

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALIĞINDA OSTEOPONTİN DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Enis ERTÜRKLER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Demet ÇİÇEK

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

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

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. Demet Çiçek ve Doç. Dr. Başak KANDİ'e, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Kökçam'a, biyokimyasal analizlerin yapılmasında büyük emeği geçen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Dilara KAMAN ve Araş. Gör. Dr. Serhat ÖZDOĞAN'a, arkadaşlarıma ve bölümde görevli tüm personele teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen ailem ve sevgili eşime içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Behçet hastalığı (BH) kronik seyirli, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir. Hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. BH etyopatogenezinde endotel hasarı ve anormal immün yanıt suçlanmaktadır. Bu çalışmada Th1 immün yanıtta ve kronik İnflamasyonda rolü olduğu bilinen osteopontin molükülünün BH ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya 60 behçet hastası ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı birey ve 63 psoriyazis hastası alındı. Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre BH tanısı konulup, en az bir mukokutanöz bulgusu olan hastalar aktif, çalışma esnasında herhangi bir mukokutanöz bulgusu olmayanlar ise inaktif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda Behçet hastaları, damar tutulumu açısından aktif olanlar (Çalışma esnasında derin ven trombozu (DVT), yüzeysel gezici tromboflebit (YGTF) ve büyük damar tutulumundan en az biri mevcut olan hastalar), inaktif olanlar (daha önce DVT, YGTF ve büyük damar tutulumu geçirmiş olan hastalar) ve damar tutulumu olmayanlar şeklinde 3 ayrı gruba ayrıldı .

Behçet hastalarında ve psoriyazis hastalarında plazma osteopontin (OPN) seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve psoriyazis hastalarında plazma OPN seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.008$, $p<0.001$). Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastaları arasında, aktif Behçet hastaları ile psoriyazis hastaları arasında ve inaktif Behçet hastaları ile psoriyazis hastaları arasında ortalama plazma OPN düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Damar tutulumu açısından aktif Behçet hastaları ve inaktif Behçet hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama plazma OPN düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.01$, $p<0.001$). Damar tutulumu açısından aktif olan Behçet hastaları ile inaktif olan Behçet hastaları, damarsal tutulumun olmadığı Behçet hastaları ve psoriyazis hastaları arasında, OPN düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak Th1 tipinde inflamatuvar yanıt ve makrofaj kemotaksisinin baskın olduğu kronik inflamatuvar hastalıklar olan BH ve psoriyazis de plazma OPN

seviyesinin oldukça yüksek düzeyde olduğunu saptadık. OPN, gerek Th1 inflamatuvar yanıtı, gerekse de makrofaj kemotaksisini arttırarak bu inflamatuvar süreçte önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte OPN düzeylerinin bu hastalıkların aktivitesiyle ilişkili olmadığını saptadık. Dolayısıyla bu hastalıkların aktivitesini ve tedavi cevabını değerlendirmede OPN'nin yararlı bir kriter olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, psoriyazis hastalığı, osteopontin, Th1 immün yanıt.

ABSTRACT

OSTEOPONTIN LEVELS IN BEHCET DİSEASE

Behçet disease (BH) is a chronic, recurrent, systemic vasculitis. The etiology of the disease can not be clearly explained. Endothelial injury and abnormal immune response are accused in BH etiopathogenesis. In this study, the relationship between the molecule of osteopontin which is known to be effective in chronic inflammation and Th1 immune response and BH was investigated.

60 Behçet patients, 50 healthy controls and 63 psoriasis patients were included to the study. Patients who are diagnosed as BH according to international study group diagnosis criteria and who have at least one mucocutaneous findings were evaluated as active and who don't have mucocutaneous findings during the study as inactive patients. In our study patients were divided to three groups; According to vascular involvement active patient (who have at least one of the deep venous thrombosis (DVT), superficial migratory thrombophlebitis (YGTF) and major vascular involvement during the study), inactive patients (patients who have DVT, YGTF and major vascular involvement previously) and patients without vascular involvement.

The plasma osteopontin (OPN) levels of the Behçet and psoriasis patients were found statistically significantly higher than the group of healthy controls. ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively). Active Behçet patients, inactive Behçet patients and psoriasis patients were statistically significantly higher than the healthy control group (respectively, $p<0.001$, $p=0.008$, $p<0.001$). There were no statistically significant differences between active Behçet patients and inactive Behçet patients, between active Behçet patients and psoriasis patients and between inactive Behçet patients and psoriasis patients ($p>0.05$).

When active and inactive Behçet patients compared with healthy control group in terms of vascular involvement, mean plasma OPN levels were found statistically significantly higher ($p=0.01$, $p<0.001$, respectively). Between the Behçet patients who are active and inactive in terms of vascular involvement, Behçet patients who don't have vascular involvement and psoriasis patients, there were no statistically significant differences in the OPN levels ($p>0.05$).

Finally, we determined that plasma OPN levels were very high in BH and psoriasis that are the chronic inflammatory diseases in which Th1 type inflammatory response and macrophage chemotaxis are dominant. OPN has an important role in this inflammatory process by increasing both Th1 inflammatory response and macrophage chemotaxis. However, we determined that OPN levels were not related with these diseases' activities. Therefore we think that OPN can not be used as a beneficial criteria in the evaluation of these diseases' activities and the response to the therapy.

Key words: Behcet disease, psoriasis disease, osteopontin, Th1 immune response.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BAŞLIK	i
ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	1
1.2. Tarihçe	1
1.3. Epidemiyoloji	1
1.4. Etyopatogenez	2
1.4.1. Behçet Hastalığı ve Genetik	2
1.4.2. İnfeksiyöz Ajanlar	3
1.4.3. Isı Şok Proteinleri (Heat Shoch Protein)	3
1.4.4. Behçet Hastalığı İmmünolojisi	4
1.4.4.1. Nötrofil Fonksiyonları	4
1.4.4.2. Monosit Fonksiyonları	5
1.4.4.3. Sitokinler ve Diğer Mediatörler	5
1.4.4.4. Humoral İmmünite	6
1.4.5. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	6
1.5. Klinik	7
1.5.1. Oral Aftlar	7
1.5.2. Genital Ülser	8
1.5.3. Göz Bulguları	8
1.5.4. Deri Bulguları	9
1.5.4.1. Papülopüstüler Lezyonlar	9
1.5.4.2. Eritema Nodosum	10

1.5.4.3. Yüzeysel Tromboflebit	10
1.5.4.4. Ekstra Genital Ülserasyon	11
1.5.4.5. Sweet Sendromu Benzeri Lezyonları	11
1.5.4.6. Diğer Deri Bulguları	11
1.5.4.7. Paterji Reaksiyonu	11
1.5.5. Eklem Tutulumu	12
1.5.6. Nörolojik Tutulum	13
1.5.6.1. Parenkimal SSS Tutulumu	13
1.5.6.2. Dural Sinüs Trombozu	14
1.5.7. Gastrointestinal Tutulum	14
1.5.8. Kardiyovasküler Tutulum	15
1.5.8.1. Arteriyel Vaskülit	15
1.5.8.2. Venöz Oklüzyon	16
1.5.9. Pulmoner Tutulum	16
1.5.10. Böbrek Tutulumu	17
1.5.11. Genitoüriner Tutulumu	17
1.5.12. Amiloidoz	17
1.6. Histopatoloji	17
1.7. Tanı ve Ayrıcı Tanı	19
1.8. Osteopontin	21
1.8.1. Osteopontin Ekspresyonunun Düzenlenmesi	21
1.8.2. Osteopontin İşlevleri	21
1.8.2.1. İnflamasyon	21
1.8.2.2. Osteopontin ve Biyomineralizasyon	22
1.8.2.3. Osteopontin ve Nitrikoksit	23
1.8.2.4. Osteopontin ve Yara İyileşmesi	23
1.8.2.5. Osteopontin ve Kanser	23
1.8.2.6. Osteopontin ve Psöriazis	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Olguların Seçilmesi ve Özellikleri	26
2.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması	27
2.3. İstatistiksel Analiz	27

3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	40
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri	19
Tablo 2. PASI Skoru Hesaplanması	27
Tablo 3. Behçet hastaları, psoriyazis hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	29
Tablo 4. Behçet hastalarında klinik tutulum ve plazma osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki.	34
Tablo 5. Psoriyazis hastalarında klinik tutulum ve plazma osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki.	36

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Behçet hastaları, psoriyazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum osteopontin seviyeleri.	31
Şekil 2. Aktif Behçet hasta grubu, inaktif Behçet hasta grubu, psoriyazis hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda plazma osteopontin düzeyleri.	32
Şekil 3. Damar tutulumu açısından aktif Behçet hastaları, damar tutulumu açısından inaktif Behçet hastaları, damar tutulumu olmayan Behçet hastaları, psoriyazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda plazma osteopontin düzeylerinin karşılaştırılması.	33
Şekil 4. Behçet hastalığında immünsüpresif tedavi alan hastalarla hiçbir tedavi almayan hastaların osteopontin düzeyinin karşılaştırılması.	35
Şekil 5. Psoriyazis hastalarının PASİ skoruna göre osteopontin düzeyinin karşılaştırılması.	37
Şekil 6. Psoriyazis hastalarında tedavi modalitelerine göre plazma osteopontin düzeyi.	38

KISALTMALAR LİSTESİ

BH	: Behçet Hastalığı
HLA	: Human Leukocyte antigen
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HSP	: Heat Shock Protein
UV	: Ultraviole
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Ig	: İmmünglobulin
MAC	: Membran Anchored Protein
CD	: Cluster of Differentiation
ICAM	: İntercellüler Adhesion molecule
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
IL	: İnterlökin
PMA	: Forbal 12-miristat 13-Asetat
LPS	: Lipopolisakkarid
Th	: Yardımcı T Hücresi
IFN-γ	: İnterferon Gama
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerosc Chain Reaktion
MCP	: Monosit Kemotraktan Protein
NO	: Nitrik Oksit
ENBL	: Eritema Nodozum Benzeri Lezyon
VGTF	: Yüzeyel Gezici Tromboflebit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
OPN	: Osteopontin
NOS	: Nitrik Oksit Sentoz
TGF-β	: Transformik Growth Faktör
MMP	: Matriks Metallo Proteinaz
PASI	: Psoriyazis Area and Severity Index
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbant Assay
HRP	: Horseradish Peroksidaz
DVT	: Derin Ven Trombozu

YGTF	: Yüzeyel Gezici Tromboflebit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: Sistemik lupus Eritematozus Aktivite Index
RA	: Romotoid Artrit
MCP	: Monosit Kemotraktan Protein
MIP-1β	: Makrofaj İnflamatuvar Protein-1 β
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
PBMC	: Periferik Blood Mononuclear Cell

1. GİRİŞ

1.1. TANIM

Behçet hastalığı ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik bir hastalıktır (1). Temel patolojisi vaskülit olan hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. BH tarihi “İpek Yolu” üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir (2). Etyopatogenezin açık olmaması, hastalığın prevalansı ve insidansındaki değişiklikler, tanısal testlerdeki eksiklikler ve klinik bulgulardaki değişkenliklerden dolayı BH yerine Behçet Sendromu terimi de kullanılmaktadır (3).

1.2. TARİHÇE

Prof. Dr. Hulusi Behçet’in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler 1908’de Bluthe, 1923’de Planner ve Remenovsky, 1924’de Shigeta tarafından bildirilmiştir. Adamantiades bu semptoma flebit ve hidroartroz eklemiştir. Ancak Behçet öncesi (Pre-Behçet) olarak tanımlayabileceğimiz bu dönemdeki tüm yazarlar bu semptomların tesadüfen birlikteliği, tüberküloz, sifiliz gibi enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği görüşünü taşımaktaydılar. Prof. Dr. Hulusi Behçet bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak tanıtan ve dünyaya kabul ettiren ilk hekimdir. 1947 yılında Cenevre’de yapılan uluslararası dermatoloji kongresinde üçlü semptom kompleksi “Morbus Behçet” Behçet Hastalığı olarak kabul edilmiştir. Dr. Hulusi Behçet’in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde (Post-Behçet); diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet hastalığı grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (4).

1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ile ilgili çalışmalar ortalama 28 yaş civarında genç erişkinlerde görüldüğünü göstermektedir. Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken Almanya’da 26, Japonya’da ise 35.7 olarak bildirilmektedir (5). Kadın-erkek yaş dağılımı yaklaşık olarak eşittir (6). Ankara Üniversitesi’nce yapılan 2175 hastayı kapsayan bir seride E/K oranı 1.03 olarak saptanmıştır. Daha küçük serilerde erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğünü bildiren sonuçlar yayınlanmıştır (7). Aynı şekilde Japonya’da 2520 olguyu kapsayan geniş bir seride bu oran 1.19 olarak bildirilmiştir (8). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en sık (8-37/10000) prevelansa

sahiptir (9, 10). Hastalığın sıklığı İran'da 1.67/10000, Irak'da 1.67/10000, S. Arabistan'da 2/10000, Çin'de 1.4/10000, Japonya'da ise 2.2/10000 oranında bildirilmektedir (8, 11). Berlin Charite Üniversitesinin 14 merkezden topladığı kayıtlarına göre hastalık Almanya'da 1.0/100000 olarak tahmin edilmektedir. Kayıtlı olan 590 (344 erkek-246 kadın) Behçet hastasının 267'si (%45.3) Türkiye orijinli iken; 227'si (%38.5) Alman ; 10'u (%1.7) Yunanistan, Lübnan ve İtalyan orjinlidir. 1989'da Almanya'da hastalık İngiltere veya Amerika'daki gibi 0.42/100000 oranında bildirilirken son 10 yıl içinde Berlin'de Behçet hastalığının 4.16/100000 oranına ulaştığı bildirilmektedir (12, 13).

1.4. ETYOPATOGENEZ

Hastalığın gelişiminde bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; viral, bakteriyel vb. gibi çevresel antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (14, 15).

1.4.1. Behçet Hastalığı ve Genetik

Behçet hastaları arasında ailevi vakaların gözlenmesi hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığının en önemli göstergesidir (16). İsrail'de yapılan bir çalışmada hastaların %13'ünün birinci derece akrabalarında BH olduğu gözlenirken Japonya'da yapılan bir çalışmada bu oran % 2.6 olarak bulunmuştur (17, 18). Türkiye'de ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezi tarafından izlenen 2147 Behçet hastası arasında %7.3 oranında aile anamnezi saptanmıştır (19). Bugüne kadar yapılan değişik çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü human leukocyte antigen (HLA)-B51 antijenidir. BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark. (20) tarafından tanımlanmıştır. HLA-B51'in değişik allellerinden özellikle HLA-B5101 ve HLAB-5108 ile daha sık birliktelik bildirilmiştir (21- 23). HLA-B51 in hastalığın daha şiddetli klinik formları ile özellikle göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiğide bildirilmiş olup Behçet hastalarında bu oran yaklaşık %60 civarındadır (24). Gül ve ark. (24) HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağlantıyı araştırdıkları çalışmalarında bölgenin hastalığa olan yatkınlıktaki rolünün %12-19 dolayında olduğunu saptamışlardır. Bu veriler ışığında HLA-B51 in etyopatogeneze sorumlu tek gen olmadığı ve henüz tam olarak tanımlanamamış gen ve genlerle bağlantı gösterdiği

öngörülebilir. HLA-B51'in BH'nin görüldüğü toplumlardaki prevalansı %10-20 arasındadır. Buna karşın BH'nin bu toplumlardaki prevalansı 1:10.000 düzeyindedir. Bu fark genetik faktörlerin ya da en azından HLA-B51'in tek başına BH patogenezi açıklayamayacağını, etyopatogeneizde çevresel faktörlerin ya da başka genlerinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (25).

1.4.2. İnfeksiyöz Ajanlar

Herpes simplex virüs (HSV-1) ile BH arasındaki olası bir ilişki bir çok araştırmaya konu olmuştur. HSV-1 DNA ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır (26). Sonuçlar, Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomunun en azından bir kısmının varlığına işaret etmektedir. Yine hastaların kanında HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler gösterilmiştir (27). Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan biopsilerde virüse özgü DNA saptanmamıştır, ancak tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir (28, 29). Yakın tarihli bir çalışmada Başkan ve ark. (30) ülsere olmayan deri belirtilerinde (eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, ve paterji reaksiyonu alanı) ülsere lezyonlara ve sağlıklı kontrol derilerine göre daha yüksek oranda *parvovirüs B19* saptadıklarını bildirmişlerdir (30).

Herpes simplex virusu dışında 4 ayrı streptokok suşu (*Streptococcus. pyogenes, sangius, faecalis, salivarius*) bu amaçla araştırılmaktadır (31-33). Behçet hastalarının serumunda streptokoklara karşı oluşan antikorlar kontrollere göre daha yüksek olup, özellikle *Streptokokkus sangius'a* karşı artmış antikor yanıtı bildirilmiştir (31). Behçetli hastaların lenfositlerinin *streptokokkal* antijenlerle inkübe edilmesi sonucu bu lenfositlerden nötrofil fonksiyonlarını uyaran lenfokinler salındığı gösterilmiştir (34).

