

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**BEHÇET HASTALARINDA ÜVEİT
GEÇİREN VE GEÇİRMİYEN GRUPLARDA
SERUM TIE-2, ANJİYOPOİETİN-1,
ANJİYOPOİETİN-2, EPHRİN2, EPHRİN4
VE ENDOCAN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül GÖKÇEK BARUTCİGİL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Betül GÖKÇEK BARUTCİGİL	Sınav tarihi: 31/10/ 2023
Anabilim Dalı : Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç.Dr. Emine Çinici, 02.03.2022	
Tezin Konusu ve Başlığı : Behçet hastalarında üveit geçiren ve geçirmeyen gruplarda serum Tie-2, Anjiyopoietin-1, Anjiyopoietin-2, Ephrinb2, Ephrinb4 ve Endocan düzeylerinin değerlendirilmesi Belirlenme Tarihi :02.03.2022	
Tezin Niteliği : <input checked="" type="checkbox"/> Tıpta Uzmanlık Tezi <input checked="" type="checkbox"/> Klinik Çalışmalar () Prospektif () Retrospektif (X) Kesitsel <input type="checkbox"/> Laboratuvar Çalışmaları () Invitro (Cansız) Çalışmaları () Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: <input checked="" type="checkbox"/> Yüz yüze katılım sağlanarak <input type="checkbox"/> Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR	
Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
1.Tez Sınavı <input type="checkbox"/> Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)	
2.Tez Sınavı <input type="checkbox"/> Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)	
<input type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

III. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.İbrahim KOÇER	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.İlknur AKYOL SALMAN	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Emine ÇİNİCİ	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyopatogenez	4
2.1.2.1. Genetik ve HLA Tiplemesi.....	4
2.1.2.2. Enfeksiyöz Ajanlar	6
2.1.2.3. Hücresel ve Humoral İmmünite	7
2.1.2.4. Vasküler Endotelyal Disfonksiyon ve Pıhtılaşma Sistemi	8
2.1.2.5. Otoantikolar ve Otoimmün-Otoinflamatuvar Özellikler.....	9
2.1.3. Klinik Özellikler	9
2.1.3.1. Rekürren Aftöz Oral Ülser	9
2.1.3.2. Genital Ülserler.....	10
2.1.3.3. Deri Lezyonları.....	10
2.1.3.4. Nörolojik Tutulum.....	10
2.1.3.5. Vasküler ve Kardiyak Tutulum	10
2.1.3.6. Gastrointestinal Tutulum	11
2.1.3.7. Eklem Tutulumu	11
2.1.3.8. Oküler Tutulum	11
2.1.3.8.1. Ön Segment Tutulumu.....	12
2.1.3.8.2. Arka Segment Tutulumu.....	12
2.1.3.8.3. Oküler Komplikasyonlar.....	12
2.1.4. Tanı.....	13
2.1.5. Tedavi	13

2.2. Anjiyopoietin-1 (ANG-1) ve Anjiyopoietin-2 (ANG-2).....	14
2.3. Tie-2 (Tyrosine Endothelial Kinase- Endotel Özgü Reseptör Tirozin Kinaz). 15	
2.4. EphrinB2 ve EphrinB4	17
2.5. Endocan	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışmanın Şekli	20
3.2. Laboratuvar Değerlendirme	21
3.3. Analitlerin Tayin Yöntemleri	21
3.4. İstatiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular.....	23
4.2. Biyokimyasal İnceleme	25
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	45

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri	13
Tablo 2. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	23
Tablo 3. Oküler tutulumu olan Behçet Hastalarının tutulum tiplerine göre vizyon değerleri.....	24
Tablo 4. Grupların Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 düzeylerinin karşılaştırılması	26
Tablo 5. Aktif üveitli Behçet hastalarında oküler tutulum tipine göre serum Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 düzeyleri	26
Tablo 6. Aktif üveitli Behçet hastalarının en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile serum Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 seviyelerinin korelasyonu	27
Tablo 7. Tüm hasta gruplarında Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 seviyelerinin birbirleriyle korelasyonu.....	28
Tablo 8. Tüm Behçet Hastalarında serum Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 parametrelerinin ROC analizi verileri	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ang-1 ve Ang-2'nin Tie-2 reseptörüne bağlanması ve endotel üzerindeki etkileri	16
Şekil 2. Birinci grupta hastaların üveit tiplerine göre dağılımı.....	24
Şekil 3. Tüm Behçet Hastalarında Anjiyopietin-1, Anjiyopietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 parametrelerinin ROC analizi	29



KISALTMALAR DİZİNİ

Ang-1	: Anjiyopoietin-1
Ang-2	: Anjiyopoietin-2
AECA	: Antiendotelyal Hücre Antikoru
AFA	: Antifosfolipid Antikor
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ESM-1	: Endotelyal hücre- spesifik molekül- 1
FMF	: Familial Mediterranean Fever
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSP	: Heat Shock Protein
HSV	: Herpes Simplex Virüs
ICAM-1	: İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
INF- γ	: İnterferon-Gama
LFA-1	: Lenfosit Fonksiyon Antijeni-1
MEFV	: Ailesel Akdeniz Ateşi Geni
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
NO	: Nitrik Oksit
NF- κ B	: Nükleer faktör- kappa B
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SD	: Standart Sapma
Th1	: T Helper 1
Tie-2	: Tirozin Kinaz Reseptör-2
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VCAM- 1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Orhan Baykal'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim KOÇER'e, Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN'a, Prof. Dr. Orhan ATEŞ'e, Doç. Dr. Sadullah KELEŞ'e, Dr. Öğr. Gör. Mustafa YILDIRIM'a, Dr. Öğr. Gör. Büşra ÇALIŞKAN'a,

