

444/4

T.C.
GENEL KURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**BEHÇET HASTALIĞINDA SOLUBL CD44
VE SOLUBL İNTERLÖKİN-2 RESEPTÖR
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Ramazan ÖZTÜRK

Hv. Tbp. Yzb.

ANKARA-OCAK-1995

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı'nın Mart - 1994 tarihli emirleri ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada immün sistem fizyolojisinde merkezi bir role sahip olan ve pek çok inflamatuvar, immün ve neoplastik hastalıkta aktivasyon kriteri olarak kabul gören solubl IL-2 reseptör düzeyleri ile Bir hücre adezyon molekülü olduğu kabul edilen CD44 molekülünün solubl formunun Behçet hastalığı ile olan ilişkisini araştırdık.

Bu araştırma konusunu tez olarak veren ve çalışmalarımı yönlendiren tez hocam Prof. Dr. Mustafa KUTLU'ya, klinik direktörümüz Prof. Dr. Fikri KOCABALKAN'a teşekkürlerimi ifadeyi bir borç bilirim.

Bizlerin en iyi şekilde yetişmesi için gayret gösteren, Prof. Dr. Mehmet Ali GÜNDOĞAN, Prof. Dr. Fikri KOCABALKAN, Prof. Dr. Nurettin ÖZCAN, Prof. Dr. İ. Hakkı KOÇAR, Prof. Dr. Çağlayan ÖZDEMİR, Prof. Dr. Mustafa KUTLU, Prof. Dr. A. Önder BERK, Prof. Dr. Hikmet TANBOĞA, Prof. Dr. Deniz DEMİRKAN, Prof. Dr. Atilla YALÇIN, Doç. Dr. Selahattin ERİKÇİ, Doç. Dr. Tahir ÜNAL, Yrd. Doç. Dr. Yavuz BAYKAL, Yrd. Doç. Dr. Kenan SAĞLAM, Yrd. Doç. Dr. Bayram KOÇ'a teşekkürlerimi arz ederim.

Tezimi oluşturmamda yardımları dokunan Dr. Altug BARUT'a, Dr. Mete ÜLGEY'e, Dr. Ahmet TÜZÜN'e, Dr. Ferit AVCU'ya, Dr. Mustafa TURAN'a, Değerli Eşim Dr. Özgen ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince birlikte çalışmaktan haz duyduğum tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve klinik personeline buradan teşekkür ediyorum.

Dr. Ramazan ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. Behçet Hastalığı.....	3
B. Hücre Adezyon Molekülleri, CD44 ve Solubl CD44.....	11
C. Sitokinler, İnterlökin-2, Solubl İnterlökin-2 Reseptörü.....	19
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
IV. BULGULAR.....	26
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
VI. ÖZET.....	43
VII. İNGİLİZCE ÖZET.....	44
VIII. KAYNAKLAR.....	45

GİRİŞ

Behçet hastalığı etyolojisi aydınlatılamamış sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalığı etyolojisinde viral, genetik, çevresel faktörler ve otoimmünite gibi pek çok faktör suçlanmaktadır (72).

İnterlökin-2 (IL-2) - interlökin-2 reseptör (IL-2R) sistemi immun sistem fizyolojisinde merkezi bir role sahip olan ve moleküler biokimyası ve fonksiyonları açısından diğer sitokinlere kıyasla daha iyi tanınan bir sitokin-sitokin reseptör sistemidir. IL-2 üretimini uyaran etken, hedef hücrelerde IL-2 reseptörünün oluşumunu da tetiklemektedir (16,54). Solubl IL-2 reseptörü (α zinciri) ise bu reseptörü taşıyan hücrelerin yüzeyinden ayrılma sonucunda oluşmaktadır (13,77). Plazma solubl IL-2 reseptörü düzeylerindeki artışın altta yatan hastalığın aktivasyon derecesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (78).

Behçet hastalığının pulmoner komplikasyonları nedeniyle ölen bir hastanın retina damarları çevresinde yoğun CD4+ lenfosit infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (17). CD4+ T lenfositleri IL-2 üretiminden sorumlu primer hücrelerdir (54).

CD44 molekülü multifonksiyonel bir adezyon molekülüdür. Son derece geniş doku dağılımı gösterir. T lenfositlerinin aktivasyonunda rol oynar. T lenfositlerinden IL-2 üretime, monositlerden IL-1 ve tümör nekrosis faktör (TNF) üretime katkıda bulunur. Lenfositlerin High Endothelial Venül (HEV)'e adezyonuna aracılık eder. Solubl CD44 ise hücre yüzeyine bağlı CD44 molekülünden proteolitik ayrılma sonucunda oluştuğu (56) ve muhtemelen plazma düzeylerindeki artışın immun aktivasyon göstergesi olabileceği düşünülen bir moleküldür.

Behçet hastalığına ait lezyonlar histopatolojik olarak tetkik edildiğinde lezyon bölgelerinde lenfosit ve mononükleer hücre

infiltrasyonu olduğu gözlenmiştir (55, 61, 64, 69). Bu hücreler CD44 molekülünün en yoğun bulunduğu hücreler arasındadır (56). Bu gözlemlerden hareketle biz de Behçet hastalarında plazma solubl IL-2 reseptörü ve solubl CD44 düzeylerinin hastalığın klinik durumu ile ilişkisi olup olmadığını araştırmaya karar verdik.



GENEL BİLGİLER

A. BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı etyolojisi bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında Türk Dermatoloji Profesörü Hulusi BEHÇET (1889-1948) tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın temel klinik bulgusu tekrarlayıcı oral ülserasyondur. Tekrarlayıcı genital ülserasyon ve göz inflamasyonu hastalığın diğer özelliklerindendir. Hastalık bir çok organ ve sistemin değişik tutulumu şeklinde heterojen bir özellik gösterir. Günümüzde vaskülitler içinde değerlendirilen hastalığın bir diğer özelliğide alevlenme ve yatışma dönemleri ile seyretmesidir. Behçet hastalığında görülen klinik bulgular Tablo -I'de özetlenmiştir (69, 94).

TABLO I: Behçet Hastalığında Görülen Klinik Bulgular.

Klinik Bulgu	Yaklaşık Prevalansı (%)	Klinik Görünüm
Oral aftöz ülserasyon	97-100	Minor ya da major ülserasyon yada herpetiform lezyonlar
Genital lezyonlar	80-90	Erkeklerde genellikle skrotumda
Deri lezyonları	80	Eritema nodozum benzeri lezyonlar, akne ve diğer deri vaskülitleri
Göz lezyonları	50	Ön ve arka üveit ve körlüğe neden olabilen retinal vaskulit
Artrit	40-50	deformite yapmayan mono ya da oligoartrit
Arterit	1-3	Oklüzyon, anevrizma formasyonu, hemoraji
Tromboflebit	25	Vena kavayı tutabilir
Nörolojik tutulum	1-10	Benign intrakranial hipertansiyon, multipl sklerozis benzeri bulgular, piramidal tutulum
Gastrointestinal tutulum	0-25	İntestinal ülserasyon

Hastalık genellikle 20-40 yaşları arasında başlar. Puberteden önce veya 40 yaşından sonra başlaması nadirdir (91). Hastalığın her iki cinside eşit olarak etkilediği kabul edilir (43). Bazı yayınlarda erkeklerde daha fazla görüldüğü ve nisbeten daha ağır seyrettiği ifade edilmektedir (3, 94). Dünyada hastalığın en sık görüldüğü bölgeler Doğu Akdeniz, Orta Asya ve Japonya'dır. Hastalığın prevalansı Kuzey Avrupa'da 1/300.000 Japonya'da 1/10.000'dir. Ülkemizde erişkinlerde yapılan 2 spot taramada prevalans 10/10.000 ve 40/10.000 olarak bulunmuştur (96).

Patogenez ve Patoloji

Behçet hastalığının etyolojisi ve patogenezi henüz bilinmemektedir. Akdeniz kökenli ve Japon hastalarda HLA-B51 ile yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada bu ilişkinin özellikle HLA-B51'in alt grubu olan HLA-B-5101 ile olduğu gösterilmiştir (63). Patogeneizde herpes simpleks ve bazı streptokoklar önemli faktörler olarak ileri sürülmüşse de bunlar hala kanıtlanamamıştır (64). Etiyolojide ayrıca genetik predispozisyon (63), Selenyum eksikliğine (23), domuz veya domuz eti ile yakın temastan çinko eksikliğine, kan viskozitesinde artmaya kadar (42) pek çok faktör suçlanmıştır.

Behçet hastalığında venöz ve arteriyal trombozlara yatkınlık söz konusudur. Plazmin, plazminojen aktivatör, FDP ve fibrolitik aktivitede anlamlı artma vardır (12). Behçetli hastalarda öğlobulin erime zamanı ile değerlendirildiğinde Fibrinolitik aktivitenin kontrollere kıyasla anlamlı olarak uzadığı bulunmuştur (50).

Hastaların yaklaşık yarısına yakın kısmında serumda dolaşan immün kompleksler bulunur ve hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir (21-42). Taylor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 23 hastadan 21'inde düz kas hücrelerine karşı otoantikorlar tespit edilmiştir (86). Bir başka çalışmada da aktif göz bulguları olan behçetli hastalardan elde edilen

lenfositlerin kültür ortamında üveitojenik özelliğe sahip "S" antijeni ve "IRBP" proteinine kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda cevap verdiği gösterilmiştir. Bu cevabın CD4 ve klas II MHC HLA-DR molekülüne karşı oluşturulan monoklonal antikorlarla inhibe edilmesi Behçet'li hastalarda göz bulgularının, muhtemelen diğer bulguların büyük kısmının hücrel immünite aracılığıyla olduğu kanaatinin doğmasına yol açmıştır (93).

Lökosit fonksiyonları ile ilgili invivo bir çalışmada Aktif Behçet'li hastalarda nötrofil lökositasyonunda ve kemotaksisinde artma olduğu tesbit edilmiştir (27). Behçet hastalığında görülen lezyonların ortak özelliği vaskülitir. Enükle edilen gözlerde retinal ven ve arterlerin vaskülitik oklüzyonları izlenmiştir (21,69). Behçet hastalığının sistemik tutulumuna bağlı ex olan bir hastanın retinal damarları, post mortem incelenmiş ve intramural ve perivasküler yapılarda CD4 ve IL-2 receptör yüzey markerlerine sahip T lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir. Aynı vakanın retinal endotel hücrelerinde ve pigment epitelinde HLA-DR antijenlerinin tesbiti Behçet hastalığının hücrel immünite aracılığıyla olan otoimmün bir hastalık olduğu kanaatini güçlendirmiştir (17).

Powel ve arkadaşları "Fluorescence Cell Scanner" yöntemini kullanarak Behçet hastalarında total periferik T lenfosit sayısında azalma olduğunu ve bu azalmanın primer sebebinde CD4+ hücre grubundaki azalmaya bağlı olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada T hücreleri içinde aktif olanların yani HLA-DR+ olanların oranının arttığı gösterilmiştir (72). Hamzaoui ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada aktif Behçet hastalarında natural killer (NK) hücrelerinde bir artma olduğu, bu artışın özellikle immatur NK sayısında artışa bağlı olduğu, ve bu nedenle de bu hücrelerin öldürücü aktivitelerinin azaldığı belirtilmiştir (34).

Behçet hastalığı oluşumunda interferonların rolü olduğunda düşünülmüştür. Yazıcı ve arkadaşları hastalığın sessiz dönemlerinde

interferon-c düzeyinin kontrollere göre oldukça yüksek, aktif dönemlerde ise düşük olduğunu bildirmişlerdir (95).

Behçet hastalığında hastalığın tüm formlarında C9 ve CRP serumda artmış olarak bulunur. IgA, IgG ve IgM'da akut dönemlerde artışlar gözlenmiştir (86).

Yapılan bazı çalışmalarda Behçet'li hastaların %8-50'sinde Antikardiolipin antikorlarının bulunduğu bildirilmiştir (98). Antifosfolipid antikorları ise genellikle negatif bulunmuştur (48). Bir çalışmada ise Behçet hastalığının trombotik ve vasküler komplikasyonları ile antifosfolipit antikorları arasında ilişki bulunmadığı ileri sürülmüştür (51).

Behçet hastalığının tanı koyduracak spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Bu nedenle tanı "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu"nun koyduğu kriterlere göre konur. Tablo. 2 (41).

TABLO II: "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu"nun Belirlediği Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri.

- Tekrarlayan oral ülserler:	Yılda üç kezden fazla tekrarlayan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserler.
Tanı içinde oral ülserasyon mutlaka olmalıdır. Bunun yanısıra aşağıdaki belirtilerden en az iki tanesi bulunmalıdır.	
-Tekrarlayan genital ülserasyon:	Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skarlaşma.
- Göz lezyonları:	Anterior üveit, Posterior üveit, Vitreusda hücreler, Retinal vaskülit.
- Cilt lezyonları:	Eritema nodozum, Psödofolikülit, Papülopüstüler lezyonlar, Kortikosteroid kullanmayan postadölesan hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform lezyonlar.
- Pozitif paterji testi:	Doktor tarafından 24-48 saat sonra okunur.

(Tüm bulgular ancak diğer klinik rahatsızlıklarla açıklanamadığı takdirde geçerlidir.)

Oral Aftöz Ülserler: Behçet hastalığının temel özelliklerinden olup aynı zamanda tanı kriterleri içinde de bulunur. Dudaklar, diş eti, dil, damak ve posterior farenkste yerleşebilirler. Çapları 2-10 mm arasında değişir, ağrılıdır (43). Yuvarlak veya oval, kırmızı kenarlı, tek veya birden fazla olabilir. aftöz ülserlerin oral mukoza lamina propriasında ve oral epitele uzanan kan damarları çevresinde yoğun lenfomononükleer hücre infiltrasyonu izlenir (7).

Genital Ülserler: Oral aftlara benzer şekilde tekrarlayan ülserler penis, skrotum vulva, vajina ve serviks de bulunabilir. Genellikle ağrılıdır. Papül şeklinde başlar ve zımba ile delinmiş gibi, zemini sarı ve kirli beyaz renkte bir örtü ile kaplıdır, genellikle 2-4 hafta içinde geride skatris bırakarak iyileşirler (95).