1.4.3. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein)

Isı şoku proteinleri (HSP) başta ısı olmak üzere hipoksi, viral enfeksiyonlar, alkol ve toksik metaller, UV-B gibi çeşitli çevresel stresler karşısında tüm canlı hücreler tarafından sentezlenen bir grup proteinin ortak adıdır (35). Bazı organizmalarda yer alan ısı şok proteini aminoasit dizilimlerinin, insan hücrelerinde yer alan HSP ile homoloji gösterebileceği de saptanmıştır. Bu proteinlerin çok sayıda işlevi dışında antijen taklitçiliği üzerinden otoimmünite oluşmasında da rol oynadığı düşünülmektedir. BH etyopatogenezinde suçlanan 4 *Streptokok* suşunda da 65 KD'luk HSP'nin bulunduğu

gösterilmiştir (36). Behçet hastalarının serumlarında bu HSP' ye karşı IgA ve IgG alt tiplerinde antikorlar immünoblotting ve radioassay yöntemlerle saptanmıştır. Ayrıca ELISA yöntemiyle hasta serumlarında, hem mikrobial hem insan HSP sekanslarına karşılık gelen 4B hücre epitopu belirlenebilmiştir (27). Ek olarak, HSP ile fetal oral mukoza ve insan mitokondrial P1 antijeni arasında çapraz reaktivite in vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yine mikrobial HSP üzerinde T hücrelere bağlanarak onları uyaran bölgenin, bu uyarıyı tekrarlayan oral ülserli, juvenil romatoid artritli hastalarda veya sağlıklı kontrol grubunda değil, sadece Behçet hastalarında ortaya çıkardığı da gösterilmiştir (27). $\alpha\beta$ -crystallin, HSP'ye benzer stres bağımlı immunodominant bir antijendir ve vertebralaların göz lensinde, iskelet kasında ve böbrek epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde (SSS) glial hücrelerden stres ile indüklenen $\alpha\beta$ -crystallin salındığı gösterilmiştir. Nörobeçet hastalarının serumlarında $\alpha\beta$ crystalline karşı oluşan immünglobulinG (IgG) ve IgM cevabının noninflamatuvar SSS hastalığı bulunan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısında $\alpha\beta$ -crystallin'in IgG antikor cevabı vasküler hastalık oluşturmaktan ziyade parankim tutulumunda daha önemli olduğu gösterilmiştir (35, 37).

1.4.4. Behçet Hastalığı İmmünolojisi

1.4.4.1. Nötrofil Fonksiyonları

Nötrofiller immün cevabın başlamasında çok önemli role sahip ve invitro yarı ömürleri çok kısa matür immün hücrelerdir (38). Kemotaktik uyarılara karşı nötrofil cevabı hızlıdır ve yabancı cisimleri fagositte ettikten sonra oksidatif ve nonoksidatif yolları kullanarak bunları elimine ederler. Bu basamakların herhangi birinde ortaya çıkan defekt immün sistemde bozulmuş bir cevaba yol açar (38). BH'nin deri ve mukoza belirtileri başta olmak üzere tüm lezyonlarında erken dönemde artmış bir nötrofil infiltrasyonu saptanır. Lökositlerde adezyon molekülleri olan L-Selectin, membrane anchored protein-1 (MAC-1) ve CD44'ün gösterimi artar; bu olay da hücrelerin kemotaksis ve adezyonunda rol oynar (38). Yine nötrofillerin yüzeylerinde bulunan endotel hücrelerine adezyonda rol oynayan CD11a/CD18, endotel hücre yüzeyinde ise (intercellular adhesion molecule-1) ICAM-1 artmış oranda ifade edilmektedir (38). Behçet hastalarının serumlarında myeloperoksidaz ve süperoksit gibi aktive nötrofillerden salınan faktörler ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interleukin-1 β (IL-

1β) ve IL-8 gibi çeşitli nötrofilleri uyaran sitokinlerin arttığı saptanmıştır. Kontrollü bir çalışmada, Behçet hastalarında aktif lenfositlerin, nötrofilleri daha güçlü bir şekilde uyardığı, nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu bulunmuştur (39). Sonuç olarak tüm bu bulgular BH’de nötrofillerin aktif olduğu ve doku hasarına yol açtığı veya katkıda bulunduğu işaret etmektedir (39-41).

1.4.4.2. Monosit Fonksiyonları

Hastalığın seyrinde inflamasyonda görev alan sitokinlerin salınımı ve inflamasyonun kronik seyri göz önünde alındığında monositlerin hastalıkta aktif bir görev üstlendiği düşünülebilir. Spontan olarak TNF-α, IL-6 ve IL-8’in hastaların monositleri tarafından aşırı üretilmesi hastalığın aktivitesi ile direkt olarak ilişkili gibi görünmektedir. Değişik invitro çalışmalarda monositlerin hastalığın seyrinde aktif bir rol oynadığı ve CD14 ekspresyonunun ve 25F9 ve G16/1 antijenlerinin arttığı saptanmıştır (42). Yine monositlerden TNF-α, IL-6 ve IL-8 salınımının arttığı saptanmıştır (43, 44). Behçetli hastalardan elde edilen monositler, uyarılmadan veya Nötrofillerin forbol 12-miristat 13-asetat (PMA) ve lipopolisakkarit (LPS) ile uyarıldıktan sonra elde edilen kültür süpernatanı nötrofil endotel üzerine eklendiğinde normal nötrofillerin endotel üzerine yapışması artmaktadır (42).

1.4.4.3. Sitokinler ve Diğer Mediatörler

Behçet hastalığında inflamasyonda önemli görevler üstlenen sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. Önceki çalışmalar, değişik hücrelerden kaynaklanan IFN-γ, TNFα, TNFR-75, IL-1, S1L-2R, IL-6, IL-8, IL-12, VE IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin serum ve plazmada arttığını göstermişlerdir (45, 46). T lenfositlerince salgılanan sitokinlerin BH’nin gelişiminde ve hastalığın aktivasyonunda önemli olduğuna inanılır. Çoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (47, 48). Streptokokkal antijenler ve LPS uyarılma sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon-γ ve TNF-α başta olmak üzere özellikle inflamasyonun gelişiminde önemli olan sitokinler artmaktadır (47). Ben Ahmed ve ark. (48) RT-PCR yöntemi kullandıkları araştırmalarında mukokutanöz lezyonlarda çeşitli kemokinlerle birlikte Th1 ve Th2

sitokinlerini araştırmışlardır. Sonuç olarak Th1 sitokinlerinde mRNA düzeyinde belirgin bir artış bildirmişlerdir. Bu çalışmada IL-8'de 700, monosit kemotraktan protein (MCP)'de 65, IFN- γ 'da 71, IL-12'de 69 ve IL-10 da 75 kat artış gözlenirken, IL-4 ve IL-13 mRNA gösteriminde artış olmadığı saptanmıştır .

1.4.4.4. Humoral İmmünite

Aktif dönemdeki Behçet hastalarında spontan olarak immunglobulin salgılayan B hücrelerinin sayısı artmaktadır (49). B hücrelerinde, T hücrelerine bağımlı veya bağımsız çeşitli mitojenlerle uyarılara cevap bozukluğu da gözlenmiştir (50). Genel olarak otoimmün hastalarda arttığı bilinen CD5+/CD19+ hücre sayısı ise Behçet hastalarında artmamıştır. Ancak bu hücre grubu içinde CD45RO+ hücreler değerlendirildiğinde, toplam B hücre sayısı değişmemekle birlikte CD45RO+ hücrelerin arttığı bulunmuştur. Tüm bu bulgular B hücrelerinin toplam sayısının değişmediğini ancak B hücrelerinin hem fenotipik olarak hem de fonksiyonel olarak daha aktif olduğunu göstermektedir (49).

1.4.5. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Behçet hastalığı, etyopatogenetik olarak esasta pek çok sistemi tutan bir vaskülitir. Oral ve genital ülserler, deri bulguları ve göz lezyonlarının yanı sıra olguların %35-45'inde venöz ve/veya arteriyel trombozlar, varisler, yüzeysel tromboflebit ve anevrizma oluşumu şeklinde vasküler lezyonlar mevcuttur. Hastalığın çok çeşitli klinik bulgularının mevcudiyeti de, temel olayın vaskülit olması ile ilgilidir. Vaskülit, esasta endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarına sekonderdir (33). Endotel hücrelerinin IL-10, (TNF) ve LPS ile uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil-endotel adhezyonu, Behçetli hastalarda sağlıklı bireylere göre fazladır. Bu da endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğunun temelini oluşturur (50). Plazma Endotelin-1 direkt olarak hasarlanmış vasküler endotelden salgılanır. Plazma Endotelin-1 seviyesi, aktif Behçet hastalarında artmıştır ve hastalığın aktivitesi ile koroledir (34). Endotelial hücre hasarı, oto-oksidatif hasara neden olur ve oksijen radikallerini yükseltir (51). Bir çalışmada yüksek otoantikör titresine karşın düşük dansiteli lipoproteinlerin patogeneze önemli olduğu ve endotelial disfonksiyon yapabileceği bildirilmiştir (52).

Başka bir çalışmada ise Tromboksan B2'nin arttığı, 6-ketoprostaglandin F1 α 'nın azaldığı bildirilmiş olup bu durum endotel hasarının kanıtı olarak gösterilmiştir (33).

Nitrikoksit (NO), endotel hücrelerinde oluşan damar düz kaslarına etki ederek vazodilatasyona neden olan uyarıcı bir moleküldür. Özellikle vaskülitlerde serum NO düzeyleri artmaktadır. Aktif Behçet hastalarında NO seviyesinin yüksek bulunması, NO'nun BH'deki vaskülit patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (53).

1.5. KLİNİK

Behçet Hastalığı oral mukozada tekrarlayan aftöz ülserasyonlar, genital ülserler, deri lezyonları, artrit, göz lezyonları, tromboflebit, nörolojik tutulum gibi çeşitli klinik bulgular ile seyreden etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen sistemik bir hastalıktır (54).

1.5.1. Oral Aftlar

Tekrarlayan aftöz ülserler behçet hastalığının seyri boyunca olguların hemen tamamında gözlenir. Yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı, beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü yüzeysel bir ülserasyon şeklinde görülürler. dudaklar, bukkal mukoza, dil daha nadir olarak yumuşak damakta lokalize olurlar (55). Minör aftlar, major aftlar, ve herpetiform aftlar olmak üzere 3 değişik şekilde görülürler. En sık %85 olarak minör aft görülür. Büyüklükleri 1 cm'nin altında olan minör aftlar 5-10 gün içinde skatris bırakmadan iyileşir. %15 oranında görülen major aftların çapları 1 cm'den büyük olup ileri derecede ağrılı ülserler şeklinde dudak mukozası, dil kenarı ve bukkal mukoza dışında damak ve farinksin üzerinde de yerleşebilirler. Minör aftlara göre daha geç iyileşirler. İyileştiklerinde yerlerinde skatris bırakabilirler. Herpetiform aftlar %5 oranında daha nadir görülen aftlardır. Ataklar halinde sayıları 10 ile 100 arasında değişen çok sayıda her biri 1-3 mm çapında yüzeysel ülserasyonlar şeklinde görülür. Yan yana olan birkaç aftın birleşmesiyle geniş düzensiz sınırlı aftlar oluşabilir (55-57).

Oral aftlar olguların %75-90'ında hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarda oral aftlar başladıktan sonra hastalığın tanısının konulmasını sağlayacak ek belirtilerin gelişmesi için ortalama 4-8 yıl arasında bir süre geçtiği gösterilmiştir (58).

1.5.2. Genital Ülser

Genital ülserler Behçet hastalarında %60-90 oranında bulunurlar (57, 58). Oral aftlardan sonra Behçet hastalığında en sık görülen ikinci bulgudur. Klinik görünimleri oral aftlara büyük benzerlik gösterir. Oval veya yuvarlak, zemini nekrotik veya sarımtırak bir membranla kaplı ağrılı ülserler şeklinde ortaya çıkarlar. Bir veya birden fazla sayıda olabilirler. Erkeklerde en sık skrotumda yerleşirler. Perianal bölge ve penis lokalizasyonu çok nadir görülür. Kadınlarda ise sıklıkla labium major ve minörlerde yerleşirler. İç genital mukozada yerleşerek akıntı, ağrı, dispareniye neden olabilirler. Oral aftlara göre daha az sıklıkla tekrarlayan genital ülserler oral aftlardan daha derindirler ve skatris bırakarak iyileşirler. Bu nedenle behçet hastalığının tansında aktif lezyonlar kadar skatrislerinde araştırılması gerekmektedir (56-58). Mat ve ark. (59) nın genital ülserlerde skatris sıklığını araştırdıkları çalışmalarında büyük ülserlerde %89 oranında, küçük ülserlerde %49 oranında skatrisle iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada labium minus ve vestibülde yerleşen ülserlerin skatris bırakmadan iyileşebildiği gözlenmiştir.

1.5.3. Göz Bulguları

Behçet hastalığında göz tutulumu, sıklığının ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir (60). Göz tutulumu Behçet hastalığının ilk semptomu olmasa bile birçok hastanın hekime başvurmasını sağlayan semptomdur (60). Behçet hastalığında göz tutulumu tipik olarak hastalığın başlangıcından 2-4 yıl sonra olmaktadır. Bununla beraber olguların yaklaşık 1/5'inde hastalığın başlangıç bulgusu olabilmektedir (58). Behçet hastalığı göz tutulumu bulunan olgularda (özellikle erkeklerde %70-90'ın üzerinde) unilateral (%20) veya bilateral (%80) iridosiklit, hipopiyon ve panüveit şeklinde kronik veya tekrarlayan seyir gösterirler. Hastalıkta göz tutulumu Japon ve Türklerde daha sık ve şiddetli seyretmektedir (61). Oküler tutulum genellikle bilateraldir, ancak bir gözde bulgular diğerinden seneler sonra ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri sırasında her iki gözde aynı anda atak görülebildiği gibi bir gözdeki şiddetli atığa rağmen diğer gözde herhangi bir bulgu olmayabilir (60). Atakların sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya değişmekte ve göz tutulumunun ağırlığını belirlemektedir . Sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterse de, tipik olarak akut başlangıçlı ön ve/veya arka segmenti tutan tekrarlayıcı üveit atakları ve retinal vaskülit hastalığın karakteristik

kliniğini oluşturmaktadır. Atakların sebep olduğu kümülatif harabiyet ve optik sinir ve retina damarlarının vaskülitik tutulumu kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir (60, 61). Sakamoto ve ark. (62) göz tutulumu olan hastaları kötü prognozlu ve iyi prognozlu olarak iki gruba ayırarak risk faktörlerini araştırmışlardır. Deri lezyonları, artrit, gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum ile gözde arka segment tutulumu ve hastaların erkek olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu, kadınlarda ve ön segment tutulumu olanlarda ise prognozun iyi olduğunu bildirmişlerdir.

1.5.4. Deri Bulguları

Behçet hastalığında deri bulguları olguların %80'inde görülür. Hastalığın seyri sırasında tek veya multipl lezyonlar şeklinde görülür (58). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 169 Behçet hastasının 108'inde cilt tutulumu görülmüştür. Ayrıca cilt tutulumu olan hastaların 1/3 ünde multiple lezyonlar gözlenmiştir (63). Cilt lezyonları uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri arasında olduğundan bunların iyi tanımlanması ve tarif edilmesi gereklidir (63, 64). Uluslararası Behçet Çalışma Grubuna göre tanı kriterleri arasında bulunan deri bulguları; eritema nodosum benzeri lezyonlar, psödofollikülit veya papülo-püstüller lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform nodüller ve paterji pozitifliğidir (64). Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, daha çok bacaklarda ve büküm yerlerinde yerleşen afta benzer ekstragenital ülserasyonlar, gezici yüzeysel tromboflebit ve eritema multiforme gibi lezyonlar da görülebilir (65).

1.5.4.1. Papülopüstüler Lezyonlar

Behçet hastalığında deride sık rastlanılan lezyonlardır. İki tür papüler lezyon görülmektedir. Birinci tip lezyon akne vulgarise benzer, az sayıda, 0,5-1 cm çaplarında, üzerinde püstül olmayan, papül veya papülonodüllerdir. Bu tip lezyonlar yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgelerde yani seboreik bölgelerde görülür. Genellikle 1 haftada kendiliğinden hafif pigmentasyonla iyileşirler. İkinci tip papüler lezyonlar genellikle ekstremitelere yerleşirler. Papüller oluştuktan 2-4 gün sonra üzerinde küçük steril püstüller oluşur. Papülün genişliği bazen 1-2 cm ye ulaşabilir. Papülopüstüler lezyonların çevresinde eritematöz halo görülebilir. Bu halo çabuk söner ve

papülopüstüler lezyonlarda hafif yuvarlak kabuklanma olur. Papül iyileşirken bazı hastalarda hipotrofik iz bırakabilirler. Bu lezyonlar genellikle yaz aylarında görülmektedir (57, 58, 65).

Bazı araştırmacılar akneiform döküntülerde vaskülitik değişiklikler bulamadıkları için tanı kriteri olarak sadece papülopüstüler lezyonları kabul etmiş ve bu lezyonların histopatolojik olarak nötrofilik vaskülit olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle folikül bazlı olmayan papülopüstüler bütün lezyonların tanı kriteri olarak kullanılması gerektiğini söylemişlerdir (57, 58, 63, 64, 65).

1.5.4.2. Eritema Nodozum

Eritema nodozum benzeri lezyonlar (ENBL) olguların yaklaşık yarısında (%15-%78) izlenir (57, 58, 65). Kadın olgularda daha sık görülür. En sık alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz, boyun gibi diğer vücut bölgelerine de yerleşebilirler. Ülserasyon eğilimi göstermeyen eritemli ağrılı nodüller lezyonlar olarak izlenirler ve 10-20 gün içinde skatris bırakmadan bazı olgularda ise hiperpigmentasyonla gerilerler. Diğer hastalıklarda görülen eriteme nodozuma klinik olarak büyük benzerlik gösterirler (65). Dermatopatolojik olarak subkutan dokuda nötrofilden zengin bazı olgularda ise lenfositlerin ön planda olduğu yoğun bir inflamasyon izlenir. Lezyonlarda %50 oranında arteriyol ve venülleri tutan nötrofilik veya lenfositik vaskülit saptanır. Behçet hastalığında gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar vaskülit bulunması nedeni ile diğer hastalıklarda izlenen eritema nodozumdan ayrılır ancak ayırıcı tanıda nodüler vaskülitin düşünülmesi gereklidir (66, 67).

1.5.4.3. Yüzeyel Tromboflebit

Yüzeyel tromboflebit Behçet hastalarının %10-20'sinde izlenir (57, 65). Erkek olgularda daha sık ortaya çıkar. Sıklıkla alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Palpasyonla ven içinde trombus hissedilir. En sık vena saphena magna etkilenir. Yüzeyel gezici tromboflebit özelliğinde olabilir. Kısa bir ven segmenti tutulduğunda klinik olarak eritema nodozumdan ayırmak güç olabilir (68).