Tezimin hazırlanmasında tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, tez danışman hocam Doç. Dr. Emine ÇİNİCİ'ye,

Tezimle ilgili biyokimyasal analizleri gerçekleştiren ve tezimin yazım aşamasında da beni destekleyen Doç. Dr. Esra LALOĞLU'na,

İhtisas eğitimim süresi boyunca beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Uzmanlık tezi projemi destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Kliniğimizin değerli hemşire ve çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca beni her daim destekleyen ve bugünlere gelmeme vesile olan sevgili aileme,

Desteklerini esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Betül GÖKÇEK BARUTCİGİL

ÖZET

Behçet Hastalarında Üveit Geçiren ve Geçirmeyen Gruplarda Serum Tie-2, Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, EphrinB2, EphrinB4 Ve Endocan Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışma üveit geçiren ve geçirmeyen Behçet hastalarında ve kontrol grubunda serum Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4 ve Endocan düzeylerini incelemek ve patofizyolojideki etkinlikleri ile klinik önemlerini araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 29 aktif üveiti olan Behçet hastası ve 31 oküler tutulumu olmayan Behçet hastası çalışmaya dahil edildi. Sistemik hastalığı olmayan 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4 ve Endocan seviyeleri analiz edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen üç farklı grubun Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4 ve Endocan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.05$). Panüveiti olan hastalar ile sadece posterior yada anterior üveiti olan hastalar karşılaştırıldığında serum Ang-1 ($p<0.001$), Tie-2 ($p<0.001$), EphrinB2 ($p<0.001$), EphrinB4 ($p=0.001$) ve Endocan ($p=0.002$) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Ang-2 seviyesi karşılaştırıldığında ise panüveiti ve diğer tutulumları olan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı tespit edildi ($p=0.077$)

Aktif üveiti olan grupta hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile biyobelirteçler arasındaki ilişki incelendi. Anjiyopöietin-1 ile hastaların vizyon değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($r=0.522$, $p=0.004$). Anjiyopöietin-2 ($r=-0.763$) ve Tie-2 ($r=-0.701$) düzeyleri ile EİDGK arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.001$). EphrinB2 ve Endocan seviyeleri ile EİDGK arasında negatif yönde orta düzeyde

anlamli korelasyon saptandi ($r=-0.676$, $r=-0.658$, $p<0.001$). EphrinB4 ile EİDGK arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamli korelasyon saptandi ($r=-0.774$, $p<0.001$).

Ang-1 ve Ang-2 molekülleri arasında negatif yönde istatistiksel anlamli yüksek düzeyde korelasyon saptandi ($r=-0.845$, $p<0.001$). EphB2 ve EphB4 arasında ise çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon vardı ($r=0.931$, $p<0.001$).

Sonuç: Ang-1, Ang-2, Tie-2, EphB2, EphB4 ve Endocan enflamasyonda önemli rolleri olan moleküllerdir. Oküler tutulumu olan grupta Ang-1'in en düşük, diğer moleküllerin en yüksek seviyede bulunması, Behçet üveiti patogenezinde bu moleküllerin rolü olabileceğini belki de üveitin şiddetini tespit etmede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Behçet üveiti, Anjiyopietin-1, Anjiyopietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4, Endocan

ABSTRACT

Evaluation of Serum Tie-2, Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, EphrinB2, EphrinB4 and Endocan Levels in Behçet Disease Patients with or without Uveitis

Aim: The aim of this study is to examine the serum Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4 and Endocan levels in Behçet disease patients with and without uveitis and in the healthy control group, and to investigate their effectiveness and clinical significance in the pathophysiology of the ocular involvement in Behçet disease.

Material and Method: 29 Behçet disease patients with active uveitis and 31 Behçet disease patients without ocular involvement who visited to Atatürk University Ophthalmology Department were included in the study. 30 healthy individuals without systemic diseases were included as the control group. Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4 and Endocan levels in venous blood samples taken from the patients were analyzed and compared between the groups.

Result: A statistically significant difference was found between the Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4 and Endocan levels of the three different groups in the study ($p < 0.05$). In between the patients with panuveitis and patients with only posterior or anterior uveitis, serum Ang-1 ($p < 0.001$), Tie-2 ($p < 0.001$), EphrinB2 ($p < 0.001$), EphrinB4 ($p = 0.001$) and Endocan ($p = 0.002$) levels had statistically significant differences. When the Ang-2 level was compared, it was determined that there was no statistically significant difference between the groups with panuveitis and other involvements ($p = 0.077$).

The relationship between the best-corrected visual acuity and the biomarkers in the Behçet disease patients with active uveitis was examined. A positive, moderately significant relationship was detected between Angiopoietin-1 and the patients' vision values ($r = 0.522$, $p = 0.004$). There was a highly significant negative correlation between serum Angiopoietin-2 ($r = -0.763$) and Tie-2 ($r = -0.701$) levels and BCVA ($p < 0.001$). A

moderately negative correlation was detected between serum EphrinB2 and Endocan levels and BCVA ($r=-0.676$, $r=-0.658$, $p<0.001$). A highly significant negative correlation was detected between EphrinB4 and BCVA ($r=-0.774$, $p<0.001$).

A statistically significant high negative correlation was detected between Ang-1 and Ang-2 molecules ($r=-0.845$, $p<0.001$). There was a very high positive correlation between EphB2 and EphB4 ($r=0.931$, $p<0.001$).

Conclusion: Ang-1, Ang-2, Tie-2, EphB2, EphB4 and Endocan are molecules that play important roles in inflammation. The fact that Ang-1 was found to be at the lowest level and other molecules at the highest level in the group with ocular involvement suggested that these molecules may have a role in the pathogenesis of ocular involvement in Behcet disease. Therefore, they could be used as biomarkers to detect the severity of uveitis.