Deri Lezyonları: Deri lezyonları eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar şeklindedir. Eritema nodozum bacaklar, ayak bilekleri, boyun yüz ve kalçada sık görülür. 10-14 günde kaybolmaya meyillidir. Ancak sık nüks ederler. Lezyonlar kaybolduktan sonra yerlerinde pigmentasyon kalabilir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar gecikmiş tipte hipersensivite reaksiyonunun histolojik özelliklerini gösterir (7,43).

Paterji Testi: Steril 20 Gauge (G. No: 1)'lik bir iğnenin ön kol derisine batırılmasından 24-48 saat sonra ortaya çıkan 3-10 mm'lik bir nodül veya püstül'dür. Polimorfonükleer kemotaksis bu gecikmiş tipte tüberkülün benzeri cevaptan sorumlu olabilir (43). Deri testine cevap Japonya ve Türkiye gibi ülkelerde %25-75 oranında görülürken Kuzey Amerika'da %25'den daha azdır. İşlem sırasında temizliğe dikkat edilmesi kullanılan iğnenin keskin olması bu oranları düşürmektedir (25, 30).

Göz Lezyonları: Behçet hastalığının göz bulgusu 1937 yılında Hulusi BEHÇET tarafından "hipopion üveit" olarak tanımlanmıştır. Bu terim

gerçekte anterior üveiti tanımlar. Anterior üveit görme prognozu açısından iyi bir seyir gösterir. Görme kaybına daha çok retinal arteriyal ve venöz lezyonlarda rastlanır. Göz tutulumu oral ülserasyondan bir kaç yıl sonra görülebilir. Gözler genellikle sırayla tutulur. Bazen bir gözün etkilenmesinden yıllar sonra diğerinde ani görme kaybı olabilir. Göz inflamasyonu gözün hem önünü hem arkasını tutar ve genellikle ağrısızdır (21). Yapılan çalışmalarda görme kaybından körlüğe kadar geçen sürenin yaklaşık 4-10 yıl kadar olduğu tesbit edilmiştir (10).

Artrit: Yaklaşık 1-2 yıl takip edilen Behçetli hastaların %40'ında sinovit geliştiği gözlenmiştir. Bu sinovitis monoartiküler veya oligoartiküler olabilir. Nadiren destrüktif ve tekrarlayıcı nitelikte olup bir kaç hafta sürer. Ayak, ayak bileği, el ve el bileği tutulabilir. Sinovit atağı esnasında sinovial sıvıdaki beyaz küre sayısı $5000/\text{mm}^3$ ile $35.000/\text{mm}^3$ arasında değişir. Bu hücrelerin çoğu polimorfonükleer hücrelerdir. Nadiren radyografi ile sakroileit tesbit edilir. Yapılan bir çalışmada sakroileit tesbit edilen Behçet'li hastaların tümünde HLA-B 27 pozitif bulunmuştur (21).

Arteriyel Lezyonlar: Behçet hastalığında oklüzyon ve anevrizma formasyonu ile seyreden arteritis gelişebilir. Aortada, pulmoner arterlerde ve periferik arterlerde anevrizmal tutulum olabilir. Bu lezyonların etkileri tutulan artere bağlıdır ve arteriyel oklüzyonla iskemiye bağlı organ hasarı veya fatal olabilen hemorajiler görülebilir (94). Etkilenen arterlerde başlangıçta aktif arterit gelişir. Bunu media harabiyeti ve fibrozis izler. Sakkuler anevrizmalar muhtemelen yoğun aktif inflamasyonla birlikte media'nın ciddi harabiyetine bağlıdır (60).

Tromboflebit: Hastaların dörtte bir kadarında değişik formlarda tromboflebit olabilir. Derin ven tıkanması sıklık sırasına göre vena kava superior, vena kava inferior , femoral, subklavian, common iliak ve hepatik venlerde izlenir (21). Yüzeyel tromboflebit ise alt ekstremitelerde periferik

venlerinde gözükür. Behçet hastalığında en yaygın ölüm sebebi vasküler komplikasyonlardır. Ölümün çoğu vasküler komplikasyonların sonucu olarak barsak perforasyonu, anevrizma rüptürü ve serebrovasküler akседandan dolayı oluşmaktadır (8).

Nörolojik Tutulum: Behçet hastalığında santral sinir sistemi tutulumunun Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'daki hastaların %10-25'inde Türk hastaların ise %5 kadarında görüldüğü bildirilmiştir (94). S.S.S. bulguları serebral infarktüs, serebellar disfonksiyon, beyin sapı disfonksiyonu, meningoensefalit veya kranial sinir felçleri şeklindedir (85). SSS'nin akut tutulumu halinde baş ağrısı, ateş ve kusma görülür. Baş ağrısı, ense sertliği, ateş, Kernig bulgusu ve beyin omurilik sıvısında lenfositöz menenjit düşündürür. Serebellar sendromlarda nistagmus, tremor ve pozisyon bozukluğu, ataksi, piramidal sistem tutulmuş ise spastik paralizi, babinski pozitifliği, klonus ve konuşma bozukluğu görülür (12).

Gastrointestinal Tutulum: Gastrointestinal sistem tutulumu Japon hastalarda sık görülürken Akdeniz kökenli hastalarda nadir görülür (94). Hastaların çoğunda kusma, karın ağrısı, diare ve konstipasyon şeklinde yakınmalar bulunur. En fazla terminal ileum ve çekumda olmak üzere karın ağrısı ve perforasyona neden olan erozyon ve ülserasyonlar gözlenir (12).

Tedavi: Behçet hastalığının tedavisi konusunda otörler arasında kesin bir fikir birliği yoktur. Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar kolşisin, kortikosteroidler ve immunosüpresif ilaçlardır. Özellikle hastalığın ağır formlarında immunosüpresif ilaçların kullanımı giderek daha fazla kabul görmektedir (94). Biz burada Behçet hastalığında tedavi yaklaşımlarından ziyade konumuzla indirek ilişkisinden dolayı tedavide kullanılan kortikosteroid ve immunosüpresif ilaçların immun sistem üzerindeki etkilerine değineceğiz.

Kortikosteroidler: Tüm lenfosit gruplarını içeren lenfopeni oluştururlar. Lenfopeniden T lenfositleri daha fazla etkilenir Yüksek dozlarda humoral immüniteyi de baskırlar. Asıl etkileri ise hücresele immünite üzerinedir. Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu engellerler. Monosit ve Makrofajların sayısını azaltırlar. Bu hücrelerin immünolojik reaksiyon potansiyeli olan yerlere girebilmelerini engellerler. T hücrelerinden IL-2 salınımını ve T hücresi aracılığıyla oluşan sitotoksik reaksiyonları engellerler (70).

Siklosporin: Hümorele ve hücresele immüniteye, T hücre yardımını bloke eder. CD4+ hücreleri selektif olarak baskırlar. IL-2 üretimini baskırlar yan etkileri oldukça fazladır (70).

Metotraksat: Antimetabolit bir ajandır. DNA sentezini azaltır. İmmün sistem üzerindeki etkileri henüz açıklık kazanmamıştır. İn vitro periferik mononükleer hücreleri baskıladığı ve IL-1 salınımını azalttığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında da makrofaj aktivasyonunu ve nötrofil migrasyonunu engellediği gösterilmiştir (92).

Siklofosfamid: Lenfopeniye yol açar. Bu etki başlangıçta B lenfositleri üzerinde daha belirgindir. İn vitro lenfosit aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Gecikmiş tipte cilt reaksiyonunu engeller. CD8+ T hücrelerini CD4+T hücrelerine oranla daha fazla baskırlar. Hümorele immün sistem üzerindeki etkisi daha belirgindir (28).

Klorambusil: Etkisinin siklofosfamide benzediği ileri sürülmektedir. Fakat onun kadar yoğun araştırılmamıştır (28).

Azotiyoprin: Antimetabolit bir ajandır. Lenfopeni oluşturur. Hem T hemde B lenfositleri baskırlar. Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu engeller. Potent bir antiinflamatuvar ajandır. Bu etkinin monositlerin baskılanmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (28).

Kolşisin: Nötrofillerdeki mikrotubuler sistemi etkileyerek nötrofil mobilitesini ve nötrofillerden kemotaktik faktör salınımını azaltır. Lizozomların degranülasyonunu azaltır (19).

B.HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ CD44 VE SOLUBL CD44

Çok hücreli canlılarda organizmanın normal gelişiminin temini, doku yapısının ve bütünlüğünün idamesi, organizmanın infeksiyöz ve immünolojik uyarılara uygun cevaplar verebilmesi için hücrelerin birbirleriyle ve hücre dışı matrix ile uygun etkileşmelere girmesi gerekmektedir. Bu etkileşmeler özellikle kendinden olmayanı ayırt etme, migrasyon, diferansiasyon ve hedef hücrelerin öldürülmesi gibi hücresel faaliyetler açısından çok önemlidir. Çok hücreli canlılarda bu tür etkileşmelere hücre yüzeyinde bulunan hücre adezyon molekülü dediğimiz moleküller aracılık eder. Hücre adezyon moleküllerinin varlığı ilk kez 1907 yılında Wilson tarafından ileri sürülmüştür. Wilson 2 farklı deniz süngerini mekanik olarak hücrelerine ayırmış takiben bu hücre süspansiyonlarını birbirleriyle karıştırmıştır. Bir süre sonra her bir süngere ait hücrelerin kendi organizmalarını oluşturacak şekilde bir araya geldiğini tesbit etmiş, ve bundan adezyon moleküllerinin sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Adezyon moleküllerinin tarihçesi bu kadar eskiye gitmesine rağmen adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerin çoğu son yıllarda elde edilmiştir (5).

Adezyon moleküllerinin keşfi inflamasyonun dolayısıyla inflamatuvar hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. İnflamasyon patogenezi ile ilgili eski modele göre patojen mikroorganizmaların varlığında spesifik lökosit çekici maddeler oluşmakta, bu maddeler lökositleri duyarlaştırarak extravasküler alana yani inflamasyon bölgesine çekmekte ve inflamasyon oluşmaktadır. Bu modelde vasküler endotelin lökositlerin damar dışına çıkmasına izin vermek gibi pasif bir görevi vardır. Bu model IL-1 gibi sitokinlerin kimyasal çekici

maddeler olmadan nasıl şiddetli inflamasyon oluşturduğunu açıklamakta yetersiz kalmıştır. 1985'te Bevilacqua ve arkadaşları endotoksin ve sitokinleri tanımlamışlar, inflamasyonda kilit rolü endotel hücrelerinin oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu yeni modele göre sitokinler ve bakteriyel ürünler endoteli uyarmakta, takiben lökositler endotele yapışmaktadır. Bunu da lökositlerin lökosit çekici kimyasal maddelerin etkisi ile damar dışına çıkmaları izlemektedir. Bu yeni modelde özellikle inflasyonunun lokalizasyonunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yeni modellerin geliştirilmesi gerekmektedir (22).

Hücre adezyon molekülleri hali hazırda moleküler yapıları birbirinden farklı en az 6 gruba ayrılarak incelenir. Tablo III'de Adezyon moleküllerinin kaba moleküler yapıları ve sınıflandırılması gösterilmiştir (5).

Katerinler: Katerinler embriyonik dokuların oluşması ve şekillenmesi için gerekli intersellüler adeziv olaylarda rol oynarlar. Ayrıca adult dokularda hücreler arası aralıkların idamesiyle ilgili görevleri vardır. Katerinler arasında en iyi bilinenler Epiteyal katerin (E-katerin), Nöral katerin (N-katerin) ve plasental katerin (P-katerin)dir (5).

İmmünoglobulin Ailesi: Bu grupta Tablo III'te görüldüğü gibi bir çok molekül bulunur. T Hücre reseptörü (TCR), insan lökosit antijenleri (HLA) sınıf I ve II reseptörleri, intersellüler adezyon molekülü - I (ICAM-I, CD54), vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-I) gibi moleküller bu grubun dikkat çekici üyeleridir. Bu grubun başlıca görevi hücrelerin birbirlerini tanımasını, etkileşmesini temin etmek ve antijen bağlanmasıdır. Böylece bu grup üyeleri vasıtasıyla morfogenez, nöronal gelişim, antijene bağlı veya antijenden bağımsız immün reaksiyonlar, büyüme, gelişme diferansiasyon gibi çok önemli biyolojik olaylar yürütülür. İmmünoglobulin ailesi bu fonksiyonları tek başlarına yürütmezler. Bu tür fonksiyonları yerine getirmek için diğer gruplardaki adezyon molekülleri ile etkileşirler. Örneğin ICAM-I (CD54) integrin grubundan lökosit adezyon molekülleri (LEU-CAM, CD11/CD18)'nin LFA-I, Mac-I gibi bazı

subgrupları için ligand rolü oynar. Benzer şekilde VCAM-I yine integrin grubundan geç dönem aktivasyon antijenleri (VLA)'nin mononükleer hücreler, Lenfositler ve eozinofillerde bulunan subgrubu VLA-4 ile etkileşir. İmmünoglobulin ailesinin CD4, ICAM-I (CD54) gibi bazı üyeleri viral reseptörler olarak da işlev görürler (5, 22).

TABLO III: Adezyon Moleküllerinin Sınıflandırılması ve Kaba Moleküler Yapıları.