Yüzeysel tromboflebit dermatolojik muayene sırasında saptanan bir bulgu olmakla birlikte vasküler tutulum göstergesidir ve derin ven trombozu ile yakından ilişkilidir (68).

1.5.4.4. Ekstra Genital Ülserasyon

Ekstragenital ülserasyonlar hastaların yaklaşık %3'ünde görülen ancak hastalıklar için oldukça karakterisitik lezyonlardır (58, 65). Görünümleri aftöz ülser şeklinde olup en sık inguinal bölge, aksiler bölge, göğüsler, boyun, ayaklarda interdigital bölgeye yerleşirler. Sıklıkla genital ülserlere benzer şekilde skatris bırakarak iyileşirler (69).

1.5.4.5. Sweet Sendromu Benzeri Lezyonları

Behçet hastalarında Sweet sendromu benzeri lezyonlar ilk olarak Mizoguchi ve ark. (70) tarafından bildirilmiştir. Olgularda sıklıkla ateş ve lökositozla birlikte yüz, boyun ve ekstremitelerde 1-4 cm çaplı plak ve nodüller izlenir. Bazı lezyonlarda püstül oluşumu görülebilir. Bu olgularda sweet sendromuna benzerlik gösterir. Dermiste perivasküler ve periadneksial alanlarda yoğunlaşan ancak kollajen demetleri arasında izlenen lenfosit, histiyosit ve nötrofillerden oluşan yoğun bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir (58 , 63 , 65 ,70, 71).

1.5.4.6. Diğer Deri Bulguları

Behçet hastalarında daha nadir olarak pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve nekrotizan vaskülit de bildirilmiştir (63, 65, 72, 73). Bunun dışında pernio benzeri kutanöz lezyonlar, poliarteritis benzeri lezyonlar ve akral purpurik papulonodüler lezyonlarında bildirildiği olgu sunumları bulunmakla birlikte bu lezyonların hastalığa ait deri lezyonları olup olmadıkları bugün için kesinlik kazanmamıştır (74, 75).

1.5.4.7. Paterji Reaksiyonu

Paterji reaksiyonu ilk olarak 1937 yılında blobner tarafından tanımlanmıştır. Deriye intradermal pikür yapılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde etrafı eritemli bir papül veya püstülün gelişmesi şeklinde kendini gösteren bu reaksiyon derinin hiperreaktivitesini gösteren bir test olup, hastalığın tanısında yardımcı bir test

olarak kullanılmaktadır (76). Paterji testi pozitifliği deri, mukoza ve sistemik bulgularla birlikte genellikle hastalığın aktif döneminde artış göstermektedir. Kullanılan iğne kalınlığı, iğne ucunun sivri veya künt olması, pikür sayısı, uygulama şekli, test bölgesinin antiseptikle temizlenmiş olup olmaması gibi faktörler paterji testi pozitiflik oranlarını etkilemektedir (76-78).

Paterji reaksiyonunun dermatopatolojik incelemesinde 24-48 saatte en üst düzeye ulaşan polimorfonükleer hücre ve lenfosit infiltrasyonu saptanırken vaskülit bulguları gözlenmemiştir. İnjesiyon bölgesindeki hızlı polimorfonükleer hücre infiltrasyonunun nötrofil kemotaksisindeki artış nedeniyle gelişebileceği ileri sürülmüştür (79). Pozitif paterji reaksiyonunun 48. saatte immünofenotipik incelemesinde dermisin derinlerine kadar uzanan perivasküler ve deri ekleri etrafında yoğunlaşan mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Mononükleer hücre infiltrasyonunun başlıca CD4+ pozitif lenfositlerden, monosit ve makrofajlardan oluştuğu görülmüştür. Nötrofiller ise 48. saatte yapılan bu incelemede infiltrasyonun %5'inden azını oluşturmuştur (80).

1.5.5. Eklem Tutulumu

Behçet hastalığında artrit yada artralji şeklinde eklem sorunları her ne kadar Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri içinde yer almasa da, hastaların yaklaşık yarısında görülen ana bir bulgudur (64). Prospektif çalışmalarda artritin sıklığı %40-70 arasında değişmektedir. İlk semptom olarak %9 oranında bulunur. Erkeklerde siktir, genellikle monoartiküler (%68) ya da oligoartiküler tutulum görülmekte ancak simetrik seyir de olabilmektedir (81, 82). Çocuklarda artrit daha fazla gözükmemekte, poliartrit şeklinde de prezente olmaktadır. Dizler en sık tutulan eklem olmakla birlikte el ve ayak bilekleri, kalça ve dirsek eklemleride tutulur. Poliartrit şekli daha çok periferik küçük eklemleri tutmaktadır (81, 82). Genelde bir iki hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Eroziv değişiklikler daha çok aksiyel eklem ve entezit bölgelerinde saptanır (81-84).

Behçet hastalığının spondiloartropati spektrumu içinde yer aldığı öne sürülmüştür. BH'de sakroileit ve ankilozan spondilit sıklığı yayınlarda oldukça değişkendir. Bazı yayınlarda sakroileit sıklığının arttığı gözlenirken, artmadığı yönünde çalışmalarda vardır (85, 86).

Sinovyal sıvı genelde inflamatuvar özelliktedir. Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı artmış (5.000-50.000) ve çoğunluğunu polimorf nüveli lökositler teşkil etmektedir. Sinovyal sıvı iltihaplı olmasına karşın müsin pıhtısı mevcuttur (6). Sinovyal biyopsi tanıya pek yardımcı değildir. Sinovyumun üst tabakalarında iltihap, ülserasyon ve granülasyon dokusu görülürken derin tabakalarda pek tutulma yoktur (6).

Tutulan eklemlerin direkt grafilerinde genel olarak yumuşak doku şişliği dışında radyolojik bulgu yoktur. Bununla beraber, seyrekte olsa özellikle kronik vakalarda erozif değişiklikler ve eklem aralığında daralma saptanabilir (6).

1.5.6. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığı grubu içinde nörolojik tutulumun prevalansı için çelişkili oranlar bildirilmişse de ülkemizden bildirilen geniş serilerde bu oran %5-7 arasındadır (87). Bununla birlikte, hastalar uzun süre izlendiğinde, nörolojik tutulum oranı %13'lere kadar çıkmaktadır (87). Erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha sık nörolojik tutulum gözlenmektedir (88). Nörolojik tutulumu hemen daima SSS ile sınırlıdır. Az sayıda periferik sinir sistemi tutulumu bildirilmişse de bunlar büyük serilerde çok az bir oranı oluşturmaktadır; yeterince incelenmiş ve Behçet hastalığı ile periferik sinir sistemi arasındaki nedensel ilişkinin sağlam bir biçimde ortaya konduğu olgu sayısı ise çok sınırlıdır (89, 90).

1.5.6.1. Parenkimal SSS Tutulumu

Behçet hastalığında en sık beyin sapı tutulumu görülür, daha geri planda ise hemisferik tutulum ve omurilik tutulumu görülür (88). En sık karşımıza gelen tablo günler içinde yerleşen bir beyin sapı sendromu şeklindedir. Muayenede sıklıkla ataksi, dizartri, hemiparezi ve iki yanlı piramidal bulgular saptanır. Genellikle nörolojik tutulumun öncesinde veya beraberinde sfinkter kusuru ve davranış değişikliği veya kognitif bozukluklar görülür (91).

Santral sinir sistemi tutulumunu araştırmak için seçilecek inceleme yöntemi, kranyal manyetik rezonans görüntülemesidir. Karakteristik olarak beyin sapı ve bazal ganglionlardan diensefalik yapılara uzanan T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülen, tek veya iki yanlı olabilen, hafif kitle etkisi gösterebilen, lezyon görülür (92).

Parankimal nörolojik tutulumu olan olguların çoğunda BOS'da anormallik bulunur. Bazen normal bulunabilirse de, genellikle hafif ve orta düzeyde lenfosit ve polimorfonükleer hücre artışı ve protein düzeyinde ılımlı bir artış gözlenir; BOS şekeri normaldir. Genellikle BOS'ta oligoklonal IgG bantları saptanamaz, ancak IgG indeksi artmış olabilir. İnflamatuvar nörolojik tutulumu desteklemesi dışında anormal BOS bulguları daha kötü prognoza işaret eder (88).

Klinik gidiş genellikle ataklar ve remisyonlar şeklinde olur. Nörobeçet hastalarında kötü prognostik göstergeler arasında parankimal SSS tutulumu, BOS' ta protein ve hücre artışı, yaygın lezyonlu tutulum, spinal tutulum başlangıçta ataksi ve dizartrinin ön planda olması, başlangıçtan itibaren progresif seyir ve atak sayısının iki veya üzerinde olması sayılabilir (88, 89).

1.5.6.2. Dural Sinüs Trombozu

Behçet hastalığına bağlı nörolojik tutulumu bulunan olguların yaklaşık %20'sinde dural sinüs trombozuna bağlı intrakranyal hipertansiyon görülür (91). Subakut başlangıçlı sıklıkla bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, yatar pozisyonda artan şiddetli baş ağrısı vardır. Papilla ödeminin yanı sıra tek veya iki taraflı altıncı sinir felçleri görülebilir. Ancak bunun dışında nörolojik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme normaldir. Diğer nedenlere bağlı dural sinüs trombozlarının aksine, epileptik nöbet ve venöz kortikal enfarkt ve buna bağlı nörolojik defisit gelişmesi nadirdir (92, 93).

1.5.7. Gastrointesitnal Tutulum

Behçet hastaların %10-50' sinde gastrointestinal sistem tutulumu gözlenir. Gastrointestinal tutulum Japon hastaların %50-60'ında, İngiliz hastaların %38-50'sinde, Taiwan'lı hastaların yaklaşık 1/3'ünde, İspanyalıların 1/4'ünde görülürken Lübnan, Suudi Arabistan ve Türkiye'de nadiren (%0.5) görülür (94).

Mukozal ülserler ileoçekal bölgede en sık görülmesine rağmen ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilir (95). Yüzeysel veya derin olabilirler. Bu ülserlerde spontan perforasyonlar bildirilmiştir. Karın ağrısı, ishal, özefajite sekonder pirozis ve retrosternal yanma, perianal fistül şeklinde belirtiler görülebilir. Gastrointestinal tutulum, barsak duvarının küçük damarlarında

çok sıklıkla da venlerinde vaskülit oluşumu nedeniyle gelişir. En sık tutulum yeri terminal ileum ve çekumdur. Özefagus ve daha nadiren mide de tutulabilir. Ülserlerin varlığı, intestinal tutulumun radyolojik ve patolojik işaretidir. İki tip ülser meydana gelir; lokalize ülserler ileoçekal bölgede sık görülür ve derindir. Sıklıkla serozal yüzeye penetre olup perforasyonla komplike olurlar. Buna karşılık diffüz ülserler sıklıkla kolonda görülürler. Zimba ile delinmiş gibi ayrı ayrı çok sayıda ülserlerdir ve crohn ülserlerine benzerler. Buna karşılık BH'ye bağlı ülserlerde crohn ülserlerine oranla daha az inflamasyon mevcuttur (96).

1.5.8. Kardiyovasküler Tutulum

Kardiyovasküler sistemin tutulması, olguların %7-29'unda görülmektedir (97). Özellikle büyük damarlar tutulumu sıktır. Ancak kalbin kendisinin tutulması oldukça nadir olup endokardit, myokardit, perikardit, atrial ve mitral yetmezlik olguları bildirilmiştir (98, 99). Ventriküllerin endomyokardiyal fibrozisi, BH vaskülitinin bir sekeli ve intraventriküler tromboz ile komplike olabilir. Ancak literatürde BH ile kardiyak hastalık prevalansı arasında herhangi bir ilişki saptanamayan çalışmalar da mevcuttur (100, 101).

1.5.8.1. Arteriyel Vaskülit

Behçet Hastalığında arter tutulumunun sıklığı hakkında yeterli veri yoktur. Hepsi geriye dönük dosya taraması şeklinde olan geniş serilerde sıklık %1-%3.5 arasında bildirilmektedir. Kabaca tüm vasküler tutulumunun %12'si olarak kabul edilir (101). Hastalık koroner arterlerden aortaya kadar çap farkı gözetmeksizin tüm arterleri tutabilmektedir (100, 101). Arter tutulumu, venöz tutulumu göre daha az görülmekle beraber, sonuçları daha ciddidir (101). En sık aorta, sonra sırasıyla pulmoner arterler, femoral, popliteal, subklaviyan ve karotis arterleri tutulur (101). Arter tutulumu arter tıkanıklığı veya anevrizma gelişimi şeklindedir. Anevrizma oluşumu daha sık görülür ve gerek rüptür tehlikesi ve gerekse de cerrahi girişim sonrası nüksün sık olması nedeni ile daha tehlikelidir (101).

Arter tıkanmalarının kliniği tıkanma distalinde gelişen iskemiye bağlıdır. En sık görülen semptom kol ve bacaklarda hareket ile artan, istirahat ile azalan ağrıdır.

Arter tıkanmalarının prognozları daha iyidir. Kadınlarda arter tutulumu genellikle tıkanma şeklinde görülür (101).

1.5.8.2 Venöz Oklüzyon

Yüzeyel tromboflebit tekrarlayıcı ve gezici karakterde olduğu zaman BH'den şüphelenilmelidir. Venöz ponksiyon sonrası ve heparin infüzyonu alanlarında da görülebilir. Derin ven trombozuyla ilişkili olabilir ve her iki durumda kaval tromboz ve arteryel hastalık daha sık gözlenir (102). Subkutan venöz inflamasyon eritema nodozum benzeri lezyonlara neden olabilir, bu olgularda histolojik incelemede vaskülit saptanır (103). Hastalığın başlangıcından ortalama 7 yıl sonra derin ven trombozu gözlenmektedir (104). Derin ven trombozunun okuler tutulum ve paterji testiyle ilişkisi bildirilmiştir (105). Daha çok alt ekstremitelerde oluşmasına rağmen diğer venöz yapılarda da görülebilir. Geç dönemde kronik venöz yetmezlik bulguları alt ekstremitelerde sıktır (106). Vena kava sendromlarının ülkemizde en sık nedenlerinden biri BH'dir. Tromboz damarın kendisinde başlayabileceği gibi proksimal büyük damarlarda da başlayabilir. Yeterli kolateral gelişimi varsa hasta yıllarca kronik kaval oklüzyonu tolere edebilir. Mortalite yaygın tromboz, hemoptizi, diğer vasküler olaylar (nadiren pulmoner emboli) ya da tedavi komplikasyonları sonucunda olmaktadır (104). İnferior vena kavadaki trombozun hepatik vene yayılması sonucu Budd-Chiari sendromu gelişir. Bu hastalarda sağ üst kadranda ağrısı, asit ve hepatosplenomegali görülür (107).

1.5.9. Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulum BH'de çok nadirdir. Trakeobronşial ülserasyonlar, plörezi, embolizm, pulmoner arter anevrizması, parankimal değişiklikler, pnömoni ve fibrozis görülebilecek tutulum şekilleridir (99).

Behçet Hastalığı pulmoner arter anevrizmasına neden olan tek vaskülitir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Behçet Merkezi'nde geriye dönük yapılan bir araştırmada 2179 hastadan 24'ünde (%1.1) pulmoner arter anevrizması bulunmuştur. Hemen sadece erkeklerde görülmüştür (100).

Hemoptizi ilk ve tanıya götüren başlıca belirtidir. Çoğu hastada hemoptiziye ateş, terleme, halsizlik gibi sistemik belirtiler eşlik eder. Hemoptizi, genişleyen

damarın komşu bronşu erode etmesi sonucunda oluşur (100). Pulmoner arter anevrizmaları ile tromboflebit arasında sıkı bir ilişki vardır. Pulmoner arter anevrizmalı hastalarda tromboflebit sıklığı %88 olarak bildirilmiştir (100). Tanı anjiyografi ile konur. Ponksiyon yerinde anevrizma gelişmesi riski nedeni ile venöz yoldan yapılması tercih edilir. Tıkanmış damarlarda anjiyografi ile beraber manyetik rezonans görüntüleme de önerilmektedir (100).

1.5.10. Böbrek Tutulumu

Diğer sistemik vaskülitlere göre BH'de böbrek tutulumu azdır (99). Böbrek tutulumu, minimal değişiklikten proliferatif glomerülonefrit ve hızlı ilerleyen yarım glomerülonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilmektedir (6). Hastalarda proteinüri ve mikroskobik hematüri görülmesine rağmen böbrek fonksiyonu normal olarak rapor edilmiştir (98).

Patolojik olarak incelendiğinde, böbrek tutulumunun renal arter tıkanması, renal arter anevrizması, renal arter stenozu, renal ven trombozu, glomerülonefrit veya amiloidoza bağlı olarak geliştiği görülür (107).

1.5.11. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Behçet Hastalığında epididimit, orşit, üretrit ve sistit görülebilir (107). Epididimit görülme sıklığı %5 olarak bildirilmiştir (99). Epididimit ağrılı veya ağrısız spontan şişlikle ortaya çıkar ve 1-2 hafta içinde düzelir. Orşit ağrılıdır, her iki testisi tutabilir ve çoğunlukla tabloya ateş eşlik eder. Mesanedeki ülserasyonlara bağlı olarak hematüri ve idrar retansiyonu gelişebilir (107).

1.5.12. Amiloidoz

Kronik inflamatuvar birçok hastalığın komplikasyonu olarak gelişen sekonder amiloidoz BH'de de görülebilir. En çok böbrek amiloidozu dikkati çekmekle birlikte dalak, barsak, meme, kalp, böbrek üstü bezleri, tiroid ve damar duvarlarında da amiloid depolandığı bildirilmiştir (98, 107).

1.6. Histopatoloji

Behçet hastalığının histopatolojik bulguları vasküler, ekstravasküler (vasküler patoloji olsun veya olmasın) ve akneiform olmak üzere üç ana gruba ayrılır.