Keywords: Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4, Endocan, Uveitis, Behçet Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı, Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış, tekrarlayıcı oral aft, genital ülser, üveit, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi tutulumu gösteren vaskülit ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. (1) Behçet hastalığının etiyolojisi tam olarak kanıtlanamamıştır ancak, immün defektler ve genetik kalıtım tartışılan güçlü hipotezler arasındadır. (2) Hastalık derin venöz sistemi tutarak tromboflebit yapabileceği gibi pulmoner, kardiyak ve sinir sistemini de tutabilir. Birçok çalışmada HLA B 51b aleline sahip hastalarda hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğu, oküler ve nörolojik bulguların daha ağır seyrettiği belirtilmiştir. Ayrıca HLA-B51 alelinin baskın olduğu erkeklerde genital ülserler, oküler ve kutanöz belirtilerin daha yüksek oranlarda görüldüğü ve bu durumun pıhtılaşma, endotelde anormallikler ile ilişkili olduğu, anevrizma ve tromboza eğilimin de arttığı gösterilmiştir. (3) Çoğunlukla küçük boy damarlarda görülen tıkaçıcı tipte vaskülit ise hastalığın temel patolojisidir. Patogeneizde öne çıkan bir diğer sebep de özellikle HLA B 51 alelli bireylerde enfeksiyöz ajanlarla ortaya çıkan immün yanıtıdır. BH' da vasküler endotel fonksiyonlarının hızla bozulmasında bazı immün sistem hücrelerinin ve onlardan salınan proinflamatuvar sitokinlerin rolü üzerinde durulmuştur. (4)

Oküler bulgular, BH' larının yaklaşık % 70 ini etkilemektedir. En yaygın oküler bulgusu intraoküler yapılarda ciddi hasarlara neden olabilen kronik rekürren nongranümatöz üveit ve nekrotizan obliteratif retinal vaskülitir. Tedavideki tüm gelişmelere rağmen rekürren üveit hala ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın etiopatogenezindeki risk faktörleri belirlenerek tedavide yeni hedefler belirlenebilir ve daha etkin tedavi yöntemleri ortaya konulabilir.

Anjiyopöietinler, anjiyogenezi düzenleyen protein yapıda büyüme faktörleridir. Angiyopöietin-1 (Ang-1), TIE-2 reseptörüne bağlanan, fizyolojik yapıda işlev gören bir moleküldür. Ang-1, periendotelial hücrelerden ve trombosit α -granüllerinden salgılanır. Anjiyopöietin-2 ise Ang-1'e antagonist olarak çalışır. Patolojik durumlarda anjiyogenezi indükler ve vasküler destabilizasyona neden olur. (5) Ayrıca, kan damarlarını VEGF-A'ya karşı daha duyarlı hale getirir. (6) TIE-2 ise anjiyopöietinlerin bağlandığı hücre yüzey, tirozin-kinaz reseptörüdür. Durağan,

anjyogenik olmayan kan damarlarında Tie-2'nin yüksek aktivasyonu vasküler bariyerin korunmasında son derece önemlidir. Ang-1 stimülasyonu ile endotel hücreleri, konakçı proteini olan trombin ve VEGF'den bakteriyel lipopolisakkaritlere kadar ve çeşitli uyarıların başlattığı sızıntıya direnebilen, sıkı bir bariyer oluşturur. Hayvan modellerinde, TIE-2 stimülasyonunun sızıntı önleyici etkisinin organ fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. (7)

EphrinB2 ve EphrinB4 vasküler gelişimde ve postnatal anjiyogenezde önemli rol oynayan iki moleküldür. (8) Santral ve periferel sinir sisteminde de rolleri olan Ephrin'ler, eritropoez üzerinde de etkilidirler. Enflamatuar durumlarda, Ephrin proteinlerinin damar endotelinde fenotipik değişikliklere yol açtığı ve böylece enflamatuar hücrelerin damar duvarından geçişini arttırdığı gösterilmiştir. (9)

Endocan, eski adıyla insan endotel hücre spesifik molekülü, endotel hücrelerinden çözülebilir proteoglikan olarak salınır. Endocan, endotel hücre aktivasyonunu gösteren bir biyobelirteçtir. (10) Endocan, LFA-1 (lenfosit fonksiyon antijeni-1) aracılığı ile lökositlere bağlanır ve LFA-1/ICAM-1 birleşimini engelleyerek, LFA-1 aracılı lökosit fonksiyonlarına zarar verir. (11) Behçet hastalığında lökositlerin rolü ve endotel hücre disfonksiyonu olması nedeniyle, Behçet hastalığına bağlı üveit gelişiminde bu moleküllerin etkin rolü olabilir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları tarafından takipli Behçet Hastalarından serum örneği alınarak üveit geçiren ve üveit geçirmeyen gruplarda TIE, Anjiyopoeitin-1, Anjiyopoeitin-2, EphrinB2, EphrinB4 ve Endocan moleküllerinin kandaki seviyeleri değerlendirilmiştir. Anjiyogenez, vaskularizasyon üzerinde etkili olan, endotel hücre geçirgenliğini arttıran ve böylece enflamatuar süreçlerde rolleri olan bu moleküllerin seviyelerinin, vaskülit ile seyreden bir hastalık olan Behçet hastalığında, okuler tutulum ile ilişkisi araştırılmıştır. Daha ilerideki çalışmalarda, okuler tutulumu olan Behçet hastalığı patofizyolojisinde bu moleküllerin yerleri anlaşılabilirse, Behçet hastalığında göz tutulumu olan hastalar için yeni tedavi alternatifleri geliştirilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, 1937 yılında bir Türk doktor olan Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Dr. Behçet, hastalığı tekrarlayan, ataklarla ilerleyen aftöz stomatit, genital ülser ve üveit görülen üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlamıştır. Tri-semptom Behçet olarak tanımladığı bu duruma, eritema nodozum, papulopüstüler lezyonların, romatizmal ağrı, tromboflebit ve hemoptizinin de eşlik edebileceğini belirtmiştir. (12) İlerleyen dönemlerde Behçet Hastalığının, pulmoner, vasküler, gastrointestinal, nörolojik ve artiküler tutulum yapabilen multisistemik, kronik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Eski İpek Yolu Hastalığı olarak da adlandırılan Behçet hastalığı, Akdeniz, Orta Doğu (Türkiye, İran) ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkelerinde sık görülmektedir. (13) İpek Yolu üzerindeki ülkelere hastalık sıklığı en fazla olan ülke Türkiye'dir. Hastalığın prevalansı Irak, İran, İsrail, Suudi Arabistan, Kore, Japonya ve Çin'de 100.000'de 13,5-80; Amerika ve Kuzey Avrupa'da 100.000'de 0,12-0,64 bildirilirken Türkiye'de yapılan yaygınlık çalışmalarında 100.000'de 20-420 olarak belirtilmiştir. (14-16) Türkiye'nin en kozmopolit şehri İstanbul'da yapılan bir çalışmada, Behçet hastalığı prevalansı 42/10.000 saptanmıştır. (15) Daha az oranlarda da olsa Behçet hastalığı diğer ırklar ve ülkelerde de görülebilmektedir.

