

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE ATOPİ İLİŞKİSİ

142449

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**DR. MUSA TEMEL
İSTANBUL 2004**

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve amaç	1
2. Ankilozan Spondilit	4
Epidemiyoloji	4
Patogenez	5
Tanı	6
3. Ailevi Akdeniz Ateşi	8
Epidemiyoloji	8
Patogenez	9
Tanı	11
4. Romatoid Artrit	12
Epidemiyoloji	12
Patogenez	12
Tanı	14
5. Behçet Hastalığı	16
Epidemiyoloji	16
Patogenez	16
Tanı	19
6. Th1/Th2 dengesi	21
7. Materyal ve metod	25
İstatstiki metod	26
8. Sonuçlar	27
Atopi ve AAA	28
Atopi ve RA	29
Atopi ve AS	29
Atopi ve BH	30
Kontrol grubunda atopi	31
Atopi alt grupları ve hastalık ilişkileri	32
9. Tartışma	35
10. Özet	41
11. Summary	43
12. Kaynakça	44

Bu çalışma Haziran 2003- Haziran 2004 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı 'polikliniklerinde gerçekleştirildi. Bu dönemde çalışmamı yönlendiren ve katkıda bulunan ayrıca Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimimi sağlayan Prof. Dr. Haner Direskeneli'ye teşekkür ederim. Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Şule Yavuz'a teşekkür ederim. Birlikte çalıştığımız Behçet ve Vaskülit polikliniklerinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Tülin Ergun'a ve Doç. Dr. Serhan Tuğlular'a teşekkür ederim. Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, katkısını hiçbir zaman esirgemeyen Uz. Dr. M. Pamir Atagündüz'e teşekkür ederim. Yan dal eğitimim boyunca beraber çalıştığımız Uz. Dr. Nevsun İnanç, Uz. Dr. Demet Taşan, Uz. Dr. Müge Bıçakçığıl ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bana çalışmamın yürütmesinde titizlikle yardım eden hemşiremiz Nagihan Gülşen'e ve sekreterimiz Tunç Güleç'e teşekkür ederim.



Eşime, çocuklarım Ali Naci ve Ömer Sami'ye...

GİRİŞ VE AMAÇ:

Bağışıklık (immün) sisteminin temel görevi vücudu yabancı etkenlerden ve mikroorganizmalardan korumaktır. Lenfositler immün yanıtın en önemli hücreleri olup T ve B lenfositleri olarak iki alt gruba ayrılırlar.

T hücrelerinin immün uyarı sonrası çeşitli sitokinler salgılayarak B hücrelerinin antijene cevabını sağlayan alt grubuna yardımcı T hücreleri (T-helper, Th) adı verilir (1). 1980'lerde farelerin Th hücrelerinin sitokin paterni ve diğer fonksiyonlarındaki farklılıklar görülerek "Th1/Th2 dengesi" hipotezi ortaya atılmıştır (2). Bu hipotez daha sonra insan bağışıklık sistemine de adapte edilmiştir (1). Genel olarak Th1 ve Th2 yardımcı hücrelerinin değişik immün yanıtları yönettikleri kabul edilmektedir. Th1 hücrelerinin "hücrel immünite" adı verilen Tip1 yolu kullanarak virüs ve diğer intraselüler patojenlerle savaştıkları, kanser hücrelerini yok ettikleri ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını uyardıkları düşünülmüştür. Buna karşın Th2 hücrelerinin "hümmoral immünite" adı verilen Tip2 yoluyla ekstraselüler organizmalara karşı antikor üretimini sağladığı kabul edilmiştir. Bu yollardan herhangi birisinin aşırı aktivasyonu hastalığa yol açarken, her iki yol da birbirlerini baskılayabilmektedirler. Th1 ve Th2 hücrelerinin dış yüzeylerindeki sitokin ve diğer haberleşme maddelerine karşı reseptörleri de farklıdır. Her hücre grubu kendi büyüme faktörü olarak da görev yapan sitokinleri üretirler, ayrıca iki grup karşılıklı olarak birbirlerinin gelişim ve aktivitesini etkileyecek sitokinleri salgırlar (3). Th1 ve Th2 hücreleri CD4+T hücrelerinin 2 ayrı alt grubu olmayıp oldukça heterojen CD4+ T yardımcı hücre aracılıklı immün yanıtın polarize formlarıdır. Th1 hücreleri İnterlökin-2 (IL-2), IFN γ ve TNF β üretirler; buna karşın IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılamazlar. Tam tersine Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretirken, IFN γ ve TNF β üretmezler. Fare deneylerinde Th1/Th2 polarizasyonu daha keskin sınırlı iken insandaki T hücre aracılı

yanıtta bu sınır daha az belirgindir (4). Birçok otoimmün hastalıkta Th1 hücreleri inflamasyonun ve buna bağılı doku hasarının başlaması ve devamına yardımcı olurlar (5). Hayvan çalışmaları Th2 sitokinlerin Th1 aracılı otoimmün hastalıkları zayıflattığını göstermiştir (6, 7, 8). Th2 yanıtının Th1 otoimmün süreçlere karşı koruma sağladığı ya da sınırladığını gösteren çalışmalar da vardır (9, 10). Aynı şekilde Th1 ve Th2 yanıtlarının birbirlerini ters yönde etkilemelerinden hareketle Th1 ya da Th2 ağırlıklı hastalıkların da birarada olmayacağı ya da birbirlerinin şiddetini azaltacağı düşünülmüş ve bu yönde bir takım veriler bulunmuştur (11, 12, 13, 14). Ancak çok basitleştirilmiş olan bu düşünce tarzı giderek artan oranda eleştirilmektedir (15, 16).

Th alt grupları arasındaki dengesizliğin otoimmün hastalıklar olan Romatoid artrit (RA),

Tip I diabetes mellitus, Çölyak hastalığı ve astım gibi atopik hastalıkların patogeneğinde rol aldığı bildirilmiştir. Atopik hastalıklarda Th1/Th2 dengesi Th2 sitokin ağırlıklı iken (17, 18), RA, Tip I diabetes mellitus ve Çölyak hastalığında Th1 yönüne kaydığı bildirilmiştir (19, 20, 21). RA gibi Behçet hastalığı (BH)(22, 23, 24, 25) ve Ailevi Akdeniz Ateşinin de (AAA) (26) Th1 ağırlıklı hastalıklar olduğu öne sürülmektedir. Ankilozan Spondilitin (AS) sitokin profili ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Genel veriler bozulmuş bir Th1 yanıtını düşündürmektedir (27).

Son yıllarda bir Th1 ağırlıklı hastalık olduğu düşünülen RA'da atopi varlığı ve sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir kısım çalışmada RA ile atopi arasında ters ilişki saptanırken (28, 29, 30, 31) diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (32, 33, 34). Yine Th1 hastalığı olduğu düşünülen Behçet hastalığı ve AAA'nde de atopi sıklığı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Behçet hastalığında Chang ve ark. atopi sıklığının azaldığını göstermişlerdir (35), yine ülkemizden yapılan bir çalışmada pediatrik hasta grubunda AAA olgularında atopide azalma olduğu bildirilmiştir (36). Ankilozan Spondilit'te atopi sıklığını araştıran bir çalışmada AS'li

hastalarda kontrollere göre atopi sıklığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan hafif bir artış bulunmuştur (28).

Tüm bu veriler ışığında bu çalışmada kendi romatoloji poliklinik popülasyonumuzda Behçet, AAA, RA ve AS tanılarıyla izlediğimiz hastalarda:

- 1- Atopi sıklığının belirlenerek hastalık ve kontrol gruplarının karşılaştırılması
- 2- Atopi subgruplarının sıklığının belirlenerek hastalıkların kendi içinde ve her bir hastalık için kontrol grubu ile karşılaştırılması
- 3- Hastalıkların her biri için genel atopi ve subgruplarının varlığının yaş, cins, CRP ve hastalık şiddet skorları ile olan ilişkisinin ayrı-ayrı karşılaştırılması ve bu bulguların literatür ışığında değerlendirilmesi amaçlandı.

ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)

Ankilozan spondilit (AS) Spondilartropati (SpA) grubu inflamatuvar romatizmal hastalıkların prototipidir (37). İnflamatuvar bel ağrısı en erken tanınan belirtisidir, ancak periferik eklemler ve eklem dışı yapılar da etkilenebilir. AS'de subkondral dokular plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar ve kondrositlerle infiltrasyon olur ve granümatöz hale gelir. Etkilenen eklemlerde düzensiz erozyonlar ve skleroz görülür. Normal dokunun yerine kademeli olarak fibrokartilaj bir yapı oluşur ve zamanla kemikleşir. Bu lezyonlar omurgada olduğunda disk kırırdağının anulus fibrozusunun birleşim yerinde ve vertebral kemik kenarında geri dönüşümsüz hasar meydana gelir. Anüler liflerin dış yüzü kemikleşir ve vertebralarda füzyon oluşur. İlerleyen safhalarda füzyon bütün omurgaya yayılır ve bambu kamışı olarak adlandırılan görünüm ortaya çıkar (38).

Epidemiyoloji: AS prevalansının bildirilen tahminlerinde geniş bir coğrafi değişkenlik vardır. Dünya genelinde AS prevalansı %0,9'a kadar çıkabilmektedir. Ankilozan spondilit sıklıkla ikinci ve üçüncü dekatlarda başlar (39). Almanya'da 3000 hastalık bir çalışmada spondilit ile ilgili ilk semptomların ortaya çıkış yaşı incelendiğinde hastaların %4'ünde 15 yaşın altında, %90'ında 15-40 yaş arasında, geri kalan %6 da da 40 yaş üzerinde başlangıç gözlenmiştir (40).

Cinsiyet: Erkeklerde kadınlara göre 2 ile 3 kat daha sık görülmektedir. AS'lilerde erkek hasta oranı %65-80 arasında olmakla birlikte coğrafi farklılıklar vardır. Hastalık paterni de cinsiyete göre farklılık gösterir. Erkeklerde en sık tutulum omurga ve pelvistedir. Kadınlarda omurga tutulumu daha hafiftir; dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalçalar ve pelvis semptomları ön plandadır. Hastalık erkeklerde daha ağır seyretme eğilimindedir (38).

Patogenez: İnflamatuar histoloji, artmış serum IgA düzeyleri, akut faz reaktanları ve HLA-B27 ile yakın ilişki immün aracılı mekanizmaları destekler. Hastalığın nedeni olarak tek bir ajan ya da immün bozukluk belirlenememiştir; fakat AS, reaktif artrit ve inflammatuar barsak hastalığı arasındaki ilişkiler enterik bir bakterinin rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

Histopatoloji: Entezlerin inflammatuar değişiklikleri olarak adlandırılan entezit, AS ve diğer spondilartropatilerin karakteristik bulgusudur. AS'de entezitin önemi, sinovit, subkondral kemik inflamasyonu ve osteit ile karşılaştırıldığında tartışmalıdır. Ancak son zamanlardaki çalışmalar entezeal fibrokartilajın immün cevabın esas hedefi ve immünopatolojinin primer bölgesi olduğunu desteklemektedir.

AS'li hastaların sakroiliak eklemlerinde en erken değişiklik olarak hafif destrüktif sinovit ve miksoid subkondral kemik iliği gözlenmiştir. Komşu eklem dokusu bu lezyonlardan zarar görmekte ve bunu değişik derecede fibröz nedbeleşme, yeni kemik ve kırık oluşumu takip etmektedir (41). Hem orijinal, hem de yeni yapılan kırıkdağın yerini kemik alır ve füzyon gelişir. Ankilozun ana bölgesi kondral füzyondur (42).

Patolojik çalışmalar, inflammatuar infiltrasyon ve destrüksiyonun sadece intervertebral diskin entezi ile sınırlı kalmayıp fibrokartilajdan oluşan tüm anulus fibrozusu etkilediğini göstermiştir (43).

Genetik, immünolojik ve çevresel faktörler: Sınıf I HLA molekülü HLA-B27 ve T hücre cevabı arasındaki etkileşimin AS patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-B27 tarafından CD8+ T hücrelerine sunulan patojenik antijen fibröz kırık kaynaklı olabilir (38). Kardeş ve ikiz çalışmalarından elde edilen bilgiler hastalık için genetik riskin %16-50 arasında olduğunu göstermiştir (44). Ancak monozigot ikizlerde AS'nin aynı zamanda gelişmemesi çevresel faktörlerin de patogenezde rol aldığını düşündürmektedir (45). AS ile barsak mukoza inflamasyonu arasındaki yakın ilişki

normal barsak bakterileri ve bunlara karşı gelişen immün reaksiyonun AS patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir (38).

SpA'da serum sitokinleri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel eğilim serum pro-inflamatuar sitokinlerinin (TNF- α) artışı yönündedir. Bazı çalışmalarda ise ne serum pro-inflamatuar sitokinlerinde artış, ne de anti-inflamatuar sitokinlerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir. Birkaç çalışmada SpA'li hastalarda başlangıçta TNF- α seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Serum sitokinlerini araştıran çalışmalar sonucunda aktif SpA'de hem inflammatuar (IL-6), hem de anti-inflamatuar (IL-10) sitokinlerin arttığı görülmüştür (27).

Tanı: Semptomlar: AS'nin ilk semptomları genelde geç adolesan ya da erken erişkinlik döneminde ortaya çıkar. İlk semptom künt ve yavaş ortaya çıkan ağrıdır. Bu ağrı genelde kalçada derinde veya alt lomber bölgede hissedilir ve birkaç saat süren, aynı bölgede hissedilen, aktivite ile iyileşen ve inaktivite ile tekrar geri dönen sabah sertliği eşlik eder. AS'in çeşitli eklem dışı bulguları vardır. En sık görüleni akut anterior üveittir. AS'li hastaların %60'ında asemptomatik inflammatuar barsak hastalığı vardır. Lomber vertebraların fleksiyon ve ekstansiyonunda ve göğüs kafesinin ekspansiyonunda kısıtlılık en önemli fizik muayene bulgusudur. Hastalığın klinik bulguları hafif sabah tutukluktan total ankiloza kadar değişkenlik gösterebilir. Bu arada birlikte bilateral kalça tutulumu periferik artrit veya eklem dışı bulgular görülebilir.