1. KATERİNLER	
- E katerin	
- N katerin	
- P katerin	
- Diğerleri	
2. İMMÜNOGLOBULİN AİLESİ	
- N-CAM, CD1, CD2, CD58, CD4	
- CD8, TCR/CD3, MHC I/II, CD7	
- CD19, CD22, CD28, B7	
- CD31, CD54 (ICAM-I), VCAM-I	
- ICAM-II ve diğerleri	
3. İNTEGRİNLER	
- VLA	
- LEU-CAM (CD11/CD18)	
- Sitoadezinler	
- Diğerleri	
4. SELEKTİNLER	
- L selektin (MEL-14)	
- E selektin (ELAM-1)	
- P selektin (CD62)	
5. PROTEOGLİKANLAR	
- CD44	
- Sindekan	
- Diğerleri	
6. DİĞERLERİ	
- Müsin (CD43)	
- CD36	
- Diğerleri	

Bu grubun üyeleri içinde şu an için en iyi tanınan moleküllerden birinin de ICAM-I olduğu söylenebilir. ICAM-1 inflamasyon alanındaki pek çok hücre tarafından eksprese edilen immün ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan bir adezyon molekülüdür (2, 67). ICAM-1'in inflamatuvar olayların patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülerek ICAM-1'e karşı geliştirilen monoklonal antikörlerin bu tür hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu düşünceden hareketle Kavanaugh ve arkadaşları 13 refrakter Romatoid artritli hastada Anti ICAM-I tedavisi uygulamışlar ve olumlu sonuç almışlardır (52). Ayrıca ICAM-1 molekülünden proteolitik ayrılma ile oluştuğu düşünülen solubl ICAM-1 molekülünün inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesini yansıtabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmalarda Romatoid artrit, astım, Graves hastalığı, Hodgkin hastalığı ve Behçet hastalığında hastalık aktivitesine paralel kan düzeyleri yüksek bulunmuştur (89).

İntegrinler: İntegrinler heterodimerik hücre yüzey proteinleri olup α ve β polipeptid zincirlerinden oluşmaktadır. Başlıca integrinler tablo III'de gösterilmiştir. İntegrinler β subünitlerine göre $\beta 1$ (VLA), $\beta 2$ (LEU-CAM, CD11/CD18), $\beta 3$ (Sito adesinler) ve diğerleri şeklinde sınıflandırılmaktadır. İntegrinler embriogenezis, morfogenezis, matür organizmanın morfolojik homeostazisi gibi biyolojik olaylar yanısıra hücreler arası ilişkilerde, konakçı savunmasında, immünitede ve yara iyileşmesinde de rol oynarlar. İnflamasyon patogeneğinde, lökositlerin inflamasyonlu bölgeye toplanmasında katkıları vardır. İntegrinlerin nisbeten iyi tanınan bazı elemanlarının immünoglobulin ailesi ile yakın ilişkileri vardır. Örneğin yoğun olarak lenfosit, monosit ve eozinofillerde bulunan $\beta 1$ (VLA) integrinlerin endotelial ligandı immünoglobulin ailesinden VCAM-I'dir. Böylece bu hücrelerin endotelial hücreler ve hücrel matriks ile etkileşimi söz konusu olur. Benzer şekilde $\beta 2$ integrinler (LEU-CAM, CD11/CD18) bir ligand olan immünoglobulin

ailesinden ICAM-I için reseptör rolü oynar. İntegrinler subgrupları vasıtasıyla fibronektin, vitronektin, kollagen elastin ve kıkırdak proteoglikanları gibi moleküllerle etkileşerek bu moleküllerle lökositlerin adezyonunu da sağlarlar (5, 22).

Selektinler: Selektinler glikoprotein yapısında tek parça adezyon molekülleridir. Başlıca selektinler tablo III'de gösterilmiştir. L-selektin lökosit, monosit ve diğer myeloid hücrelerde bulunur. L-selektin inflamasyonun ilk basamağı olan toplanma safhasında nötrofillerin vasküler duvara hareketinde rol oynar. P-selektin platelletlerde ve endotel hücrelerinde bulunur. Platellet aktive edici faktör (PAF) ile işbirliği halinde lökositlerin endotele adezyonunu sağlar. Oluşan bu adezyon kısa süreli ve zayıf olup ICAM-I - $\beta 2$ integrin etkileşmesi sonucu kuvvetli bir hal alır. Yani P-selektinin adezyonu başlatıcı bir görevi vardır. E-selektin sadece endotelial hücrelerde bulunan bir molekül olup buna bağlı oluşan adezyonunda ICAM-I- $\beta 2$ integrin etkileşmesi ile kuvvetlendirilmesi gerekmektedir (5).

Proteoglikanlar: Proteoglikanlar büyük bir protein ailesi grubu oluştururlar. Bu grup üyelerinin ortak özellikleri bir veya daha fazla sayıda glikozaminoglikan yan zincirine sahip olmalarıdır. Proteoglikanlar bu yan zincirleri aracılığıyla bulundukları hücrenin matriks proteinleri ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere pek çok substrat ile etkileşmesine aracılık ederler. Günümüzde bu grup üyelerinden iki tanesi hücre adezyon molekülü olarak kabul edilir. Bunlar CD44 ve Sindekan'dır.

Sindekan özellikle olgun epitel hücrelerinde, kısmen de B lenfositlerinde bulunan bir hücre adezyon molekülüdür. Yapısında bulunan heparan sülfat kısmı ile tip I, III, V kollagene, fibronektine ve trombospodine bağlanarak epitel plağının altta bulunan matrikse bağlanmasını ve stabilizasyonunu temin eder (5).

CD44 molekülü ise son derece geniş bir doku dağılımı gösteren bir diğer proteoglikan sınıfı adezyon molekülüdür. Beyinde, medüller timositlerde, matür T hücrelerinde, B hücrelerinde, monositlerde, eritrositlerde, fibroblastlarda, epitel hücrelerinde, endotel hücrelerinde, astrositlerde, kerotinositlerde ve karsinoma hücre dizilerinde tespit edilmiştir. En yoğun olarak bulunduğu yer ise granülositler ve makrofajlardır (37, 56).

CD44 molekülü birbirinden bağımsız değişik araştırmacılar tarafından farklı, metodlarla ve farklı isimler altında tanımlanmıştır. Glikoprotein Hermes, Fagositik Glikoprotein-I, Ekstrasellüler matriks reseptörü-III, Hermes sınıfı Lenfosit Homing Reseptör'ü, CD44'ün sinonim isimlerindendir. 1987'de yapılan 3. Uluslararası Lökosit Diferansiasyon Antijenleri toplantısında bu molekülün ismi CD44 şeklinde belirlenmiştir (37).

CD44 molekülü 341 aminoasitten meydana gelen bir moleküldür. Ekstrasellüler kısmında bir kaç tane "O" terminali ve "N" terminali vardır. Ayrıca ekstrasellüler kısmında 4 tane serin-glisin dipeptidi içeren bölge vardır. Serin-glisin bulunan bölgeler kondroitin sülfat ile temas kurabilme potansiyeline sahiptir. Molekül bu yapısı ile 90 ile 200 kilodalton arasında değişen, hücreye spesifik değişken bir elektroforetik özellik gösterir (5, 37). Molekülün lenfoid doku hücrelerinde 85-90, 180-200 kDa, myeloid seri hücrelerinde 85-90 kDa, Epitelyal hücrelerde 177-250 kDa, Endotelyal hücrelerde 116 kDa'luk formu tespit edilmiştir. Lenfositlerde bulunan 85-90 kDa'luk formu standart veya hemotopoetik form olarak isimlendirilir (56).

CD44 molekülü çok sayıda hücre-hücre, hücre-matriks arası etkileşimde rolü olan, çok sayıda ligandı bulunan, hücre içi ve dışı bir takım etkileşimlere katkıda bulunan bir moleküldür. CD44 molekülü bir hücre yüzey hyalürünat reseptörüdür (6). Hyalürünat gözden eklem

aralığına kadar pek çok dokuda bulunan lenfositlerdeki CD44 molekülleri için ligand görevi yapan aynı zamanda serumda da bulunan ekstrasellüler matriks komponentidir. Sinovial sıvının viskozite başta olmak üzere vasıflarının idamesi için önemli rol oynar (88).

CD44 molekülü multifonksiyonel bir hücre yüzel molekülüdür. Çok sayıda proinflatuar fonksiyona sahiptir. Diğer adezyon molekülleri ile etkileşerek onların fonksiyonlarını düzenler. T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. T hücrelerinin monositlere adezyonunu ve T hücrelerinden IL-2 salınımını hazırlar (37). Monositlerden TNF ve IL-1 salınımını uyarır (90). Lenfositlerin HEV'e bağlanmasına aracılık eder (37,56). CD44 molekülünün bu fonksiyonlarının çoğunu doğal ligandı olan hyalürünata bağlanarak yerine getirdiği düşünülmektedir. Lenfositlerin stromal hücre dizilerine ve kültüre edilmiş endotel hücre dizilerine adezyonun CD44'ün hyalürünata bağlanması ile olduğu gösterilmiştir. Lenfositlerin HEV'e adezyonunun ise CD44'ün hyalürünata bağlanması ile olmadığı düşünülmektedir. Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan araştırmalarda molekülün hyalürünat bağlayan bölgesi ile HEV'e bağlanmayı sağlayan bölgesinin farklı olduğu anlaşılmıştır (56).

CD44 molekülünün intrasellüler kısmının hücre iskeleti proteinlerinden Ankyrin ve protein kinaz-c ile ilişkili olması onun hücre yüzeyinden intrasellüler moleküllere sinyal iletimi ile ilgili görevi olduğunu düşündürmektedir (47).

CD44 molekülünün hyalürünat dışında ligandları da vardır. Bu sayede diğer ekstrasellüler matriks elemanları ile de etkileşebilir. Fibroblastların homotipik adezyonunu (Agregasyon) ve onların tip I, tip IV kollagene, fibronektine bağlanmasını artırır. Bu nedenle Ekstrasellüler matriks reseptörü-III olarak da isimlendirilir (56).

Solubl CD44: Vücut sıvılarında başta sitokin reseptörleri olmak üzere çok sayıda solubl reseptör bulunur. Solubl reseptörlerin immün sistemdeki rolleri tam bilinmemektedir. Solubl reseptörler hücre yüzeyindeki aynı tür reseptörle etkileşecek moleküle bağlanarak inhibitör rol oynayabilir. Bunun aksine solubl reseptörlerin bağlandığı moleküller için taşıyıcı rol oynadığı da ileri sürülebilir. Solubl reseptörlerin seviyesindeki artış hastalık aktivitesini de yansıtabilir (29).

Vücut sıvılarında CD44 molekülünün de solubl formu tesbit edilmiştir (9, 57). Solubl CD44 (sCD44) molekülünün sellüler orjini ise bilinmemektedir. Kültür ortamında stimüle edildiklerinde granülositlerin ortama solubl CD44 saçtığı, ve kültür ortamında tesbit edilen bu sCD44 molekülünün özelliklerinin serumda tesbit edilen ile benzer olduğu tesbit edilmiştir (9). sCD44 keratinosit ve karsinoma hücreleri kültür ortamında da tespit edilmiştir (56).

sCD44 molekülünün hücre yüzeyindeki CD44 molekülünden endojen proteolitik mekanizma ile ayrılma sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (9, 15).

İnsan CD44 molekülüne arginin dipeptitlerinin sokulabildiği bir bölge tesbit edilmiştir. Bu bölgenin molekülün hücre yüzeyinden proteolitik aktiviteye bağlı ayrılmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

sCD44 molekülünün proinflamatuvar olaylardaki önemi şu an için bilinmemektedir. Hücreye bağlı CD44'ün ligandı ile yarışmaya girerek CD44'ün fonksiyonlarını modüle edebileceği düşünülmektedir (56).

C. SİTOKİNLER, İNTERLÖKİN-2, SOLUBL İNTERLÖKİN-2 RESEPTÖRÜ

Sitokinler inflamasyon, bağışıklık, hematopoez gibi karmaşık olaylarda rol oynayan sabit ya da hareketli hücreler tarafından yakın çevrelerine salınan polipeptit yapılı aracı maddelerdir. Son 10 yılda giderek artan sayıda sitokin moleküler düzeyde belirlenmiş, fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolleri açısından incelenmiştir. Başlıca sitokinler ve özellikleri tablo IV'de gösterilmiştir (4).

TABLO IV: Başlıca Sitokinler ve Özellikleri.

ADI	KAYNAĞI	ÖZELLİKLERİ
- İNTERLÖKİN-I	- Aktive Monositler - Makrofajlar, T hücreleri - B hücreleri, endotel hücreleri - Fibroblastlar	T ve B hücreleri aktivasyon artışına katkıda bulunur. IL-2 ve IFN- γ salınımını artırır. ACTH ve kortikosteroid salınımını artırır. Akut faz proteinleri salınımını artırır. Katabolizmayı hızlandırır.
- TNF- α	- Monositler, makrofajlar - T lenfositleri - Diğer	T ve B hücre proliferasyonunu artırır, B hücre diferansiasyonunu artırır. NK hücrelerinin öldürücü aktivitelerini artırır.
- IL-6	Monositler, endotel hücreleri fibroblastlar, T hücreleri	İmmün globulin üretimini uyarırlar, Akut faz proteinlerinin üretimini uyarırlar.
- IL-8/NAP-I	Monosit ve endotelial hücreler, fibroblastlar, epitel hücreleri	Nötrofiller için kemotaktik etki gösterirler, nötrofil cevaplarının çoğunu uyarırlar

- LENFOKİNLER

- IL-2	CD4+ helper T hücreleri	T hücrelerinin klonal proliferasyonunu artırır. B lenfosit gelişimini artırır. NK hücre fonksiyonlarını stimule eder. Makrofajları aktive eder.
- IL-3	T lenfositler	Hemopoetik büyüme faktörü olarak etki gösterir. Monosit ve eozinofil fonksiyonlarını stimule eder.
- IL-4	CD4+ helper T hücreleri	B lenfosit için büyüme faktörüdür, IgG den IgE üretimini artırır. IL-2 ile birlikte T hücrelerinin klonal proliferasyonunu artırır. Monositlerden sınıf-II MHC moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Monositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α üretimini inhibe eder.
- IL-5	T lenfositler	Eozinofiller için growth faktör olarak etki gösterir. Eozinofillerin diferansiasyonunu artırır. T ve B hücrelerinde IL-2 reseptör ekspresyonunu artırır. B hücrelerinden Ig salınımını başlatır.
- IL-7	Kemik iliği stromal hücreleri	B hücre prekürsörleri için growth faktör olarak etki gösterir.
- IL-9	T lenfositler	T hücre proliferasyonunu uyarır.
- IL-10	T lenfositlerin bir sub grubu, mast hücreleri, B hücreleri	T hücre subgruplarının ve monositlerin sitokin üretimini inhibe eder.
- IL-11	Kemik iliği stromal hücreleri	Lenfopoetik ve hemopoetik growth faktör olarak etki gösterir.
- IFN- γ	Aktive T helper hücreleri sitotoksik CD8+ T hücreleri NK hücreleri	MHC ekspresyonu yapabilen hücrelerin çoğunda sınıf I ve II MHC ekspresyonunu artırır. Makrofajları aktive eder. IL-4'ün B hücreleri üzerindeki etkilerini engeller. TGF- β (Transforming Growth faktör- β)'nin fibroblastlar üzerindeki etkilerini engeller.