Behçet hastalarının şikayetlerinin başlangıç yaşı genellikle 20 ile 40 yaş arasındadır. Çocuk hastalarda ve 40 yaş üzerinde nadir de olsa hastalık görülebilmektedir.(14,17)

Hastalığın görüldüğü ülke ve ırklara göre etkilenen cinsiyet prevalansı da değişmektedir. Behçet hastalığı insidansının daha az olduğu Amerika, Kuzey Avrupa, Japonya, Kore'de kadın hasta sayısı daha fazla iken, hastalığın daha yoğun olarak görüldüğü Türkiye, Ortadoğu ve İran'da erkek hasta sayısı daha fazla bildirilmiştir.

(18) Genç erkekler de hastalığın daha erken başlangıçlı ve hızlı seyirli olduğu bilinmektedir. Son dönem yapılan çalışmalardan, Dr. Tursen ve arkadaşları, Türkiye’de Behçet hastalığı epidemiyolojisini incelemiş ve E/K oranını 1.03 bulmuşlardır. (19)

Genetik ve çevresel faktörlerinde Behçet hastalığı sıklığını değiştirdiği bilinmektedir. Almanya’da yapılan bir çalışmada, orada yaşayan Türklerdeki hastalık oranı, Almanlardakinden fazla olmasına rağmen; Türkiye’deki insidansa göre oldukça azdır.(20) Fransa’da yapılan benzer bir çalışmada da, Kuzey Afrika ve Asya kökenli göçmenlerde Behçet hastalığı görülme insidansı, Avrupa kökenli insanlardakine göre daha fazladır.(21)

2.1.2. Etyopatogenez

Günümüze kadar Behçet hastalığının etyopatogenezi hakkında birçok hipotez ortaya atılmış olmasına rağmen, halen kesin kanıtlanmış bir teori bulunmamaktadır. Sporadik görülmesine rağmen, literatürde ailevi Behçet vakaları da bildirilmiştir. (22)(23)

Hastalığın İpek Yolu üzerindeki ülkelerde sık görülmesi ve ailevi olguların olması Behçet hastalığı etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığını gösterir niteliktedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, enfeksiyöz bir ajan veya çevresel faktörler gibi dış etkenli bir duruma karşı anormal bir immün yanıt gelişmesiyle hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gelişen immünolojik değişiklikler hastada multisistemik tutulumu yol açmaktadır.(24)

2.1.2.1. Genetik ve HLA Tiplemesi

Behçet hastalığının belli bir coğrafik alanda daha fazla görülmesi, ailesel vakaların olması ve İnsan Lökosit Antijenleriyle (HLA) ilişkisinin kanıtlanması hastalığın genetik temeli olduğunu göstermektedir. MHC 6. Kromozomda yer alan HLAB5’in alt grubu olan HLA-B51 antijeni, T hücrelerine antijen sunumunda görev almaktadır. HLA-B51 ile Behçet hastalığı arasındaki ilişki ilk defa 1973’te Ohno ve

ark. tarafından açıklanmıştır. (25) Sonrasında aynı lokusta yer alan diğer genlerle hastalık arasında ilişki varlığına bakılmış ve önemli bir bağlantı bulunamamıştır.(26) (27)

HLA-B51'in genotipleri ile Behçet hastalığı ilişkisine farklı ülkelerde çalışma yapılarak bakılmıştır. HLA-B51 molekülünün 21 farklı alleli (HLA-B5101-HLA-B5121) tespit edilmiştir. İpek Yolu boyunca olan 10 ülkedeki Behçet hastalarında HLA-B51 pozitif olma oranı %26 ila %77 arasındadır. Genotip analizi yapıldığında hastaların çoğunda HLA-B5101 allelinin pozitif olduğu (%62-%98) görülmüştür.(26) (28) (29) (30)

Erkek Behçet hastalarında HLA-B51 pozitif olma oranının daha yüksek olduğu ve oküler tutulumun daha fazla olduğu bildirilmiştir. (3) Zamecki ve ark. Tarafından yapılan üveit çalışmasında göz tutulumu olan Behçet hastalarında HLA-B51 pozitifliği %68.6 saptanmış ve üveit riskini 9.2 kat arttırdığı belirtilmiştir.(31)

