rheum 1999;42:320.
146. Ermakova NA: Comparative evaluation of the effectiveness of corticosteroids and cytostatics in treating retinal angiitis in Behçet's disease. Vestn Oftalmol 2002;118:32-35.
147. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E. Interferon therapy for Behçet's disease. J Am Acad Dermatol 1994;31:617-619.

148. Azizlerli G, Sarica R, Köse A, Ovül C, Kavala M, Kayabali M, Erkan F, Kural Z. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet's disease. Dermatology 1996;192:239-241.
149. Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Gunaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Peter HH, Stubiger N: Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behcet disease: results of an open 4 center trial. Semin Arthritis Rheum 2004;33:311-319.
150. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Peter HH, Stübiger N. Human recombinant interferonalpha2a for the treatment of Behçet's disease with sight-threatening posterior or panuveitis. Br J Ophthalmol 2003;87:423-431.
151. Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon- alfa therapy in patients with Behcet uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:1692-1695.
152. Yalçindağ FN, Uzun A. Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behcet's disease. J Ocul Pharmacol Ther 2012;28(4):439-443.
153. Santos LM, Marcos MC, Gallardo Galera JM. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. Ophthalmic Res 2001;33:251-255.
154. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancıoglu M, Kemali S, Kasapoglu E, İnanç M, Gül A. Efficacy of Infliximab in the treatment of uveitis that is refractory to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in behcet's disease. An open-label trial. Arthritis Rheum 2005;52:2478-2484.
155. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2005;32:98-105.
156. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Assad-Khalil S, Bodoghi B, Gül A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazıcı H. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease: review and basis for recommendations. Rheumatol 2007;46:736-741.

157. The French FMF Consorsium. Candidate gene for familial Mediteranean fever. Natur Genet 1997;17:25-31.
158. Mansfield E, Chae JJ, Komorow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. Blood 2001;98:851-859.
159. Chaner PE, Gumicio DL. Familial Mediterranean Fever in the postgenomic era: how an ancient disease in providing new insight into inflammatoryrethways. Current Drug Targents-İnflammation & Allergy 2005;4:45-52.
160. Wise CA, Gillium JD, Seidman CE, Lindar NM, Veile R, Bashiardes S, Lovett M. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST anda re responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. Hum Mol Genet 2002;11:961-969.
161. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's disease in familial Mediterrarean fever: characterization of the association between the two diseases. Semin Arthritis Rheum 2000;29:286-295.
162. Birlik M, Tunca M, Hızlı N, Soytürk M, Yenicerioglu Y, Özcan MA. Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behçet's disease: a rare occurrence. Clin Rheumatol 1998;17:397-399.
163. Alpsoy E, Dönmez L, Önder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Büyükkara S, Keseroglu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behcet's disease. British Journal of Dermatology 2007;157:901–906.
164. Archer DA, Graham ME, Burgoyne RD. Complexin regulates the closure of the fusion pore during regulated vesicle exocytosis. J Biol Chem 2002;277:18249–18252.
165. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J 1997;38:411-422.