IL-2: IL-2 14-17 kDa'luk orjinal olarak "T Cell Growth faktör" şeklinde isimlendirilmiş bir glikoproteindir. IL-2 CD4+ T helper hücreleri tarafından sınıf II-MHC molekülü ile sunulan bir mitojen veya antijen ile stimulasyondan sonra üretilir. IL-2 immün sistem fizyolojisinde merkezi bir role sahiptir. T lenfositlerinin klonal proliferasyonunu arttırır. B lenfosit gelişimini hızlandırır. Natural Killer hücre fonksiyonlarını stimule eder. Makrofajları aktive eder. IL-2'nin primer fonksiyonu Antijen-MHC kompleksi ile stimule olan T lenfositlerin klonal proliferasyonunu arttırmaktır. Diğer hücreler üzerine olan etkisi sekonder öneme sahiptir (16, 54).

Solubl IL-2 Reseptörü: IL-2 target hücrelerini bu hücrelerin yüzeyinde bulunan IL-2 reseptörlerine (IL-2R) bağlanarak etkiler. Düşük affiniteli, orta affiniteli ve yüksek affiniteli olmak üzere üç tip IL-2 reseptörü vardır. Düşük affiniteli IL-2 reseptörü (IL-2R α) hafif zincirden (p55, tac antijeni) oluşmuştur. Orta affiniteli IL-2 reseptörü (IL-2R β) Ağır zincirden (p70-75) oluşmuştur. Yüksek affiniteli IL-2 reseptörü ise (IL-2R $\alpha\beta$) bunların kombinasyonu şeklindedir. IL-2 ekspresyonu sadece CD4+ hücrelerinden oluşturulurken IL-2R ekspresyonu immünite ile ilişkili pek çok hücre tarafından oluşturulabilir. IL-2 β istirahat halinde monosit/makrofajlardan, timustaki lenfoid hücre prekürsörleri dahil lenfoid seri hücrelerinden, istirahat halindeki matür CD4+ ve CD8+ T hücrelerinden ve natural killer hücrelerinden bünyesel olarak eksprese edilir. IL-2R α ise CD16- natural killer hücrelerinden bünyesel olarak ekspere edilirken, periferik kan T hücrelerinden, intratimik T hücre prekürsörlerinden, B lenfositlerinden dentritik ve oligodentritik hücrelerden CD16+ natural killer hücrelerinden, mast hücrelerinden, monosit/makrofaj serisi hücrelerden, karaciğerin Kupffer hücrelerinden ve cildin Langerhans hücrelerinden uyarıya bağlı olarak eksprese edilir. IL-2R $\alpha\beta$ (Yüksek affiniteli reseptör) bu iki formun kombinasyonunundan ve uyarıya bağlı olarak oluşur (54).

1985 yılında Rubin ve arkadaşları aktive edilmiş T lenfosit kültüründe solubl IL-2 α reseptörünün varlığını gösterdiler. Daha sonraki dönemde solubl IL-2 α reseptörü invivo serumda da gösterildi (78). Solubl IL-2 α reseptörünün hücre yüzeyinden ayrılma ile oluştuğu ve bununla muhtemelen iki mekanizma ile olabileceği ileri sürülmüştür. 1) Proteolitik ayrılma 2) Alternatif ayrılma. Solubl IL-2 α reseptörü, hücreye bağlı IL-2 α reseptöründen, muhtemelen, intrasitoplazmik ve transmembran kısmının olmamasından dolayı 10 kDa daha küçük olduğundan, 1. mekanizma daha fazla kabul görmektedir (54).

Solubl IL-2 α reseptörünün özellikle inflamatuvar, immün ve neoplastik hastalıklarda serum seviyesinin yükseldiği ve bu yükselmenin altta yatan hastalığın klinik aktivite derecesi ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (78).

Solubl IL-2 α reseptörünün IL-2'nin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasını çok zayıf bir şekilde engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle Solubl IL-2 α reseptörünün regulatuar fonksiyonu olabileceği ileri sürülmüştür (77). Daha sonraki dönemde yapılan bir çalışmada Solubl IL-2 α reseptörünün IL-2'ye affinitesinin hücre yüzeyindeki IL-2 reseptörlerine kıyasla çok az olduğu tesbit edilmiş ve solubl IL-2 α reseptörünün IL-2'yi üretim yerinden diğer organlardaki hedef hücrelere taşımakla görevli invivo taşıyıcı bir molekül olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (66).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları, Genel Cerrahi, Dermatoloji, Göz Hastalıkları ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniklerine müracaat eden Behçet hastalığı tanısı almış 33 kişide gerçekleştirildi. Olguların 3'ü kadın (%9) 30'u erkek (%91) idi. Olguların yaş dağılımı 17-64 ve yaş ortalaması 30.45 ± 1.7 yıl (Aritmetik ortalama $\pm$ standart hata) idi. Olguların hastalık yaşları 1-24 yıl arasında değişmekteydi. Olgulara "Uluslararası Behçet Çalışma Grubu"nun belirlediği kriterlere göre Behçet Hastalığı tanısı kondu (24). Çalışma anında 33 olgu 15'i aktif hasta, 18'i inaktif hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Oral ülser, genital ülser, göz lezyonları ve aktif artrit'den en az iki tanesi bulunan, ilaveten CRP ve sedimentasyon hızında artma olan hastalar aktif hasta olarak kabul edildi (54). Bu 33 hastanın 22'sinde oral aft. 28'inde genital lezyon (15 skatris + 13 aktif ülserasyon). 16'sında göz bulgusu (11 aktif lezyon + 5 remisyonda lezyon). 24'ünde deri bulgusu, 8'inde eklem tutulumu. 6'sında tromboflebit 2'sinde nörolojik tutulum. 2'sinde gastrointestinal tutulum ve 1'inde pulmoner tutulum mevcuttu. Paterji pozitifliği 33 hastadan 3 tanesinde saptandı (%9).

HLA tiplendirmesi yapılan 10 hastanın 4'ünde HLA B5 pozitif saptandı (%40) 10 hastanın ailesinde (2'sinde mutlak, 8'i muhtemel) Behçet hastalığı öyküsü vardı. 21 hasta Behçet hastalığı ile ilgili ilaç kullanmaktaydı.

Kontrol grubu olarak GATA Check-up merkezine başvuran kişiler arasında, sağlıklı 30 kişi seçildi. Bunların 3'ü kadın (%10) 27'si (%90) erkek idi. Kontrol grubunun yaş dağılımı 17-58 ve yaş ortalaması 32.73 ± 1.88 yıl idi.

Olgulara ait venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak 15'dk süreyle 3000 devir/dakika'da santrifuj edildi. Plazma kısımları ayrılarak analiz yapılncaya kadar -25°C 'de deep-freez'de saklandı. Hasta ve kontrol

grubunun test örnekleri tamamlandıktan sonra test örnekleri mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarında toplu olarak çalışıldı.

Solubl IL-2R Tayini: sIL-2R (α subunit) konsantrasyonları Enzim İmmuno Assey (EIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü (Bender Medsystems-Avusturya).

1. Çalışılacak örnekler ve kit oda ısısına getirildi.
2. Hasta örnekleri ve sIL-2R kalibratörleri çift kuyu içerisine konularak çalışıldı. 1/100 oranında dilüğe edilen hasta örneklerinden her bir kuyucuğa 10 μ l pipetlendi.
3. Solit fazı rekombinant fare sIL-2R antikoru ile kaplanmış EIA plak kuyucuklarına hasta örnekleri ile birlikte 50 μ l Antihuman sIL-2R konjuge Alkalen fosfataz konjugatı pipetlendi.
4. Plaklar 37°C sıcaklıkta 2 saat süreyle inkube edildi.
5. İnkubasyon süresinin sonunda 5 kez otomatik EIA yıkayıcısı ile yıkanan kuyucuklara 100 μ l Orthophenilen diamine + hidrojen peroksit içeren substrat solüsyonu eklendi.
6. 15 dakika, oda ısısında ve karanlıkta inkube edildikten sonra 1 N H₂SO₄ stop solüsyonu ile reaksiyon durduruldu.
7. Plaklar 450 nanometre dalga boyunda okutuldu.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar standart kalibretörler ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Kalibretörler 0.08, 0.5, 1.2, 2.4, 4 ve 5 nanogram/ml rekombinant insan sIL-2R içeren kalibretörlerden oluşmaktaydı. Testte, ölçüm içi fark %1.3 ölçümler arası fark %1.9 bulundu. sIL-2R kalibretörlerinin optik dansiteleri lineer - log regresyon analizi yapılarak elde edilen grafik ile incelendi. Buna göre testin en az ölçülebildiği konsantrasyon 0.08 nanogram/ml en çok ölçebildiği konsantrasyon 5 nanogram/ml bulundu. 5 ng/ml'nin üstündeki konsantrasyonlar için değer regresyon eğrisi uzatılarak hesaplandı.

Solubl CD44 (std) Tayini: Solid fazı insan sCD44 antikoru ile kaplı EIA yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldı (Bender Medsystems-Avusturya).

Ölçümlerde serum örnekleri predilüsyon yapılmadan kullanıldı Her bir örnek çift kuyu çalışıldı. Kalibratör olarak kullanılan standart solüsyonlar içinde 0.02, 1, 1.6, 2.5, 3 ve 4 ng/ml konsantrasyonlarda rekombinant insan sCD44 (std) bulunmaktaydı.

1. Çalışılacak örnekler ve kit oda sıcaklığına getirildi.
2. Kalibratörler ve hasta örneklerinden her bir kuyucuk içine 10 µl pipetlendikten sonra plaklar 37°C sıcaklıkta 2 saat inkube edildi.
3. İnkubasyon süresinin sonunda her bir kuyucuğa 50 µl insan sCD44 (std) antikoruna ile konjuge edilmiş tetrametil benzidin içeren konjugat eklendi.
4. Plaklar 37°C sıcaklıkta bir saat inkube edildi.
5. İnkubasyon süresinin sonunda otomatik EIA yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.
6. Substrat olarak bu çalışmada orthophenilen diamine + hidrojen peroksit kullanıldı. Her bir kuyucuğa 100µl substrat solüsyonu eklendikten sonra plaklar 15 dk oda sıcaklığında ve karanlıkta inkube edildi.
7. 2 N HCL ile reaksiyon durduruldu. Plaklar 492 nanometre dalga boyunda okutuldu.

Çalışmada Ölçüm içi fark % 4.7 Ölçümler arası fark ise % 3.8 bulundu. Regresyon analizi 4 parametreleri Lineer-Log ile yapıldı ve 0.2-4 ng/ml arasında ölçüm değeri saptandı.

Elde edilen rakamsal değerlerin istatistiksel hesaplamalarında olgu sayılarına uygun olarak "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi" veya "Mann-Whitney U testi" kullandı. Grupların yaş dağılımı yönünden kıyaslanması "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi," Cinsiyet dağılımı yönünden kıyaslanması "Ki-Kare Testi" ile yapıldı (83). Sonuçlar Aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 33 Behçet hastasına ait özellikler ve sIL-2R ve sCD44 değerleri tablo V'te gösterilmiştir. Kontrol grubundaki 30 sağlıklı kişiye ait özellikler ve sIL-2R, sCD44 değerleri ise tablo VI'da gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş yönünden kıyaslanması tablo VII'de cinsiyet yönünden kıyaslanması ise tablo VIII'de gösterilmiştir. Bu değerlendirmelere göre hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu olduğu görülmüştür.

Kontrol grubu ile Behçet'li hastaların plazma sIL-2R düzeyleri karşılaştırıldığında Behçet'li hastalarda plazma sIL-2R düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$) (Tablo IX). Kontrol grubu ile Aktif hasta grubu plazma sIL-2R düzeyleri karşılaştırıldığında Aktif hasta grubu plazma sIL-2R düzeylerinin istatistiksel olarak belirgin anlamlı yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p < 0.001$) (Tablo XI). Aktif hasta grubu inaktif hasta grubu ile karşılaştırıldığında Aktif hasta grubunun plazma sIL-2R düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo X) inaktif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inaktif hasta grubu plazma sIL-2R düzeylerinin yüksek olduğu, fakat bu yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$) (Tablo XII).

Behçet'li hastalarda plazma sCD44 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Behçet'li hastaların plazma sCD44 düzeylerinin istatistiksel olarak belirgin anlamlı yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p < 0.001$) (Tablo IX) Aktif hasta grubunun sCD44 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Aktif hasta grubu plazma sCD44 düzeylerinin istatistiksel olarak belirgin anlamlı yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p <$

0.001) (Tablo XI) Aktif hasta grubu inaktif hasta grubu ile karşılaştırıldığında Aktif hasta grubu plazma sCD44 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (tablo X) İnaktif hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inaktif hasta grubu plazma sCD44 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo XII).



İADLU v: deñet riastarına Ail Genel Özelliikler.