Mukokutanöz vasküler lezyonlar evre ve aktivite ile ilişkili olarak nötrofilik, lenfositik ve granülamatöz vasküler reaksiyon şeklinde görülebilir (108).

Kutanöz vaskülopatinin patolojik spektrumu mononükleer hücre vaskülit ile değişken mural ve lüminal fibrin depozitleri, pausisellüler trombojenik vaskülopati ile birlikte her çaptan ven ve kapillerleri tutan nötrofilik vasküler reaksiyon şeklindedir. Mononükleer hücre reaksiyonu, belirgin olarak granülamatöz olabilir ya da lenfositin ön planda olduğu lenfositik vaskülit şeklinde olabilir (109).

Santral sinir sisteminde gösterilmiş en erken lezyonlar lenfosit ve histiositlerin oluşturduğu perivasküler infiltrasyon ve ardından da perivasküler fibrozis ve sinir lifi dejenerasyonudur. Bazen gerçek fibrinoid nekroz ve mikrotrombüslerde oluşabilir (110).

Akneiform lezyonlar, vaskülitik lezyonlar olsun veya olmasın süpüratif veya mikssüpüratif ve granüloamatöz follikülit ile karakterizedir. Akral purpurik papülönodüler lezyonlar lenfositik dermatit ile birlikte, lenfosit ekzositozu, diskeratoz ve perivasküler lenfositik infiltrasyon gösterir (108, 109).

Oral aftöz ülserler epitelyumda santral nötrofilik infiltrasyon ile nekroz, dermiste periferik bir sınır gösteren yoğun lenfositik infiltrasyon, lenfositik ekzositoz ile birlikte dejeneratif değişiklikler gösterir. Yapılan çalışmalarda genital aftların da benzer histolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (111).

Büyük damar arteriopatileri hiperkoagülasyon zemininde oluşan venöz tromboza bağlı mononükleer hücre vaskülit ve sonucunda vasavasorumda iskemi ile sonuçlanır (109).

Renal tutulumun histopatolojisi ise IgA nefropati, fokal veya diffüz proliferatif glomerülonefrit ve amiloidoz şeklindedir (109).

Behçet hastalığının tüm klinik formlarında mural veya intraluminal fibrin depozitleri olsun veya olmasın lenfositik vasküler reaksiyon iskemi ile sonuçlanan histopatolojik ortak bir bulgudur (109).

Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır. Lenfositik örnekler eski lezyonlarda saptanmaktadır (112).

1.7. TANI VE AYRICI TANI

Behçet hastalığının tanısında laboratuvar testlerinin ve histolojik bulguların yokluğu hastalığın tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir (98). Bu doğrultuda yıllar içerisinde Hewitt ve ark., Mason ve Barnes, Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi, O'Duffy ve Goldstein, Uluslararası Çalışma Grubu, Behçet hastalığı tanı kriterleri bildirilmiştir (63, 64). 1990 yılında uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri tanımlanmış ve günümüzde genişçe kabul görmüştür. Bu kriterler 914 hastanın klinik bulgularının bilgisayar analizi ile değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkmıştır (64). BH Uluslararası Çalışma Grubunun kriterlerine göre hastalığın tanısını koymak için tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlara ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin olması gereklidir (64).

Tablo 1. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

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

Tam oturmuş klinik formlarda tanı kolaydır. Ancak inkomplet formlar bazen tanıda güçlükler yol açabilir (113). Behçet hastalığındaki oral aftlar, oral mukozada yerleşen pek çok hastalık ile karışır. Başta ilaçların yaptığı allerjik ve toksik reaksiyonlar sonucu oral mukozada aftlara çok benzeyen lezyonlar oluşur. Oral aftların ayırıcı tanısında bazı ilaçların ağızda uzun süre tutulmasıyla gelişen ülserler, ağız antiseptiklerinin kullanılması sonucu gelişen oral ülserler yer almaktadır. Ayrıca enfeksiyon hastalıklarından HSV'nin neden olduğu herpetik aftöz stomatitler, sifiliz, gonore gibi venereal hastalıkların seyrinde gelişen oral mukoza ülserleri, derin mantarların oluşturduğu oral mukoza ülserleri ve tüberküloz ülserleri de klinik olarak oral aftlarla karışabilir. Sistemik hastalıklardan lösemi gibi kan hastalıklarında görülen oral ülserler ve vezikülobüllöz hastalıkların seyrinde görülen oral mukoza lezyonları (pemfigus grubu hastalıklar) da ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır (54).

Behçet hastalığındaki genital lezyonlar özellikle bakteri ve virusların genital bölgede yaptığı hastalıklar ile karışır. Bunların başında sifiliz, ulkus molle, tüberküloz ve HSV'nin yaptığı genital ülserasyonlar gelir (54).

Tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık ise oral ülserler, oküler inflamasyon ve genital lezyonlarla seyreden Reiter sendromudur. Fakat Reiter sendromunda gözlenen oral ve genital lezyonlar BH'de görülenlerden daha az ağrılıdır. BH'de genital ülserasyonlar genellikle skrotaldır. Reiter sendromunda gözlenen ürogenital enfeksiyon (üretit) ve tırnak değişiklikleri BH'de görülmez. Göz tutulumunun seyri ve doğası da tamamen farklıdır (114).

Behçet hastalığında HLA-B51'in pozitif oluşu, ailesel yatkınlık ve yaygın bir vaskülit olması spondüloartropatilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur (6, 115). Ayrıca BH'nin klinik bulguları bu hastalardan farklıdır (6, 85, 86).

Takayasu arteriti, BH'nin aksine venlerden ziyade büyük arterleri tutar. Takayasu arteritinde tekrarlayan polikondritler mevcuttur ve BH'nin aksine kadınlarda daha sık görülür (114).

Stevens-Johnson sendromunda BH'yi taklit eden mukokutanöz lezyonlar olabilir fakat oküler tutulum, kronik tekrarlayıcı üveit olmaksızın konjonktival veya kornealdır. Tromboflebit veya arteriyel anevrizma oluşumu gözlenmez (114).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan bazı hastalarda oral ülserler, deri lezyonları ve episklerit olabilir ve BH'den ayırımında güçlük yaşanabilir (114). İnflamatuvar barsak hastalarında transvers ve inen kolon tutulumu sık görülmesine rağmen BH'de terminal ileum ve çekum tutulumu daha sık görülür (96, 114).

Multiple skleroz ile beraber aftöz ülserin görülmesi BH'nın nörolojik tutulumu ile karışabilir (115).

1.8. Osteopontin

Osteopontin (OPN) aspartik asitten zengin yüksek oranda fosforolize ve glikolize salgısal bir proteindir (116). Young ve ark. (117) tarafından 1990 yılında tarif edilen OPN asidik, hidrofilik ve negatif yük yoğunluğuna sahip bir moleküldür. İnsanda gen diziliminin 4q13 kolunda bulunan OPN 7 ekzon ve 6 introndan oluşur OPN başlıca kemikte gözlemlenmesine ve osteoblast ile osteoklastlarca sentezlenmesine karşın makrofaj, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, aktif T lenfositler, natural killer, epitel ve tümör hücreleri tarafından da salgılanır (118). OPN; biyomineralizasyon, inflamasyon, distrofik kalsifikasyon, yara iyileşmesin, granümatöz oluşumlar, fibrozis, nitrik oksit düzenlenmesi, tümöral metastaz ve hücre canlılığını korumada rol alır (118). OPN kemik ve böbreklerde en çok bulunsa da epitelyel örtü hücrelerinin çoğu bu proteini salgılar (119). OPN en çok tükürük, süt ve safrada bulunur. Böbreklerdeki görevi nitrik oksit sentazın (NOS) düzenlenmesi ve üriner kalsiyum oksalat birikim inhibisyonudur (120).

1.8.1. Osteopontin Ekspresyonunun Düzenlenmesi

Osteopontin ekspresyonunun düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamıştır. Vitamin D cevabı, interferon uyarıcı elementler, glukokortikoidler, pürinden zengin dizilim OPN'yi uyarır (121-123). Öncül yangı sitokini olan (NO) ve endotoksin de makrofaja etkiyerek OPN yazılım ve ekspresyonunu artırır (124). IL-1 β , IL-2, TNF- α , PDGF gibi sitokinler protein kinaz C'ye etkiyerek OPN transkripsiyonunu sağlar (121, 122, 125).

1.8.2. Osteopontin İşlevleri

1.8.2.1. İnflamasyon

Makrofaj ve T hücreleri için önemli bir kemoatraktan olan OPN inflamasyon anında başlıca makrofaj, aktif T hücreleri, epitel ve endotel hücreler ile düz kas

hücrelerince salgılanır (118). OPN, integrin ve CD44 ile etkileşerek Th1'i aktiflerken Th2'yi inhibe eder ve makrofajlardaki OPN-integrin etkileşimi ile Th1'in IL-12, IL-2, IL-3, IFN- γ ve GM-CSF salımını sağlar (126, 127). Aynı hücrelerde yine CD44-OPN etkileşimi, LPS ve IFN- γ uyarımıyla aktiflenen Th2 hücrelerinin IL-10 ve IL-4 salımını önler (127). Ayrıca OPN makrofaj CD3 reseptörünün IFN- γ ile etkileşimini artırarak veya CD40 ligandlarına T hücrelerinin etki etmesini sağlayarak IL-12 salımını kontrol eder (119). OPN inflamasyon varlığında, inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerde (makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast) sentezlenmeye başlar (128). OPN makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin inflamatuvar alana migrasyonu ve adezyonu, reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ve sitokinlerin salınımında modülatör olarak görev yapmakta ve inflamasyonu regüle etmektedir (126, 129, 130). OPN Th1 hücre aktivasyonunu arttırırken, Th2 ekspresyonunu azaltır ve tip 1 (hücrel) immünitinin erken bir komponentidir; ayrıca poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olur (126).

1.8.2.2. Osteopontin ve Biyomineralizasyon

Osteopontin dokuların distrofik kalsifikasyonunda da önemli görev üstlenmektedir. Asidik yapıdaki OPN, hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve hidroksiapatit formasyonunu bozar (119). Ayrıca ektopik kalsifikasyonun fagositoz yoluyla rezorbsiyonunda rol oynayan makrofajların aktive olmasını sağlar; osteoklastlardaki reseptörlerine bağlanmak suretiyle de osteoklast aktivasyonuna ve kalsifikasyonun rezorbsiyonuna neden olur (131, 132). insanlarda kalp kapakçıklarında ve aterosklerotik lezyonlarda meydana gelen kalsifikasyonda OPN'nin yeri ile ilgili olarak *invivo* ve *invitro* çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İnsan aort kapağındaki kalsifikasyon derecesi ile aortik dokudaki OPN düzeyi ve makrofaj akümüülasyonu arasında çok kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (133). Benzer şekilde biyoprostetik kalp kapakçıklarında kalsifikasyon meydana gelen alanlarda OPN düzeyi de yüksek oranda saptanmıştır (134). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, kalsifiye romatizmal kapaklarda OPN ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (135).

Koroner arterlerde kalsifikasyon artmış miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm ile ilişkilidir. Histopatolojik bir çalışmada, koroner kalsifikasyon ve atherosklerozis arasında ve anjiyografik bir çalışmada ise kalsifikasyon yaygınlığı ile koroner arter

darlığının ciddiyeti arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Hem in vitro çalışmalarda , hem de in vivo olarak kalsifiye aterom plaklarında OPN mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (136-139).

1.8.2.3. Osteopontin ve Nitrik Oksit

Osteopontin makrofajlarda ve renal tübüler epitel hücrelerde nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder (140, 141). OPN geni çıkartılmış farelerde yapılan çalışmalarda NOS artmış, nitrotyrosin artıklar fazlalaşmış ve histolojik zarar daha da artmıştır (142).

1.8.2.4. Osteopontin ve Yara İyileşmesi

Osteopontin doku iyileşmesi görevi başlıca skatrisyel iyileşme ve fibrozisde karşımıza çıkar (143, 144). Bu etkinin makrofajların infiltrasyonunu ve TGF- β salgısını artırarak yaptığı düşünülmektedir (145). OPN'nin fibroblastlar için kemotaktik olması, proliferasyonunu arttırması ve matrix metalloproteinaz (MMP) (MMP üretimiyle de ekstraselüler matrikste hücre göçünü kolaylaştıracaktır) üretimini düzenleyerek fibröz doku gelişiminde etkili bir molekül olabileceğini düşünülmektedir (118).

Osteopontin makrofaj ve anjiyojenik endotel hücrelerince yara iyileşmesi ve biyomateryalle iyileşmenin granülasyon safhasında da salgılanır (128, 146). Anjiyojenik endotel hücrelerindeki OPN görevi muhtemelen yeni kapiller oluşum esnasında endotel göçünde ve canlılığın devam etmesinde faydalıdır (128).

1.8.2.5. Osteopontin ve Kanser

Osteopontinin invaziv meme kanserinde p53 ile beraber, tümörün progresyonu ile orantılı şekilde arttığı ve ileri evre meme kanserinde sağ kalım ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (147, 148). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise asbest maruziyeti olan hastalarda plevral mezotelyoma gelişen hastalarda OPN düzeyi, gelişmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır ve OPN düzeyinin takip edilmesinin mezotelyoma gelişimini yüksek oranda özgüllük ve duyarlılık ile ön görülebileceği belirtilmiştir (149). Coppola ve ark. (150) gastrik, kolorektal, pankreas, akciğer ve over karsinomlarında, diğer kanserlere göre OPN düzeyinin daha fazla arttığını ve düzeyinin tümörün patolojik evresi ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.

1.8.2.6. Osteopontin ve Psoriyazis

Psoriyazis sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, çoğu olguda hayatı tehdit etmeyen, derinin kronik ve benign

seyirli bir hastalıdır. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye çok değişir. Bazen aynı hastada zaman içinde farklı klinik formlarda ortaya çıkar. Psoriyazis her yaşıta görülebilmekle birlikte en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10-35'tir. Dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %6-8'ini psoriyazis hastaları oluşturmaktadır. Tüm populasyonda ise %1-3 oranında psoriyazise rastlanmaktadır (151-154).

Son yıllarda psoriyazise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriyazisteki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insulin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip2 diyabet gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir (155). Henseler ve Christopher (156) çeşitli deri hastalıkları bulunan 40 bin hastada eşlik eden hastalıkları araştırmışlar ve psoriyazis nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastalarda karşılaştırmışlardır. Yaş ve cinsiyet kontrollü bu çalışmada kontrol grubuna göre bir grup hastalığın psoriyazisli hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalıklar arasında obezite, hipertansiyon , kardiovasküler hastalıklar yer almaktadır .

Psoriyazisin kronik inflamasyona neden olan seyri, şifa sağlanamaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi gibi nedenlerle bu hastalarda obezite ve alkol kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Psoriyaziste okluzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle; koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumların söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda psoriyazisin özellikle şiddetli olduğu durumlarda risk faktörü olmaksızın da kardiovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Psoriyazisli hastalarda kardiovasküler riskin artmasında depresyon, alkol, obezite, ve sigara kullanımı gibi davranışsal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (156, 157).

Psoriyazisteki gibi kronik inflamasyon durumlarında vasküler endotel hasarı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca psoriyazisli hastalarda prevelansı artan sigara içiciliği, obezite, hiperinsülinemi ve hipertansiyon durumları da endotel hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan önemli risk faktörleridir. Psoriyazis hastalarında hiperhomosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların kardiovasküler hastalık riskinde artışa neden olan

faktörler olduğu iddia edilmektedir (157). 40 psoriyazis ve 37 kontrol grubu üstünde yapılan bir çalışmada plazma OPN değeri psoriyazis grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, psoriyazisli hastalar arasında yüksek plazma OPN seviyeleri hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur (158). Yüksek plazma OPN seviyelerinin T lenfosit ve makrofaj aktivasyonu yaparak psöriasis patogeneğinde rol oynayabileceği ve psoriyazisli hastalarda kardiovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişiminde olumsuz risk faktörü olabileceği söylenmiştir (158).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların seçilmesi ve özellikleri:

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde takip edilen 60 Behçet hastası ile kontrol grubu olarak 63 psoriyazis hastası ve 50 sağlıklı bireyde yapıldı.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerine (64) göre tanı konulan 32'si erkek, 28'i kadın toplam 60 olgu ile birebir görüşme yapılarak; yaş, cinsiyet, tüberküloz, sarkoidoz, malignite, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi hastalıklar ve lipid düşürücü ilaç kullanımı, hastalık süresi, hastaların kullanmakta oldukları tedaviler kaydedildi. BH ile ilgili semptom ve/veya bulgular (oral aft, genital ülser, göz tutulumu, artralji, artrit, akneiform deri lezyonları, eritema nodosum benzeri lezyonlar, tromboflebit, gastrointestinal tutulum, nörolojik tutulum ve paterji testi sonucu) kaydedildi. Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre BH tanısı konulup, en az bir mukokutanöz bulgusu olan hastalar aktif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda Behçet hastaları damar tutulumu açısından aktif olanlar (çalışma esnasında derin ven trombozu (DVT), yüzeysel gezici tromboflebit (YGTF) ve büyük damar tutulumundan en az biri mevcut olan hastalar), inaktif olanlar (daha önce DVT, YGTF ve büyük damar tutulumu geçirmiş olan hastalar) ve damar tutulumu olmayanlar şeklinde 3 ayrı gruba ayrıldı.

Psoriyazis hastalığı tanısı ile takip edilen 35'i kadın 28'i erkek 63 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar birebir görüşme yapılarak sorgulandı, ve sistemik-dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, önceki ve halen kullanmakta oldukları tedaviler, ailede psoriyazis öyküsü, sigara öyküsü, psoriyazis klinik tipi, psoriyatik artrit, psoriyatik tırnak tutulumu, tüberküloz, sarkoidoz, malignite, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi hastalıklar ve lipid düşürücü ilaç kullanımı kaydedildi. psoriyazis hastalarının tamamında değişen şiddette lezyonlar mevcut olduğu için hastaların tamamı aktif olarak kabul edildi. Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti PASI (Psoriyazis Area and Severity Index) skorumla yöntemi ile hesaplandı (Tablo 2) (155).