Laboratuar Bulguları: Orta Avrupa ve kuzey Amerikalı beyaz AS'li hastaların %90-95'inde HLA-B27 pozitifdir. Çalışmalar hastalık aktivitesinin klinik bulguları ile CRP ve sedimantasyon arasında korelasyon göstermemiştir. IgA düzeyleri sıklıkla normalin üzerindedir. Etkilenmiş eklemdaki sinovyal sıvının görüntüsü herhangi bir inflammatuar eklem hastalığından farklı değildir.

Radyolojik Bulgular: Radyolojik değişiklikler hastalık sürecini yansıtır. Radyografik olarak kesin sakroiliak değişiklikler için uzun yıllar geçmesi gerekir. Tomografi ve MR düz radyografiye göre AS lezyonlarını daha iyi gösterirler. Klinik bulgulara rağmen konvansiyonel radyografi negatif ise erken sakroileitin saptanabilmesi için MR yapılabilir. BT veya MR sakroiliak eklem sklerozunun progresyonunu göstermede yararlı olabilir, ancak radyolojik bulguların hastalık aktivitesi ile iyi korelasyonu yoktur (38).

Tanı Kriterleri: 1984 modifiye New York kriterlerine (46) göre radyolojik sakroileit (bilateral grade 2 veya unilateral grade 3) ile birlikte klinik bulguların (inflamatuvar sırt ağrısı veya omurga hareketlerinin sınırlanması) varlığında AS tanısı konabilir.

Tablo 1. Ankilozan spondilit için modifiye New York kriterleri

Radyolojik kriterler

Sakroileit, bilateral \geq grade2 veya unilateral grade 3 ya da grade 4

Klinik kriterler

3 aydan uzun süreli, egzersizle geçen, dinlenmekle düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluk

Lomber omurganın hareketinin hem sagittal, hem de frontal planda kısıtlanması

Yaş ve cinsle uyumlu normale göre göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması

Not: Radyolojik kriterlere eşlik eden en az bir klinik kriter varlığında kesin AS tanısı konulabilir.

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) primer olarak Akdeniz yöresindeki halkları etkileyen otozomal, resesif kalıtsal bir hastalıktır. Tekrarlayan ateş ve peritonit, plörit, artrit veya erizipel benzeri deri lezyonlarıyla karakterizedir (47). Çok belirgin semptom paterni olmasına rağmen AAA ayrı bir hastalık olarak ancak 1945'te bildirilmiştir (48). 1997'de hastalıktan sorumlu mutasyonlu genin klonlanmasından sonra yeni bir dönem başlamıştır (49, 50).

Genetik: Etkilenen ailelerin bir çoğunda resesif geçişi destekler biçimde hastalık tek bir neslin üyelerinde görünür. Ancak AAA'nin iki ya da daha fazla birbirini takip eden nesilde görülmesi (psödodominant geçiş) yüksek kan bağı oranıyla açıklanabilir. 1997'de hastalıktan sorumlu MEFV geni bulunarak bununun 781 aminoasitlik "pirin" adı verilen bir proteini kodladığı gösterilmiştir (47). Kısa sürede pirin geninde 30 civarında mutasyon bildirilmiştir. Bunlardan en ciddi olanı M694V mutasyonudur (51).

MEFV' bulunan ilk 3 mutasyon

Mutasyon	Tanım
M680I	G → C 2040. nükleotidde transversiyon sonucu İzolösin'in yerini Metionin'in alması
M694V	A → G 2080. nükleotidde transisyon sonucu Metionin'in yerini Valin'in alması
V726A	T → C 2177. nükleotidde transisyon sonucu Valin'in yerini Alanin'in alması

Epidemiyoloji: AAA hemen tamamen Aşkenaz olmayan Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkler'de görülür. Çalışmaların çoğunda AAA'nin her iki cinsiyeti eşit oranda etkilediği bildirilmekle birlikte bazı çalışmalarda erkeklerde daha fazla görüldüğü öne sürülmektedir.

Patogenez: Plevra ve periton gibi seroz zarların ve sinovyumun inflamatuvar reaksiyonu AAA'nin en belirgin özelliğidir. Ataklar sırasında lökositlerin kemotaktik aktivitesi artar ve etkilenen dokulara büyük miktarda granülosit akını olur. Fiziksel ve emosyonel stres, menstruasyon ve yüksek yağ içerikli diyet atakları başlatabilir. Yakın zamana kadar AAA'nin gerçek biokimyasal ve moleküler temeli bilinmemekteydi. Öne sürülen hipotezler içinde en önemlisi Matzner ve arkadaşlarının AAA'nde eklem ve periton sıvısında saptadıkları C5a inhibitör düzeyi düşüklüğüdür (52). AAA ile ilişkili genetik mutasyonun gösterildiği pirinin inflamasyon mediatörlerinin azaltılmasında (*down regülasyon*) görev aldığı düşünülmektedir. Pirinin sadece nötrofillerde eksprese edilmesi bu görüşü destekler (49, 50). Önemli bir nokta da pirinin sinovyal ve peritoneal hücrelerde eksprese edilmemesidir, bu da etkisinin dokuya özgü olmadığının bir kanıtıdır. Mutasyon varlığında pirinin nötrofil içinde azalması nötrofillerin kontrolsüz bir şekilde aktivasyonuna ve serozaya göçüne neden olabilir. Ancak AAA'nde serozaların neden ana hedef oldukları halen açıklanamamıştır (47). Yakın zamandaki çalışmalar daha önce de bildirildiği gibi M694V veya serum Amiloid A(SAA) alfa/alfa genotip homozigotluğunun amiloidoz riskini anlamlı düzeyde arttırdığını doğrulamışlardır (53, 54). Ancak Türkiye'den bildirilen büyük bir hasta grubunda M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (55). Klinik Bulgular: AAA'nin semptomları vakaların %50'sinde ilk dekatta başlar, %5'inde ise 30 yaşından sonra başlayabilir. Tipik bir atakta 1-4 gün arası süren ateş ve serozit vardır. Ataklar arasında hastalar semptomsuzdur ve sağlıklı görünürler. Atak sıklığı haftada bir, 3-4 ayda bir ya da daha nadir olabilir. Atakların şiddeti ve sıklığı hasta yaşlandıkça azalır.

Ateş: Ateş her akut atağın özelliğidir. 38-40 °C'ye kadar çıkabilir ancak hafif ataklara daha düşük ateş eşlik edebilir. Ateş genelde 12 saat ila 3 gün arası sürer, nadiren AAA'nin tek bulgusu olabilir.

Peritonit: Karın ağrısı hastaların %95'inde vardır. Klinik tablo tipik akut peritonittir. Karın ağrısı genel olarak ateşten birkaç saat önce başlar ve ateş normale döndükten sonra 1-2 gün daha devam eder. Ağrı lokalize kalabilir ve apendisit veya kolesistiti taklit eder, daha nadiren arka periton tutulur ve renal kolik veya akut pelvik inflamatuvar hastalık benzeri tablolar oluşur. Hastaların %30-40'ı sonunda apendektomi veya kolesistektomi ile sonuçlanan eksploratuvar cerrahiye giderler.

Plörit: Vakaların %25-80'inde görülen plöreziye bağlı göğüs ağrısı AAA'nin sık karşılaşılan bir semptomudur. Plörit 7 gün kadar uzun sürebilir ve hastaların %5'inde ortaya çıkan ilk bulgu olabilir. Seyrek görülen (%0.5) perikarditle eş zamanlı görülebilir.

Artrit: AAA'nin sık ve önemli bir özelliğidir. AAA'nde 3 tip artrit görülür: Asimetrik erozif olmayan artrit (%75), kronik erozif artrit, sakroiliit (%2-5) ve akut romatizmal ateşe benzeyen gezici poliartrit (%10-25).

Myalji: Ataklar sırasında kol ve bacaklardaki şiddetli myalji artrit ile birlikte olabilir, çok nadiren AAA'nin başlangıç ve tek bulgusudur. Ataklar 3 haftadan uzun sürebilir.

Erizipel benzeri deri lezyonları: Vakaların %7-40'nda bildirilen bu bulgu bacağın ekstansör yüzünde, ayak bileğinde, ayak sırtında görülür ve genelde tek taraflıdır.

Semptomlar hızla şiddetlenir ve eritem 2-3 gün içinde kendiliğinden kaybolur.

Amiloidoz: AAA'nin en önemli komplikasyonlarından biri amiloidozdur. Genelde böbrekleri etkiler ve son dönem böbrek yetersizliğiyle sonuçlanır. Amiloidoz gastrointestinal sistemi, karaciğer, dalak ve daha geç dönemde kalp ve testisleri tutabilir. Sekonder amiloidoz için tipik olan AA tipi amiloid birikir. Amiloidoz sıklığı değişik etnik gruplarda farklıdır. Hastaların kolşisin alıp almadığı da önemlidir, çünkü

kolşisin amiloidoz insidansını azaltmıştır. Bazı hastalar tipik AAA atakları olmadan renal amiloidoz ile başvururlar ancak bu hastaların ailelerinde tipik AAA bulguları sıklıkla vardır. Serozit atakları olmadan Amiloidoz görülmesine fenotip II adı verilir. Amiloidoz kuzey Afrikalı Yahudi ve Türk'lerde daha sıktır.

Genotip-fenotip korelasyonu: Homozigot M694V mutasyonu olan hastalarda AAA daha erken yaşta başlamakta, daha sık atak olmakta, daha fazla eklem tutulmakta ve daha yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyulmaktadır. AAA ve amiloidoz arasındaki ilişki halen tam açık değildir, özel bir mutasyona mı bağlı olduğu ya da inflamatuvar atakların sekonder bir komplikasyonu mu olduğu konusu tartışmalıdır.

Tanı: AAA için spesifik tanı testi yoktur. Ataklar sırasında CRP, fibrinojen, SAA gibi akut faz reaktanları, sedimantasyon ve lökosit sayısı artar. Ataklar arasında bütün bu testler normaldir. Özellikle periton boşluğu ve sinovyumdaki serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur. İdrar tahlili normaldir, proteinüri varsa renal amiloidoz olasılığı akla gelmelidir. Yakın zamana kadar AAA tanısı klinik bulgulara, etnik gruba, aile hikayesine ve kolşisine yanıtı dayanarak yapılmaktaydı. MEFV geninin klonlanması ile AAA için yeni ve güvenilir bir destekleyici tanı testi oluşmuştur. AAA için taşıyıcı kromozomların %85'inde 3 majör mutasyondan biri vardır (47).

ROMATOİD ARTRİT (RA)

Epidemiyoloji: RA toplumun yaklaşık %1 kadarını etkiler, kadın erkek oranı 2.5/1 dir. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilse de en sık olarak 40-70 yaşları arasında görülür ve yaşla birlikte insidansı artar. RA dünya çapında geniş bir coğrafi dağılım gösterir (56).

Patogenez: Muhtemelen multigenetik faktörlerin birarada bulunduğu hastalığa duyarlı kişilerde, çevre faktörleri klinik bulguların ortaya çıkışında tetikleyici rol oynamaktadır. Sinoviyal inflamasyonun başlaması kadar kronik bir sürece girmesi ve otonomi kazanması da söz konusudur. T hücrelerinin koordine ettiği inflamatuvar bir olaydır. Makrofaj orijinli sitokinler çeşitli basamaklarda etkili olur. Bu basamaklar; anjiogenez ve endotelial hücrelerin sinovyal dokuya hücre migrasyonu ile infiltre olan sinovyal dokunun hiperplazisi, makrofajlardan ve daha önemlisi juksta-artiküler bölgedeki sinovisitlerden (pannus dokusu) salınan destrüktif elementlerin kartilaj ve kemiği erozyona uğratması ve sonuçta hiperplazik, agresif bir sinovyal doku gelişimidir (57).

Histopatoloji: Romatoid artrit patofizyolojisinin merkezinde inflame bir sinovyum vardır. Hastalık ilerledikçe sinovyum değişikliğe uğrar (58). Lokal invaziv sinovyal doku, "pannus" formasyonu, romatoid artrit karakteristik bir bulgusudur ve eklem erozyonundan sorumludur (59). Sinovyal hücrelerde belirgin matriks metalloproteinaz ekspresyonu vardır (60, 61). Daha geç safhalarda selüler pannus, fibröz pannus ile yer değiştirir, vaskülarite azalır ve kartilajın üzeri kollajen ile örtülür (62).

Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde konkordansın (%15), dizigotik ikizlere göre (%4) daha sık olarak bulunması, genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkışında rolü olduğunu düşündüren nedenler arasındadır (63, 64). Romatoid artritte hastalığa yatkınlık oluşturan genetik risk faktörlerinin önemli bir komponenti, kromozom 6p21 üzerindeki "*human leukocyte antigen*" (HLA) lokusu ile ilgilidir. Bu lokusda hastalıkla

ilgili spesifik sınıf II MHC genleri identifiye edilmiştir. HLA DRB1*0401, 0404, 0405 alelleri gibi hastalıkla ilgili aleller, hastalıkla ilişkili olmayan diğer HLA-DRB1 alellerinden, sınıf II molekül zincirinin 3. "hipervariable" bölgesinde, 70-74 amino asitler arasında kısıtlı bir segmentteki amino asit dizilişinde farklılık göstermeleri ile ayrılmaktadır. Bu; glutamin, lösin, arginin, alanin, alanin (QKRAA) dizisi gösteren zincir rezidüleri, "ortak epitop" olarak adlandırılır. Ortak epitop, yalnız DRB1*0401 ve 0404 alellerinde değil, hastalıkla asosiyasyon gösteren diğer DRB1 alellerinde (*0101, *1001, *1402) de moleküler yapılarının başka yönlerden farklı olmasına rağmen bulunur (57). HLA-DRB1*0401 ve 0404 gibi bazı HLA-DR4 alelleri, progresif eroziv hastalıkla kuvvetli asosiyasyon göstermektedir (65). Otoimmün hastalığın ortaya çıkabilmesi için; uygun doku ve Th1 yanıtını oluşturabilecek uygun mikro-çevrede, uygun otoantijenle karşılaşma yanında, başka MHC veya MHC dışı genetik faktör veya faktörlerin olması gerekebilir (57).