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Hastalık Yaşı	Aile Anamnezi	Oral Lezyon	Genital Lezyon	Göz Bulgulan	Deri Bulgulan	Artrit	Tromboflebit	Diğer Özellikler	HLA-B5	Paterji Testi	Sedimentasyon mm/h	CRP	Hastalık Katagorisi	sIL-2R ng/ml	sCD44 ng/ml
1	M.Y.	30	E	13	-	-	Skatris	-	-	+	-	-	-	-	25	12	1	1.2	1.7
2	H.O.	21	E	4	-	+	Skatris	Rem. Üveit	+	-	+	-	-	-	13	5	1	1.8	0.57
3	M.A.	27	E	1	-	+	+	+	-	-	+	Nörolojik Tutulum	-	-	62	96	A	3.6	3.2
4	Y.G.	35	E	10	-	-	+	Rem. Üveit	-	-	-	-	-	-	30	12	1	0.36	0.21
5	M.A.	25	E	4	-	+	Skatris	+	+	-	-	-	-	-	6	5	1	0.73	0.44
6	S.B.	29	E	2	-	-	Skatris	-	+	-	+	-	-	-	25	24	1	1.58	1.73
7	E.Y.	23	E	2	+	+	Skatris	-	+	-	-	-	-	-	36	24	1	4.2	0.81
8	H.Y.	21	E	6	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	38	24	A	1.5	2.2
9	F.S.	28	E	4	-	-	Skatris	Rem.Post.Üveit	+	-	-	-	-	-	20	5	1	0.2	1.12
10	A.K.	29	E	1	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	55	48	A	2.3	1.57
11	M.S.	21	E	1	-	+	+	Rem. Üveit	+	+	-	-	GIS Tutulumu	-	55	24	A	5.1	1.8
12	H.D.	25	E	7	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	33	96	A	3.8	1.2
13	A.E.	54	E	24	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	10	5	1	0.18	0.3
14	S.B.	35	E	9	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	6	5	1	0.44	1.37
15	H.A.	43	K	11	-	-	Skatris	-	-	-	-	-	-	-	12	5	1	0.19	0.88
16	N.O.	21	E	1	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	20	12	A	0.38	0.63
17	S.O.	39	E	6	-	+	Skatris	+	+	-	-	-	+	-	65	12	A	4.5	2.78
18	M.K.	17	E	3	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	25	5	1	0.80	0.88
19	E.U.	26	E	1	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	10	12	1	0.79	1.24
20	M.K.	29	E	5	-	+	Skatris	+	+	-	-	-	-	-	18	5	1	1.18	0.5
21	Z.A.	30	E	11	+	+	Skatris	+	+	-	+	-	-	-	23	12	A	1.4	2.6
22	M.K.	64	E	5	-	+	Skatris	+	-	+	-	-	-	-	100	24	A	0.15	0.26
23	O.A.	39	E	10	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	20	12	A	0.56	0.57
24	B.A.	29	E	10	+	+	+	-	+	-	-	Nör.+GIS+Pul.tut	-	-	65	24	A	4.9	3.9
25	N.B.	32	E	9	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	80	12	A	2.7	1.03
26	I.Y.	21	E	6	-	+	Skatris	Rem.Post.Üveit	+	+	-	-	-	+	20	5	1	0.6	0.71
27	Y.A.	27	E	1	-	+	Skatris	-	+	+	-	-	-	-	20	24	A	0.47	0.94
28	M.Ç.	26	K	4	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	23	12	A	1.47	2.97
29	S.B.	21	E	12	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	5	5	1	0.19	1.06
30	A.Y.	30	E	2	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	5	5	1	0.38	1.73
31	A.O.D.	25	E	6	+	+	Skatris	-	+	-	-	-	-	-	5	5	1	1.3	1.04
32	O.G.	32	E	10	+	+	Skatris	-	+	+	-	-	-	-	48	6	1	1.21	0.94
33	F.A.	51	K	20	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	24	12	A	2.1	3.15

I : İnaktif A : Aktif

TABLO VI: Kontrol Grubuna Ait sIL-2R ve sCD44 Değerleri.

Sıra No	Adı-Soyadı	Yaş	Cins	sIL-2r ng/ml	sCD44 ng/ml
1	K.S.	27	K	0.17	0.73
2	H.Ü.	37	K	0.48	1.04
3	K.A.	30	E	1.3	0.31
4	A.E.	21	E	0.15	0.44
5	B.M.	58	E	0.21	1.1
6	M.Ü.	35	E	0.19	1.33
7	A.T.	54	E	3.2	0.27
8	Ü.T.	43	E	1.1.	0.55
9	P.S.	21	E	0.37	1.73
10	E.Ş.	39	E	0.98	0.8
11	T.İ.	17	E	1.01	0.47
12	S.D.	26	E	1.83	1.41
13	N.K.	26	E	0.17	0.83
14	A.B.	29	E	0.97	0.38
15	B.U.	44	E	0.68	0.25
16	H.G.	21	E	0.71	0.43
17	T.I.	28	E	0.73	0.36
18	F.K.	34	E	1.11	0.78
19	N.H.	20	E	0.13	1.23
20	K.Ç.	23	E	0.28	0.44
21	H.B.	34	K	0.7	0.45
22	Ü.A.	28	E	0.72	0.30
23	H.S.	51	E	0.48	0.70
24	M.T.	40	E	0.66	0.58
25	D.P.	33	E	1.03	0.97
26	Ö.Ö.	37	E	0.8	0.28
27	A.Ö.	36	E	0.23	0.14
28	A.G.	30	E	0.28	0.83
29	R.G.	35	E	0.5	0.97
30	A.D.	25	E	0.76	0.57

TABLO VII: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Yönünden Kıyaslanması

Grup	Olgu Sayısı	Yaş Dağılımı	Yaş Ortalaması	t	p
Behçet Hastaları	33	17-64	30.45±1.7	0.87	0.38 (>0.05)
Kontrol Grubu	30	17-58	32.73±1.88		

Değerlendirme iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile yapılmıştır.

Değerler aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

TABLO VIII: Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Yönünden Kıyaslanması.

Grup	Erkek	Kadın	Toplam	X ²	p
Behçet Hastaları	30	3	33	0.116	>0.05
Kontrol Grubu	27	3	30		
Toplam	57	6	63		

Değerlendirme iki grup arasındaki farkın önemlilik (ki-kare) testi ile yapılmıştır.

TABLO IX: Hasta ve Kontrol Grubu Karşılaştırılması.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	t Hesaplanan	t Teorik	p Değeri
sIL-2R	1.58±0.26	0.73±0.11	3.01	2.73	< 0.01
sCD44	1.39±0.14	0.68±0.08	4.29	3.60	< 0.001
n	33	30			

TABLO X: Aktif ve İnaktif Hasta Grubunun Karşılaştırılması.

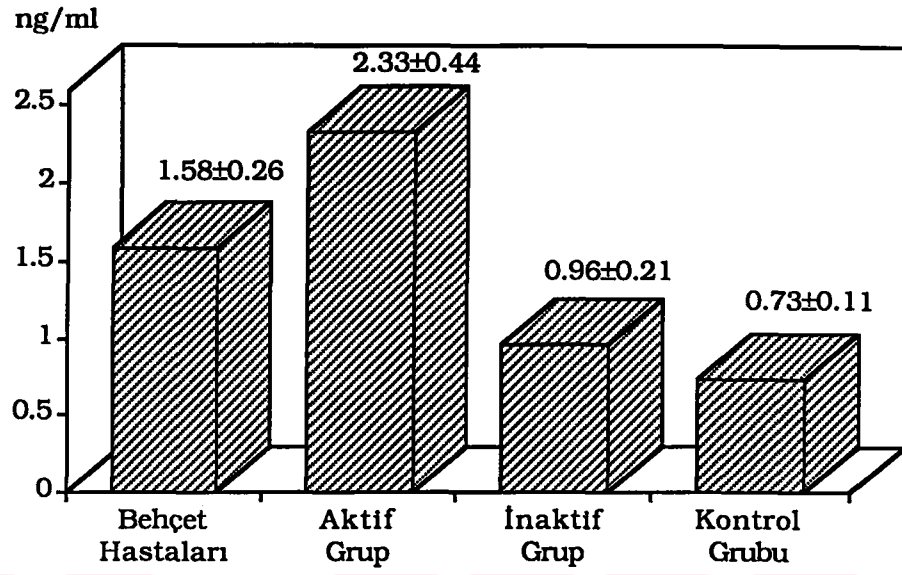
	Aktif Grup	İnaktif Grup	U Hesaplanan	U Tablo	P Değeri
sIL-2R	2.33±0.44	0.96±0.21	203.5	182	< 0.05
sCD44	1.92±0.33	0.96±0.46	202	182	< 0.05
n	15	18			

TABLO XI: Aktif Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Karşılaştırılması.

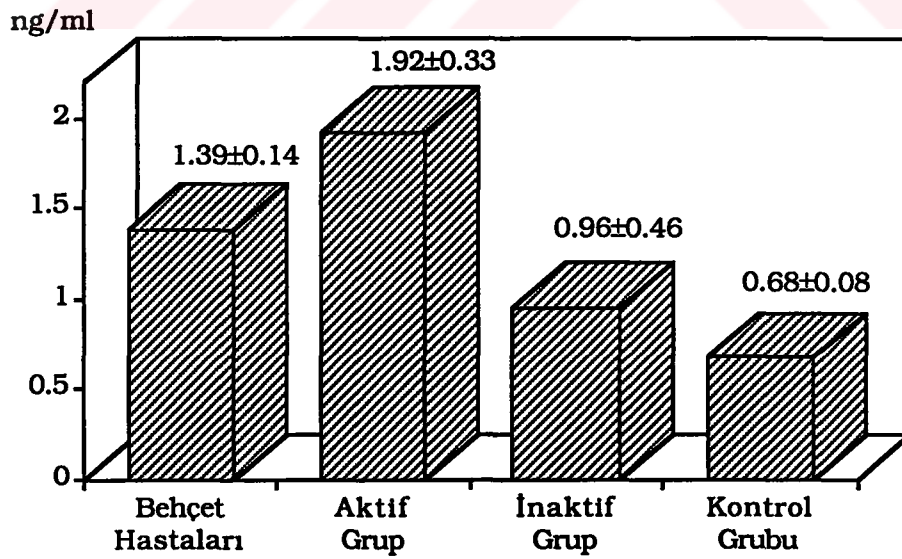
	Aktif Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p Değeri
sIL-2R	2.33 ± 0.44	0.73 ± 0.11	< 0.001
sCD44	1.92 ± 0.33	0.68 ± 0.08	< 0.001
n	15	30	

TABLO XII: İnaktif Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Karşılaştırılması.

	İnaktif Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p Değeri
sIL-2R	0.96 ± 0.21	0.73 ± 0.11	> 0.05
sCD44	0.96 ± 0.46	0.68 ± 0.08	< 0.05
n	15	30	



ŞEKİL I: sIL-2R Düzeylerinin Gruplara Göre Ortalama Değerleri.



ŞEKİL II: sCD44 Düzeylerinin Gruplara Göre Ortalama Değerleri.

TABLO XIII: Bütün Grupların Birbirleri İle Karşılaştırılması.

	sIL-2R		sCD44	
	İnaktif Hasta Grubu	Kontrol Grubu	İnaktif Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Aktif Hasta Grubu	< 0.05	< 0.001	< 0.05	< 0.001
İnaktif Hasta Grubu	-	> 0.05	-	< 0.05
Hasta Grubu (Genel)	-	< 0.01	-	< 0.001

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada Behçet hastalığında plazma sIL-2R ve sCD44 düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastalara Behçet Hastalığı tanısı "Uluslararası Behçet Çalışma Grubu"nun belirlediği kriterlere göre kondu (41) Hastalar aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Oral ülser, genital ülser, göz lezyonları ve aktif artrit'ten en az iki tanesi bulunan ilaveten C-Reaktif Protein düzeyi ve sedimentasyon hızında artma olan hastalar aktif hasta olarak değerlendirildi (82). Buna göre 33 hastadan 15'i aktif 18'i inaktif hasta olarak kabul edildi.

Hastaların 3'ü kadın (%9) 30'u erkek (%91) idi. Hastaların yaş dağılımı 17-64, yaş ortalaması 30.45 ± 1.7 yıl (aritmetik ortalama $\pm$ standart hata) idi. Olguların hastalık yaşları ise 1-24 yıl arasında değişmekteydi. Bu 33 hastanın 22'sinde (%60) oral aft, 28'inde (%84) genital lezyon (15 skatris= 45 ± 13 aktif ülserasyon= 39 ± 16 'sında (%48) göz bulgusu (11 aktif= 33 ± 5 remisyonda= 15 lezyon), 24'ünde (%72) deri bulgusu, 8'inde (%24) eklem tutulumu, 6'sında (%18) tromboflebit, 2'sinde (%6) nörolojik tutulum, 2'sinde (%6) gastrointestinal tutulum ve 1'inde (%3) pulmoner tutulum mevcuttu. Aktif hasta grubundaki 15 hastadan 7'si (%46), inaktif hasta grubundaki 18 hastadan 14'ü (%72) çalışma esnasında Behçet hastalığı ile ilgili ilaç kullanmaktaydı. 10 hastanın (%30) ailesinde (2'si mutlak= $5,8$ 'i muhtemel= 25) Behçet hastalığı öyküsü vardı.

HLA tiplendirmesi yapılan 10 hastadan 4'ünde (%40). HLA-B5 pozitif saptandı. Litaretürde HLA-B5 pozitifliği ile ilgili değişik rakamlardan bahsedilmektedir. İsrail'de ve Japonya'da Behçet'li hastalarda HLA-B5 pozitifliğinin yaklaşık %80 civarında olduğu ileri sürülmektedir (45). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaneye başvuran hastalarda %80 oranında HLA-B5 pozitifliği saptanmıştır. Aynı grup tarafından kırsal

kesim de yapılan çalışmada ise, hastalık ile HLA-B5 pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır (96).

Paterji pozitifliği, 33 hastadan 3 tanesinde (%9) saptandı. Paterji pozitifliği Japonya ve Türkiye gibi ülkelerde %25-75 oranında görülürken Kuzey Amerika'da %25'den daha az görülmektedir (21). Yakın tarihte Türkiye'de yapılan iki çalışmada işlem sırasında temizliğe dikkat edilmesinin ve tek kullanımlık keskin uçlu iğne kullanılmasının paterji pozitifliği oranını düşürdüğü saptanmıştır (25, 30). Biz testi uygularken her iki hususa da azami dikkat gösterdik.

Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı, gönüllü kişi şekildi. Bunların 3'ü kadın, 27'si erkek idi. Kontrol grubunun yaş dağılımı 17-58 ve yaş ortalaması 32.73 ± 1.88 yıl idi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p > 0.05$).

Çalışmamızda araştırılan parametrelerden ilki olan plazma solubl IL-2 reseptör düzeyleri, IL-2 üretimiyle yakın bir ilişki gösterir. IL-2, esas olarak CD4+ T Lenfositlerince üretilen immün sistem fizyolojisinde merkezi rol oynayan bir sitokindir. Hedef hücrelerini bu hücrelerin yüzeyinde bulunan IL-2 reseptörlerine bağlanarak etkiler. MHC-II molekülü ile sunulan, IL-2 üretimine sebep olan mitojen veya antijen aynı zamanda hedef hücrelerde IL-2 reseptörlerinin oluşumunu da tetikler (16, 54) IL-2'nin hedef hücreleri T lenfositler, B lenfositler, natural killer hücreleri, monositler, timik stromal hücreler, oligodentrisitler ve endotel hücreleridir (53). Hedef hücrelerinde, IL-2 reseptörlerinin artışına paralel, bu hücrelerin yüzeyinden ayrılma ile solubl IL-2 reseptörleri oluşmaya başlamaktadır (13,77). Bu bilgilere dayanarak serum IL-2R düzeylerindeki artışın immün sistem aktivasyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (78).

Yapılan çalışmalarda özellikle lenfoma ve lösemilerde solubl IL-2R düzeylerinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (36,59,68,73,81). Ayrıca aktif dönemdeki romatoid artrit'te (84), sistemik lupus eritematozis'te (87), Renal transplantasyon sonrası graft rejeksiyonunda (20,26), serum sIL-2R düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Bizde yaptığımız çalışmada aktif dönemdeki Behçet hastalarında, hem kontrol hem de inaktif hasta grubuna kıyasla plazma sIL-2 reseptör düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu tesbit ettik ($p<0.01$). Kontrol grubuna kıyasla inaktif hasta grubunda da plazma IL-2 reseptör düzeyleri yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu sonuçlar Behçet hastalığında solubl IL-2 reseptör düzeylerinin araştırıldığı diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Hamzaoui ve arkadaşları, Mason ve Barnes kriterlerine göre 3 major semptomu olan hastaları aktif hasta kabul etmiş ve kontrol grubuna kıyasla aktif hasta grubunda solubl IL-2 reseptör düzeylerinin arttığını, bu artışın özellikle ilave artritlik semptomları olan hastalarda daha da belirgin olduğunu saptamışlardır (35).

Akoğlu ve arkadaşları, Mason ve Barnes kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış hastaları genel olarak değerlendirdiklerinde kontrol grubuna kıyasla solubl IL-2 reseptör düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Akoğlu ve arkadaşları ayrıca hastaları semptomlarına göre 4 gruba ayırmış ve oral aft+genital aft+aktif göz lezyonu veya artrit+tromboflebit bulunan 4. gruptaki hastalarda solubl IL-2 reseptör düzeylerinin hem kontrol hem de diğer gruplara göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (1).

Bizim çalışma sonuçlarımız sIL-2 reseptörü açısından temelde bu iki çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir. Bizim çalışmamızın farklılığı ise Behçet hastalığı ile ilgili son tanı kriterlerinin kullanılması (41), çalışma ve kontrol gruplarının sayısının birbirine yakın olmasıdır.

BenEzra ve arkadaşları ise Behçet hastalarını sadece göz bulguları açısından değerlendirmiş ve aktif göz lezyonu olan hastaların solubl IL-2 reseptör düzeylerinin hem kontrol hemde aktif göz lezyonu olmayan gruba kıyasla belirgin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Göz lezyonu aktif olmayan grupla kontrol arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (11).

Behçet hastalığı patogeneğinde IL-2-IL-2R sisteminin rol oynadığını düşündüren başka bulgularda vardır. Yamamoto ve Arkadaşları aktif göz bulguları olan Behçet'li hastalardan elde edilen lenfositlerin kültür ortamında üveitojenik özelliğe sahip "S" antijeni ve "IRBP" proteinine kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda cevap verdiğini ve bu cevabın CD4 ve klas II MHC HLA-DR moleküllerine karşı oluşturulan monoklonal antikorlarla inhibe edildiğini göstermişlerdir (93). Bilindiği gibi IL-2'nin primer üretim yeri CD4+ lenfositlerdir (54).

Charteris ve arkadaşları Behçet hastalığı'nın sistemik tutulumuna bağlı olarak ex olan bir hastanın retina damarlarını post mortem incelemişler, intramural ve perivasküler yapılarda CD4 ve IL-2 reseptörü yüzey markerlerine sahip T lenfosit infiltrasyonu olduğunu saptamışlardır. Aynı vakanın retinal endotel hücrelerinde ve pigment epitelinde HLA-DR antijenleri tespit edilmiştir. Normal göz vasküler yapıları incelendiğinde ise adı geçen yüzey antijenleri yoğunluğunun çok daha az olduğu tespit edilmiştir (17).

Çalışmamızda araştırılan diğer parametre plazma solubl CD44 düzeyleridir. Aktif hasta grubu plazma solubl CD44 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin anlamlı yüksek ($p<0.001$), inaktif gruba kıyasla anlamlı yüksek olduğu ($p<0.05$) tesbit edildi. İnaktif grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise inaktif grup lehine anlamlı yükseklik ($p<0.05$) saptandı.

CD44 molekülü lökositlerin ektravazasyonunda önemli bir rol oynayan, son derece geniş doku dağılımı gösteren bir adezyon molekülüdür. En yoğun bulunduğu hücreler granülosit ve makrofajlardır. Ayrıca başta epitel ve endotel hücreleri olmak üzere pek çok hücrede bulunurlar (56). Lenfositlerin büyük bir kısmının, özelliklede memory T hücrelerinin yüksek oranda CD44 molekülü içerdikleri bilinmektedir (37).

Solubl CD44 ise CD44 taşıyan hücrelerin yüzeyinden endojen proteolitik mekanizma ile ayrılma sonucunda oluştuğu ileri sürülen bir moleküldür (15).

Bazil ve arkadaşları kültür ortamında Phorbol 12-Myristate 13-Acetate (PMA) ve ionomycin ile aktive edildiklerinde granülositlerin ortama solubl CD44 molekülü yaydıklarını göstermişlerdir. Lenfositlerin ise PMA ve ionomycin'den etkilenmediklerini Ancak CD44 molekülüne spesifik monoklonal antikor (MEM-85) ile inkube edildiklerinde ortama solubl CD44 molekülü yaydıklarını göstermişlerdir. Aynı olayın bu reseptörlerin doğal ligandlarıyla etkileşmesi sonucu *invivo* gerçekleşebileceği ve inflamatuvar olaylarda vücut sıvılarında solubl CD44 molekülünün artabileceği ileri sürülmüştür (9).

Campenero ve arkadaşları TNF- α ile kültür ortamında lökositleri stimüle ettiklerinde lökositlerin yüzeyindeki CD44 molekülü oranının azaldığını; ortama proteaz inhibitörü eklendiğinde ise bu etkinin ortadan kalktığını göstermişlerdir. Sonuç olarak TNF- α 'nın endojen proteolitik mekanizma ile CD44 molekülünün hücre yüzeyinden down regulasyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir (15). İnflamasyon patogenezinde önemli rol oynayan TNF- α 'nın aktif dönemdeki Behçet hastalarının önemli bir kısmında serum seviyelerinin arttığı bilinmektedir (1).

Kaku ve arkadaşları aktif dönemdeki Behçet hastalarının periferik kan lökositlerinde CD44 ekspresyonunun kontrol grubuna göre belirgin şekilde azaldığını, buna karşılık periferik T lenfositlerinin CD44 ekspresyonunda ise önemli bir değişiklik olmadığını ve bu durumun hastalığın remisyon dönemine kadar devam ettiğini göstermişlerdir (46). Aynı çalışmada periferik lökositlerin CD44 ekspresyonundaki azalmanın yanı sıra, aktive olmuş lökositlerin tipik özelliği olan L-Selektin (LECAM-I, Leu 8) ekspresyonunda azalma (40) olduğu da tespit edilmiştir.

Bizde çalışmamızda, özellikle aktif dönemdeki hastalarda belirgin olmak üzere, Behçet hastalarında plazma solubl CD44 düzeyinin arttığını tespit ettik. Kaku ve arkadaşlarının çalışmaları göz önüne alındığında bu artışın lökosit kaynaklı olma ihtimalinin kuvvetli olduğu söylenebilir.

Behçet hastalığına ait lezyonlar histopatolojik olarak tetkik edildiğinde lezyon bölgelerinde lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu görülmektedir (55,61,69,72). Solubl CD44 molekülünün kaynağı lezyon bölgelerindeki lenfosit ve mononükleer hücreler de olabilir. Bu hücrelerin yüzeyine bağlı CD44 molekülleri doğal ligandlarıyla etkileştiğinde veya bu hücreler öldüğünde solubl CD44 molekülleri oluşabilir. Burada asıl önemli olan lezyon bölgelerindeki lenfosit ve mononükleer hücrelerin yüksek oranda CD44 molekülü içerdiklerini göstermektir. Literatürde bununla ilgili indirekt deliller mevcuttur.

Yüksek oranda CD44 molekülü taşıyan lenfositlerin immün sistemin efektör hücrelerinden olduğu ileri sürülmektedir. Yüksek oranda CD44 molekülü taşıyan uyarılmış lenfositlerin immünolojik cevaplara katkıda bulunuşu in vivo gösterilmiştir. Mobley ve arkadaşları bir allograftı drene eden lenf düğümünde allograft uygulamasından önce düşük oranda bulunan CD44 reseptörü taşıyan lenfositlerin, allograft uygulamasını takiben oldukça yüksek orana ulaştığını göstermişlerdir (56). Rodrigues

ve arkadaşları ise sıçanlarda malaria paraziti ile infekte olmuş hepatositleri çevreleyen lenfositlerin yüksek oranda CD44 içerdiğini, enfekte hücrelerle teması olmayan T hücrelerinin ise düşük oranda CD44 molekülü içerdiğini göstermişlerdir (56). Benzer şekilde romatoid artrit'li hastaların sinovial doku makrofaj ve lenfositlerinde osteoartrit'li ve travmatik artrit'li hastalara kıyasla daha yoğun CD44 molekülü bulunduğu gösterilmiştir (38,44).

Literatürde solubl CD44 molekülü ile ilgili klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Gua ve arkadaşları, mide ve kolon kanserlerinde serum solubl CD44 düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin tümör yayılımı ve metastazı ile paralellik gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (33).

Rıstamaki ve arkadaşları lenfomalı hastalarda serum solubl CD44 düzeylerinin yüksek olduğunu ve tedavi takibinde kullanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı yayında aktif romatoid artrit'li hastaların bir kısmında serum solubl CD44 seviyelerinin arttığından bahsedilmektedir (74).

Aktif dönemdeki Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem solubl IL-2 reseptör düzeylerinin hem de solubl CD44 molekülü düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olması, her iki molekülün hücreye bağlı formları arasında bir ilişki olması ihtimalini akla getirmektedir. T lenfositleriyle ilgili invitro çalışmalar bu kanıyı desteklemektedir.

CD44 molekülüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikörlerin bir kısmı T lenfositleri üzerinde inhibitör etki oluştururken bir kısmıda stimüle edici etki oluşturmaktadır (56). Stimüle edici grupta bulunan anti CD44 monoklonal antikörlerinin CD3/T hücre reseptörü (TCR) kompleksi aracılığıyla oluşmuş T lenfosit stimülasyonunu ve IL-2 üretimini arttırdıkları gözlenmiştir (18,24,31,76). Benzer şekilde hyalürünatın CD3/TCR kompleksi aracılığıyla uyarılmış T lenfosit yüzeyindeki CD44

moleküllerine bağlanmasının bu hücrelerden IL-2 salınımını arttırdığı saptanmıştır (32). Hyalürinat CD44 molekülünün doğal ligandlarından biridir (62).

Rothman ve arkadaşları ise Anti CD44 (212.3) isimli monoklonal antikorun IL-2 ve IL-2 reseptör üretimini azaltarak T lenfosit aktivasyonunu engellediğini saptamışlardır (75). Bu çalışma sonuçlarını destekleyecek nitelikte; CD44 negatif T lenfositlerinin sitokin üretimine katılmadığını veya çok az katıldığını gösteren in vitro çalışmalarda mevcuttur (39,97). Yukarıda sözü edilen çalışma sonuçları CD44 molekülünün IL-2 üretimine aracılık ettiği şeklinde bir düşüncenin oluşmasına yol açmaktadır. Bunun tersine, IL-2'nin CD44 üretimini arttırdığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Plaisance ve arkadaşları insan melanoma hücre kültürlerine insan rekombinant IL-2 molekülü eklendiğinde bu hücrelerin yüzeyindeki CD44 yoğunluğunun arttığını göstermişlerdir (71). Maenpaa ve arkadaşları ise aynı olayı natural killer hücre kültürlerinde göstermişlerdir (58).

Kortikosteroidlerin IL-2 ve IL-2 reseptörü üretimini inhibe ettikleri uzun süreden beri bilinmektedir (49-70). IL-2 ve CD44 molekülü arasındaki ilişkiyle ilgili yukarıda bahsettiğimiz çalışmalar göz önüne alınırsa Behçet hastalığı tedavisinde de kullanılan kortikosteroidlerin lenfositlerdeki CD44 molekülünü de etkileyip etkilemedikleri konusu cevaplandırılması gereken ilginç bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır. Sackstein ve arkadaşları, 6 gönüllü kişide yaptıkları çalışmada 3 mg/kg metilprednizolon'un lenfositlerin yüzeyindeki CD44 ve LECAM-I düzeyini belirgin şekilde azalttığını ve lenfopeniye yol açtığını, bu etkinin 24 saat kadar sürdüğünü saptamışlardır. Aynı çalışmaya paralel in vitro çalışmada metilprednizolon'un etkisine bağlı geçici lenfopeninin lenfositlerin lenf bezlerinde toplanmasından ziyade kemik iliği gibi başka doku kompartmanlarında toplanmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (80).