Sağlıklı kontrol grubu olarak herhangi bir dermatolojik ve romatolojik hastalıkla takip edilmeyen, genel sağlık taraması için hastaneye başvuran 21’i kadın 29’u erkek 50 birey çalışmaya dahil edildi.

PASI derecelendirmesi:

Hafif: 0-3

Orta: 3-10

Şiddetli: 10 ve üzeri

Tablo 2. PASI Skoru Hesaplanması

Baş	0.1 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Gövde	0.3 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Üst ekstremité	0.2 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Alt ekstremité	0.4 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Toplam	(Baş+ Gövde+Üst ekstremité+Alt ekstremité) Toplamı

Serum Örneklerinin Hazırlanması:

Hasta ve kontrol gruplarından oturur vaziyette 3’er ml venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplere alındı. Plazma elde etmek için tüp 3500 rpm hızda 10 dakika santrifüj edildi (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany). Elde edilen plazmalar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu ve bekletilmeden -20°C’de donduruldu ve çalışma gününe kadar bu sıcaklıkta saklandı.

Plazma OPN düzeylerinin ölçümü RayBio marka ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile (Katalog no: ELH-OPN-001) kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. ELISA prensibine dayalı bu sistemde, kuyucuklar insan OPN için spesifik antikor ile kaplıdır. Numune ve standartlar bu kuyucuklara pipetlendikten sonra horseradish peroksidaz (HRP) enzimi ile bağlı ikinci bir antikor eklendi. İlk inkübasyon sırasında OPN antijenleri bağlandı ve yıkama işleminden sonra ikinci antikor eklenerek oluşan renk değişikliği ile absorbanslar saptandı. Örneklerdeki OPN miktarları bir seri standartla karşılaştırılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL olarak verildi.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS v18.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplar arası cinsiyetlerin dağılımı için chi-square testi, hasta grubu ile kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. $P<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafikler yine SPSS v18.0 programı kullanılarak çizdirildi.

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 42'si aktif, 18'i inaktif olmak üzere toplam 60 Behçet hastası ile 63 psoriyazis hastası, 50 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Behçet hasta grubunun yaş ortalaması $37,28 \pm 9,4$, psoriyazis hasta grubunun yaş ortalaması $40,17 \pm 13,5$ ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $37,46 \pm 9,2$ yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Ortalama hastalık süresi Behçet hasta grubunda $5,85 \pm 4,87$ yıl, psoriyazis hasta grubunda $10,33 \pm 8,70$ yıl idi. Behçet hasta grubunda erkek/kadın (E/K) oranı 32/28, psoriyazis hasta grubunda 28/35, sağlıklı kontrol grupta 29/21 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Behçet hastaları, psoriyazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Behçet hastaları, psoriyazis hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	
	Behçet	Psoriyazis	Sağlıklı Kontrol
n	60	63	50
Cinsiyet (E/K)	32/28	28/35	29/21
Yaş (yıl)	$37,28 \pm 9,4$	$40,17 \pm 13,5$	$37,46 \pm 9,2$
Hastalık süresi (yıl)	$5,85 \pm 4,87$	$10,33 \pm 8,70$	
Osteopontin ng/mL	$21,36 \pm 13,52$	$18,82 \pm 5,26$	$14,93 \pm 4,09$

Behçet hastalarının 28'sinde (%46,7) oral aft, 16'sında (%26,7) akneiform lezyonlar, 11'inde (%18,3) genital ülser, 9'unda (%15,0) göz tutulumu, 5'inde (% 8,3) artralji, 5'inde (%8,3) artrit, 5'inde (%8,3) ENBL, 2'sinde (%3,3) paterji pozitifliği, 2'sinde (%3,3) nörolojik tutulum, 1'inde (%1,7) epididimorşit mevcuttu. Behçet hastaları damar tutulumu açısından değerlendirildiğinde 13 aktif 6 inaktif olmak üzere toplam 19 hastada damar tutulumu mevcuttu. Bu hastaların 3'ünde (%5,0) aktif DVT, 3'ünde aktif ve 4'ünde inaktif olmak üzere toplam 7'sinde (%11,7) YGTF, 7'sinde aktif 2'sinde inaktif olmak üzere toplam 9'unda (%15) büyük damar tutulumu tesbit edildi.

Gastrointestinal tutulum 2 (%3,3) hastada mevcut olup hastaların 1'inde incebarsak perforasyonu gelişmişti. 42 yaşında bir erkek hastada renal ven trombozuna bağlı olarak böbrek yetmezliği, 47 yaşında bir bayan hastada ise nörolojik tutulumu bağlı hemiparezi gelişirken sadece bir hastada Behçet hastalığına gebelik eşlik etmekteydi. Bir olguda geçirilmiş Budd-Chiari sendromu mevcuttu. Hastaların 31'i (%51,7) immunsupresif tedavi almaktaydı.

Behçet hastaları eşlik eden diğer hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hastaların 4'ünde hipertansiyon, 1'inde diyabet, 1'inde diyabet ve hipertansiyon birlikteliği, 2'sinde otoimmün hastalık bulunmaktaydı. Behçetli hastaların 33'ü sigara içmekte, 5'i sigarayı bırakmış ve 22'si ise hiç sigara kullanmamıştı.

Behçet hasta grubunun almış olduğu tedaviler incelendiğinde 22'si (%36.7) kolşisin, 25'i (%46) sistemik kortikosteroid, azatiyopurin ve siklosporin gibi immünsüpresif bir ajan kullanmaktaydı. Hastaların 13'ü (%21.7) ise herhangi bir tedavi almamaktaydı.

Psoriyazis grubunda hastalık süresi en düşük 1 yıl ile en yüksek 50 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi $10,33 \pm 8.70$ yıl idi. Hastaların 17'sinde (%27) birinci derece akrabalarında psoriyazis öyküsü vardı.

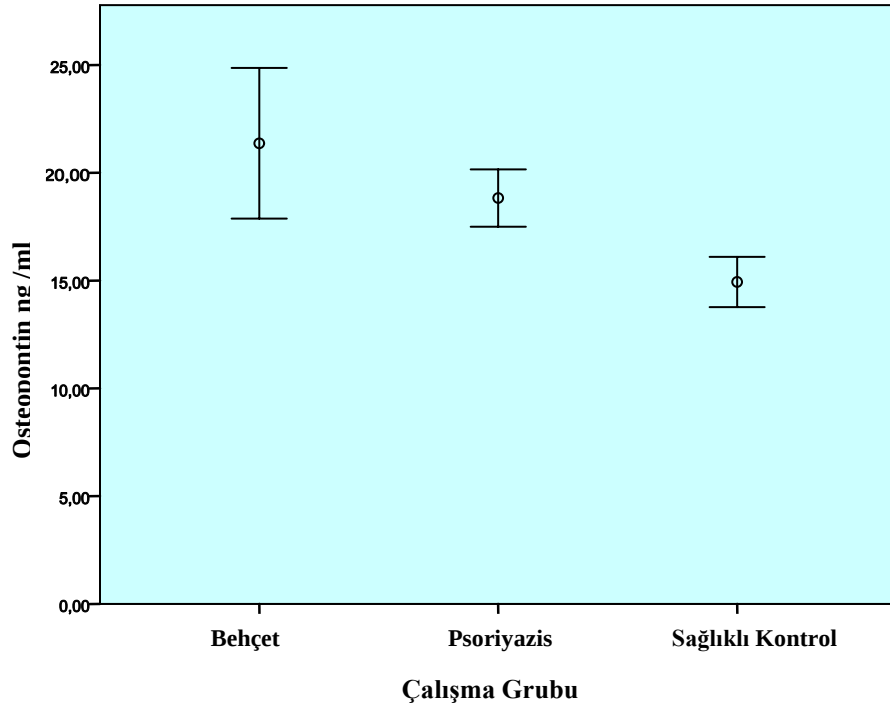
Psoriyazisli hastalar hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde ortalama PASI skoru $4,20 \pm 3.76$ idi. Psoriyazisli hastaların 21'inde (%33) tırnak tutulumu, 39'unda (%61.9) saçlı deri tutulumu, 7'sinde (%11.1) eklem tutulumu tesbit edildi.

Psoriyazisli hastalar eşlik eden diğer hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hastaların 10'unda hipertansiyon, 3'ünde diyabet, 2'sinde otoimmün hastalık bulunmaktaydı. Psoriyazisli hastaların 27'si (42.9) sigara içmekte, 1'i sigarayı bırakmış ve 35'i (%55.6) ise hiç sigara kullanmamıştı.

Psoriyazis hastalarının almakta oldukları mevcut tedavileri değerlendirildiğinde 42' si (%66.7) topikal, 20'i (%31.7) sistemik tedavi 1'i (%1.6) dar bant UVB tedavisi alıyordu. Sistemik tedavi alan 20 hastadan 11'i asitretin, 1'i siklosporin, 4'ü metotreksat, 4'ü TNF- α inhibitörlerinden oluşan biyolojik ajan kullanmaktaydı.

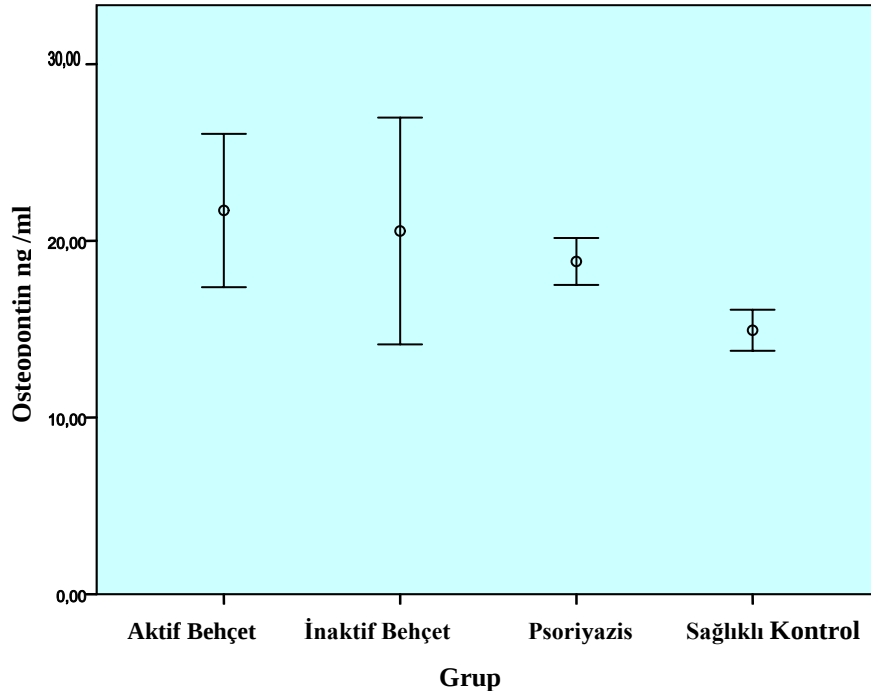
Osteopontin seviyeleri açısından gruplar değerlendirildiğinde Behçet hastalarında ortalama plazma OPN seviyesi 21.36 ± 13.52 , psoriyazis grubunda 18.82 ± 5.26 , sağlıklı kontrol grubunda 14.93 ± 4.09 idi. Behçet hastalarında ve psoriyazis hastalarında plazma

OPN seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 1). Behçet hastaları ile psoriyazis hastaları arasında ortalama plazma OPN seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 1. Behçet hastaları, psoriyazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda plazma osteopontin seviyeleri.

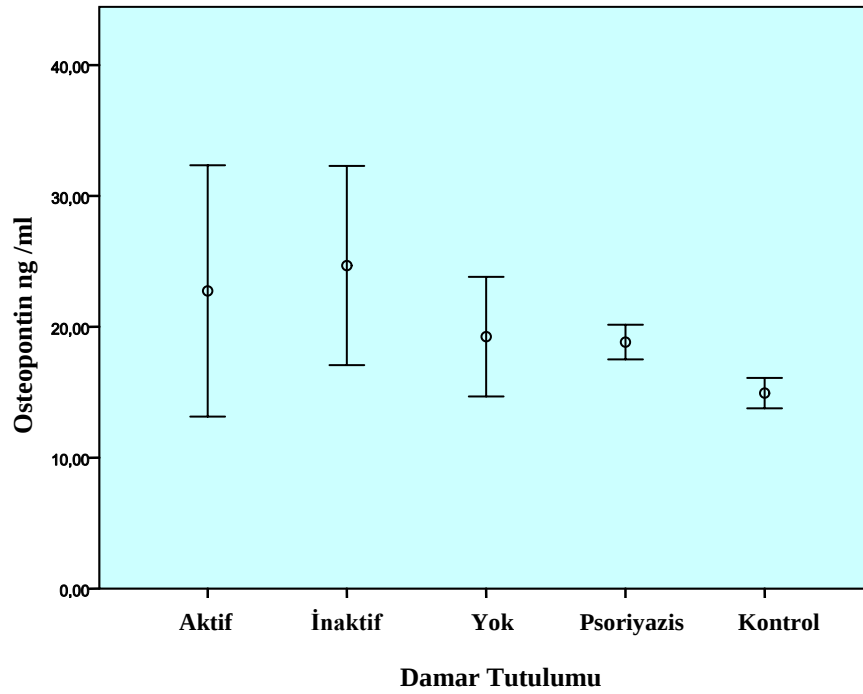
Hastalık aktivitesi ile plazma OPN seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde aktif Behçet hastalarında ortalama OPN düzeyi 21.12 ± 13.92 , inaktif Behçet hastalarında 20.55 ± 12.90 , psoriyazis hastalarında (psoriyazis hastalarının tamamında psoriyatik lezyonlar mevcut olduğu için hastaların tamamı aktif olarak kabul edildi) 18.82 ± 5.26 olarak saptandı. Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve psoriyazis hastalarında plazma OPN seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.008$, $p<0.001$). Aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastaları arasında, aktif Behçet hastaları ile psoriyazis hastaları arasında ve inaktif Behçet hastaları ile psoriyazis hastaları arasında ortalama plazma OPN düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 2).



Şekil 2. Aktif Behçet hasta grubu, inaktif Behçet hasta grubu, psoriyazis hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda plazma osteopontin düzeyleri.

Behçet hastalığı sistemik bir vaskülit olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle Behçet hastalığında damar tutulumu ve aktivitesi ile plazma OPN düzeyleri arasındaki ilişkiyi de inceledik. Damar tutulumu açısından aktif olan Behçet hastalarında ortalama plazma OPN düzeyi 22.74 ± 13.42 , inaktif Behçet hastalarında 24.68 ± 14.80 , damar tutulumu olmayan Behçet hastalarında 19.24 ± 12.88 olarak bulundu. Damar tutulumu açısından aktif Behçet hastaları ve inaktif Behçet hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama plazma OPN düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.01$, $p<0.001$) (Şekil 3).

Damar tutulumu açısından aktif olan Behçet hastaları ile inaktif olan Behçet hastaları, damarsal tutulumun olmadığı Behçet hastaları ve psoriyazis hastaları arasında, OPN düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 3. Damar tutulumu açısından aktif Behçet hastaları, damar tutulumu açısından inaktif Behçet hastaları, damar tutulumu olmayan Behçet hastaları, psoriyazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda plazma osteopontin düzeylerinin karşılaştırılması.

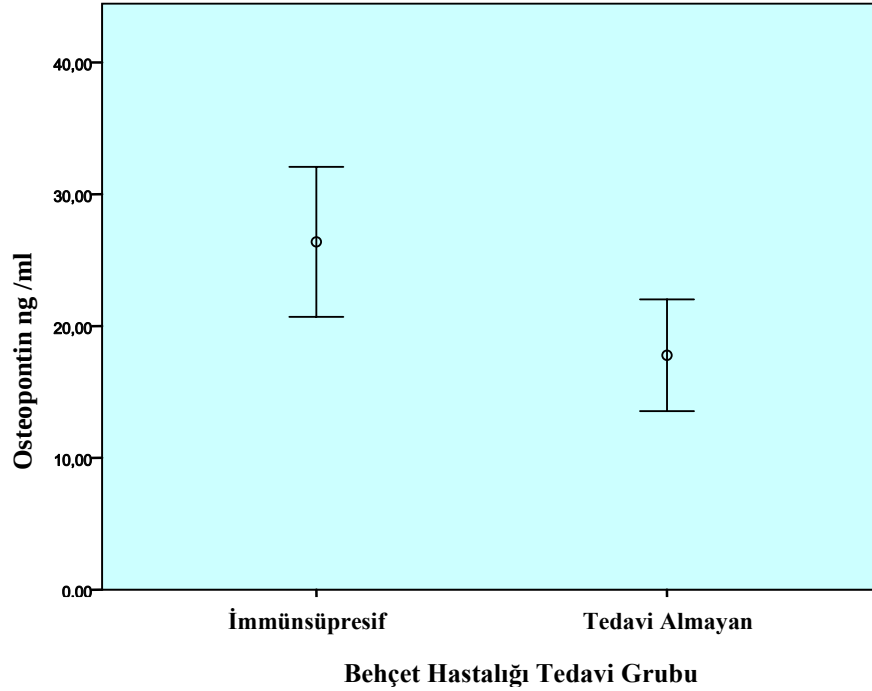
Behçet hastalığı multisistemik tutulumlarla seyredebilir ve her hastada farklı sistem tutulumları gözlenebilir. Bu durum hastalara uygulanan tedavilerde çeşitliliğe yol açmaktadır. Çalışmamızda Behçet hastaları oral ülser, genital ülser, göz tutulumu, deri bulguları (folikülit ve ENBL), SSS tutulumu, GİS tutulumu, paterji pozitifliği ve eklem tutulumu açısından değerlendirildi. Bu sistemlere ait tutulumu olan hastalarla tutulumu olmayan hastalar arasında plazma OPN seviyeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4). Epididimorşiti olan bir hastada ortalama plazma OPN düzeyi epididimorşiti olmayanlardan yüksek olmasına rağmen sadece bir hastayı içeren bu farklılık istatistiksel bir kıyaslama yapmayı imkansız kılmaktaydı.