Behçet hastalarında HLA-B51 pozitiflik oranının en yüksek olduğu ülkelerin Japonya ve Türkiye olduğu saptanmıştır. (32)

Eski İpek Yolu üzerindeki ülkelerde, Behçet hastalarında genome-wide association (GWA) çalışmaları yapılmıştır. Böylece tüm gen çalışılarak tek nükleotid değişiklikleri saptanmaya çalışılmaktadır. Tek nükleotid polimorfizminde en anlamlı çıkan rs116799036'dır. (33)

FMF geni (MEFV)'nin Behçet hastalığı için de tetikleyici bir unsur olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel patojenlere karşı oluşan immün cevapta etkin rol alan TLR-4 geni üzerindeki varyantların da Behçet hastalığı etiyopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. (34)(35)

Türkiye ve Japonyada, IL-10 ve IL-23R/IL-12RB2 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri ile Behçet hastalığı ilişkisi araştırılmıştır. IL-23R ile kuvvetli bağlantı saptanmıştır. IL-23, T hücreleri aktive ederek, IL-17 salınımını artırır ve böylece Thelper hücreler aktive olur. Behçet hastalığında, Th1 ve Th17 hücrelerinin yoğun

aktivasyonu ve pro-inflamatuar sitokinlerin artışı ile enflamatuar reaksiyonun ortaya çıkması bu şekilde genetik bir hipoteze de dayandırılmıştır. (36)(37)(38)

Behçet hastalığında, kromozom 19 tarafından kodlanan, ICAM-1 geni üzerinde polimorfik alleller tespit edilmiştir. ICAM-1, nötrofillerin transendotelyal transferinde ve T hücre aktivasyonunda rol alır. Bu genetik değişiklik nedeniyle, ICAM-1'in lökositler üzerindeki reseptöre bağlantısının değiştiği tespit edilmiştir. (35,39)

HLA-B51'in hastalık progresyon ve seyrinde de önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.

2.1.2.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Behçet hastalığı etiyopatogenezinde rol alan çevresel faktörlerin biri de enfeksiyöz ajanlardır. Behçet hastalığı tanımlandığı dönemlerde, genital ve oral ülserlerden alınan örneklerde inklüzyon cisimciklerinin görülmesiyle hastalığın viral etiyolojiye sahip olabileceği düşünülmüştür. Aktif dönem Behçet hastalarında, periferik mononükleer hücrelerde HSV-1 DNA miktarında artış saptanmış, anti-HSV-1 Ig G antikorlarının ve HSV-1 antijenin tetiklediği immün komplekslerin miktarında artış olduğu bildirilmiştir.(40,41)(42)(43)

Behçet hastalarında oral aftların sık görülmesiyle beraber ağız florası incelenmiş ve bazı streptokok türlerinin yoğunlukta olduğu görülmüştür. Streptokoklara sekonder tonsillit enfeksiyonlarından sonra Behçet hastalarının ataklarının alevlendiği gözlemlenmiştir. Streptokok antijeninin intradermal enjeksiyonuna karşı hipersensitivite reaksiyonun geliştiği çalışmalar yapılmış ve Behçet hastalarına kolşisin-penisilin tedavisinin beraber verilmesiyle hastaların semptomlarında gerileme gözlenmiştir. (44,45)

Enfeksiyöz ajanların Behçet hastalığı patogenezinde rol aldığına dair en güçlü teorilerden biri de mikroorganizma antijenlerinde bulunan ısı şok proteinlerinin (HSP), insan mitokondrial HSP'ye benzerlik göstermesidir. İnsan oral mukozalarındaki 65-KD HSP ile streptokok türlerindeki HSP'nin benzerlikten dolayı çapraz reaksiyona

girmesiyle otoimmün sistemi tetikleyip T hücre aktivasyonuna neden olarak Behçet hastalığında alevlenmelere neden olduğu düşünülmektedir. Devam eden çalışmalarda, Behçet hastalarında T hücreleri tetikleyen spesifik peptitlerin ratlarda üveitik reaksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir. (44)(45)(46)

Behçet hastalığında otoantijenlere karşı sensitizasyon gelişmesine dayanan hipotezler oküler tutulumu olan Behçet hastalarında da çalışılmıştır. Behçet üveitinde Retinal S antijenine karşı artan T hücre yanıtının olduğu bildirilmiştir. (47)(48,49)

2.1.2.3. Hücresel ve Humoral İmmünite

Behçet hastalarında, doku örneklerinde ve periferel kan dolaşımında T hücre aktivasyonun olduğu bilinmektedir. CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin artışıyla T hücre reseptörü VB proteininde de artış görülmüştür. (50) $\gamma\delta$ T hücrelerinin de miktarının artışıyla CD29, CD69 gibi markerların arttığı ve çeşitli kemokin ve sitokinlerin ekspresyonun ağırla olduğu gösterilmiştir. (51) Ben Ahmed ve ark.'nın, mukokutanöz lezyonu olan Behçet hastaları ile yaptığı çalışmada, Th1 hücre aktivasyonu ile IL-8, IL-12 ve INF- γ ekspresyonunda artış olduğu tespit edilirken, Th2 sitokinlerinin miktarında değişiklik izlenmemiştir. Yapılan bu çalışma, Behçet hastalığının etiopatogenezinde hücresel immünitenin önemli bir yere sahip olduğunu düşündürür niteliktedir. (52)