T hücre fonksiyonlarının regülasyonu: Romatoid sinovyum, başlıca mononükleer hücrelerden oluşan bir inflamatuvar infiltrat ile karakterizedir. Mononükleer hücreler; T hücreleri ve T hücreleri ile yakın ilişkide olan, kuvvetli HLA-DR pozitifliği gösteren, antijen sunan hücrelerden oluşur. T lenfositlerin çoğu, yardımcı / hafıza fenotipini (CD4+ / CD45RO+) eksprese ederler ve Th1 tipindedirler (57).

Romatoid artrit, Pro / anti-inflamatuvar sitokin ağı: Romatoid artrit patogeneğinde sitokinlerin rolü iyi bilinmektedir. Ancak hastalığın karakteristik patolojik özelliklerini asıl etkileyen pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengedir. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15, GM-CSF gibi bir çok inflamatuvar mediatörün, makrofajlar, B lenfositler, fibroblast benzeri hücreler ve endotelial hücrelerden salınmasından, otopreaktif T hücrelerinin "bazı inflamatuvar yolları başlatarak" primer sorumlu olduğu düşünülmektedir. T hücresi; hücre-hücre kontağı ile direkt veya inflamatuvar sitokinlerle aktive olarak IFN- γ ,

IL-17 ve IL-18 gibi sitokinler aracılığı ile indirekt olarak makrofajları stimule edebilir. Eklem destrüktif olayında bir çok sitokinin bir arada rolü olmasına rağmen, IL-1'in kartilaj destrüksiyonundan esas sorumlu sitokin olduğu bildirilmiştir. Romatoid inflamasyonun gidişi sırasında pro-inflamatuar sitokinler paralelinde, anti-inflamatuar sitokin ağı da aktive olmakla birlikte, inflamasyonu baskılamakta yetersiz kalmaktadırlar (57).

B hücresi: Romatoid faktör üreten B hücrelerinin fizyolojik rolü tam anlaşılmış değildir. Romatoid faktör, IgG'nin Fc parçasına karşı gelişmiş bir antikordur ve romatoid artritte otoimmün fenomenin en önemli komponentidir. Ortalama %80 hasta serumunda pozitif olarak bulunur (57).

Klinik Özellikler: RA farklı şekillerde prezante olabilir. Vakaların büyük çoğunluğunda sinsi bir şekilde başlar ve kesin tanı konulana kadar uzun zaman geçebilir. En belirgin semptomlar; ağrı, tutukluk ve periferik eklemlerdeki şişliktir. Hastalığın klinik seyri, çok hafif ve kendini sınırlayan artrit, hızlı ilerleyerek bir çok sistemin inflamasyonu ile ağır morbidite ve mortaliteye kadar varabilen geniş bir dağılım gösterir (56).

Hastalığın erken dönemlerinde sinovite bağlı eklem hasarı oluşur. İlk iki yıl içinde hastaların %70'inden fazlasında radyolojik hasarın kanıtları bulunabilir. MR gibi duyarlılığı daha fazla olan tetkiklerle hastalık başlangıcından sonra 4 ay gibi kısa bir süre içinde sinovyal hipertrofi, kemik ödemi ve erken erozif değişiklikler gösterilebilir (66, 67). Bu değişiklikler zamanla ilerler ve fonksiyonel bozukluk oluşur. Yıllar geçtikçe fizik deformiteler belirginleşir ve geri dönüşümsüz eklem hasarı olur (68).

Tanı: Tanı için tek bir klinik bulgu ya da test yoktur. 1988'de Amerikan Romatizma Birliği (ACR) RA için sınıflandırma kriterleri önermiştir (69), esasen sınıflandırma için önerilen bu kriterler çoğunlukla tanı için de kullanılmaktadır. Bu kriterlerin en az 6

haftadan beri devam etmesi gerekir, 4 ya da 4'ten fazla kriterin varlığında kesin tanı konulabilir.

Tablo 2. ACR'in 1988 revize edilmiş RA sınıflandırma kriterleri

Kriterler	Tanım
1- Sabah tutukluğu	Eklem ve eklem çevresinde olur ve en az 1 saat sürer
2- Artrit en az 3 eklem bölgesinde	Sağ/sol PIF, MKF, elbileği, MTF, ayak bileği, diz, dirsek eklemlerinde, birlikte yumuşak doku şişliği
3- El eklemlerinde artrit	El bileği, PIF, MKF tutuluşu
4- Simetrik artrit	Yukarıdaki sağ sol eklemlerin simetrisi, tıpatıp simetri gerekmez
5- Romatoid nodül	Kemik çıkıntıların veya ekstansör yüzlerin üzerinde cilt altı nodül
6- Serum Romatoid Faktör varlığı	Sağlıklı kontrollerin %5'inden azında pozitif olacak RF düzeyinin herhangi bir metodla tespit edilmesi
7- Radyolojik bulgular	Erozyon, kemik dekalsifikasyonları, tipik RA bulguları

BEHÇET HASTALIĞI (BH)

Behçet Hastalığı (BH) mukokutanöz, oküler, vasküler, merkezi sinir sistemi (MSS) ve eklem bulguları ile seyreden multi-sistemik bir hastalıktır (70). İlk olarak 1937'de Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral, genital aft ve üveitten oluşan üçlü semptom kompleksi gösteren yeni bir hastalık olarak tanımlanmıştır (71).

Epidemiyoloji: BH özellikle Akdeniz çevresi ülkeler, İsrail, İran, Kore ve Japonya'ya dek uzanan bir kuşak üstünde (ipek yolu) görülmektedir (72). Bu bölgede 1:250/1:10.000 dolayında olan sıklık ABD ve Kuzey Avrupa'da 0.3-1:100.000 dolayındadır. Prevelans dışında hastalığın klinik seyri de bölgeler arası farklılık göstermekte ve morbidite ve mortalite nedeni olan oküler, vasküler ve MSS tutulumu yine bu bölgelerde daha sık olmaktadır. Genetik göstergeler içinde özellikle HLA-B51 en iyi tanımlanmış olanıdır, ve 1.5-16 kat risk (*odds ratio*) oluşturmaktadır (73, 74).

Patogenez: Genetik faktörler, enfeksiyon ve immün disfonksiyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Paterji, eritema nodosum vb. cilt lezyonlarından yapılan histopatolojik çalışmalarda nötrofiller, T lenfositler ve monosit-makrofajların varlığı gösterilmiştir. Özellikle doku infiltratlarında her dönemde varlığı gösterilen nötrofiller ile yapılan çalışmalarda artmış, normal ya da azalmış süperoksit yapımı, fagositoz, kemotaksis, nötrofil-endotel adezyonu ve çeşitli pro-inflamatuar sitokin ve kemokin (IL-1, IL-8, TNF- α vb) salınımları bildirilmiştir (75).

BH'da nötrofiller dışında özellikle T lenfositler ve monositlerin de aktivasyonu gösterilmiştir. Periferik kanda, CD29+ bellek karakterinde, Th1 ağırlıklı sitokin salgılayan T lenfositlerin oligoklonal çoğaldıkları gözlenmiştir. Ancak her hastada farklı bir T hücre reseptörü V β repertuarında artış gözlenmesi tek ya da sınırlı bir antijenik uyarının gösterilmesini güçleştirmektedir (75).

Herpes Simplex virüsüne bağılı bir viral patogeneze öne sürülmekle beraber patogeneze en iyi araştırılan mikro-organizmalar atipik streptokok (*Strep Sanguis*, *Salivarius*) suşlarıdır. Streptokoklar ile in vitro uyarı sonrası artmış Th1 (IFN- γ , IL-2) ve pro-inflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6) gösterilmiştir. Yine streptokok uyarısı ile CD11b+, CD4+CD56+ sitotoksik ve $\gamma\delta$ + T hücreleri artmaktadır. Ekzojen bir uyarı sonucu immün yanıtı yol açabilecek antijenler içinde özellikle 65 kD stres proteini (HSP65) BH patogenezinde rol alabilir. İnsan HSP60 ile % 50-80 dizi homolojisi gösteren mikobakteri HSP65'in 4 epitopuna (111-25, 154-72, 219-33 ve 336-51) karşı İngiltere, Japonya ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda T ve B hücre yanıtları saptanmıştır. Peptitler ile uyarı sonrası CD4+ ve $\gamma\delta$ + T hücreleri antijene özgü olarak ekspansiyon olmaktadır ve IFN- γ , IL-8 ve TNF- α salgılamaktadırlar. PPD ve mikobakteri HSP65 ile uyarı sonrası geliştirilen uzun dönem T hücre soyları da BH ve kontrollerde sıklıkla insan HSP60 peptitlerine yanıt vermekte ve mikro-organizma kökenli bir çapraz reaksiyonun "*molecular mimicry*" varlığını göstermektedirler. HSP65 ve bir başka stres proteini olan $\alpha\beta$ -kristalin'e karşı antikorlar da Behçet'li hastaların beyin-omurilik sıvısında gösterilmiştir. Hayvan modellerinde de hem cilt-altı, hem de oral HSP60 peptitleri uygulaması ile üveit gelişimi BH için deneysel bir model niteliği oluşturmuştur. Sınıf I bir HLA molekülü olan B51'in BH ile olan ilişkisinin patogeneze rolü tartışmalıdır. HLA sınıf I moleküllerinin sitotoksik (CD8+) T hücrelerine antijen sunumunda rolleri vardır. B51'e bağlanabilecek, 8-12 amino-asit uzunluğunda, olası antijenik peptit dizileri yayımlanmıştır. HLA-B51 ile ilgili bir diğer model HLA-kökenli oto-immünitedir. HLA sınıf II molekülleri yüzeyinden elde edilen peptit dizileri içinde diğer HLA kökenli peptitlerin de yer aldığı gözlenmiştir. İnflamasyon ile artan HLA yapım ve yıkımı (*turn-over*) bu oto-sunumdan sorumlu olabilir. Bu nitelikte bir peptit üveitler ile ilişkili HLA-B27 ve B51'de bulunan 125-138. aa dizileridir, bu dizi bir göz

oto-antijeni olan retinal-S antijeni (aa. 342-55) ile de dizi homolojisi göstermektedir. Bu peptitler ile hayvan modellerinde üveit gelişimi ve oral tolerizasyonun sağlanması BH üveiti patogenezinde de lokal bir oto-antijen olarak rolleri olabileceğini düşündürmektedir (75).

BH gibi multi-sistemik bir hastalığın tek bir patogenetik faktör ile açıklanması zor görünmektedir. Bir pro-inflamatuar sitokin ya da kemokin salınımında defekt ya da bir transkripsiyon faktörünün aşırı ekspresyonu gibi nötrofilleri ağırlıklı etkileyen bir defekt hastalığa eğilim yaratsa bile göz, cilt, damar gibi çok zengin klinik tablonun oluşumu ve kronisitesinden organ-spesifik antijenlerin sorumlu olması olasıdır. Romatoid artritte sinovyum (Tip II kollajen), diabette insülin adacıklarından (GP65), psoriasis'de de ciltten (dermal keratin) kaynaklanan bu tip oto-antijenlerin hastalık seyrinde rol aldıkları düşünülmektedir. Benzeri şekilde Retinal-S antijeni, nöral doku kökenli $\alpha\beta$ -kristalin ya da oral ve genital mukoza kökenli antijenler BH patogenezinde rol alabilirler. HSP60 gibi yaygın antijenler de doku ekspresyonlarının şiddetine bağlı olarak sınırlı bir doku tutulumunu uyarabilirler (75).

Klinik: Behçet Hastalığı bir çok sistemi tutabilen vaskülitik bir patoloji olarak kabul edilmiştir.

Aftlar: Oral aft sıklıkla BH'nın başlangıç bulgusudur ve tanı için olmazsa olmaz kabul edilmektedir. Lezyonlar yanak mukozası, gingiva, dudaklar ve dilde gözlenir. Genellikle ağrılı, yüzeysel ve 1-3 hafta içinde iz bırakmadan kendiliğinden geçme eğilimindedir. Genital ülserler, erkeklerde scrotum ve peniste, kadınlarda ise vulva ve vaginada gelişir. Genital ülserler de ağrılıdır ve daha derin yerleşimlidir, skar bırakarak iyileşirler. **Cilt lezyonları:** Behçet hastalığında eritema nodosum, pyoderma gangrenozum, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, palpabl purpuralar, aralarında Paterji reaksiyonunun da olduğu püstüller lezyonlar, yüzeysel gezici tromboflebit görülebilir.

Göz bulguları: Behçet hastalığında çeşitli göz lezyonları tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde anterior ve posterior üveit, konjonktivit, korneal ülserasyon, hipopyonlu irit ve retinal vaskülit yer almaktadır. Posterior üveit bu hastalarda körlüğün ana nedenidir.

Eklem tutulumu: Genellikle erozif olmayan alt ekstremitte ağırlıklı, simetrik ya da asimetrik oligoartrit gelişir fakat mono yada poliartrit de görülebilir.