166. Al-Dalaan AN, al Bala SR, el ramahi K, al-Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, al Janadi MA. Behçet's disease in Saudi Arabia. J Rheomatol 1994;21:658-661.
167. Demiroglu H, Barista I, Dundar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. Ophthalmology 1997;104:701–705.
168. Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, Firat E. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. Eur J Ophthalmol 2002;12:424–431.
169. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behçet's disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1989;227:340–344.
170. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, Campos C, Garcia S, Herrera A. Behçet's disease: retrospective study. An Med Interna 2001;18:401-404.
171. Begemann M, Grube S, Papiol S, Malzahn D, Krampe H, Ribbe K, Friedrichs H, Radyushkin KA, El-Kordi A, Benseler F, Hannke K, Sperling S, Schwerdtfeger D, Thanhäuser I, Gerchen MF, Ghorbani M, Gutwinski S, Hilmes C, Leppert R, Ronnenberg A, Sowislo J, Stawicki S, Stödtke M, Szuszies C, Reim K, Riggert J, Eckstein F, Falkai P, Bickeböller H, Nave KA, Brose N, Ehrenreich H. Modification of cognitive performance in schizophrenia by complexin 2 gene polymorphisms. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(9):879-888.
172. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Mortus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet's disease in 74 Germany current pathogenetic concepts and therapeutic possibilites. J Dtsch Dermatol Ges 2006;4:49-64.
173. Nishiyama M, Nakae K, Kuriyama T, Hashimoto M, Hsu ZN. A study amongrelated pairs of Japanese patients with familial Behcet's disease: Group comparisons by interval of disease onsets. J Rheumatol 2002;29:743-747.
174. Pipitone N, Boiardi L, Oliveri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, La Corte R, Triolo G, Ferrante A, Filippini D, Paolazzi G, Sarzi-Puttini P, Restuccia G, Salvarani C. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. Clin Exp Rheumatol 2004;22:46-51.

175. Al-Aboosi MM, al Salem M, Saadeh A, al-Jamal M, Hiawi M, Khammash M,Sharma RV. Behçet's disease: clinical study of Jordanian patients. Int J Dermatol 1996;35:623-625.
176. Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD. The ocular manifestations of Behçet's disease. Arch Ophthalmol 1977;95:1813–1817.
177. Barra C, Belfort R, Abreu MT, Kim K, Martins MC, Petrilli AMN. Behçet's disease in Brazil: a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. Jpn J Ophthalmol 1991;35:339–346
178. Ambresin A, Tao Tran V, Spertini F, Herbort CP. Behçet's disease in western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement. Ocul Immunol Inflamm 2002;10:53–63.
179. Pande I, Uppal SS, Kailash S, Kumar A, Malaviya AN. Behcet's disease in India: A clinical, immunological, immunogenetic and outcome study. Br J Rheumatol 1995;34:825-830.
180. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Özen S, Özdogan H, Rozenbaum M,Touitou I. Familial aggregation in Behcet's disease: High frequency in siblingsand parents of pediatric probands. J Pediatr 1999;135: 89-93.
181. Yazıcı H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'Amaro J, Müftüoglu M. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. Ann Rheum Dis 1980;39:344-348.
182. Müftüoglu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, Pazarlı H, Özyazgan Y, Tüzün Y, Altaç M, Yalcın B. Behcet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. Tissue Antigens 1981;17:226-230.
183. Akpolat T, Yılmaz E, Özdogan H. Melikoglu M, Altıok E, Özen S. Do MEFV mutations play a role in the development of Behçet's disease related amyloidosis? Clin Exp Rheumatol 2005;23:273-274.
184. Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG. Gülbahar ZG, Dursun R,Yalcıner C. Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behçet's disease. Mediators of Inflammation 2006;41783:1-4.
185. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Düzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatçi U, Bakkaloglu A, Özgüç M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever

and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 001;9:553-555.

186. Staoffman N, Magal H. Higher then expected carrier rates for FMF in varions Jewish ethnic groups. Eur J Hum Genet 2000;8:307-310.
187. Schaner PE, Gumicio DL. Familial Mediterranean Fever in the post-genomicera: how an ancient disease in providing new insights into inflammatory pathways. Current Drug Targets- Inflammation&Alergy 2005;4:45-52.
188. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005;84:1-11.
189. Tasliyurt T, Yigit S, Rustemoglu A, Gul U, Ates O. Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. Gene 2013 Nov 1;530(1):100-103.
190. Yazici A, Cefle A, Savli H. The frequency of MEFV gene mutations in Behcet's disease and their relation with clinical findings. Rheumatol Int 2012;32(10):3025-3030.
191. Esmaeili M, Bonyadi M, Khabbazi A, Ebrahimi AA, Sharif SK, Hajialilo M, Kolahi S, Dastgiri S. Common MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with Behçet's disease. Scand J Rheumatol 2011;40(5):383-386.