Hastalık tedavisiyle ilgili girişimlerde selektif olmak, dolayısıyla da yan etkilerin az olmasını temin etmek temel prensiplerindendir. İmmün sistem üzerine etkili ilaçlar immün sistemi çok yönlü etkilediklerinden yan etkileri de çok fazladır. Monoklonal antikorların immün sisteme yönelik tedavi girişimlerinde spesifikliğı sağlamak açısından önemli avantajlar sağlayacağı ümit edilmektedir. Örneğın IL-2-IL-2 reseptör sisteminin aktif olduğı düşünölen hastalıklarda IL-2 reseptörüne karşı inhibitör etkili monoklonal antikorların kullanılması akılcı gözökmektedir. Çünkü IL-2 reseptörlerinin büyük çoğunluğu immün aktivasyon esnasında uyarıya bağılı üretilmektedir (70,79). Bu düşünöceden hareketle erken rejeksiyonu engellemek amacıyla renal transplantasyonlu hastalarda (79) ve klasik tedavi yaklaşımlarına dirençli romatoid artrit'te (52) IL-2 reseptörlerine karşı monoklonal antikorlar kullanılmış ve ümit verici sonuçlar alınmıştır. CD44 molekülüne karşı monoklonal antikorların kullanıldığı insan çalışması henüz yapılmamıştır. Farelerde ciltte gecikmiş tipte hipersensivite reaksiyonunun anti-CD44 antikorlarınca engellenebildiğı gösterilmiştir (14). Monoklonal antikor tedavisinin gündeme gelmesine paralel olarak otoimmün hastalıkların ve vaskülitlerin temelinde yatan immünolojik mekanizmalara yönelik araştırmalar daha da önem kazanmıştır.

Sonuç olarak biz IL-2-IL-2 reseptör sisteminin ve CD44 molekülünün Behçet hastalığı'nın patogeneğinde rol oynadığını ve bu role bağılı olarak plazma solubl IL-2 reseptörü ile, solubl CD44 molekülü düzeylerinin arttığını düşünömekteyiz. Kontrol grubuna kıyasla aktif Behçet hastalarında her iki parametreye ait ortalama değerlerin anlamlı yüksek bulunmasına karşın bazı hastalarda aktivite ile kesin bir korelasyon göstermedikleri saptanmıştır. Bu nedenle bu parametrelerin aktivite kriteri olarak kullanılması tartışmaya açık bir konudur. Bu konuda CD44 molekülünün farklı izoformlarını, diğör sitokinleri ve adezyon moleküllerini kapsayan geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET
BEHÇET HASTALIĞINDA SOLUBL CD44 VE SOLUBL
İNERLÖKİN-2 RESEPTÖR DÜZEYLERİ

Behçet hastalığı pek çok sistemi etkileyen, etyolojisinde viral ve otoimmün mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülen bir hastalıktır. Bu hastalıkta çeşitli immünolojik anormalliklerin bulunduğı bildirilmiştir.

Biz 33 Behçet hastasında ve yaş ve cins açısından uyumlu 30 sağlıklı kişide “ Enzyme Immune Assay” yöntemiyle plazma solubl IL-2 reseptör ve solubl CD44 düzeylerini araştırdık.

Kontrol grubu ve inaktif gruba karşılaştırıldığında aktif hasta grubunda solubl CD44 ve solubl IL-2 reseptör düzeylerinin belirgin yüksek olduğu tesbit edildi. Kontrol grubuna kıyasla inaktif hasta grubunda da solubl CD44 ve solubl IL-2 reseptör düzeyleri yüksek idi fakat bu yükseklik solubl IL-2 reseptörü açısından anlamlı değildi.

CD44 ve IL-2 reseptörleri Behçet hastalığında gözlenen inflamasyonda önemli bir rol oynayabilir. Bu moleküllerin ve bunların solubl formlarının etyopatogenezezdaki rolleri ileri çalışmalarla açıklığa kavuşturulmalıdır.

SUMMARY

SOLUBLE CD44 AND SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR LEVELS IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

Behçet's disease is a multi-systemic disorder. Both Viral and autoimmune mechanisms have been implicated in the etiology of Behçet's disease. A number of immunological abnormalities have been reported.

We have investigated plasma levels of soluble interleukin-2 receptor and soluble CD44 molecule in 33 patients with Behçet's disease and in age and sex matched 30 healthy control subjects by Enzyme Immune Assay.

Plasma Level of soluble CD44 and soluble IL-2 receptor were significantly elevated in active group as compared with controls and with inactive group. Soluble CD44 and soluble IL-2 receptor Levels were also higher than the controls in inactive group, soluble IL-2 receptor Levels were not significantly elevated however.

We suggested that CD44 and IL-2 receptors may play an important role in the inflammation observed in Behçet's disease. The etiopathogenetic role of these soluble molecules and their respective receptors, needs to be clarified.

KAYNAKLAR

1. Akoğlu, T.F., Direskeneli, H., Yazıcı, H., Lawrence, R.: TNF, Soluble IL-2R and Soluble CD-8 in Behçet's Disease. *Journal of Rheum.* 17(8): 1107-1108, 1990.
2. Albelda, S.M.: Endothelial and Epithelial Cell Adhesion Molecules. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*: 4: 195-203, 1991.
3. Archard, H.O.: Disorders of the Mucocutaneous Integument. *Dermatology in General Medicine*. (Eds) Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M., Austen, K.F., Third Edition, New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Hamburg, Johannesburg, Lisbon, London, Madrid, Mexico, Milan, Montreal, New Delhi, Panama, Paris, San Juan, McGraw-Hill Book Company, 1987, 1152-1240.
4. Arend, P.W. Dayer, J.M: Cytokines and Growth Factors *Textbook of Rheumatology* (Eds) Kelley, W.N. Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B. 4 th Edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, WB Saunders Company 1993, 227-247.
5. Arnaout, M.A.: Cell Adhesion Molecules. *Textbook of Rheumatology*, (Eds). Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B. 4th Edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney. Tokyo, WB Saunders Company, 1993, 213-226.
6. Aruffo, A., Stamenković, I., Melnick, M. Underhill, C.B., Seed, B.: CD44 is the Principal Cell Surface Receptor for Hyaluronate. *Cell* 61: 1303-1313, 1990.

7. Bang, D., Honma, T., Saito, T., Nakagawa, S., Ueki, H., Lee, S.: The Pathogenesis of Vascular Changes in Erythema Nodosum Like Lesions of Behçet's Syndrome: An Electron Microscopic Study. *Hum Pathol.* 18: 1172-1179, 1987.
8. Bartlett, S.T., McCarthy, W.J. Palmer, A.S., Flinn, W.R., Bergan, J.J., Yaro, J.S.: Multiple Aneurysms in Behçet's Disease. *Arch. Surg.* 123: 1004-1008, 1988.
9. Bazıl, V., Horejsi, V.: Shedding of The CD44 Adhesion Molecule from Leukocytes Induced By Anti-CD44 Monoclonal Antibody Stimulating the effect of a Natural Receptor Ligand. *Journal of Immunology.* 149 (3):747-753, 1992
10. BenEzra, D., Cohen, E.: Treatment and Visual Prognosis in Behçet's Disease. *Br. J. Ophthalmol.* 70: 589-592, 1986.
11. BenEzra, D., Maftzir, G., Kalichman, I., Barak, V.: Serum Levels of Interleukin-2 Receptor in Ocular Behçet's Disease. *Am. Journal of Ophtalmology.* 115: 26-30, 1993.
12. Berk, A.Ö., Koçar, İ.H.: Behçet Hastalığı İç Hastalıkları Tanı ve Tedavisi, II. Cilt, Ankara, GATA Basımevi, 1990, 613-617.
13. Borg, E.J.T., Horst, G., Limburg, P.C., Kallenberg, C.G.M.: Changes in Plazma levels of Interleukin-2, Receptor in Relation to Disease Exacerbations and Levels of anti-dsDNA and Complement in SLE *Clin. Exp. Immunol.* 82: 21-26, 1990.
14. Camp, R.L., Scheynius A., Johansson, C., Pure, E.: CD44 is Necessary for Optimal Contact Allergic Responses but is Not Required for Normal Leukocyte Extravasation. *J. Exp. Med.* 178 (2): 497-507, 1993 (Abstract).

15. Campanero, M.R, Pulido, R., Alonso, L.J. Pivel J-P, Muinos, F.X.P, Fresno, M., Madrid, F.S: Down-Regulation by TNF- α of Neutrophil Cell Surface Expression of The Sialophorin CD43 and The Hyaluronate Receptor CD44 Through a Proteolytic Mechanism. Eur. J. Immunol 21:3045-3048, 1991
16. Chapter Eleven - Cytokines Immunology (Eds) Abbas, A., Lichtman, A.H., Pober, J.S. 2. nd Edition. Philadelphia, London, Toronto, Montrea, Sdyney, Tokyo, WB Saunders Company 1994, 239-260.
17. Charteris, D.G., Champ, C., Rosenthal, A.R., Lightman, S.L.: Behçet's Disease. Activated T Lymphocytes in Retinal Perivasculitis. Br. J. Ophthalmol. 76: 499-501, 1992.
18. Chong, A.S., Jiang. X.L., Scuderi, P., Lamas, M., Graf, L.H.: ICAM-I and LFA-3 Enhance the Ability of Anti-CD3 mAb to Stimulate Interferon Gamma Production in Interleukin-2 Adctivated T Cells. Cancer-Immunol-Immunother. 39 (2): 127-134, 1994 (Abstract).
19. Clements J.P., Paulus, H.E.: NSAID Drugs. Textbook of Rheumatology (Eds) Kelley W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B., 4th Edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo W.B Saunders Company, 1993, 700-730.
20. Colvin, R.B Fuller, T.C. MacKeen, L., Kung, P.C. Ip, S.H., Cosimi, A.B.: Plazma Interleukin 2 Receptor Levels in Renal Allograft Recipients. Clin. Immun. and Immunopat. 43: 273-276, 1987.
21. Conn, D.L., Hunder, G.G., O'Duffy, J.D.: Vasculitic Syndromes. Textbook of Rheumatology, (Eds) Kelley, W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B., 4 th. Edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company, 1993, 2: 1077-1102.

22. Cronstein, B.N., Weissman, G.: The Adhesion Molecules of Inflammation Arthritis and Rheumatism, 36(2): 147-157, 1993.
23. Delilbaşı, E., Turan, B., Yücel, E., Şaşmaz, R., Işimer, A., Sayal, A.: Selenium and Behçet's Disease. Biol. Trace Elem. Res. 28: 21-28, 1991.
24. Denning, S.M. Le, P.T., Singer, K.H., Haynes B.F.: Antibodies Against The CD44, p80, Lymphocyte Homing Receptor Molecule Augment Human Peripheral Blood T Cell Activation. J. Immunol 144(1): 7-15, 1990.
25. Dilşen, N., Koniçe, M., Aral, O., Öcal, L., İnanç, M., Gül, A.: Comparative Study of the Skin Pathergy Test with Blunt and Sharp Needles in Behçet's Disease: Confirmed Specificity but Decreased Sensivity with Sharp Needles. Ann. Rheum. Dis. 52: 823-825, 1993.
26. Dittmer, R., Harfmann, P., Tenschert, W., Arndt, R. Busch, B.: Monitoring of Renal Transplant Patients With Interleukin-2 And Interleukin-2 Receptor Enzyme Immunoassay and Interleukin-2. Transplantation Proceedings 22(5): 2284-2285, 1990.
27. Efthimiou, J., Addison, I.E., Johnson, B.V.: In vivo Leucocyte Migration in Behçet's Syndrome. Ann. Rheum. Dis. 48: 206-210. 1989.
28. Fauci, S.A., Young, K.R.: Immunoregulatory Agents. Textbook of Rheumatology (Eds) Kelleys W.N. Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B. 4th Edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney. Tokyo, W.B. Saunders Company, 1993. 797-821.
29. Fernandez, B.R.: Soluble Cytokine Receptors: Their role in Immunoregulation. Faseb J. 5(11): 2567-74, 1991 (Abstract).

30. Fresko, İ., Yazıcı, H., Bayramiçli, M., Yurdakul, S., Mat, C.: Effect of Surgical Cleaning of the Skin on the Pathergy Phenomenon in Behçet's Syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 52: 619-620, 1993.
31. Galandrini, R., Albi, N., Tripodi, G., Zarcone, D., Terenzi, A., Moretta, A. Grossi, C.E., Velardi, A.: Antibodies to CD44 Trigger Effector Functions of Human T Cell Clones. *J. Immunol.* 150(10): 4225-4235, 1993 (Abstract).
32. Galandrini, R., Galluzzo, E., Albi, N. Grossi, C.E., Velardi, A.: Hyaluronate is Costimulatory for Human T Cell Effector Functions and Binds to CD44 on Activated T Cells. *J. Immunol.* 153 (1): 21-31, 1994 (Abstract).
33. Guo, Y.J., Liu, G., Wang, X. Jin, D. Wu, M. Ma, J. Sy, M.S.: Potential Use of Soluble CD44 in Serum as Indicator of Tumor Burden and Metastasis in Patinets With Gastric or Colon Cancer. *Cancer Research* 54: 422-426, 1994.
34. Hamzaoui, K., Ayed, K.H., Hamza, M., Tourarine, J.L.: Natural Killer Cells in Behçet's Disease. *Clin. Exp. Immunol.* 71: 126-131, 1988.
35. Hamzaoui, K., Ayed, K., : Soluble Interleukin 2 Receptors in Patinets With Behçet's Disease. *Journal of Rheum.* 16(6): 852-852, 1989.
36. Harrington, D.S., Patil, K., Lai, P.K., Yasuda, N.Y., Armitage, J.O., Stephan, H. Weisenburger, D.D. Linder, J. Purtilo, D.T.: Soluble Interleskin-2 Receptors in Patinets With Malignant Lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 112: 597-601, 1988.
37. Haynes, B.F., Telen, M.J., Hale, L.P., Denning, S.M.: CD44 - A Moleküle Involved in Leukocyte Adherence and T-cell Activation. *Immunology Today.* 10(12): 423-428, 1989.