Diğer sistemik belirtiler: Santral sinir sisteminde meningeal, serebellar, piramidal-ekstrapiramidal yol, beyin sapı tutulumu olabilir. Serebral damarlarda tromboz ve vaskülit görülebilir. Ven ve arterleri kapsayan damar tutuluşu prognostik önemi olan belirtilerdendir. Patolojik olarak 4 tip lezyon tanımlanmıştır. Bunlar arteriyel tıkanma, arteriyel anevrizma, venöz tıkanma ve varis gelişimidir. Behçet hastalığı pulmoner arter anevrizmasına yol açtığı bilinen tek vaskülit olarak kabul edilir.

BH'da gastrointestinal sistem tutuluşu da bildirilmiştir. Terminal ileum ve çekumda aft benzeri lezyonlar ve kolit görülebilir, geniş aftlar nadiren perforasyona neden olabilir.

Amiloidoz gelişimi olgu bildiri şeklinde olup %2 sıklığında bildirilmektedir.

Vakaların %4-10'nda epididimit görülebilir. Ayrıca hepatik ven trombozu sonucu gelişen Budd-Chiari sendromu; kalpte myokard infarktüsü, perikardit, koroner arter anevrizması nadir de olsa bildirilmiştir (76).

Tanı: Behçet hastalığı uluslararası çalışma grubu kriterlerine göre konur (77).

Tablo 3. Behçet hastalığının uluslararası tanı kriterleri

Tekrarlayan oral ülser	Hasta veya hekim tarafından gözlenen ve 12 aylık süreçte en az 3 kez Tekrarlayan minör veya majör herpetiform ülserasyon
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

+ aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin varlığı

Tekrarlayan Genital ülser	Hasta veya bir hekim tarafından gözlenen aftöz üserasyon veya izi
----------------------------------	-------------------------------------------------------------------

Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba incelemesinde vitreusta hücreler veya göz hekimince gözlenen retinal vaskülit
-----------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Deri lezyonları	Eritema nodosum, pseudofolikülit veya adolesan sonrasında ve Kortikosteroid tedavi almayan bir olguda akneiform nodüller
------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pozitif Paterji Testi	24-48 saat sonra bir hekim tarafından değerlendirilmiş olmalı
------------------------------	---------------------------------------------------------------

Th1-Th2 DENGESİ

Vücudumuzdaki bütün sistemler içinde koordinasyonu en zor olanı immün sistemdir. Bu sistem farklı, çok yaygın immün hücrelerin, dokuların ve immün organların toplamından oluşur (78). Bu yapısal organizasyon immün sistemin vücut içinde kendisinden olmayan herhangi bir şeye çabuk ve etkili yanıt vermesini sağlar.

1980'lerde farelerin Th hücrelerinin sitokin paterni ve diğer fonksiyonlarındaki farklılıklar görülerek Th1/Th2 dengesi hipotezi ortaya atılmıştır (2). Bu hipotez daha sonra insan bağışıklık sistemine de adapte edilmiştir (1). Genel olarak Th1 ve Th2 yardımcı hücrelerinin değişik immün yanıtları yönettikleri kabul edilmektedir. Th1 hücrelerinin hücresele immünite adı verilen Tip1 yolu kullanarak virüs ve diğer intrasellüler patojenlerle savaştıkları, kanser hücrelerini yok ettikleri ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını uyardıkları düşünülmüştür. Buna karşın Th2 hücrelerinin humoral immünite adı verilen Tip2 yoluyla ekstrasellüler organizmalara karşı antikor üretimini arttırdığı kabul edilmiştir. Bu yollardan herhangi birisinin aşırı aktivasyonu hastalığa yol açarken, her iki yol da birbirlerini baskılayabilmektedirler. Th1 ve Th2 hücrelerinin dış yüzeylerindeki sitokin ve diğer haberleşme maddelerine karşı reseptörleri de farklıdır. Her hücre grubu kendi büyüme faktörü olarak da görev yapan sitokinleri üretir, ayrıca iki grup karşılıklı olarak birbirlerinin gelişim ve aktivitesini etkileyecek sitokinleri salgırlar (3). Th1 ve Th2 hücreleri CD4+T hücrelerinin 2 ayrı alt grubu olmayıp oldukça heterojen CD4+T yardımcı hücre aracılıklı immün yanıtın polarize formlarıdır. Th1 hücreleri IL-2, IFN γ ve TNF β üretirler; buna karşın IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılamazlar. Tam tersine Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretirken, IFN γ ve TNF β üretmezler. Fare deneylerinde Th1/Th2 polarizasyonu daha keskin sınırlı iken insandaki T hücre aracılı yanıtta bu sınır daha az belirgindir.

Antijen sunumu seviyesinde hem genetik, hem çevresel faktörlerin etkisinde aynı naif T yardımcı hücrelerinden Th1 ve Th2 hücrelerinin gelişebildiğine yönelik açık kanıtlar vardır. Genetik ve çevresel faktörler bağımsız olarak etki gösterebileceği gibi bir seri modülatör faktör yardımıyla da etki gösterirler. Bunlar T hücre reseptörünün bağlanması, ko-stimulatuar moleküllerin aktivasyonu, yanıt veren T yardımcı hücrenin mikroçevresinde hakim olan sitokin paterni ve aktivasyon sonrası hücre bölünmelerinin sayısıdır (4).

Kontakt molekülleri ve sitokin reseptörleri aracılı sinyaller ile bir dizi kompleks reaksiyon başlar. Bunların sonucunda hücre spesifik transkripsiyon faktörleri sitokin genlerini aktive ederler. Bu sinyal iletim sistemi Th1/Th2 ayrımında önemli bir rol oynar. IL-4'ün naif T yardımcı hücresi üzerindeki reseptörü IL-4R ile erken dönemdeki reaksiyonu sonucunda STAT 6 (Signal transducer and transcription activator) aktive olur. Th2 ayrışması için en önemli transkripsiyon faktörü GATA3'tür. GATA3 IFN γ üretimini engellerken IL-4, IL-5 ve IL-13'ün ekspresyonunu düzenler. GATA3'ün Th2 oluşumunun kaderini belirlemede anahtar rol oynadığı, bunu da hem Th2 sitokinlerini arttırarak, hem de aynı zamanda Th1 gelişimini engelleyerek yaptığı anlaşılmıştır (79). IL-12'nin IL-12 reseptörüne bağlanması STAT 4 aktivasyonunu sağlar. Bu faktörün olmadığı farelerde Th1 hücreleri yoktur. Bu nedenle STAT 4 Th1 ayrımında önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Bir diğer transkripsiyon faktörü T-bet (T hücrelerinde eksprese olan protein T-box) tir. Bu faktör hem Th1 dizisinin oluşmasında, hem de IFN γ gen ekspresyonunda rol oynar (4).

Th1 yolunun daha agresif çalışan bir yol olduğu ve fazla çalıştığı zaman artrit, multipl skleroz ve tip1 diabet gibi organa özgü otoimmün hastalıklara neden olabileceği düşünülmektedir (80). Tip2 yolunun ise allerji ve diğer IgE kaynaklı hastalıklara neden olduğu ve sistemik, antikora-bağlı, otoimmün hastalıklara zemin hazırladığı öne

sürülmüştür (3), ancak çok basitleştirilmiş olan bu düşünce tarzı giderek artan oranda eleştirilmektedir (15, 16).

Atopik hastalıkların tek ya da birden fazla allerjene Th2 ağırlıklı bir yanıt sonucu geliştiği görüşünü destekleyen bir çok bulgu vardır (81). Atopik donörlerde çevresel allerjenlere karşı Th2 ağırlıklı bir T hücre cevabı gelişirken, atopik olmayan donörlerde allerjene özgü T hücreleri Th1 ağırlıklıdır. Th2 hücreleri allerjik hastadaki hedef organda birikirler ve allerjene karşı mücadele sonucu lokal olarak aktive olurlar. Başarılı bir immün tedavi sonrası allerjen reaktif Th hücrelerindeki Th2 ağırlığı Th1 yönüne kayar. Allerjik hastalarda, allerjenlerle temasın yoğun olduğu mevsimlerde allerjen reaktif CD30+ Th2 hücreleri artar. Atopik anne-babadan doğan bebeğin umbilikal kord kanından elde edilen CD4+ T hücre soyları, atopisi olmayan anne-babanın çocuğundakine göre daha fazla IL4 üretirler (82). Allerjik olmayan kişilerde allerjene özgü Th1 yanıtının oluştuğu hem klonal seviyede, hem de flow sitometri ile gösterilmiştir. Bu kişilerde ne allerjik semptomlar, ne de allerjene karşı herhangi bir inflamatuvar yanıt vardır. Atopik kişilerde Th1 gelişiminde rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan Tbet ekspresyon edilmez. Allerjik olmayan kişilerde Tbet ekspresyonu vardır (4). IL4'ü kodlayan gen ekspresyonundaki değişiklikler, Th2 inhibitör sitokinlerin düzenlenmesindeki eksiklikler veya her iki disregülasyon birlikte atopik kişilerde çevresel allerjenlere karşı Th2 tip yanıtın oluşmasından sorumlu olabilir (82).

Mikrobiyal ürünler tarafından NK hücreleri ve dentritik hücrelerin doğal reseptörlerinin (Toll-benzeri reseptörler (TLR), kompleman reseptörleri vb.) uyarılmasından sonra üretilen IL-12 ve IFN γ 'nın sadece Th1 farklılaşmasını uyarmadığı, aynı zamanda allerjene spesifik Th2 yanıtını daha az polarize hale getirdiği, hatta Th1 polarize yanıtı çevirdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Mikrobiyal CpG içeren oligodeoksinükleotidler ve imidazokinolin gibi sentetik adjuvanlar dentritik hücrelerden IL-12 ve NK hücrelerden

IFN γ üretimini uyararak, mikroorganizmaların bir çoğunun yaptığı gibi *in vitro* allerjen spesifik T hücre yanıtını Th2'den Th1'e kaydırırlar. CpG'ler Tbet ekspresyonunu düzenleyerek anti-allerjik immün yanıtı tetiklerler, bunu da TLR9'a bağımlı ve IL-12 ile sinerjistik olan B hücresi sinyal yolu vasıtasıyla yaparlar (4).



MATERYAL ve METOD:

Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniğine başvuran hastalardan standart sorgulama sonrasında 500 olgu alındı. Hastaların ve kontrol grubunun inflamatuvar hastalık gruplarına göre dağılımları ve demografik verileri **Tablo 4** de verilmektedir. AAA hastaları revize edilmiş Tel-Hashomer tanı kriterleri (83), Behçet hastalığı Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterleri (77), AS hastaları modifiye New York kriterleri (46) ve RA hastaları da Amerikan Romatizma Birliği (ACR) tanı kriterlerini (69) dolduran hastalardan seçildi. Diğer inflamatuvar hastalık tanısı ya da şüphesi olan hastalar ile akut faz yüksekliği ile seyreden enfeksiyöz ya da sistemik hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu romatoloji polikliniği takibinde çalışmaya alınan hastaların aynı sosyo-ekonomik çevrede bulunan, kan bağı ve inflamatuvar bir hastalığı olmayan yakınlarından oluşturuldu.

Inflamatuvar hastalık grupları atopi sıklığı açısından hasta kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastalık grupları ayrıca atopi sıklığı açısından kendi aralarında değerlendirildi. Atopi subgruplarının sıklığı hastalıkların kendi içinde ve her bir hastalık için kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Atopi varlığının yaş, cins, CRP ve hastalık şiddet skorları ile olan ilişkisi hastalıkların her biri için ayrı-ayrı değerlendirildi. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde AAA için Tel-Hashomer şiddet skoru (84) , Behçet hastalığı için Toplam Klinik Şiddet Skoru (TKŞS) (85), AS için BASDAI (86) ve RA için DAS 28 (87) skorlamaları kullanıldı.

Atopinin varlığı European Community Respiratory Health Survey II (88) ve American Thorax Society (89) protokolleri temel alınarak geliştirilen standart sorgulama formu ile kontrol olgularını da içerecek şekilde ve her bir hasta ile araştırmacının yaptığı direkt görüşmeler sonucu belirlendi. Atopi sorgulamasına verilen cevapların farklı

kombinasyonlarına göre atopinin alt grupları değerlendirildi. Buna göre dokuz alt grup belirlendi.

Belirlenen gruplar:

Grup 1 Allerjik Rinit

Grup 2 Allerjik Rinokonjonktivit

Grup 3 Astım

Grup 4 Atopik dermatit

Grup 5 Astım ve Allerjik rinokonjonktivit

Grup 6 Allerjik rinit ve Atopik dermatit

Grup 7 Allerjik rinokonjonktivit ve Atopik dermatit

Grup 8 Astım ve Allerjik rinit

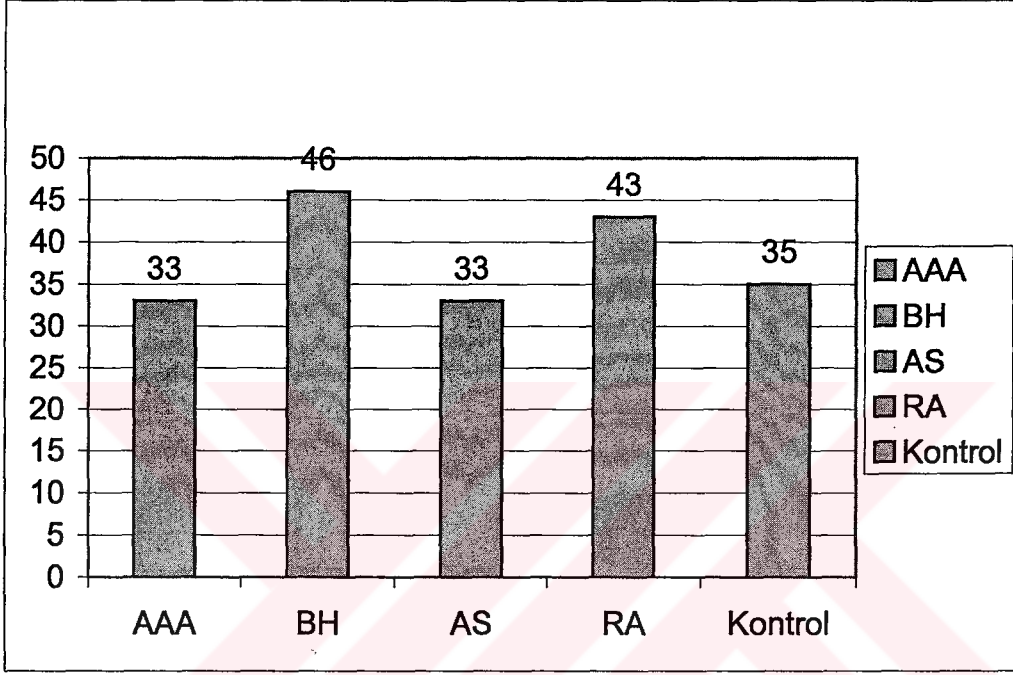
Grup 9 Astım ve Allerjik rinokonjonktivit ve Atopik dermatit idi.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı ve tüm hasta ve kontrollerden imzalı onam formu alındı.