İmmüniteyle ilgili yapılan diğer çalışmalarda Th17 ve ona bağlı salınan sitokinlerinde Behçet hastalığı etiopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Aktif Behçet hastalarında Th17 miktarı ve IL-17 ekspresyonunda artış tespit edilmiş ve bu artışın hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (53) Okuler tutulumu olan Behçet hastalarında IL-17, IL-23 ve INF- γ miktarlarında artış olduğu gösterilmiş ve periferel kan dolaşımında bunları üreten T hücrelerinin miktarında artış saptanmıştır. IL-23/IL-17 yolağının üveitik reaksiyonlarla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. (54)

Behçet hastalarında, poliklonal B hücre aktivasyonu, IgG, IgM, IgA immün kompleksler oluşmaktadır. Çoğunlukla nonspesifik olan bu immün komplekslerin,

nötrofil hiperfonksiyonuna yol açarak doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Oluşan bu immün komplekslerin hastalık aktivite skoruyla arasında önemli bir korelasyon saptanmış olmasına rağmen, belirli bir organ tutulumu ile ilişkilendirilememiştir. (55)

2.1.2.4. Vasküler Endotelial Disfonksiyon ve Pıhtılaşma Sistemi

Tekrarlayan vaskülit ve tromboz da Behçet hastalığında görülen bulgulardandır. Vaskülit endotel fonksiyonuna ikincil olarak, endotel hasarı olmaktadır. Behçet hastalarının serumlarında vasküler yapıların endoteline karşı dolaşan IgM tespit edilmiştir. Dolaşan immün komplekslerin tip 3 immün reaksiyonu tetiklediği ve sitokin sentezine neden olduğu ortaya konulmuştur. Böylece endotel harabiyetinin patofizyolojisi açıklanmaya çalışılmıştır. (56)(57)

Behçet hastalarında venöz yapılarda daha fazla oranda olmak üzere, hem arter hem venöz dolaşımında tromboz gelişimi artmıştır. Buradaki patogenezi hem herediter hem çevresel faktörlere bağlı edinilmiş enfeksiyonların immün sistemi tetiklemesine bağlanmıştır. Endotel disfonksiyonu, platelet aktivasyonu, fibrinolizinin inhibisyonu, trombomodulinin azalmasıyla antikoagülasyonun yavaşlaması ile ilişkilendirilmiştir. (58) Behçet hastalarında prokoagulan ve antikoagulan faktörler arasındaki dengenin bozulmuş olduğu da ileri sürülen hipotezler arasındadır. (59) Artmış Factor V Leiden ve prothrombin gene G20210A mutasyonu, venöz tromboz gelişen ve tıkaçıcı retinal vaskülit görülen hastalarda saptanmıştır. (49) Leiba ve arkadaşları da tromboz gelişen Behçet hastalarında prothrombin gene G20210A mutasyonuna sık rastlamışlardır. (58)

Probst ve ark'ı oküler tutulumu olan Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada koagülasyon kaskadında aktivasyonun arttığını bildirmiş fakat bunun klinik olarak oküler semptomlarla korelasyonu olmadığını belirtmişlerdir. Ek olarak hastalarda patolojik endotel hücre aktivasyonu olduğunu saptamışlardır. (60)

Nitrik oksit (NO), trombosit adezyonunu inhibe eden ve vasküler vazodilatasyonda rol alan önemli bir mediatördür. Aktif Behçet hastalarında serumda NO miktarının azaldığını belirten çalışmalar olmasına rağmen yine serumda ve

sinoviyal sıvılarda NO miktarının arttığını bildiren çalışmalarda literatürde mevcuttur. (61) Okuler tutulumu olan Behçet hastalarında serumda NO miktarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. (62)

2.1.2.5. Otoantikolar ve Otoimmün-Otoinflamatuvar Özellikler

Behçet hastalığının etiyopatogenezini açıklamak için birçok otoantikolarla ilişkisine bakılmıştır. Anti fosfolipid antikolar (AFA), anti nötrofil sitoplazmik antikor (antineutrophil cytoplasmic antibody-ANCA) ve antiendotel hücre antikor (antiendothelial cell antibody-AECA) ile Behçet hastalığı arasında bağlantı kurulmuş olsa da bu korelasyonların çok zayıf olduğu bildirilmiştir. (63)(64)

Behçet hastalığının, otoimmün bir hastalıktan ziyade otoinflamatuvar bir patoloji olduğu düşüncesi de hastalığın tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyretmesi nedeniyle kuvvetli bir hipotezdir. (65)

2.1.3. Klinik Özellikler

Behçet hastalığı neredeyse vücuttaki tüm sistemleri etkileyen relaps ve remisyonlarla giden bir hastalıktır.

2.1.3.1. Rekürren Aftöz Oral Ülser

Genellikle Behçet hastalığının ilk bulgusudur. Hastaların %47 ila %86'sının ilk şikayetleridir. Genellikle yaygın oral aftlara benzemesine rağmen daha ağrılı ve büyüktür. (18) Gri-beyaz psödo membranları olan, yuvarlak ve keskin eritematöz sınırlara sahip, diskiform görünümlü lezyonlardır. Oral ülserler, gingival ve bukkal mukoza, dudaklar ve dil üzerinde tek veya birden fazla halde yan yana bulunabilirler. (13)

2.1.3.2. Genital Ülserler

Özellik olarak oral ülserlere benzemesine rağmen, düzensiz sınırlı ve daha büyüktürler. Genelde iz bırakarak iyileşirler. Behçet hastalarının %57-93'ünde görülür. Erkeklerde genelde skrotum üzerinde görülürken kadınlarda vulva, vajina ve servikste görülebilir. (66)

2.1.3.3. Deri Lezyonları

Behçet hastalarında cilt tutulumunun görülme oranı %38-%99 arasındadır. Papülopüstüler ve akne-benzeri lezyonlar yaygın olarak vücut genelinde görülebilir. Kadınlarda daha sık olmak üzere eritema nodozum benzeri lezyonlarda görülebilir. (66)