38. Haynes, B.F., Hale, L.P., Patton, K.L. Martin, M.E., McCallum, R.M.: Measurement of an Adhesion Molecule As an Indicator of Inflammatory Disease Activity. *Arthritis and Rheumatism* 34 (11): 1434-1443, 1991.
39. Hobbs, M.V., Weigle, W.O., Noonan, D.J., Torbett, B.E., McEvilly, R.J., Koch, R.J., Cardenas, G.J., Ernst, D.N.: Patterns of Cytokine Gene Expression by CD4+ T Cells From Young and Old Mice. *J. Immunol.* 150 (8): 3602-3614, 1993 (Abstract).
40. Humbria, A., Gonzalez, F.D., Campanero, M.R., Arroyo, A.G. Laffon, A., Gonzalez, R., Madrid F.S.: Expression of L-Selectin, CD43 And CD44 in Synovial Fluid Neutrophils From Patients With Inflammatory Joint Diseases. *Arthritis and Rheumatism.* 37 (3): 342-348, 1994.
41. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for Diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet*, 335: 1078-1080, 1990.
42. James, D.G.: Silk Route Disease (Behçet's Disease). *West. J. Med.* 148: 433-437, 1988.
43. James, D.G.: Behçet's Disease. *BJCP.* 44(9): 364- 368, 1990.
44. Johnson, B.A., Haines, G.K. Harlow, L.A., Koch, A.E.: Adhesion Molecule Expression in Human Synovial Tissue. *Arthritis and Rheumatism* 36 (2): 137-146, 1993.
45. Jorizzo, L.J., Rogers, R.S.: Behçet's Disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23: 738-41, 1990.
46. Kaku, H., Mizukawa, H. Kishi, T., Yanagida, T. Inaba, G.: Peripheral Leukocyte Adhesion Molecules in Patients of Behçet's Disease Associated With Active Ocular Lesions. *Ryumachi.* 34(3): 608-615, 1994 (Abstract).

47. Kalomiris, L.E., Bourguignon, L.Y.W.: Lymphoma Protein Kinase-C is Associated with The Transmembrane Glycoprotein, GP85, and May Function in GP85-Ankyrin Binding. *The Journal of Biological Chemistry*. 264 (14): 8119, 1989.
48. Karmochkine, M., Boffa, M.C., Wechsler, B., Piette, J.C., Godeau, P.: Absence of Antiphospholipid Antibodies in Behçet's Disease. *Ann. Rheum. Dis*. 52: 623, 1993.
49. Kayaalp, S.O.: İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmunomodülatör İlaçlar. *Tıbbi Farmakoloji (Derleyen) Kayaalp, S.O. 6. Baskı. Ankara, Feryal Matbaacılık. San. ve Tic. Ltd. Şti. 1991: 1045-1064.*
50. Kocaman, A.L.: Behçet Hastalığında Fibrinolitik Aktivitenin Öglobulin Erime Zamanı ile Değerlendirilmesi. *GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 1986.*
51. Koç, B.: Behçet Hastalarında Antifosfolipid Antikor Düzeyleri GATA İç Hastalıkları Bilim dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 1993.
52. Kokuludağ, A.: Romatoid Artritin Spesifik İmmünoterapisi. *Romatoloji Bülteni* 1(2): 41-45, 1993.
53. Kroemer, G., Wick, G.: The Role of Interleukin-2 in Autoimmunity, *Immunology Today*. 10(7): 246-251, 1989.
54. Kroemer, G., Andreu, J.L., Gonzalo, J.A., Ramos, J.C.G., Martinez, A.C.: Interleukin-2, Autotolerance, and Autoimmunity. *Advances in Immunology*. 50: 147-222, 1991.
55. Lavelle, W.G., McDermott, W.M., Amoroso, C.S.: Behçet's Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 322(5): 326-327, 1990.
56. Lesley, J., Hyman, R., Kincade, P.W.: CD44 and Its Interaction With Extracellular Matrix. *Advances in Immunology* 54: 271-335, 1993.

57. Lucas, M.G., Green, A.M., Telen, M.J.: Characterization of the Serum In (Lu)- Related Antigen: Identification of a Serum Protein Related to Erythrocyte p 80. *Blood* 73 (2): 596-600, 1989
58. Maenpaa, P.A., Jaaskelainen, J., Carpen, O., Patarroyo, M. Timonen, T.: Expression of Integrins and Other Adhesion Molecules on NK Cells: Impact of IL-2 on Short-and-long Term Cultures. *Int. J. Cancer*. 53 (5): 850-855, 1993 (Abstract).
59. Marcon, L, Rubin, L.A., Kurman, C.C., Fritz, M.E., Longo, D.L., Uchiyama, T., Edwards, B.K. Nelson, D.L.: Elevated Serum Levels of Soluble Tac Peptide in Adult T-Cell Leukemia: Correlation With Clinical Status During Chemotherapy. *Annals of Intern. Med.* 109: 274-279, 1988.
60. Matsumoto, T., Uekusa, T., Fukuda, Y.: Vasculo-Behçet's Disease: A Pathologic Study of Eight Cases. *Hum. Pathol.* 22(1): 45-51, 1991.
61. Michelson, J.B., Friedlaender, M.H.: Behçet's Disease. In. *Ophthalmol. Clin.* 30(4): 271-278, 1990.
62. Miyake, K., Underhill, C.B., Lesley, J. Kincade, P.W.: Hyaluronate Can Function As a Cell Adhesion Molecule and CD44 Participates in Hyaluronate Recognition. *J.Exp. Med.* 172: 69-75, 1990. (Abstract).
63. Mizuki, N., Inoko, H., Ando, H., Nakamura, S., Kashiwase, K., Akaza., T., Fujino, Y., Masuda, K., Takiguchi, M., Ohno, S.: Behçet's Disease Associated with One of the HLA-B51 Subantigens, HLA - B5101. *Am. J. Ophthalmol.* 116: 406-409, 1993.
64. Mizushima, Y.: Recent Research into Behçet's Disease in Japan. *Int. J. Tissue React.* 10(2): 59-65, 1988.

65. Mobley, J.L., Dailey, M.O.: Regulation of Adhesion Molecule Expression by CD8+ T Cells in vivo. *Journal of Immunology*, 148(8): 243-2356, 1992.
66. Moisseec, P., Elhamiani, M., Alt, X.E., Sany, J., Hirn, M.: Functional Studies of Soluble Low-Affinity Interleukin-2 Receptor in Rheumatoid Synovial Fluid. *Arthritis and Rheumatism*. 33(11): 1688-1694., 1990.
67. Montefort, S., Holgate, S.: Adhesion Molecules and Their Role in Inflammation. *Respiratory Medicine*, 85: 91-99, 1991.
68. Motoi, T., Uchiyama, T., Hori, T., Itoh, K., Uchino, H., Veda, R.: Elevated Serum-Soluble Interleukin-2 Receptor (Tac Antigen) Levels in Chronic Myelogenous Leukemia Patients With Blastic Crisis. *Blood*. 74(3): 1052-1057, 1989.
69. O'Duff, J.D.: Vasculitis in Behçet's Disease. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 16(2): 423-431, 1990.
70. Ölmez, Ü.: Ümmün Sistem Baskılaması. *T. Klin. Tıp Bilimleri* 11: 177-182, 1991.
71. Plaisance, S., Rubinstein, E., Alileche, A., Han, D.S., Sahraoui, Y., Mingari, M.C., Bellomo, R., Rimoldi, D. Colombo, M.P., Jasmin, C.: Human Melanoma Cells Express a Functional Interleukin-2 Receptor, *Int. J. Cancer*. 55(1): 164-170, 1993 (Abstract).
72. Powell, R.J., Dunstan, S.: Immunopathology of Behçet's Disease. *Postgrad. Med. J.* 67: 503-505, 1991.
73. Pui, C.H., Ip, S.H., Kung, P., Dodge, R.K. Berrad, C.W., Crist, W.M., Murphy, S.B.: High Serum Interleukin-2 Receptor Levels Are Related to Advanced Disease and a Poor Outcome in Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 70 (3): 624-628, 1987.

74. Ristamaki, R., Joensuu, H., Salmi, M., Jalkanen, S.: Serum CD44 in Malignant Lymphoma: An Association With Treatment Response. *Blood* 84 (1): 238-243, 1994.
75. Rothman, B.L., Blue, M.L., Kelley, K.A., Wunderlich, D. Mierz, D.V., Aune, T.M.: Human T. Cell Activation by OKT3 is Inhibited by a Monoclonal Antibody to CD44. *J Immunol.* 147 (8): 2493-2499, 1991 (Abstract).
76. Rothman, B.L., Kennure, N., Kelley K.A., Katz, M., Aune, T.M.: Elevation of Intracellular cAMP in Human T Lymphocyte by An Anti CD44 mAb. *J. Immunol* 151 (11): 6036-6046, 1993 (Abstract).
77. Rubin, L.A., Jay, G., Nelson, D.L.: The Released Interleukin-2 Receptor Binds Interleukin-2 Efficiently. *J. Immunology* 137 (12): 3841-3844, 1986.
78. Rubin, A.L., Nelson, D.L.: The Soluble Interleukin-2, Receptor: Biology, Function, and Clinical Application. *Annals of Internal Med.* 113 (8): 619-627, 1990.
79. Russel, S.J., Llewelyn, M.B., Hawkins, R.E.: Principles of Antibody Therapy. *British Medical Journal.* 305: 1424-1429, 1992.
80. Sackstein, R.: Effects of Methylprednisolone Administration on Lymphocyte LECAM-I, CD44, and LFA-1 Expression, Implications for Steroid-Induced Lymphopenia, *Annals New York Academy of Sciences* 696: 417-419, 1993.
81. Steis, R.G., Marcan, L., Clark, J., Urba, W., Longo, D.L., Nelson, D.L., Maluish, A.E.: Serum Soluble IL-2 Receptor As a Marker in Patients With Hairy Cell Leukemia. *Blood.* 71 (5): 1304-1309, 1988.

82. Suzuki, N., Skane, T., Ueda, Y., Tsunematsu, T.: Abnormal B Cell Function in Patients With Behcet's Disease. *Arthritis and Rheumatism*. 29 (2): 212-219, 1986.
83. Smbloęlu, K., Smbloęlu, V.: Bioistatistik, Yenilenmiř 4. Baskı, Ankara, zdemir Yayıncılık, 1993.
84. Symons, J.A., Wood, N.C., Giovine, F.S., Duff, G.W.: Soluble IL-2 Receptor in Rheumatoid Arthritis. *J. Immunology*. 141 (8): 2612-2618, 1988.
85. Synderman, R.: Behcet's Disease-Provocative Clues. *West. J. Med*. 148: 438-439, 1988.
86. Taylor, P.V., Chamberlain, M.A., Scott, J.S.: Autoreactivity in Patients With Behcet's Disease. *British Journal of Rheumatology*. 32: 908-910, 1993.
87. Tokano, Y., Murashima, A., Takasaki, Y. Hashimoto, H., Okumura, K. Hirose, S.: Relation Between Soluble Interleukin 2 Receptor and Clinical Findings in Patients with SLE *Annals of Rheum. Dis*. 48: 803-809, 1989.
88. Trelstad R.L., Kemp, P.D.: Matrix Glycoproteins and Proteoglycans. *Textbook of Rheumatology* (Eds) Kelley W.N., Harris, E.D., Ruddy, S., Sledge, C.B. 4th Edition, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, WB Saunders Company, 1993, 35-57.
89. lgey M. Behcet Hastalığında İntersellüler Adezyon Molekülü-I Düzeyleri GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 1994.
90. Webb, DSA, Shimizu, Y., Seventer, G.A.V., Shaw S. Gerrard, T.L.: LAF-3, CD44, and CD45: Physiologic Triggers of Human Monocyte TNF and IL-1 Release, *Science*, 249: 1295-1297, 1990.

91. Wechsler, B., Plette, J.C.: Behçet's Disease. BMJ. 304: 1199-1200., 1992.
92. Weintblatt, M.E.: Methotrexate, Textbook of Rheumatology (Eds) Kelley, W.N., Harris. E.D. Ruddy, S., Sledge, C.B., 4th Edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company, 1993, 767-778.
93. Yamamoto, H.J., Minami, M., Inaba, G., Masuda, K., Mochizuki, M.: Cellular Autoimmunity to Retinal Specific Antigens in Patients With Behçet's Disease. British Journal of Ophtalmology. 77: 584-589, 1993.
94. Yazıcı, H., Barnes, C.G.: Behçet Sendromunun Tedavisinde Pratik Öneriler. Romatoloji Bülteni, 1: 3-9, 1993.
95. Yazıcı, H., Yurdakul, S, Tüzün, Y., Özyazgan, Y., Mat, C., Hamurduyan V.: Behçet Hastalığı, Bilim ve Teknik. 317: 24-29, 1994.
96. Yurdakul, S., Günaydın, İ., Tüzüm, Y., Tankurt, N., Pazarlı, H., Özyazgan, Y., Yazıcı, H.: THE Prevalance of Behçet's Syndrome in a Rural Area in Northern Turkey. J. Rheumatol. 15: 820-822, 1988.
97. Zlotnik, A., Godfrey. D.I., Fischer, M., Suda, T.: Cytokine Production by Mature and Immature CD4-CD8-T Cells. Alpha Beta-T. J. Immunol. 149 (4): 1211-1215, 1992 (Abstract).
98. Zouboulis, Ch. C., Büttner, P., Tebbe, B., Orfanos, C.E.: Anticardiolipin Antibodies in Adamantiades-Behçet's Disease. Br. J. Dermatol. 128: 281-284, 1993.