İstatistik Metod: Gruplar arası ve grup-içi karşılaştırmalarda eşleşmemiş (Unpaired) T Testi, Pearson korelasyon ve Ki-kare (Chi-Square) Testleri uygulandı ve $p \leq 0,05$ anlamlı kabul edildi. Anlamlı p değerleri varlığında % 95 güven aralıkları da (Confidence Interval) verildi.

SONUÇLAR:

AAA, BH, AS ve RA inflamatuvar gruplarından yüzer hasta ve 100 kontrol olgusunun değerlendirildiği bu çalışmada inflamatuvar hastalık gruplarında kontrol grubu ile atopi sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (AAA vs Kontrol $p=0.88$, BH vs Kontrol $p=0.14$, AS vs Kontrol $p=0.31$, RA vs Kontrol $p=0.31$)(Şekil 1). Tablo 4 de atopi varlığına göre grupların demografik verileri özetlenmiştir.



Şekil 1. Gruplarda atopi oranları

İnflamatuvar hasta grupları kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında da atopi sıklığı açısından bir farklılık saptanmadı (sırasıyla AAA vs BH $p=0.08$, AAA vs AS $p=0.18$, AAA vs RA $p=0.18$, BH vs AS $p=0.77$, BH vs RA $p=0.77$, AS vs RA $p=1.11$).

Tablo 4. Atopi varlığına göre grupların demografik verileri

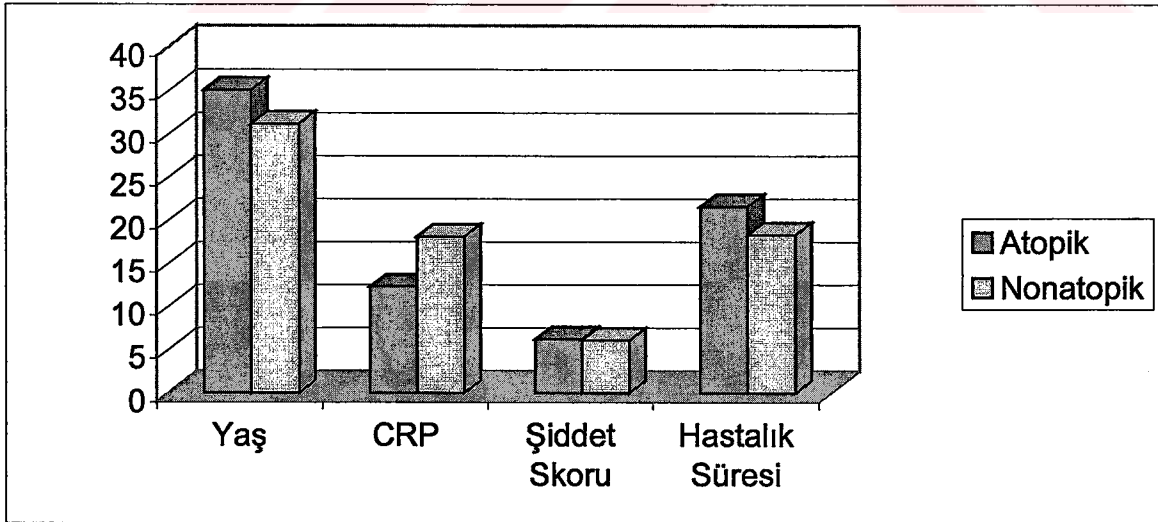
	AAA		BH		AS		RA		KONTROL	
	Atopik	non-Atopik	Atopik	non-Atopik	Atopik	non-Atopik	Atopik	non-Atopik	Atopik	non-Atopik
N	33	67	46	54	43	57	43	57	35	65
K/E	22/11	45/22	33/13	24/30	22/21	24/33	36/7	44/9	19/16	22/43
Yaş	35,1	31,2	37,4	36,09	35,6	41	54,6	50,7	39,3	38,9
CRP	12,3	18,1	6,5	17,4	16,6	21,68	8,53	11,79	5,21	5,78
Şiddet Skoru*	6,2	6,04	4,26	5,14	3,53	3,27	4,04	3,75		
Hastalık Süresi	21,6	18,3	9,43	7,12	11,6	15,2	8,67	7,3		

*AAA için Tel-Hashomer şiddet skoru (THŞS), BH için Toplam Klinik Şiddet Skoru(TKŞS),

AS için BASDAI, RA için DAS28

Atopi ve Ailevi Akdeniz Ateşi

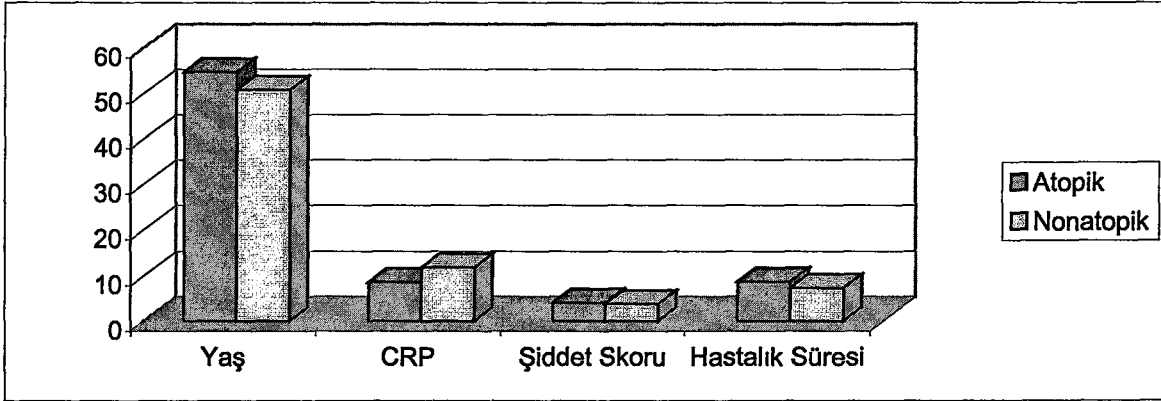
Atopi varlığının yaş, cins ve CRP ile ilişkisi hastalık grupları ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Bu parametreler ile birlikte hastalık süresi ve hastalık şiddet skorlarının atopi ile olan ilişkisi de hastalıkların her biri için ayrı ayrı karşılaştırıldı. AAA grubunda Şiddet skoru, yaş, hastalık süresi, CRP ve cins ile atopi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0.767$, $p=0.115$, $p=0.254$, $p=0.357$ ve $p=0.66$).



Şekil 2. AAA'nde atopi ile yaş, CRP, şiddet skoru ve hastalık süresi ilişkisi

Atopi ve Romatoid Artrit

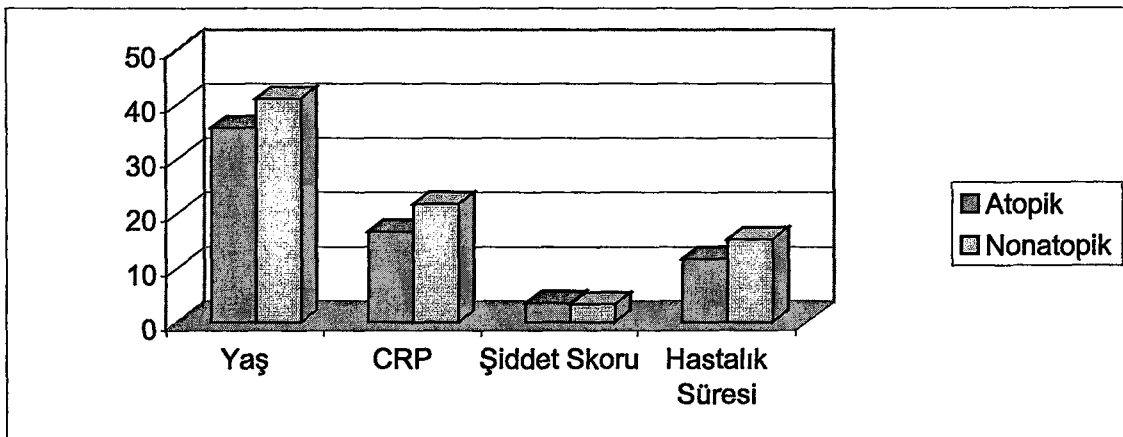
Aynı parametreler RA'da değerlendirildiğinde yine anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.276$, $p=0.17$, $p=0.326$, $p=0.2$ ve $p=0.46$).



Şekil 3. RA'da atopi ile yaş, CRP, şiddet skoru ve hastalık süresi ilişkisi

Atopi ve Ankilozan Spondilit

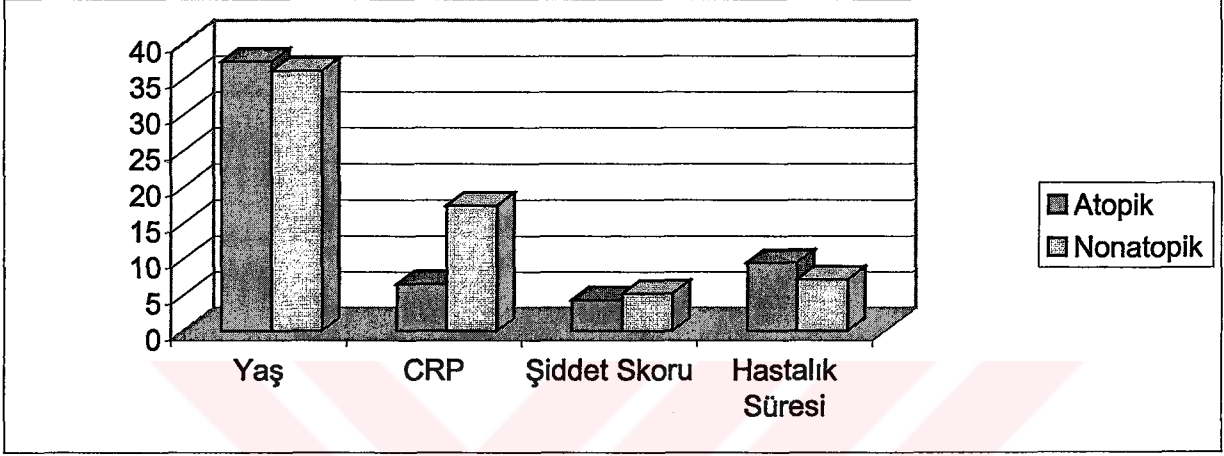
AS grubunda atopi varlığı daha genç yaş ile ilişkiliydi (Atopik AS yaş vs non-atopik AS yaş = $35,6 \pm 10,3$ vs $41 \pm 12,7$, %95 CI = $-10,14 / -0,68$, $p=0,025$) ve atopisi olan AS hastalarının hastalık süresi daha kısa olma eğilimindeydi (Atopik AS hastalık süresi vs non-Atopik AS hastalık süresi = $11,6 \pm 7,7$ vs. $15,2 \pm 12,1$, %95 CI = $-7,79-0,59$, $p=0,09$). Ancak AS hastalarında da atopi varlığı ile cins, CRP ve hastalık şiddet skoru açısından bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.42$, $p=0.24$ ve $p=0.56$).



Şekil 4. AS'de atopi ile yaş, CRP, şiddet skoru ve hastalık süresi ilişkisi

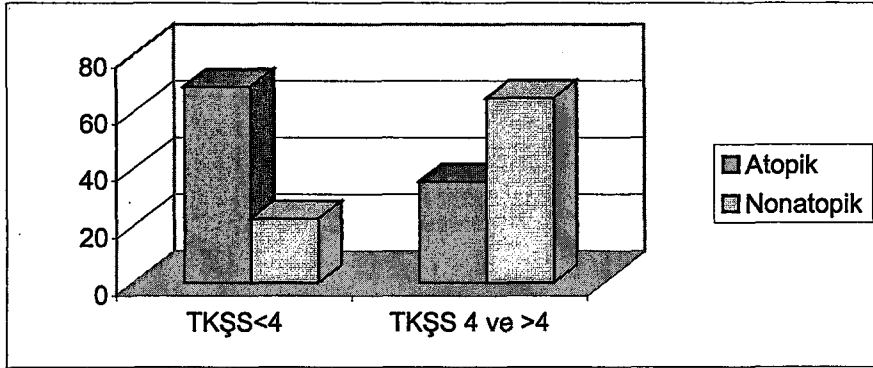
Atopi ve Behçet Hastalığı

BH'ları genel olarak değerlendirildiğinde atopi varlığının düşük hastalık şiddet skoru ile ilişkili olduğu saptandı (Atopik BH vs. Non-atopik BH = $4,3 \pm 2,0$ vs. $5,1 \pm 1,7$, %95 CI= -1,61,-0,15, $p=0,017$). Yine Atopik BH grubunda atopi varlığının düşük CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu görüldü (Atopik BH: CRP vs non-atopik BH: CRP = $6,5 \pm 7,2$ vs. $17,5 \pm 33,1$, %95 CI= -20,8, -1,08, $P=0,03$).