Paterji reaksiyonu, deriye yapılan prick testi ile oluşturulan travmaya karşı vücudun gösterdiği non-spesifik hiper-reaksiyondur. Paterji testi Behçet hastalığına oldukça spesifiktir fakat testin sensitivitesi farklı ülkelere göre değişmektedir. Türkiye ve Japonyadaki Behçet hastalarında paterji testi pozitifliği %60 oranında iken Kuzey Avrupa ve Amerika ülkelerindeki Behçet hastalarında bu oran düşmektedir. (67)

2.1.3.4. Nörolojik Tutulum

Erkeklerde daha sık olmak üzere, santral sinir sistemi tutulumu daha yaygındır. Behçet hastalığının en ciddi komplikasyonlara neden olan bulgusudur. %80 oranında beyin parenkiminde tutulum görülür. Nöro-behçette, bilateral piramidal ve ekstrapiramidal belirtiler, baş ağrısı, davranış değişiklikleri görülebilir. (68)

2.1.3.5. Vasküler ve Kardiyak Tutulum

Erkek Behçet hastalarında daha yaygın görülen vasküler bulgularda, hem arteryal hem venöz yapılar tutulabilir. Derin veya yüzeysel venlerde tromboflebit gelişiminin %30 oranında görüldüğü bildirilmiştir. (4,69)

Arteriyel tutulum daha az olmasına rağmen mortalitesi daha yüksektir. Özellikle pulmoner arterlerde gelişen anevrizma çok kötü prognoza sahiptir. (70)

Miyokardit, endokardit ve miyopatiye neden olabilecek kardiyak tutulumlar çok nadirdir.

2.1.3.6. Gastrointestinal Tutulum

Japonlarda daha sık görülen sindirim sistemi şikayetleri, dispepsi, kusma ve karın ağrısı olabilir. Gastrointestinal yol boyunca mukozal enflamasyon ve ülserler görülebilir. (71)

2.1.3.7. Eklem Tutulumu

Behçet hastalarında %40-70 sıklığında artrit görülür. Non-erozif tipte görülen artralji en sık diz eklemine tutar. (72)

2.1.3.8. Oküler Tutulum

Behçet hastalığında göz en sık klinik bulgu veren organ olmasına rağmen genelde hastalığın başlangıcından ortalama 2 ila 4 sene sonra Behçet hastalığının göz tutulumu ortaya çıkar. (73) Erkek Behçet hastalarında göz tutulumu sıklığı %70-90 iken genel olarak Behçet hastalarında göz tutulumu oranı %50'den fazla olarak bildirilmiştir. (74) Kronik ve tekrarlayan ataklarla seyrederek ve %20 tek taraflı iken %80 oranında bilateraldir. Genç yaşlarda ve erkek hasta grubunda hızlı ve şiddetli bir prognoza sahiptir. Japon ve Türklerde de genellikle hastalığın seyri daha şiddetlidir. (75)

Behçet üveiti tedavi ve prognostik takip açısından anterior ve posterior olarak sınıflandırılır. (48) Anterior üveitler kadınlarda daha sık görülürken, posterior üveitler erkeklerde daha sıklıkla görülür. (76) Tugal Tutkun ve ark.'nın 880 Behçet üveitli hasta ile yaptıkları çalışmada panüveit sıklığını %60.2, posterior üveit sıklığını %28.8, ön üveit sıklığını %11.7 olarak bildirmişlerdir. (76)

2.1.3.8.1. Ön Segment Tutulumu

Hastalar genellikle ağrı, kızarıklık, bulanık görme şikayetleriyle başvurur. Non-granülomatöz tiptedir. Konjonktivada hiperemi, siliyer enjeksiyon mevcuttur. Artmış vasküler permeabilite nedeniyle ön kamarada hareket eden hücre ve proteinöz yapılar görülebilir. Behçet ön üveitinde %30 oranında hipopiyon mevcuttur. (77) İzole ön üveit olan hasta grubunda prognoz genellikle iyidir. (78)

2.1.3.8.2. Arka Segment Tutulumu

Hastaların şikayeti genellikle görmede azalma ve uçuşan cisimlerdir. Behçet hastalığında, arka segment tutulumunda en önemli bulgu retinal vaskülitir. Hem arter hem venleri etkileyen tıkaçıcı nekrotizan vaskülit şeklinde izlenir. Venöz yapılarda başlayıp ilerleyen dönemde arteriyel yapılarda da gözlenen, damarı sarıp beyaz çıkıntılar olarak uzanan periflebit tablosu damar tıkanmasına yol açabilmektedir. Buna bağlı olarak makula iskemisi ve tromboanjitis obliterans gelişip retinal ödem ve eksudasyonlar görülebilir. Behçet üveitine bağlı vaskülitte hem damarlarda sızma hem de tıkanıklık olur. Her boyuttaki retinal damarlarda tutulum görülebilir. Bu tabloya çoğunlukla vitritis de eşlik etmektedir. (79)

Arka segment tutulumunda görülen diğer bulgu ise retinada yüzeysel yerleşimli tek veya çok odaklı, beyaz-sarı renkli retinit odaklarıdır. Bu retinit odakları geçici retinal infiltratlardır ve skar bırakmadan geçerler. Arka polden periferik retinaya doğru yayılan dantela tarzı birikimler, iskemiye sekonder olarak gelişen retinal neovaskülarizasyonlar ve optik sinir neovaskülarizasyonu da görülebilir. (78)