Tablo 4. Behçet hastalarında klinik tutulum ve plazma osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki.

		Osteopontin (ng/mL)	p
Göz Tutulumu	Pozitif	25,05±13,99	p>0.05
	Negatif	20,71±13,48	
Oral Ülser	Pozitif	20,57±12,92	p>0.05
	Negatif	22,05±14,20	
Genital ülser	Pozitif	18,31±10,32	p>0.05
	Negatif	22,05±14,14	
Akneiform lezyonlar	Pozitif	25,24±15,92	p>0.05
	Negatif	19,83±12,32	
ENBL	Pozitif	19,76±18,32	p>0.05
	Negatif	21,51±13,22	
Paterji	Pozitif	39,13±7,86	p>0.05
	Negatif	20,75±13,92	
GİS tutulumu	Pozitif	30,62±1,89	p>0.05
	Negatif	21,04±13,64	
Eklem Tutulumu	Pozitif	16,35±11,26	p>0.05
	Negatif	21,82±13,71	
SSS Tutulumu	Pozitif	21,95±19,60	p>0.05
	Negatif	21,34±13,51	
Damarsal Tutulum	Pozitif	23,96±14,07	p>0.05
	Negatif	19,24±12,88	

Behçet hastalarının kullanmakta oldukları tedavilerle OPN seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece kolşisin kullanan hastaların ortalama plazma OPN seviyeleri 20.34±13.32, immünsüpresif ilaç kullananların 26.38±13.77, herhangi bir tedavi almayanlarda ise plazma OPN seviyesi 17.78±12.32 olarak bulundu. İmmünsüpresif

tedavi alan grupta plazma OPN seviyesi herhangi bir tedavi almayan Behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.01$). Diğer tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Şekil 4).



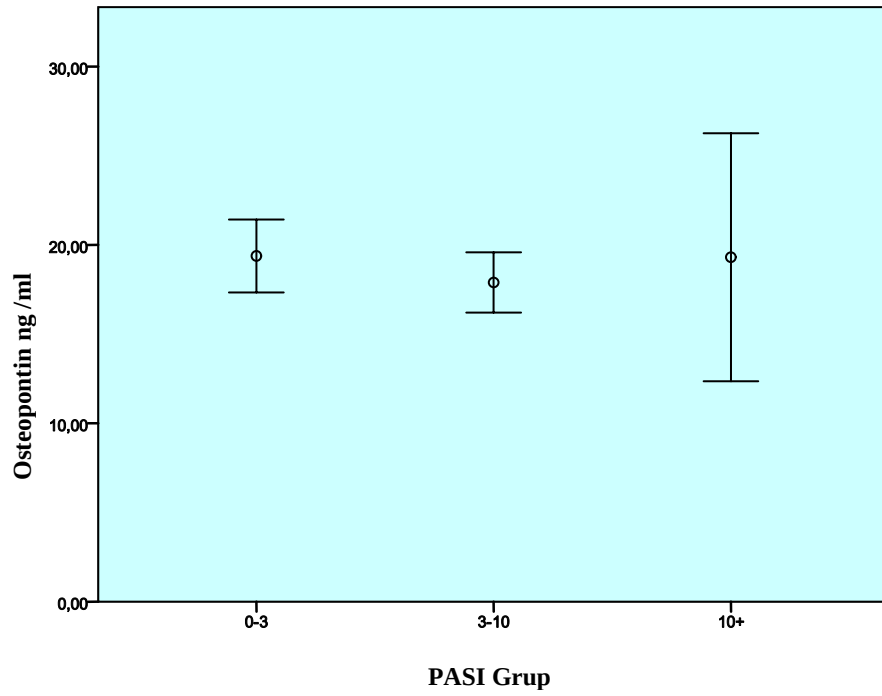
Şekil 4. Behçet hastalığında immünsüpresif tedavi alan hastalarla hiçbir tedavi almayan hastaların osteopontin düzeyinin karşılaştırılması.

Psoriyazisin etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle tip 1 erken başlangıçlı olan ailesel geçişin belirgin olduğu tipte hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Bu nedenle hastalardan ailede psoriyazis öyküsü pozitif olanlarla negatif olanlar arasında plazma OPN düzeylerini karşılaştırdık. Sonuç olarak her iki grupta OPN seviyeleri açısından istatistiksel bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Psoriyazis hastalarında klinik tutulum ve plazma osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki.

		Osteopontin (ng/mL)	p
Saç Tutulumu	Pozitif	18,77±5,19	p>0.05
	Negatif	18,91±5,50	
Tırnak Tutulumu	Pozitif	17,92±4,49	p>0.05
	Negatif	19,28±5,60	
Eklem Tutulumu	Pozitif	19,11±5,49	p>0.05
	Negatif	18,79±5,28	
Aile Öyküsü	Pozitif	19,67±5,80	p>0.05
	Negatif	18,51±5,08	

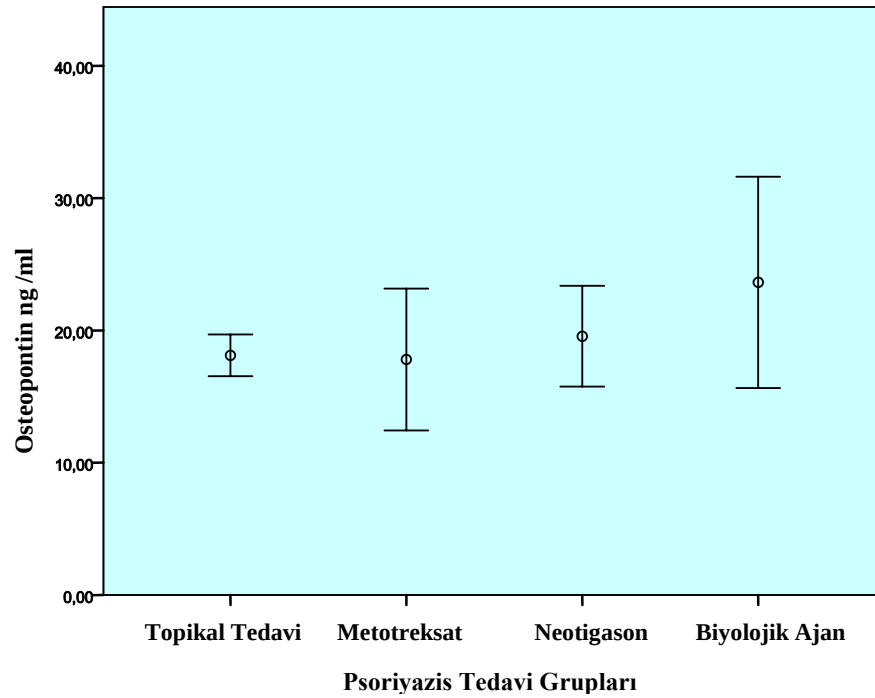
Psoriyazis hastalarının hepsinde aktif lezyonlar bulunsa da tutulum oranları her hastada farklılık göstermekteydi. Bu nedenle psoriyazisli hastalarda hastalığın tutulum ve şiddetini gösteren PASİ skoru ile plazma OPN düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Psoriyazisli hastalarda ortalama PASİ skoru 4,20±3.76 idi. PASİ skoru 0-2 arasında olanlarda ortalama plazma OPN değeri 19.37±5.86, PASİ skoru 3-9 arasında olanlarda ortalama plazma OPN değeri 17.89±3.90, PASİ skoru 10 ve üzeri olanlarda ortalama plazma OPN seviyesi 19.30±6,62 olarak bulundu. PASİ skoru 10 ve üzeri olanlarda 3-9 arasında olanlara göre plazma OPN düzeyi yüksekti, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.05) (Şekil 5).



Şekil 5. Psoriyazis hastalarının PASI skoruna göre osteopontin düzeyinin karşılaştırılması.

Psoriyazis saçlı deri, tırnak tutulumu, eklem tutulumunun gözlenebildiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada psoriyazisli hastalarda klinik tutulumlar ile plazma OPN düzeyleri arasındaki ilişkiyi de incelediğimizde tırnak tutulumu, saçlı deri tutulumu ve eklem tutulumu olan ve olmayan hastalarda OPN düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Psoriyazisli hastalardan topikal tedavi alanlarda ortalama plazma OPN düzeyleri 18.11 ± 5.06 , metotreksat kullananlarda 17.80 ± 3.37 , sistemik asitretin kullananlarda 19.55 ± 5.99 ve biyolojik ajan kullananlarda 23.63 ± 5.02 olarak saptandı. Biyolojik ajan kullanmakta olan grupta plazma OPN seviyesi topikal tedavi alan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.04$). Diğer tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 6).



Şekil 6. Psoriyazis hastalarında tedavi modalitelerine göre plazma osteopontin düzeyi.

Hastalık süresi ile plazma OPN düzeyleri karşılaştırıldığında hem Behçet hastalarında hem de psoriyazis hastalarında hastalık süresi ile OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tüm gruplarda sigara kullananlarda ortalama plazma OPN seviyesinin 19.03 ± 9.37 , sigara kullanmayanlarda 17.74 ± 8.76 ve daha önceden kullanıp da terk edenlerde 21.57 ± 10.76 olarak tespit edildi. Sigara içen ve içmeyenler arasında plazma OPN seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda bazı hasta ve kontrol grubunda diyabet, hipertansiyon ve otoimmün hastalıklar gibi ek hastalıklar da eşlik etmekteydi. Eşlik eden hastalığı olanlarda ortalama plazma OPN düzeyleri 17.23 ± 7.97 , olmayanlarda 18.82 ± 9.82 bulundu. Ek hastalığı olanlarla olmayanlar arasında plazma OPN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Osteopontin düzeylerinin yaş, sigara içimi, diyabet ve hipertansiyon gibi ek hastalıkların varlığından etkileneceğini düşünerek bu faktörlere göre OPN'nin düzeltilmiş oranlarının istatistiksel olarak Nominal Regressional değerlendirilmesi

yapıldı. OPN'nin düzeltilmiş oranlarının Behçet hastalarında ve psoriyazis hastalarında kontrollere oranla anlamlı yüksek olduğunu saptadık ($p<0.001$, $p=0.012$ sırasıyla).

4. TARTIŞMA

Behçet hastalığı ataklarla birlikte kronik bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik bir hastalıktır (1). Temel patolojisi vaskülit olan bu hastalıkta deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, vasküler sistem, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları da gözlenebilmektedir (2). Hastalığın çok çeşitli klinik bulgularının mevcudiyeti de, temel olayın vaskülit olması ile ilgilidir. Vaskülit, esasta endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarına sekonderdir (33). Endotel hücrelerinin IL-10, TNF ve LPS ile uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil-endotel adhezyonu, Behçetli hastalarda sağlıklı bireylere göre fazladır. Bu da endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğunun temelini oluşturur (50). Behçet hastalığında inflamasyonda önemli görevler üstlenen sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. Önceki çalışmalar, değişik hücrelerden kaynaklanan IFN- γ , TNF α , TNFR-75, IL-1, S1l-2R, IL-6, IL-8, IL-12, VE IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin serum ve plazmada arttığını göstermişlerdir (45, 46). T lenfositlerince salgılanan sitokinlerin BH'nin gelişiminde ve hastalığın aktivasyonunda önemli olduğuna inanılır. Çoğunlukla T helper tip 1 (Th1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (47, 48).

Osteopontin aspartik asitten zengin yüksek oranda fosforolize ve glikolize salgısal bir proteindir (116). OPN; biyomineralizasyon, inflamasyon, distrofik kalsifikasyon, yara iyileşmesi, granümatöz oluşumlar, fibrozis, nitrik oksitin düzenlenmesi, tümöral metastaz ve hücre canlılığını korumada rol alır (118). OPN, integrin ve CD44 ile etkileşerek Th1 yanıtı uyarır, Th2 yanıtı inhibe eder ve makrofajlardaki OPN-integrin etkileşimi ile Th1 yanıtın IL-12, IL-2, IL-3, IFN- γ ve GM-CSF salımını sağlar (126, 127). Aynı hücrelerde yine CD44-OPN etkileşimi, LPS ve IFN- γ uyarımıyla aktiflenen Th2 hücrelerinin IL-10 ve IL-4 salımını önler (127). Ayrıca OPN makrofaj CD3 reseptörünün IFN- γ ile etkileşimini artırarak veya CD40 ligandlarına T hücrelerinin etki etmesini sağlayarak IL-12 salımını kontrol eder (119).

Osteopontin inflamasyon varlığında, inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerden (makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast) sentezlenir (128). OPN makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin inflamatuvar alana migrasyonu ve

adezyonu, reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ve sitokinlerin salınımında modülatör olarak görev yapmakta ve inflamasyonu regüle etmektedir (126, 129, 130). OPN Th1 hücre aktivasyonunu arttırırken, Th2 ekspresyonunu azaltır ve tip 1 (hücrel) immüitenin erken bir komponentidir; ayrıca poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olur (126).

Literatürde daha önce BH'de OPN düzeyini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak tıpkı BH gibi sistemik bir vaskülit olan sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, Crohn hastalığı, psoriyazis, aterosklerotik damar ve kalp hastalıklarında OPN düzeylerinin artmış olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (159-164).

Sistemik lupus eritematozus önceleri oto antikorlar ve immünkomplekler nedeniyle Th2 sitokin aracılı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (165). Ancak SLE'de hastalık aktivitesi ile Th1/Th2 oranları arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmalarda sonuçlar oldukça çelişkilidir (159). Bazıları hastalık aktivitesi ile Th1/Th2 oranları arasında pozitif bir korelasyon, bazıları ise negatif korelasyon olduğunu savunmuşlardır (166, 167). Bazı çalışmalarda SLE'de renal yetmezlik gibi irreversibl organ hasarı ile Th1 ilişkili İL-12, TNF- α ve İF- γ sitokinleri arasında anlamlı ilişki saptanmış ve renal tutulumu olanlarda Th1 inflamatuvar yanıtın baskın olduğunu bildirmişlerdir (168-170).

Wong ve ark. (160) renal tutulumu olan ve olmayan SLE'li hastalarda plazma osteopontin ve İL-18 seviyelerinin kontrollerden yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Renal tutulumu olan ve olmayan her iki grupta da plazma OPN ve İL-18 seviyesi ile SLE hastalık aktivite skoru (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)) arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca renal tutulumu olan SLE'li hastalarda plazma OPN ve İL-18 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada periferik kan mononükleer hücrelerine ex vivo olarak mitojen aktivatörlerinin eklenmesi ile OPN düzeylerinde her üç grupta da anlamlı artış kaydedilmiştir. En büyük artış oranı renal tutulumu olan SLE'li hastalarda gözlenmiştir.

Çalışmanın sonucunda OPN'nin İL-18'in inflamatuvar aktivitesi ile birlikte, Th1 aracılı süreci artırarak, NK ve T hücre aktivasyonu ve makrofaj migrasyonunda artışa neden olarak SLE'de alevlenmelere yol açtığı vurgulanmıştır. Aynı çalışmada OPN'in İL-1 ve TNF- α ile birlikte hareket ederek SLE'de Th1 inflamatuvar yanıtın başlamasında

önemli rolü olduğu bildirilerek, OPN'in SLE'de hastalık şiddeti ve tedavi etkinliğini izlemede potansiyel bir markır olabileceği bildirilmiştir (160).

Behçet hastalığında Th1 tipinde inflamasyon yanıtının baskın oluşu, makrofaj kemotaksisinin artışı (paterji pozitifliği gibi) ve toplam B hücre sayısı normal olmasına rağmen B hücre alt gruplarında ve poliklonal antikor üretiminde artış olması şeklinde değişiklikler gözlenebilir. Bu değişiklikler tıpkı OPN'in neden olduğu inflamatuvar yanıtta gözlenen Th1 tipinde lenfosit cevabında artış, makrofaj kemotaksisini stimüle etmesi ve B hücrelerin antikor üretimini uyarması şeklindeki değişikliklere oldukça benzemektedir (47, 48, 76, 171). Aynı zamanda OPN lökosit migrasyonunda kritik öneme sahip olan bir proinflamatuvar proteindir. BH patogeneğinde makrofaj migrasyonunda artış olması da OPN'nin BH'nin inflamatuvar sürecinde etken faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda Behçet hastalarında plazma OPN düzeyi sağlıklı kontrollere oranla anlamlı şekilde yüksekti. Hastalık aktivitesi ile plazma OPN düzeyleri arasında bir ilişki saptayamadık.

Behçet hastalığı sistemik bir vaskülit olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle Behçet hastalığında damar tutulumu ve aktivitesi ile plazma OPN düzeyleri arasındaki ilişkiyi de inceledik. Behçet hastalarını damar tutulumu açısından aktif olanlar, inaktif olanlar (daha önce DVT, YGTF ve büyük damar tutulumu geçirmiş olan hastalar) ve damar tutulumu olmayanlar şeklinde 3 ayrı gruba ayırdık. Damar tutulumu olanlarda plazma OPN düzeyinin yüksek olduğunu tespit ettik ancak, aktif damar tutulumu olanlarla olmayanlar arasında plazma OPN düzeyleri açısından bir ilişki saptayamadık. Dolayısıyla, OPN'nin BH inflamatuvar sürecinde önemli rolü olduğu ancak hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve damar tutulumunu göstermede yararlı birer kriter olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Behçet hastaları oral ülser, genital ülser, göz tutulumu, deri bulguları (folikülit ve ENBL), SSS tutulumu, GİS tutulumu, paterji pozitifliği ve eklem tutulumu açısından değerlendirildiğinde bu sistemlere ait tutulumu olan hastalarla tutulumu olmayan hastalar arasında plazma OPN seviyeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık.