Şekil 5. BH'da atopi ile yaş, CRP, şiddet skoru ve hastalık skoru ilişkisi

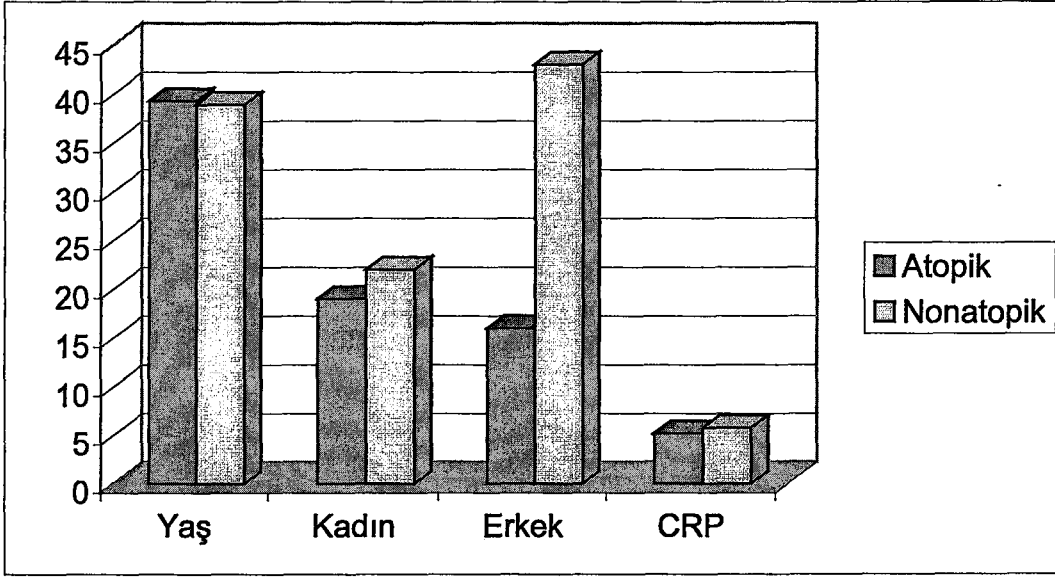
Atopik BH'ları kendi içlerinde değerlendirildiğinde kadınlarda atopinin daha sık olduğu gözlemlendi ($p=0,0083$). Atopisi olan erkek Behçet hastaları, atopisi olan kadın BH'larına göre daha yüksek hastalık şiddetine sahiptiler (TKŞS Erkek vs Kadın = $5,3 \pm 1,6$ vs $4,3 \pm 2,1$, $p=0,012$). BH'da yüksek CRP ve yüksek hastalık şiddeti varlığında (TKŞS ≥ 4) atopinin azaldığı saptandı (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,017$).



Şekil 6. BH'da TKŞS'na göre atopi oranları

Kontrol Grubunda Atopi

Kontrol grubunda da atopi varlığı ile yaş, cins ve CRP arasında bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.87$, $p=0.057$ ve $p=0.7$).



Şekil 7. Kontrollerde atopi ile yaş, cins, CRP ilişkisi

Atopi Alt-Grupları ve Hastalık İlişkileri

Atopi alt gruplarının inflamatuvar hastalık gruplarında, yaş, hastalık süresi, CRP ve şiddet skoru ile, kontrol grubunda da yaş ve CRP ile ilişkisi ayrıca değerlendirildi. Tüm hastalık gruplarında ve kontrol grubunda en sık görülen atopi alt grubu allerjik rinokonjonktivit idi. AAA, BH, AS ve RA hastalıklarında Tablo 2'deki atopi alt gruplarının birlikte bulunma durumu seyrekti. Bu nedenle bu veriler genel atopi sıklığı içerisinde incelenerek ayrıca istatistiki değerlendirme yapılmadı.

Tablo 5. Atopi alt gruplarının hastalık ve kontrollere göre dağılımı

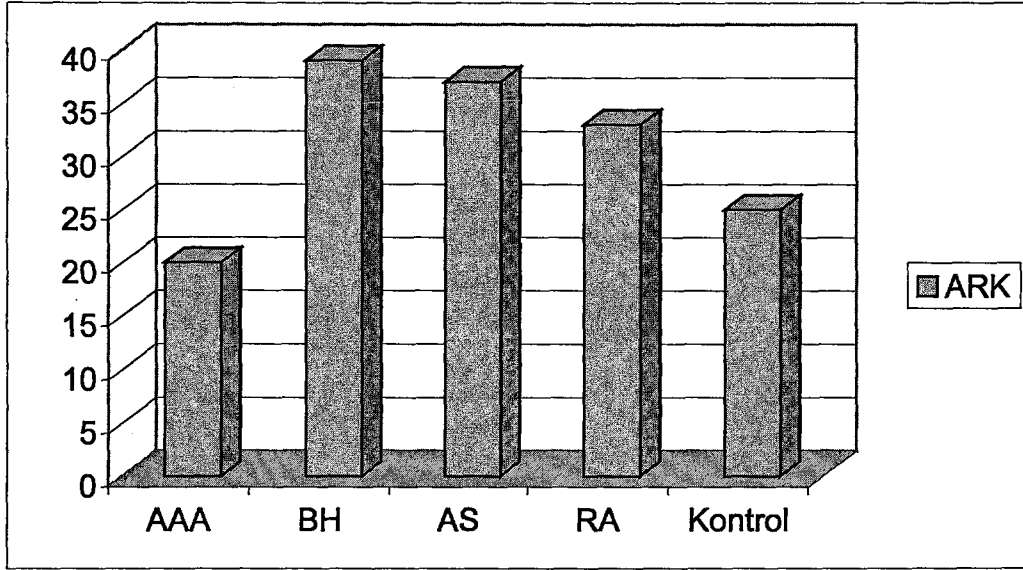
	<u>AAA</u>	<u>BH</u>	<u>AS</u>	<u>RA</u>	<u>KONTROL</u>
AR	12	4	4	4	8
AD	-	5	5	5	1
ARK	20	39*	37**	33	25
AST	1	2	2	2	2

* ARK BH vs Kontrol, p= 0,048

** ARK AS vs Kontrol, p=0,09

AR Allerjik Rinit
AD Atopik Dermatit
ARK Allerjik Rinokonjonktivit
AST Astım

AAA, BH, AS, RA gruplarında atopi alt grupları sıklığının karşılaştırılmasında Allerjik rinokonjonktivitin AAA grubunda diğer inflamatuvar hastalıklara göre daha düşük sıklıkta bulunduğu saptandı (AAA vs BH, AS, RA için sırasıyla: p= 0.005, 0.011 ve 0.053). AAA, AS, RA gruplarındaki atopi alt gruplarından Allerjik rinokonjonktivitin sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık belirlenmedi (AAA vs Kontrol, p=0.49, AS vs Kontrol, p=0.09, RA vs Kontrol, p=0.27).



Şekil 8. Gruplarda Allerjik Rinokonjunktivit (ARK) sıklığı

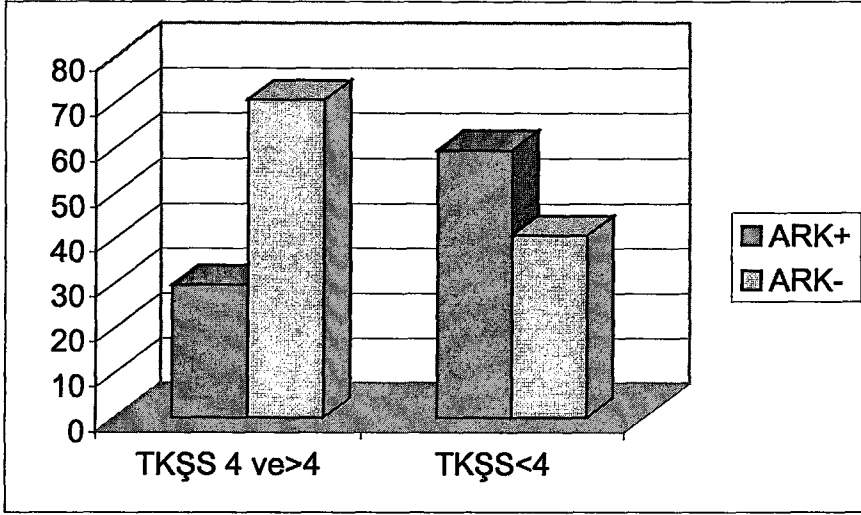
Ancak BH grubu sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Allerjik rinokonjunktivit'in anlamlı olarak arttığı saptandı (BH vs Kontrol, 39/61 vs 25/75, $p=0,048$).

Tablo 6. Atopi alt gruplarının ve kombinasyonlarının gruplara göre dağılımı

	<u>AAA</u>	<u>BH</u>	<u>AS</u>	<u>RA</u>	<u>KONTROL</u>
AR	12	4	3	4	1
AD	-	1	2	4	-
ARK	16	31	31	29	19
AST	1	2	-	2	2
AR ve AD	-	-	-	-	1
ARK ve AD	-	4	2	1	-
AST ve AR	-	-	1	-	-
AST ve ARK	4	4	3	3	6
AST ve ARK ve AD	-	-	1	-	-

AR: Allerjik Rinit, AD: Atopik Dermatit, ARK: Allerjik Rinokonjunktivit, AST: Astım

Allerjik rinokonjonktivit BH TKŞS<4 olanlarda daha sıklıkla (p=0.007) ve TKŞS yükseldikçe Allerjik rinokonjonktivit sıklığı azalmaktaydı.



Şekil 9. BH'da TKŞS'na göre allerjik rinokonjonktivit oranları

Kadın BH'larında erkek BH'larına göre Allerjik rinokonjonktivit daha sık saptanmakla birlikte (10/33 vs 29/28, p=0,0069) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kadın BH'larında allerjik rinokonjonktivit sıklığında bir artış saptanmadı (29/28 vs 13/28, p=0,066). AAA, AS, RA ve kontrol gruplarında cinsiyet ve allerjik rinokonjonktivit sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı (sırasıyla, p=0.6, p=0.14, p=0.44 ve p=0.16). Kontrol grubunda allerjik rinokonjonktiviti olanlar olmayanlara göre daha genç yaşlardaydılar (36±12.8 vs 47.8±13.8, p=0.022). Kontrol grubunda allerjik rinokonjonktivit varlığı ile CRP arasında ilişki saptanmadı (p=0.374). AAA, AS ve RA gruplarında yaş, hastalık süresi, CRP ve şiddet skoru ile allerjik rinokonjonktivit varlığı arasında bir ilişki saptanmadı (AAA; sırasıyla, p=0.27, p=0.18, p=0.24 ve p=0.13, AS; sırasıyla p=0.56, p=0.2, p=0.58 ve p=0.28, RA; sırasıyla, p=0.36, p=0.43, p=0.7 ve p=0.7). BH'da allerjik rinokonjonktivitın yukarıda belirtilen CRP ve şiddet skoru ile ilişkisi saptandı ancak yaş ve hastalık süresi ile bir ilişki saptanmadı (sırasıyla, p=0.23, p=0.69).

TARTIŞMA:

Bu çalışmada, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda atopi sıklığı araştırıldı. Genel atopi sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, RA, AS, AAA ve Behçet hastalığında atopi sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Yapılan sorgulamada belirlenen 9 atopi tipi içerisinde allerjik rinokonjonktivit en sık görülen alt grup olarak saptandı. Allerjik rinokonjonktivitin sıklığı AAA grubunda diğer inflamatuvar gruplara göre azalmıştı, fakat kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada bir farklılık bulunmadı. Diğer atopi alt gruplarının sıklığının az olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

T yardımcı hücre alt grupları (Th1 ve Th2) arasındaki dengesizliğin otoimmün hastalıklar olan RA, Tip I diabetes mellitus, Çölyak hastalığı ve astım gibi atopik hastalıkların patogenezinde rol aldığı öne sürülmüştür. Atopik hastalıklarda Th1/Th2 dengesi Th2 sitokin ağırlıklı iken (17-18), RA, Tip I diabetes mellitus ve Çölyak hastalığında Th1 sitokinler yönüne kaydığı bildirilmiştir (19, 20, 21). RA gibi Behçet hastalığı (22, 23, 24, 25) ve AAA'nin de (26) Th1 ağırlıklı hastalıklar olduğu öne sürülmektedir. AS'nin sitokin profili ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Gratacos ve ark. AS hastalarında inflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre IL-6 ve TNF α düzeylerinde bir artış olduğunu bulurken, IL-1 β ve IFN γ 'da artma olmadığını göstermişlerdir (90). AS'nin sitokin paterni ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kontrollere göre IL-4 üretiminde bir farklılık saptanamazken, IFN γ ve TNF α 'nın az üretildiği tespit edilerek Th1 paterninin bozulduğu bildirilmiştir (91, 92).

Birçok immün hastalığın kronik döneminde Th1 veya Th2 hücreleri belirgindir (93, 94). Th1 ya da Th2 aracılı immün cevap, uygun antijenik uyarı ve sitokin varlığında birinden diğerine doğru kayabilir (95). Assenmacher ve ark. bir haftalık antijenik uyarı sonrası IL-12 den IL-4 ile uyarıya geçilmesinin IFN γ + T hücrelerde güçlü bir Th2 tipi

etkiye neden olduğunu ve bu hücrelerin IFN γ üretimini durdurup IL-4'e yanıt verdiklerini göstermişlerdir (96). Birçok otoimmün hastalıkta Th1 hücreleri inflamasyonun ve buna bağlı doku hasarının başlaması ve devamına yardımcı olurlar (5). Hayvan çalışmaları da Th2 sitokinlerin Th1 aracılı otoimmün hastalıkları zayıflattığını göstermiştir (6, 7, 8). Th2 yanıtının Th1 otoimmün olaylarına karşı koruma sağladığı ya da sınırladığını gösteren çalışmalar vardır (9, 10). Aynı şekilde Th1 ve Th2 yanıtlarının birbirlerini ters yönde etkilemelerinden hareketle Th1 yada Th2 ağırlıklı hastalıkların da birarada olmayacağı ya da birbirlerinin şiddetini azaltacağı düşünülmüş ve bu yönde bir takım gözlemler bildirilmiştir (11, 12, 13, 14).

Bu çalışmada Behçet hastalarındaki genel atopi sıklığında kontrollere göre farklılık bulunmamasına rağmen, hastalık şiddet skoru arttıkça (TKŞS \geq 4) atopi sıklığının azaldığı saptandı. Chang ve ark. yaptığı bir çalışmada 70 BH ile 113 kontrol olgusu atopi açısından değerlendirilmiş ve BH'da kontrol grubuna göre atopinin anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla %7.2 vs %21.4) gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada deri Prick testi pozitifliği, serum IgE düzeyleri ve eozinofil sayısının da BH grubunda kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla %12.9 vs %36.3; 105.8 vs 193.4; 96.8 vs 181.3) bulunmuştur. Ancak BH'nın ağır seyrettiği olgularla daha hafif olgular arasında bu parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (35). Hamzaoui ve ark. aktif ve remisyondaki Behçet hastalarında hem Th1 (IFN γ , IL-12), hem de Th2 (IL-4, IL-6, IL-10) sitokinlerinin arttığını göstermişlerdir. Aktif Behçet hastalarında remisyondakilere göre IL-6 ve IL-10 seviyelerinde hafif artış gözlenirken, IL-17, IL-18 ve IFN γ 'da daha belirgin yükselmeler saptanmıştır. Sonuçta aktif Behçet hastalarında CD4+ T hücrelerinin daha çok Th1 ağırlıklı olduğu gösterilmiştir (97). Turan ve ark. IL-6 ve IL-12 düzeylerinin aktif Behçet hastalarında remisyonda ve hafif aktif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişler ve aktif hastalarda Th1 sitokinlerin

ağırlıklı olduğu sonucuna varmışlardır (23). Koarada ve ark. aktif Behçet hastalarında CD4+ T hücrelerinin hücre bölünmesi sırasında önemli miktarda IFN γ üretebilir hale geldiğini ve IFN γ /IL4 oranının arttığını göstermişlerdir (22). Bu da aktif Behçet hastalarında sitokin dengesinin Th1 yönünde olduğunu desteklemektedir. Çalışmamıza katılan kadın BH'larında ortalama TKŞS ve CRP değerlerinin erkek BH'larına göre anlamlı olarak düşük olması ve kadın BH'larında atopi varlığının anlamlı olarak artmış olduğunun saptanması da, ağır hastalık veya Th1 ağırlıklı bir sitokin profilinin yansıması olarak değerlendirilebilir. Yapılan bazı diğer çalışmalarda Behçet hastalığının patogenezinde hem Th1, hem de Th2 sitokinlerin rolü olabileceği öne sürülmüş olsa da (97, 98) literatürdeki genel eğilim immün yanıtın Th1 ağırlıklı olduğu yönündedir ve hastalık şiddeti arttıkça Th1 yanıtın ağırlık kazandığı da gösterilmiştir (22, 97). Bizim verimiz de hastalık şiddeti arttıkça atopinin azaldığını göstermekte ve hastalık şiddeti ile Th1 sitokin paterninin ağırlık kazandığı bulgularını desteklemektedir.

AAA hastaları ile diğer inflamatuvar gruplar ve kontrol grubu arasında genel atopi sıklığı açısından bir farklılık bulunmadı. Saçkesen ve ark. pediatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmada AAA olgularında atopi prevalansının azaldığını gözlemişlerdir (36), fakat anlamlı azalma sadece allerjik rinit için gösterilebilmiş, astım ve atopik dermatit de bir fark saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da allerjik rinokonjonktivitin AAA grubunda diğer inflamatuvar gruplara göre sıklığı azalmıştı, fakat kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada bir farklılık bulunmadı. Pediatrik yaş grubunda görülen bir immün deviasyonun erişkinde gösterilememesi immün sistemin enfeksiyonlarla artan temas sonrası tolerans geliştirmesi ile açıklanabilir.

Ankilozan spondilit grubunda da atopi sıklığı açısından, diğer inflamatuvar gruplar ve kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık saptanmadı. Atopi yüzdesi kontrol grubuna göre

daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verimize paralel olarak güncel literatürde AS'de atopik hastalıklarda bir azalma gösterilememiştir. Tam tersine Rudwaleit ve ark. yaptığı bir çalışmada AS'li hastalarda kontrollere göre atopi sıklığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan hafif bir artış bulunmuştur (28). Bizim çalışmamızda AS hastalarında atopisi olanların olmayanlara göre yaşları daha genç ve hastalık süresi de kısa olma eğilimindeydi. Literatürde Th1/Th2 sitokin dengesinin yaşla ilişkisi konusunda fikir birliği olmamakla birlikte yaş ilerledikçe Th2'nin ağırlık kazandığı düşünülmektedir (99, 100). Bizim verimiz ise bu görüşü desteklememektedir.

Romatoid artrit grubunda da atopi sıklığı açısından diğer inflamatuvar gruplar ve kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık saptanmadı. RA Th1 ağırlıklı bir immün hastalık olarak kabul edilmektedir. İnflamasyonlu eklemlerde IFN γ IL-4'e göre daha fazla tespit edilmiştir (93, 94). RA'da Th1 üstünlüğünün önemine dayanılarak hastaların Th2 aktivitesinden fayda göreceği düşünülmüştür. Ancak şu ana kadar Th2 aktivitesini arttıran tedavilerin, örneğin IL-4 veya IL-10 uygulamasının RA'da olumlu etkisi gösterilememiştir (101). Literatürde RA'da atopi prevalansının azaldığını gösteren çalışmalar vardır (28, 29, 30, 31). Ancak bir kısım diğer çalışmada da RA hastaları ile kontrol grupları arasında atopi prevalansında bir farklılık gösterilememiştir (32, 33, 34). Ülkemizden yeni yapılan bir çalışmada da 62 RA ve 61 Osteoartrit (OA) olgusunda astım, saman nezlesi ve atopik dermatit sıklığı benzer düzeylerde bulunmuştur (RA ve OA için sırasıyla %3.2, %14.5, %1.6; %6.5, %22, %6.5). Yine aynı çalışmada RA ile kontrol grubu arasında IgE, eozinofil düzeyleri ve deri Prick testi pozitifliği açısından da bir farklılık bulunmamıştır (34). Az sayıda RA hastasını kapsayan O'Driscoll'un çalışmasında Sağlık Değerlendirme Formu (HAQ) ile yapılan değerlendirmede atopi prevalansında azalma tespit edilmemiştir (32).

Konuyu inflamatuvar romatizmal hastalıklar dışında daha genel değerlendiren çalışmalar ele alındığında da atopi / inflamasyon negatif ilişkisi hipotezinin tartışmalı olduğu görülmektedir. Sheikh ve ark. yaptıkları bir çalışmada doktor tarafından tanı konulmuş Th1 aracılı otoimmün hastalıklarla atopi arasında ters bir ilişki bulunamamıştır. Bunun da ötesinde Th2 aracılı allerjik hastalıklarla Th1 aracılı otoimmün hastalıklar arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır (102). Stromberg ve ark. 81 tip I diabetli çocuk ve 72 kişilik kontrol grubu arasında anamnez, klinik özellikler, deri Prick testi sonuçları, serum IgE seviyesi ve allerjenlere karşı dolaşan IgE antikorlarını değerlendirerek yaptıkları bir çalışmada atopik hastalık prevalansı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (103). Bir başka çalışmada diğer bir Th1 ağırlıklı hastalık olan Juvenil kronik artritli çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında solunum allerjenlerine karşı cevapta veya IgE üretiminde bir bozukluk saptanmamıştır (104). Krug ve ark. erişkin atopik astımlı hastaların tam kan kültüründe tek hücre seviyesinde yaptıkları çalışmada T hücrelerinin IFN γ üretiminde atopi nedeniyle bir bozulma tespit edememişlerdir (105). Ciddi astımlıların astmatik serumlarında ve bronkoalveoler lavaj hücre kültür süpernatantında IFN γ 'da artış tespit edilmiştir (106). Magnan ve ark. da atopik astımlıların T hücre gruplarıyla kontrol grubunun benzer oranda IFN γ ürettiğini göstermişlerdir (107). Kero ve ark. çocuklarda Çölyak hastalığı ve RA'da astım birlikteliğini göstermişlerdir. Tüm bu veriler geleneksel Th1/Th2 hastalık sınıflandırmasına karşı bulgulardır (108). Son zamanlardaki bir çalışmada yine Tip I diabetes mellitus (Th1) ile astım (Th2) semptomları arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (109). Deneysel hayvan çalışmalarında da aynı Th hücrelerinde Th1 ve Th2 sitokinlerinin eşzamanlı eksprese edilebileceği gösterilmiştir (96). Th1 ve Th2 hastalıklarının birlikte olabileceğini gösteren bu negatif çalışmalar, immün sistemin çeşitli bölümleri arasında kompleks bir etkileşim olduğunu vurgulamaktadır.

Periferik kan hücreleri ya da serumdan sitokin ölçümü lokalize inflamatuvar yanıtın gerçek doğasını gösterememektedir. Aynı zamanda sitokinlerin pleotropik etkisi bilinmektedir. Birden fazla hücre tarafından üretilmekte ve farklı etki gösterdikleri çok sayıda hedefleri bulunmaktadır. Yani kompleks hastalıkları sadece Th1 ya da Th2 olarak gruplandırmak çok basitleştirilmiş bir ayırım olabilir (95). Th1 ve Th2 ağırlıklı hastalıkların bir arada bulunabileceğinin gösterilmesi aslında Th1/Th2 dengesinin bozulmasının dışında başka mekanizmaların da rolü olabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda Türk popülasyonunda Th1 ağırlıklı kabul edilen inflamatuvar romatizmal hastalıklarda Th2 sitokinlerce uyarıldığı düşünülen atopik hastalıkların genel sıklığında değişiklik gözlemedik. Ancak yalnızca Behçet hastalığında hastalık şiddetinin atopi varlığında azaldığını saptadık. Bulgularımız inflamatuvar Th1 hastalıklarda atopinin azaldığı hipotezini desteklememiştir.

ÖZET

İnflamatuvar romatizmal hastalıklar ve atopi ilişkisine ait literatür verileri netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada Behçet, AAA, RA ve AS tanılarıyla izlediğimiz hastalarda ve kontrol grubunda atopi sıklığı ve atopinin hastalıklarla olan ilişkisi araştırıldı.

Çalışma grubunu oluşturan 500 hasta ve kontrol Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı taraması ve Amerikan Toraks Birliği çalışmaları çerçevesinde geliştirilen standart bir tarama anketi ile incelendiler.

İnflamatuvar hastalık gruplarında kontrol grubu ile atopi sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. İnflamatuvar hasta grupları kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında da atopi sıklığı açısından bir farklılık saptanmadı. AAA ve RA gruplarında şiddet skoru, yaş, hastalık süresi, CRP ve cins ile atopi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. AS grubunda atopi varlığı daha genç yaş ile ilişkiliydi ve atopisi olan AS hastalarının hastalık süresi daha kısa olma eğilimindeydi. Ancak AS hastalarında da atopi varlığı ile cins, CRP ve hastalık şiddet skoru açısından bir ilişki saptanmadı. BH'ları genel olarak değerlendirildiğinde atopi varlığının düşük hastalık şiddet skoru ve düşük CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu saptandı. Atopik BH'ları kendi içlerinde değerlendirildiğinde kadınlarda atopinin daha sık olduğu gözlemlendi. Atopisi olan erkek Behçet hastaları, atopisi olan kadın BH'larına göre daha yüksek hastalık şiddetine sahiptiler. BH'da yüksek CRP ve yüksek hastalık şiddeti varlığında (TKŞS \geq 4) atopinin azaldığı saptandı. Kontrol grubunda da atopi varlığı ile yaş, cins ve CRP arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda Türk popülasyonunda Th1 ağırlıklı kabul edilen inflamatuvar romatizmal hastalıklarda Th2 sitokinlerce uyarıldığı düşünülen atopik hastalıkların genel sıklığında değişiklik gözlemlenmedi. Ancak yalnızca Behçet

hastalığında hastalık şiddetinin atopi varlığında azaldığını saptadık. Bulgularımız inflamatuvar Th1 hastalıklarda atopinin azaldığı hipotezini desteklememiştir.



SUMMARY

The relationship between inflammatory rheumatic diseases and atopy is still not clear.

In this study the relationship of atopy with inflammatory rheumatic diseases such as Behçet's disease (BD), Familial Mediterranean Fever (FMF), Ankylosing Spondylitis (AS) and Rheumatoid Arthritis (RA) compared to a control group was investigated.

Five hundred patients and controls were investigated with a standart questionnaire derived from the European Community Respiratory Health Survey II and American Thorax Society atopy studies.