Behçet hastalarının aldıkları tedaviler hastalığın tutulum farklılıklarını yansıttığından dolayı kullanılan tedavi yöntemi ile plazma OPN düzeylerini

incelediğimizde immünsüpresif tedavi alan grupta plazma OPN seviyesini herhangi bir tedavi almayan Behçet hastalarına göre daha yüksek bulduk. Diğer tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Hastalık süresi ile plazma OPN düzeyleri karşılaştırdığımızda Behçet hastalarında hastalık süresi ile plazma OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Romatoid artrit (RA), etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış otoimmün bir hastalıktır. Lökosit migrasyonunda artış olması hastalığın patogenezinde gözlenen romatoid sinovyumda inflamatuvar birikimden sorumlu tutulmaktadır. Lökositlerin migrasyon sürecinde çok sayıda kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamatuvar hücre alt gruplarınca salgılanan ürünler rol oynamaktadırlar (172). RA’da plazma ve sinovyum sıvısında OPN düzeylerinin arttığı bilinmektedir (173,174). Zheng ve ark. (173) RA’lı hastalarda OPN’nin etkinliğini inceledikleri çalışmalarında OPN’nin lökosit migrasyonunda eşsiz öneme sahip bir rolü olduğunu ve iki anahtar kemokini indükleyerek etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. RA’lı hastalarda OPN düzeylerinin arttığı ve OPN’nin CD4+ monositlerden Monosit Kemoatraktan Protein 1 (MCP-1) ve Makrofaj İnflamatuvar Protein 1 β (MIP-1 β) salınımını artırarak inflamatuvar hücre göçüne neden olduğunu saptamışlardır.

Th17 hücreler T helper hücre ailesinin en yeni üyeleridir. İnflamatuvar T hücreleri veya diğer tip hücrelerin hedef organa migrasyonunda proinflamatuvar sitokinleri üreterek önemli rol oynarlar (119). Chen ve ark. (174) bir çalışmada RA’lı hastaların sinovyal sıvısında OPN düzeylerinin oldukça artmış olduğunu ve bu artışın İL-17 ile pozitif bir şekilde korele olduğunu, İL-17’nin OPN tarafından uyarılan T hücrelerince salgılandığı ve OPN antikoru ile İL-17 üretiminin engellenebildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada İL-17’nin de dahil olduğu Th17 tipte inflamatuvar cevabın ve OPN’nin romatoid sinovitte kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır. Th17 tipi inflamatuvar yanıtın multipl skleroz patogenezinde de önemli yer tutmaktadır. Multipl sklerozlu hastaların beyin omurilik sıvısında OPN ve İL-17 düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın hastalığın aktivitesiyle korele seyrettiği bildirilmiştir (175). Bu çalışmaların sonucunda gelecekte RA tedavisinde OPN inhibitörlerinin yeri oldukça önemli olacaktır.

Gattarno ve ark. (176) juvenil idiopatik artritli hastaların sinovyal sıvısında OPN ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyinin plazmadakinden önemli

derecede yüksek olduğunu saptamıştır. Sinovyal sıvı VEGF ve OPN konsantrasyonları arasında güçlü pozitif bir korelasyon bulunurken plazma konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmada oligoartiküler tutulumlu hastalar ile poliartiküler tutulumlu hastalar karşılaştırıldığında plazma OPN konsantrasyonları poliartiküler tutulumlu hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada sinovyal membran seri kesit boyamalarında OPN' in dökseyici tabaka seviyesinde ve çok az miktarda dökseyici tabaka altında CD68 (-) fibroblastlarca salgılandığı gösterilmiştir. Hastaların sinovyal membran örneklerinde dökseyici epitelin altında yoğun vaskülarizasyon varlığı gözlenmiş, özellikle OPN ve VEGF salgılanmasının bu düzeylerde olduğu görülmüştür. Bu veriler doğrultusunda VEGF ile OPN arasında anjiogenezin stimülasyonu ve kontrolünde fonksiyonel işbirliği bulunmuş ve dökseyici epitel ile altındaki tabakada vaskülarizasyon derecesi ile OPN ve VEGF salgılanmasının arasında net pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Çeşitli malignitelerde OPN'in yüksek oranda salındığı gösterilmiştir. Yüksek OPN salınımı, meme, prostat kanseri, osteosarkom, glioblastom, yassı hücreli karsinom ve melanomda belirleyici rol alır. Meme, akciğer ve prostat kanserli hastalarda serum OPN düzeyleri kontroller ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Dolaşan kanda OPN molekülleri kanser hücreleri ile endotelial hücreler arasında karşılıklı etkileşimde bulunabilir. Öyle ki OPN'in artmış salınımı uzak dokularda kanser invazyonu, intraekstravazasyon ve kolonizasyonu regüle edebilir. OPN'in tümör gelişimindeki anjiogenez için de gerekli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (177-179).

Osteopontin yetmezliği olan farelerde Th1 tipte immün yanıtta yetmezlik olduğu bu nedenle granülom yapısı oluşturamadıkları bilinmektedir. Tam tersi aşırı granülom oluşturma yeteneği ile seyreden crohn gibi hastalıklarda da OPN düzeyleri oldukça yüksektir. Sato ve ark. (161) crohn hastalığında ve ülseratif kolitte OPN'nin artarak, lamina propriyadaki mononükleer hücrelerden IL-12 salınımını arttırdığını göstermişlerdir (180).

Aterosklerozisin inflamasyonla olan ilişkisinden yola çıkılarak, aterosklerozisle OPN arasındaki ilişki de incelenmiştir. İnsanlarda kalp kapakçıklarında ve aterosklerotik lezyonlarda meydana gelen kalsifikasyonda OPN' nin yeri ile ilişkili olarak invivo ve invitro çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İnsan aort kapağındaki kalsifikasyon

derecesi ile aortik dokudaki osteopontin düzeyi ve makrofaj birikimi arasında çok kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (133).

Ohmori ve ark. (164) göğüs ağrısını değerlendirmek üzere koroner anjiyografi yapılan ardışık 178 hastayı incelemiş ve ciddi koroner arter hastalığı tespit edilen (koroner arterlerin en az birinde $\geq$ %50 darlık olan) hastalarda, önemli koroner arter darlığı saptanmayanlara göre OPN düzeylerinde belirgin artış olduğunu ve damar tutulumuna göre OPN düzeylerinin kademeli olarak arttığını göstermiştir. Bu çalışmanın en dikkat çeken özelliklerinden biri, statin kullanımının osteopontin düzeylerini azaltabileceği belirtilerek bu hastaların dışlanmış olmasıdır. Bunu takiben, Golledge ve ark. (181) end-arterektomi materyallerinde semptomatik (fokal nörolojik bulgu saptanan) karotis arter darlığında, asemptomatik olanlara göre 4 kat daha fazla OPN sentezlendiğini göstermiştir.

Stabil anjina pektoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan ve koroner arterlerin en az birinde $\geq$ %50 darlık gösterilen 799 hasta ortalama 2.7 yıl süreyle izlenmiştir. Primer sonlanım noktaları olarak ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler nedeni ölüm kombinasyonunun belirlendiği çalışmanın sonuçlarına göre, çok değişkenli analizde OPN ve CRP düzeyleri ile hipertansiyon kötü kardiyovasküler sonlanımın bağımsız belirleyicileri olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın en önemli noktalarından biri, OPN' nin birçok kardiyovasküler risk faktörü ve yaştan bağımsız bir belirleyici olarak ortaya konmasıdır (163).

Liaw ve ark. (182) farelerde aterosklerotik plaklarda bulunan makrofaj, endotel ve düz kas hücrelerinde OPN bulunduğunu ve carotid arterde intimal yaralanma sonrası intimal büyüme sürecinde OPN sekresyonunun arttığını göstermişlerdir (182). Matsui ve ark. (183) OPN' den yoksun farelerde makrofaj infiltrasyonunun azalması sonucunda aterosklerotik lezyonların azaldığını belirtmişlerdir.

Osteopontin yara iyileşmesinde ve doku tamirinde ekstrasellüler matriks “yeniden şekillenmesi” sürecinde aktif rol oynamaktadır. Bu bulgulardan yola çıkılarak, akut miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerine OPN' in etkisi deneysel ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Murry ve ark. (146) ilk defa miyokard nekrozunun tamir sürecinde OPN' nin rol aldığını göstermişlerdir. Çalışmada deneysel olarak miyokard infarktüsü oluşturulan rat kalpleri 1-28 günler arasında

incelenmiştir. Sonuçlara göre, nekrotik miyokardı infiltre eden makrofaj hücrelerinde özellikle 1. ve 2. günlerde yoğun şekilde OPN mRNA ekspresyonu ve protein sentezi yapılmıştır. Takip eden günlerde, granülasyon ve skar dokusu oluşumu sürecinde makrofaj sayısı yüksek düzeyde kalmış, fakat 4. günden sonra OPN düzeyleri azalmış ve infarktüsün 1. ve 4. haftasında çok düşük düzeyde saptanır hale gelmiştir. Deneysel olarak saptanan doku düzeyindeki bu kinetiğe karşın, infarktın 8. günündeki bir insan kalbinde, makrofajlardan granülasyon dokusunun içerisine yoğun olarak OPN mRNA ve proteininin eksprese edildiği görülmüştür (146).

Osteopontinin erken faz iskemide rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Erken artan gen ekspresyonu myokard infarktüsü sonrası yeniden yapılanma için önemlidir. çünkü OPN kalpte anjiotensin II'nin profibrotik etkilerinin önemli mediyatörü olarak bilinmektedir (184). Fizyolojik dozda anjiotensin II kardiyak fibroblast ve miyositlerde OPN üretimini stimüle eder. İnfarkt bölgesinde OPN geni içeren farelerde 7 kat daha fazla tip I kollajen birikirken OPN'den yoksun farelerde tip I kollajen messenger ribonükleik asit (mRNA) salınımının azaldığı, infarkt alanında kollajen birikiminin olmadığı gösterilmiştir (185). Çalışmamın sonucunda bu durumun, inflamasyonu izleyen dönemde doku tamir sürecinde OPN'de artış ile kalpte fibrosiz stimüle edilerek, sol ventrikül dilatasyonundan korumak için önlemler almaya yönelik olduğu şeklinde yorumlanmıştır (185).

Psoriasis histopatolojik olarak nötrofillerin epidermal infiltrasyonunun gözleendiği hatta püstüler psoriyaziste klinik olarak da püstüllerin ve pürülan büllerin gözleendiği bir hastalıktır. Psoriyaziste nötrofillerin epidermise artan migrasyonu söz konusudur. Bu bilgilerden yola çıkarak psoriyaziste de OPN seviyelerinin artması muhtemeldir.

Buommino ve ark. (162) OPN'nin psoriyaziste olası etkilerini araştırmak için sağlıklı donör ve psoriasis hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) m-RNA salınımını RT-PCR ile değerlendirdikleri bir çalışmada sağlıklı kontrol grubunda sadece bir hastada PBMC'de OPN salınımı mevcut iken, psoriasis hastalarının tümünde OPN seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Psoriasisli hastalardan yapılan punch biopsi materyallerin incelemesi sonucunda hem lezyonsuz deride hem de psoriyatik deride OPN salınımının artmış olduğu gösterilmiştir.

Lezyonsuz deri örneklerindeki OPN salınımının hastalık gelişimine öncülük edebileceği ve bunun Köbner fenomeni ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Daha sonraki adımda psoriyatik plaklarda sitoplazmik OPN'nin epidermiste keratinositlerde, dermiste lenfositlerde boyandığı, lezyonsuz deride ise OPN'nin ne keratinositlerde ne de lenfositlerde boyanmadığı gösterilerek aynı deri örnekleri immünohistokimyasal analiz ile de doğrulanmıştır. Sağlıklı gönüllülerden alınan sağlam deri biopsilerinde OPN salınımı hem RT-PCR yöntemi ile hem immün histokimyasal analiz ile değerlendirildiğinde negatif sonuçlar elde edilmiştir.

Aynı çalışmada psoriyazde Th1 tipi immünolojik yanıtın baskın olmasından yola çıkılarak, Th2 immün yanıtın baskın olduğu atopik dermatitli hastalarla psoriyazisli hastalar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Th1 sitokinlerinden IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α , Th2 sitokinlerinden IL-4 ve IL-10 analiz edilmiştir. Psoriyatik hastaların deri biopsilerinde IL-1 β , TNF- α ve anlamlı lenfositik infiltrasyonu saptanarak bu sonuçlar immünohistokimyasal analiz ile de doğrulanmıştır. Psoriyazisli hastalarda IL-4 ve IL-10'un hem PBMC'de hem de deri örneklerinde negatif olarak saptanmıştır. Psoriyatik hastalarla sağlıklı kontroller arasında proinflatuar sitokinlerden ICAM-1 ve IL-8 seviyesi hem PBMC'de hem de deri örneklerinde karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kontrollere karşılık psoriyatik hastaların hepsinin PBMC'de ICAM-1 salınımının arttığı belirlenirken, deri biopsilerinin ancak %50'sinde ICAM-1 salınımı mevcut bulunmuş ve lezyonsuz deride ICAM-1 salınımına rastlanmamıştır. Sağlıklı kontrollere karşılık psoriyatik hastaların hepsinin PBMC'de ve lezyonlu bölgelerden alınan deri örneklerinde IL-8 salınımının arttığı belirlenmiş ve bu sonuçlar immünohistokimyasal analizle de doğrulanmıştır. Bu çalışmada psoriyazisli hastaların cinsiyeti, hastalığın şiddeti ve psoriyatik artrit ile OPN seviyeleri arasında pozitif bir korelasyonu bulunamamıştır (162).

Bu çalışmanın sonucunda psoriyazisli hastalarda OPN'nin artışı IL-1 β , TNF- α , IFN- γ salınımının artmasına neden olurken, IL-10 ve IL-4 salınımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (162). Th2 sitokinlerin baskın olduğu atopik dermatitte ise RT-PCR yöntemi ile hem PBMC'de hem de lezyonlu deride OPN salınımının olmadığı saptanmamıştır. (162). Bu sonuçlar doğrultusunda psoriyazisin başlaması ve devamında

OPN'nin önemli rolü olduğu bildirilerek, gelecekte psoriyazis tedavisinin hedefinin inflamatuvar sitokinler olacağı vurgulanmıştır (162).

Chen ve ark. (158) psoriyazisli hastalarda OPN seviyelerinin yüksek olduğunu ve bu yükselmenin hipertansiyon ile ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Çalışmada psoriyazis hastalık şiddeti, süresi, erken başlangıç yaşı, cinsiyet, eklem tutulum ile OPN düzeyleri arasında bir ilişkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak OPN'nin kardiovasküler hastalık gelişmesinde psoriyazis varlığından ayrı bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (158).

Biz çalışmamızda psoriyazisli hastalarda sağlıklı kontrollere oranla plazma OPN düzeylerinde anlamlı artış olduğunu saptadık. Psoriyazisli tüm hastalarımızda aktif lezyonlar bulunduğundan dolayı Behçet hastaları gibi aktif-inaktif ayırımı yapamadık. Ancak hastaların PASİ skoruna göre plazma OPN düzeylerini incelediğimizde PASİ skoru 10 ve üzeri olanlarda ortalama plazma osteopontin seviyesinin diğerlerine göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı zamanda hastalıkda gözlenen tırnak tutulumu, saçlı deri tutulumu, eklem tutulumu ve aile öyküsü ile plazma OPN düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Psoriyazis hastaların aldıkları tedaviler hastalığın tutulum farklılıklarını yansıttığından dolayı kullanılan tedavi yöntemi ile plazma OPN düzeylerini incelediğimizde biyolojik ajan kullanmakta olan grupta plazma OPN seviyesinin topikal tedavi alan hastalardan daha yüksek bulduk. Diğer tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Hastalık süresi ile plazma OPN düzeyleri karşılaştırdığımızda psoriyazisli hastalarda hastalık süresi ile plazma OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Diyabetik hastalarda OPN düzeylerinin yüksek olduğu hatta hastalıkta gözlenen komplikasyonlardan özellikle ateroskleroz ve nefropati gelişiminde OPN'nin önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (186,187).

Sigara içenlerde nikotinin OPN, granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör üretimini artırarak alveollerde makrofaj ve Langerhans hücrelerinin birikimine ve fibrotik yeni yapılanmaya neden olmaktadır. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve deskuamatif interstisyel pnömoni ile sigara içiciliği arasındaki ilişki gösterilmiştir (188).

Tip 2 diyabetli hastalarda sigara içiciliği ile plazma OPN seviyesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada aktif sigara içen grupta plazma OPN seviyesi sigarayı bırakan ve kullanmayanlara göre 3 kat yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada OPN ile HbA1c ve adiponektin arasında pozitif bir korelasyon bulunmamış ve özellikle nikotinin OPN üretimini artırdığına dikkat çekilerek, diyabetik hastalardaki ateroskleroz gelişimde OPN'nin önemi vurgulanmıştır (187).

Biz çalışmamızda diyabet, hipertansiyon ve otoimmün hastalıklar gibi ek hastalığı olanlarla olmayanlar arasında ve sigara içenler ve içmeyenler arasında plazma OPN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık.

Sonuç olarak BH'de ve psoriyazisde OPN'nin inflamatuvar süreçte önemli rol oynadığını, ancak hastalıkların aktivitesiyle ilişkili olmadığını saptadık. Dolayısıyla bu hastalıkların aktivitesini ve tedavi cevabını değerlendirmede OPN'nin yararlı bir kriter olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Alpsoy E. Behçet's disease treatment of mucocutaneous lesions. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 532-539.
2. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunç R, Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behcet's disease in İstanbul. Turkey Int J Dermatol 2003; 42: 803-806.
3. Barnes CG, Yazıcı H. Behçet's syndrome. Br Society Rheumatol 1999; 1171-1174.
4. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 62-65.
5. Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3: 4-7.
6. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Katogyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler). Dermatoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 393-399.
7. Gürler A, İdil A, Boyvat A, Çalışkan D. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinse göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 2000; 10: 83-86.
8. Kaneko F, Nakamura K, Sato M. Epidemiology and Behcet's disease in Asian countries and Japan. Adv Med Biol 2003; 528: 25-29.
9. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P. Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1981; 12: 509-514.
10. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y. The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in Northern Turkey. J Rheumatol 1988; 15: 820-822.
11. Al-Rawi ZS, Neda AH. Prevalence of Behçet's Disease among Iraqis. Adv Exp Biol 2003; 528: 37-41.
12. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behcet disease in

- Germany current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 49-64.
13. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kotter I, Krause L, Pleyer U. Prevalence of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and the municipality of Berlin: Results of a nationwidesurvey. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 125.
 14. Alpsoy E. Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2003; 37: 92-99.
 15. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı; etyopatogeneizde Yeni Kavramlar: Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2007; 3: 8-14.
 16. Yazıcı H, Chamberlain MA, Schreuder I. HLA antigens in Behcet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 344-48.
 17. Chajek-Shaul T, Pisanty S, Knobler H, Matzner Y, Glick M, Ron N, et al. HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behçet's syndrome. *Am J Med* 1987; 83: 666-72.
 18. Zouboulis C. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999 ; 150: 488-498.
 19. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-427.
 20. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close assosiation of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-1458.
 21. Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, et al. Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B5101. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 406-409.
 22. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, et al. HLA-B51 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 1998; 59: 250-255.

23. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, Nomura E, et al. HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001; 58: 181-184.
24. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 239-40.
25. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *T Klin Dermatol* 2000; 10: 37-43.
26. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356-61.
27. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 21-32.
28. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34: 39-43.
29. Lee S, Bang D, Cho YH. Polymerase chain reaction reveals herpes simpleks virus DNA in saliva of patients with Behçet's Disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 179-283
30. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 186-190.
31. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 80-86.
32. Haznedaroğlu İC, Özcebe IO, Dündar SV. Behçet's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 587-589.
33. Dündar SV. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozuklukları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 70-71.

34. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 126-136.
35. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996–1002.
36. Isogai E, Ohno S, Takehashi K. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease. *Bifidobact Microflora* 1990; 9: 27-41.
37. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* 1991; 59: 1434-1441.
38. Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoğlu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 19-24.
39. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 128-133.
40. Rizzi R, Bruno S, Dammacco R. Behçet's disease An immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27: 225-32.
41. Sakane T. New perspective in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 89-96.
42. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 424-429.
43. Alpsoy E, Cayirli C, Er H, Yilmaz E. The levels of plasma interleukin-2 and soluble interleukin-2r in Behçet's disease; A marker of disease activity. *The Journal of Dermatology* 1998; 25: 513-516.
44. Nakamura S, Sugita M, Tanaka S, Ohno S. Enhanced production of in vitro tumor necrosis factor-alpha from monocytes in Behcet's disease. *Invest Oph Vis* 1992;96:1282-1285.
45. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patient's with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 28-34.

46. 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: 205-210.
47. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol* 1992; 140: 410-419.
48. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism* 2004; 50: 2291-2295.
49. Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 212-219.
50. Haznedaroglu IC, Özcebe O, Özdemir O, Çelik I, Dündar SV, Kirazli S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1996; 240: 181-187.
51. Pronai L, Ichikawa H, Nakazawa H, Animeri S. Enhanced superoxide generation and decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 9: 227-233.
52. Orem A, Değer O, Cimşit G, Karahan SC, Akyol N, Yıldırım S. Plasma Lipoprotein (a) and its relationship with disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 473-478.
53. Şahan F, Özdemir Ş, Karakuzu A, Aktaş A, Kızıltuna A. Behçet hastalığında serum nitrik oksit seviyeleri. *T Klin Dermatol* 2001; 11: 77-80.
54. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 87-88.
55. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-427.
56. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 370-379.

57. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 573-585.
58. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 579-584.
59. Mat C, Göksüğü N, Ergin B, Yurdakul S, Yazıcı H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol* 2006; 45: 554-556.
60. Tutkun İT. Behçet hastalığında göz tutulumunun immünolojisi ve klinik özellikleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 89-93.
61. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297-350.
62. Sakamota M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behcet's disease. *Ophthalmology* 1995; 102: 317-321.
63. Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 540-545.
64. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
65. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Turkderm* 2009; 43: 42-47.
66. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 259-265.
67. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum- like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 379-90.

68. Yazıcı H. The lumps and bumps of Behçet's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 1: 53-54.
69. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 286.
70. Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, Asahina Y, Masuda K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1987; 116: 727-34.
71. Cho KH, Shin KS, Sohn SJ, Choi SJ, Lee YS. Behçet's disease with Sweet's syndrome-like presentation- a report of six cases. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 20-24.
72. Singh G, Sethi A, Okade R, Harish MR. Bullous pyoderma gangrenosum a presentation of childhood Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2005; 44: 257-258.
73. Lee SH, Chung KY, Lee WS, Lee S. Behçet's syndrome associated with bullous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 327-330.
74. Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behçet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1999; 140: 368-369.
75. King R, Crowson AN, Murray E, Magro CM. Acral purpuric papulonodular lesions as a manifestation of Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1995; 34: 190-192.
76. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371-374.
77. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Ocal L, Inanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharpneedles. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 823-825.
78. Fresko I, 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* 1993; 52: 619-20.

79. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1998; 37: 929-933.
80. Gül A, Esin S, Dilsen N, Koniçe M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1995; 132: 901-7.
81. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M, Özyazgan Y, Tüzüner N, Müftüoğlu A. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 505-515.
82. Kim HA, Choi K W, Song YW. Artropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheum* 1997; 26: 125-129.
83. Benamour S, Zerouel B, Alaoui FZ. Joints manifestations in Behçet's disease: A review of 340 cases. *Rev Rhum* 1998; 65: 299-307.
84. Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 492-499.
85. Dilşen N, Koniçe M, Aral O. Why Behçet's disease should be accepted as a seronegative arthritis. Lehner T, Barnes CG (editor). *Recent advances in Behçet's disease*. 1 st ed. London: Royal Society of Medicine Services, 1986: 281-284.
86. Can M, Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet ve Damar Tutulumu *Turkderm* 2009; 43: 2: 54-60.
87. Akman-Demir G. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Turkderm* 2009; 43: 61-64.
88. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-2181.
89. Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245: 197-205.
90. Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, Ruacan S, Küçükali T, Kansu E. Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease. *Eur Neurol* 1987; 26: 235-40.

91. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behcet's disease. *Eur J Neurol* 2007; 14: 729-737.
92. Akman-Demir G, Bahar S, Çoban O, Taşçı B, Serdaroglu P. Cranial MRI findings in Behcet's disease. *Neuroradiology* 2003; 45: 851-859.
93. Yeşilot N, Bahar S, Yılmaz S, Mutlu M, Kürtüncü M, Tuncay R, Coban O, Akman-Demir G. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol* 2009; 256 : 1134-1142.
94. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome a controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996; 55: 208-210.
95. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 201-207.
96. Dowling CM, Hill AD, Malone C, Sheehan JJ, Tormey S, Sheahan K, et al. Colonic perforation in Behçet's syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6578-6580.
97. İsfendiyar C, Değer N, Erol Ç, Gürler A. Behçet hastalığında sol ventrikül fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı* 1985: 427-431.
98. Gbate JV, Jorizzo J. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
99. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). *Oxford Textbook of Rheumatology*. 2 nd ed, Oxford, Oxford University Pres, 1998: 1394-1402.
100. Hamuryudan V. Behçet hastalığında arter tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 97-98.
101. Tunç R, Keyman E, Melikoğlu M. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2393-2396.

102. Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C. Clinicopathological evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 341-346.
103. Calamia K, Schimer M, Melikoğlu M. Major vessel involvement in Behçet disease. *Current Opinion in Rheuma* 2005; 17: 1-8.
104. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D. Current epidemiological data from the German registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 43-48.
105. Ateş A, Aydınтуğ OT, Duzgun N. Behçet's disease presenting as deep venous thrombosis and priapism. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:107-109.
106. Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E. Budd-Chiari syndrome: analysis of 30 cases. *Angiology* 1993; 44: 541-551.
107. Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 104.
108. Chen K-R, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease A clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 689-696.
109. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 747-751.
110. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome Klippel JH, Dieppe PA (editors). *Textbook of Rheumatology*. 2 nd ed, London: Mosby, 1998; 26: 1-6.
111. Muller W, Lehner T. Quantitative electron microscopical analysis of leukocyte infiltrate in oral ulcers of Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 1982; 106: 535-544.
112. Jorizz JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zoubolis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 968-976.
113. Dilşen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 108-111.

114. Kastner DL. Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes. Kopmen WJ (editor). Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology. 14. ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 1420-1441.
115. Serdaroğlu P, Akman-Demir G. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 101-103.
116. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. J. Cell Biochem Suppl 1998; 30-31: 92-102.
117. Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, Fisher LW. cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin. Genomics 1990; 7: 491-502.
118. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin a molecule for all seasons. QJM 2002; 95: 3-13.
119. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. J Clin Invest 2001; 107: 1055-61.
120. Yamate T, Tsuji H, Amasaki N, Iguchi , Kurita T, Kohri K. Analysis of osteopontin DNA in patients with urolithiasis. Urol Res 2000; 28: 159-66.
121. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. FASEB J 1993; 7: 1475-1482.
122. Patarca R, Saavedra RA, Cantor H. Molecular and cellular basis of genetic resistance to bacterial infection: the role of the early T-lymphocyte activation-1/osteopontin gene. Crit Rev Immunol 1993; 13: 225-246.
123. Koszewski NJ, Reinhardt TA, Horst RL. Vitamin D receptor interactions with the murine osteopontin response element. J Steroid Biochem Mol Biol 1996; 59: 377-388.
124. Guo H, Cai CQ, Schroeder RA, Kuo P.C. Osteopontin is a negative feedback regulator of nitric oxide synthesis in murine macrophages. J Immunol 2001; 166: 1079-1086.

125. Yu XQ, Fan JM, Nikolic-Paterson DJ, Yang N, Mu W, Pichler R, et al. IL-1 up-regulates osteopontin expression in experimental crescentic glomerulonephritis in the rat. *Am J Pathol* 1999; 154: 833-841.
126. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; 288: 860-864.
127. Liew FY. Th1 and Th2 cells: a historical perspective. *Nat Rev Immuno* 2002; 2: 55-60.
128. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000; 19: 615-622.
129. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998; 152: 353-358.
130. Lampe MA, Patarca R, Iregui MV, Cantor H. Polyclonal B cell activation by the eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease. *J Immunol* 1991; 147: 2902-2906.
131. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promote regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002; 161: 2035-2046.
132. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM, Teti A, Grano M, Colucci S, et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an alpha v beta 3 integrin stimulates immediate cell signal in osteoclasts. *J Biol Chem* 1991; 266: 20369-20374.
133. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli CM, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-2168.
134. Shen M, Marie P, Farge D, Carpentier S, De Pollak C, Hott M, et al. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *C R Acad* 1997; 320: 49-57.

135. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation* 2005; 111: 3296-3301.
136. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-2162.
137. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451-457.
138. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; 92: 1686-1696.
139. Kwon HM, Hong BK, Kang TS, Kwon K, Kim HK, Jang Y, et al. Expression of osteopontin in calcified coronary atherosclerotic plaques. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 485-493.
140. Hwang SM, Lopez CA, Heck DE, Gardner CR, Laskin DL, Laskin JD, et al. Osteopontin inhibits induction of nitric oxide synthase gene expression by inflammatory mediators in mouse kidney epithelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 711-5.
141. Rollo EE, Laskin DL, Denhardt DT. Osteopontin inhibits nitric oxide production and cytotoxicity by activated RAW264.7 macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 397-404.
142. Noiri E, Dickman K, Miller F, Romanov G, Romanov VI., Shaw R, et al. Reduced tolerance to acute renal ischemia in mice with a targeted disruption of the osteopontin gene. *Kidney Int* 1999; 56: 74-82.

143. Narita I, Nakayama H, Goto S, Takeda T, Sakatsume M, Saito A, et al. Identification of genes specifically expressed in chronic and progressive glomerulosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: 215-217.
144. Yu XQ, Wu LL, Huang XR, Yang N, Gilbert RE, Cooper ME, et al. Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney: role of angiotensin II. *Kidney Int* 2000; 58: 1469-80.
145. Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int* 1999; 56: 571-80.
146. Murry CE, Giachelli CM, Schwartz SM, Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1994; 145: 1450-1462.
147. Tuck AB, O'Malley FP, Singhal H, Tonkin KS, Harris JF, Bautista D, et al. Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 578-584.
148. Martinetti A, Bajetta E, Ferrari L, Zilembo N, Seregini E, Del Vecchio M, et al. Osteopontin and osteopontin serum values in postmenopausal advanced breast cancer patients treated with anastrozole. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 771-779.
149. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *NEJM* 2005; 353: 1564-1573.
150. Coppola D, Szabo M, Boulware Muraca P, Alsarraj M, Chambers AF, Yeatman TJ, et al. Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 184-190.
151. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.

152. Baykal C. İnflamatuvar Dermatozlar. Dermatoloji Atlası. 2. baskı, İstanbul: Argos iletişim, 2004: 132-183.
153. Gürer AG, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Turkderm 2008; 42: 15-17.
154. Pişkin G. Psoriyazisin patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 5-12.
155. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. Turkderm 2008; 42: 23-25.
156. Henseler T, Cristophers E. Disease concomitance in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 982-986.
157. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable kardiovasküler risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis 2007; 190: 1-9.
158. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable kardiovasküler risk factor in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 225-230.
159. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Lam CW. Elevation of plasma osteopontin concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2005; 44: 602-606.
160. Xu G, Nie H, Li N, Zheng W, Zhang D, Feng G, Ni L, Xu R, Hong J, Zhang JZ. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis. J Clin Invest 2005; 115: 1060-7.
161. Sato T, Nakai T, Tamura N, Okamoto S, Matsuoka K, Sakuraba A, Fukushima T, Uede T, Hibi T. Osteopontin/Eta-1 upregulated in Crohn's disease regulates the Th1 immune response. 2005; 54: 1213-1215.
162. Buommino E, Tufano MA, Balato N, Canozo N, Donnarumma M, Gallo L, et al. Osteopontin a new emerging role in psoriasis. Arch Dermatol 2009 ; 301: 397-404.
163. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable

- cardiovascular risk factor in patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 60: 225-230.
164. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Takahashi R, Kusuhashi M, Nakamura H, Ohsuzu F. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 170: 333-337.
 165. Mohan C, Adams S, Stanik V, Datta SK. Nucleosome: a major immunogen for pathogenic autoantibody-inducing T cells of lupus. *J Exp Med* 1993; 177: 1367-81.
 166. Viallard JF, Pellegrin JL, Ranchin V et al. Th1 (IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma)) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 189-95.
 167. Hagiwara E, Gourley MF, Lee S, Klinman DK. Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10: interferon-gamma-secreting cells in the peripheral blood. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 379-85.
 168. Tokano Y, Morimoto S, Kaneko H et al. Levels of IL-12 in the sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE)-relation to Th1- and Th2-derived cytokines. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 169-73.
 169. Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I, Karamitsos D, Economidou I, Dantis PC. Serum IL-6, TNFalpha, p55 srTNFalpha, p75srTNFalpha, srIL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 17-22.
 170. Al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1993; 13: 58-67.
 171. Ekşioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, Yazici H, Akoglu T. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999; 26: 826-32.
 172. Szekanecz Z, Kim J, Koch AE. Chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Semin Immunol* 2003; 15: 15-21.

173. Zheng W, Li R, Pan H, He D, Xu R, Guo TB, et al. Role of Osteopontin in Induction of Monocyte Chemoattractant Protein 1 and Macrophage Inflammatory Protein 1 β Through the NF- κ B and MAPK Pathways in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis&Rheumatism* 2009; 60: 1957–1965.
174. Chen G, Zhang X, Li R, Fang L, Niu X, Zheng Y. Role of Osteopontin in Synovial Th17 Differentiation in Rheumatoid. *Arthritis Arthritis & Rheumatism* DOI 10.1002/art.27603.
175. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008;172(1):146-55.
176. Gattorno M, Gregorio A, Ferlito F, Gerloni V, Parafioriti A, Felici E, et al. Synovial expression of osteopontin correlates with angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004; 43:1091–1096.
177. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *TRENDS in Cell Biology* 2006; 16: 79–87.
178. Hirama M, Takahashi F, Takahashi K, Akutagawa S, Shimizu K, Soma S, et al. Osteopontin overproduced by tumor cells acts as a potent angiogenic factor contributing to tumor growth. *Cancer Letters* 2003; 198: 107–117.
179. Wai PY, Kuo PC. The role of osteopontin in tumor metastasis. *Journal of Surgical Research* 2004; 121: 228-241.
180. Gordon JN, MacDonald TT. Osteopontin: a new addition to the constellation of cytokines which drive T helper cell type 1 responses in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 1213–1215.
181. Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteopontin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 1636-1641.
182. Liaw L, Lombardi DM, Almeida MM, Schwartz SM, Blois D, Giachelli CM. Neutralizing antibodies directed against osteopontin inhibit rat carotid neointimal

- thickening after endothelial denudation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 188–93.
183. Matsui Y, Rittling SR, Okamoto H, Inobe M, Jia N, Shimizu T et al. Osteopontin deficiency attenuates atherosclerosis in female apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1029–34.
 184. Collins AR, Schnee J, Wang W, Kim S, Fishbein MC, Bruemmer D. Osteopontin Modulates Angiotensin II Induced Fibrosis in the Intact Murine Heart. *JACC* 2004; 4: 1698–1705.
 185. Trueblood NA, Xie Z, Communal C, Sam F, Ngay S, Liaw L et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res* 2001; 88:1080 –1087.
 186. Nicholas SB, Liu J, Kim J, Ren Y, Collins AR, Nguyen L, et al. Critical role for osteopontin in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2010; 77: 588-600.
 187. Belovici M, Ketelslegers J, Buysschaert M, Pandele GI, Coninck V, Leblanc A. Relationship between osteopontin and vascular calcifications in type 2 diabetic patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007; 111: 620-5.
 188. Prasse A, Stahl M, Schulz G, Kayser G, Wang L, Ask K, et al. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol* 2009; 174: 1683-91.

6. ÖZGEÇMİŞ

28.02.1979 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve Lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2002 yılında mezun oldum. 2006 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasını kazanarak 2006 yılı Ağustos ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim. Evli bir çocuk babasıyım.