The general prevalence of atopy did not differ between the studied inflammatory rheumatic conditions and the control group. In the FMF and RA groups there was no statistically significant relationship between the presence of atopy and disease severity scores, age, disease duration, CRP values and gender. In the AS group, the patients with atopy were younger and the disease duration tended to be shorter when compared with AS patients without atopy. In this group, the presence of atopy had no influence on CRP values and disease duration. Overall, BD patients with atopy had a lower mean disease severity score and CRP. Male BD patients with atopy had a higher mean Total Clinical Severity Score (TCSS) than female BD patients with atopy. High CRP values and $TCSS \geq 4$ were associated with a lower prevalence of atopy in BD. In the control group there was no statistically significant association between atopy and age, gender and CRP values.

In conclusion, we did not observe a significant change in the prevalence of atopy, which is thought to be Th2 mediated, in Th1 mediated inflammatory rheumatic diseases in our Turkish study population. However, disease severity of BD decreased in the presence of atopy. Our results did not support the hypothesis that the prevalence of atopy decreases in Th1 mediated inflammatory diseases.

Kaynakça:

- 1-** Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-173.
- 2-** Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-2357.
- 3-** Parris Kidd, PhD Th1/Th2 Balance: The Hypothesis, its Limitations, and Implications for Health and Disease. *Altern Med Rev* 2003;8(3):223-246.
- 4-** Sergio Romagnani, MD Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance implications. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:395-400.
- 5-** van Roon JA, Bijlsma JW. Th2 mediated regulation in RA and the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002 Nov;61(11):951-4.
- 6-** Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today.* 1995 Jan;16(1):34-8.
- 7-** Saoudi A, Kuhn J, Huygen K, de Kozak Y, Velu T, Goldman M, Druet P, Bellon B. TH2 activated cells prevent experimental autoimmune uveoretinitis, a TH1-dependent autoimmune disease. *Eur J Immunol.* 1993 Dec;23(12):3096-103.
- 8-** Bessis N, Boissier MC, Ferrara P, Blankenstein T, Fradelizi D, Fournier C. Attenuation of collagen-induced arthritis in mice by treatment with vector cells engineered to secrete interleukin-13. *Eur J Immunol.* 1996 Oct;26(10):2399-403.
- 9-** Cua DJ, Hinton DR, Stohlman SA. Self-antigen-induced Th2 responses in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)-resistant mice. Th2-mediated suppression of autoimmune disease. *J Immunol.* 1995 Oct 15;155(8):4052-9.

- 10-** Falcone M, Bloom BR. A T helper cell 2 (Th2) immune response against non-self antigens modifies the cytokine profile of autoimmune T cells and protects against experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med.* 1997 Mar3;185(5):901-7.
- 11-** Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*1997;275:77–9.
- 12-** Prescott SL, Sly P, Holt P. Raised serum IgE associated with reduced responsiveness to DPT vaccination during infancy. *Lancet* 1998;351:1489.
- 13-** Oro AS, Guarino TJ, Driver R, Steinman L, Umetsu DT. Regulation of disease susceptibility: decreased prevalence of IgE-mediated allergic disease in patients with multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1402–8.
- 14-** The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. *J Pediatr* 2000;137:470–4.
- 15-** Dent LA. For better or worse: common determinants influencing health and disease in parasitic infections, asthma and reproductive biology. *J Reprod Immunol* 2002;57:255-272.
- 16-** Zhai Y, Ghobrial RM, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Th1 and Th2 cytokines in organ transplantation: paradigm lost? *Crit Rev Immunol* 1999;19:155-172.
- 17-** Leena C. von Hertzen and Tari Haahtela Could the Risk of Asthma and Atopy Be Reduced by a Vaccine That Induces a Strong T-helper Type 1 Response? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* Vol. 22, pp. 139–142, 2000
- 18-** Galli J, Lantz C. *Fundamental immunology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
- 19-** Muller J, Gimsa U, Mitchison A, Radbruch A, Siper J, Yin Z. Modulating the Th1/Th2 balance in inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998;20:181-96.

- 20-** Karlsson MGLS, Ludvigsson J. Th1-like dominance in high-risk firstdegree relatives of type I diabetic patients. *Diabetologia* 2000;43:742-9.
- 21-** Auricchio S, Troncone R, Maurano F. Coeliac disease in the year 2000. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:773-80.
- 22-** Koarada S, Haruta Y, Tada Y, Ushiyama O, Morito F, Ohta A, Nagasawa K. Increased entry of CD4+ T cells into the Th1 cytokine effector pathway during T-cell division following stimulation in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul;43(7):843-51. Epub 2004 May 18.
- 23-** Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Bechcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol*. 1997 Jan;24(1):128-32.
- 24-** Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1967-74.
- 25-** Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2291-5.
- 26-** Aypar E, Ozen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 Polarization in Familial Mediterranean Fever *The Journal of Rheumatology* 2003; 30:9 2011-2013.
- 27-** C Keller, A Webb, J Davis Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review *Ann Rheum Dis* 2003;62:1128–1132. doi: 10.1136/ard.2003.011023.
- 28-** Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, Sorensen H, Listing J, Zink A, Sieper J, Braun J. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(11):968-74.

- 29-** Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, Renoux M, Kahan A, Menkes CJ. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Sep;39(9):1020-6.
- 30-** Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis*. 1998 May;57(5):275-80.
- 31-** Allanore Y, Hilliquin P, Coste J, Renoux M, Menkes CJ. Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1998 Feb 14;351(9101):497.
- 32-** O'Driscoll BR, Milburn HJ, Kemeny DM, Cochrane GM, Panayi GS. Atopy and rheumatoid arthritis. *Clin Allergy*. 1985 Nov;15(6):547-53.
- 33-** Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Aug;53(8):511-4.
- 34-** Kaptanoglu E, Akkurt I, Sahin O, Hocaoglu S, Nacitarhan V, Elden H, Serhan E. Prevalence of atopy in rheumatoid arthritis in Sivas, Turkey. A prospective clinical study. *Rheumatol Int*. 2003 Oct 2 [Epub ahead of print].
- 35-** Chang HK, Lee SS, Kim JW, Jee YK, Kim JU, Lee YW, Yoon BY. The prevalence of atopy and atopic diseases in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S31-4.
- 36-** Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, Adalioglu G, Ozen S. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):187-90.
- 37-** Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.

- 38-** J Sieper, J Braun, M Rudwaleit, A Boonen, A Zink Ankylosing spondylitis: an overview *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl III):iii8–iii18.
- 39-** Braun J, Sieper J. Inception cohorts for spondyloarthropathies. *Z Rheumatol* 2000;59:117–21.
- 40-** Feldtkeller E. Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies. *Z Rheumatol* 1999;58:21–30.
- 41-** Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at spondylitic and related sites. *J Anat* 2001;199(Pt 5):503–26.
- 42-** Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis—at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol* 2000;27:2295–3001.
- 43-** Bywaters EGL. Pathology of the spondylarthropathies. In: Calin A, ed. *Spondylarthropathies*. Orlando: Grune & Stratton; 1984:43–68.
- 44-** Martinez-Borra J, Gonzalez S, Lopez-Larrea C. Genetic factors predisposing to spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2000;43:485–92.
- 45-** Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265–72.
- 46-** van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
- 47-** Eldad Ben-Chetrit, Micha Levy Familial Mediterranean fever *Lancet* 1998; 351: 659–64.
- 48-** Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical, 1981.

49- The International AAA Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797–807.

50- The French AAA Consortium: a candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25–31.

51- Tunca M., Chetrit E.B. Familial Mediterranean Fever in 2003. Pathogenesis and management *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl. 30):S49-S52.

52- Matzner Y, Ayeshe S, Hochner-Celniker D, et al. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1289–91.

53- Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1149-55.

54- Akar N, Hasipek M, Akar E, Ekim M, Yalcinkaya F, Cakar N. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor-alpha alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid.* 2003 Mar;10(1):12-6.

55- Yalçinkaya F., Topaloğlu R., Yılmaz E., Emre S., Erken E, on behalf of Turkish FMF Study Group: Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype correlation in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a nationwide data. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Supl. 26): S90(abstract).

56- Rheumatoid arthritis David M Lee, Michael E Weinblatt. *Lancet* 2001; 358: 903–11.

57- Çalgüneri M. Romatoid Artrit.

<http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D3/9/3178.pdf>

- 58-** Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; 16:449–57.
- 59-** Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983;26: 472–78.
- 60-** McCachren SS, Haynes BF, Niedel JE. Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry. *J Clin Immunol* 1990; 10: 19–27.
- 61-** Gravallesse EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH. In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1076–84.
- 62-** Kobayashi I, Ziff M. Electron microscopic studies of the cartilagepannus junction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1975; 18:475–83.
- 63-** Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986;13: 899-902.
- 64-** Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br JRheumatol* 1993; 32: 903–07.
- 65-** Ollier WE, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med Bull* 1995; 51: 267–85.
- 66-** McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheumatic Dis* 1998; 57: 350–56.

- 67-** McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1706-11.
- 68-** Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 287–92.
- 69-** American Rheumatism Association. Dictionary of the rheumatic diseases. Vol 1. Division ARA functional classes. New York: Contact Associates International, 1988.
- 70-** Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby, 1998; 7: 26:1–6.
- 71-** Doğanavşargil E, Keser G Behçet Hastalığı. *Klinik Romatoloji* 1999; 4: 23-41.
- 72-** Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, London: Mosby, 1998, 7: 26:1-6.
- 73-** Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa H. Close association of HLA Bw51 in Behçet's Disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-58.
- 74-** Emmi T, Salvati G, Brugnolo F, Marchione T. Immunopathological aspects of Behçet's Disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 687-91.
- 75-** H Direskeneli Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51 *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996–1002.
- 76-** Ghate JV, Jorizzo JL Behçet's Disease. *Kelley's Textbook of Rheumatology Sixth edition Volume 2*; 1205-9.
- 77-** International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–80.
- 78-** Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 1998.

- 79-** Rengarajan J, Szabo SJ, Glimcher LH. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol Today* 2000;21:479-83.
- 80-** Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res* 1999;20:147-161.
- 81-** Romagnani, S. (1994) *Curt. Opin. Immunol* 6, 838-846.
- 82-** Sergio Romagnani The Th1/Th2 paradigm *IMMUNOLOGY TODAY* 1997 Vol. 18 No ; 6 2 6 3.
- 83-** Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
- 84-** Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216–9.
- 85-** Krause I, Mader R, Sulkes J, Paul M, Uziel Y, Adawi M et al. Behçet's Disease in Israel: The influence of ethnic origin on disease expression and severity. *J Rheumatol* 2001; 28: 1033-6.
- 86-** Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- 87-** Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34–40.
- 88-** Knox J, Jarvis D, Walter EH; ECRHS II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2003 Mar;21(3):556.

- 89-** Ferris BG: Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (6 Pt 2) : 7-53.
- 90-** Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llana J, Molina R, Ballesta A, Munoz-Gomez J. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *BrJRheumatol*.1994Oct;33(10):927-31.
- 91-** Canete JD, Martinez SE, Farres J, Sanmarti R, Blay M, Gomez A, Salvador G, Munoz-Gomez J. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2000 Apr;59(4):263-8.
- 92-** Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low Tcell production of TNFa and IFNg in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60:36–42.
- 93-** Dolhain RJ, van der Heiden AN, ter Haar NT, Breedveld FC, Miltenburg AM. Shift toward T lymphocytes with a T helper 1 cytokine-secretion profile in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):1961-9.
- 94-** Miossec P, Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum*1997;40:2105-15
- 95-** Atopy, autoimmunity, and the TH1/TH2 balance EDITORIALS *J Pediatr* 2000;137:446-9.
- 96-** Mario Assenmacher, Max Lohning, Alexander Scheffold, Anne Richter, Stefan Miltenyi, Jurgen Schmitz, and Andreas Radbruch. Commitment of Individual Th1-Like Lymphocytes to Expression of IFN-g Versus IL-4 and IL-10: Selective Induction of IL-10 by Sequential Stimulation of Naive Th Cells with IL-12 and IL-41 *The Journal of Immunology*, 1998, 161: 2825–2832.

- 97-** Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(4):205-10.
- 98-** Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behcet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol.* 1998 Feb;25(2):329-33.
- 99-** Sandmand M, Bruunsgaard H, Kemp K, Andersen-Ranberg K, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen BK. Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans? *Clin Exp Immunol.* 2002 Jan;127(1):107-14.
- 100-** Gardner EM, Murasko DM. Age-related changes in Type 1 and Type 2 cytokine production in humans. *Biogerontology.* 2002;3(5):271-90.
- 101-** van Roon JA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Synergistic activity of interleukin-4 and interleukin-10 in suppression of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:3–12.
- 102-** Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jan;111(1):131-5.
- 103-** Stromberg LG, Ludvigsson GJ, Bjorksten B. Atopic allergy and delayed hypersensitivity in children with diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:188-92.
- 104-** Peskett SA, Platts-Mills TA, Ansell BM, Stearnes GN. Incidence of atopy in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1981;8:321-4.
- 105-** Krug, N., J. Madden, A. E. Redington, P. Lackie, R. Djukanovic, U. Scauer, S. T. Holgate, A. J. Frew, and P. H. Howarth. 1996. T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 14:319–326.

- 106-** Cembrzynska-Nowak, M., E. Szklarz, A. D. Inglot, and J. A. Teodorczyk-Injeyan. 1993. Elevated release of tumor necrosis factor- α and interferon- γ by bronchoalveolar leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147:291–295.
- 107-** Antoine O. Magnan, Laurent G. Mely, Christophe A. Camilla, Monique M. Badier, Felix A. Montero-Julian, Chantal M. Guillot, Brice B. Casano, Sabine J. Prato, Vincent Fert, Pierre Bongrand, and Daniel Vervloet Assessment of the Th1/Th2 Paradigm in Whole Blood in Atopy and Asthma Increased IFN- γ -producing CD8⁺ T Cells in Asthma *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1790–1796, 2000.
- 108-** Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5):781-3.
- 109-** Lars C Stene, Per Nafstad Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma *THE LANCET* • Vol 357 • February 24, 2001, 607-608.