2.1.3.8.3. Oküler Komplikasyonlar

Behçet ön üveitinde hücrelerin trabeküler ağı tıkanması ve açıda gelişen enflamasyondan dolayı sekonder glokom görülebilir. Uzun süreli topikal steroid kullanımı glokoma yatkınlık ve katarakt oluşumuna neden olabilir. (79)

Behçet üveitinde posterior segment tutulumuna bağlı komplikasyonlar daha fazla görülmektedir ve kötü prognozludur. (80) Makula ödemi ve optik atrofi kalıcı görme kaybına neden olan en önemli patolojilerdir. Akut atakta gelişen makula ödemi tedaviyle gerileyebilir fakat kronik ataklarda makulada hasar gelişebilir. Üveit ataklarından sonra veya Behçet'in neden olduğu nöropati, retrobulber nörit yada dural sinüs trombozuna sekonder gelişen papilödem sonrasında da optik atrofi gelişebilmektedir. (81) Retinal ven dal tıkanıklıkları, epiretinal membran, vitreoretinal traksiyon, gelişen neovaskülarizasyonlara sekonder vitreus hemorajisi ve fitizis bulbi daha az sıklıkta görülebilir. (80)

2.1.4. Tanı

Behçet hastalığının tanısı klinik muayene ile konulur. Geçmişte tanıyı koymak için birden çok farklı kriterler kullanılmış olsa da günümüzde sıklıkla 1990 yılında uygulamaya konulan Uluslararası Çalışma Grubunun önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 1. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

Tekrarlayan oral ülser (en az yılda 3 kez) ilave olarak alttaki bulgulardan 2'si
Tekrarlayan genital ülser
Oküler inflamasyon
Cilt tutulumu
Paterji testi pozitifliği

2.1.5. Tedavi

Behçet hastalığı tedavisindeki amaç, akut atakları hemen kontrol altına alıp remisyona sokmak ve hastaların sonrasında yeni bir atak geçirmesini önlemektir. İzole ön üveiti olan hasta grubunda sadece topikal steroid damla kullanılabilirken eğer hasta genç erişkin, erkek, nörolojik tutulum gibi kötü prognostik faktörlere sahipse sistemik immünsupresif kullanımı da önerilmektedir. (82)

Akut ataklarda öncelikle 0.5-1 mg/kg/gün dozunda kortikosteroid başlanılır. Eğer şiddetli posterior segment tutulumu varsa yada panüveit tablosu mevcutsa yüksek doz 1 gr/gün metilprednizolon başlanılır. Steroidler azaltılarak kesilir veya ek immünsupresif ilaç ile düşük dozda kullanılabilir. İdame tedavide anti-metabolitler (azatiopürin, metotreksat), alkilleyici ajanlar (siklofosamid, klorambusil), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin A, takrolimus) ve biyolojik ajanlar (İnterferon-Alfa, TNF- α İnhibitörleri, İnfliksımab, Adalimumab) kullanılmaktadır. Intravitreal deksametazon implantlarının da panüveitte, makula ödeminde hastanın vizyonunu artırdığı ve makulayı koruduğu bildirilmiştir. (83)

2.2. Anjiyopietin-1 (ANG-1) ve Anjiyopietin-2 (ANG-2)

Anjiyopietinler, inflamatuvar yanıtı düzenleyip, remodeling ve damar oluşumunda rol oynayan büyüme faktörleri ailesindedir. Ang-1 perisit hücrelerinden salınırken, Ang-2 endotel hücrelerinden salınır. Ang-1/Tie-2 yolağı vasküler stabilitenin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. (6) Anti-apoptotik ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan Ang-1, damar yapısının ve fizyolojisinin korunmasını sağlar. Ang-1, Tie-2 reseptörüne bağlanır, fosforilasyon ile reseptörde aktivasyonu başlatır.

Ang-1'in enflamasyonla ilgili olarak birçok biyolojik cevabı engellediği bildirilmiştir. Endotelden sitokin üretimini, polimorfonükleer hücrelerin endotele yapışmasını ve vasküler endotelyal geçişi engellediği bildirilmiştir. (84) Ek olarak, adezyon molekül salınmasını inhibe ederek eozinofil infiltrasyonunu engeller.

Nükleer faktör- kappa B (NF- κ B), intracelüler adezyon molekülü (ICAM- 1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM- 1)'nü kodlayan inflamatuvar genleri kontrol eden transkripsiyon faktörüdür. Ang-1'in inflamasyon üzerindeki diğer etkisi de NF- κ B üzerindedir. Ang-1, NF- κ B aktivasyonunu inhibe eder ve böylece sitokin üretimi azalır. TNF- α ile ters yönde çalışır. (85)

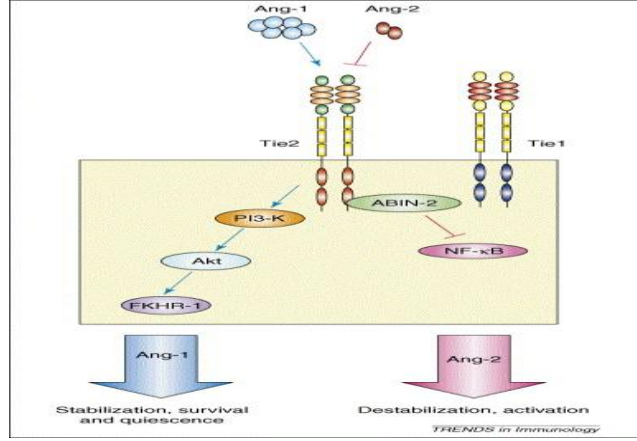
Fizyolojik denge içerisinde Ang-1/Tie-2 yolağı çalışırken, gelişen herhangi bir patoloji ile Ang-2 salınır ve Tie-2 reseptörüne bağlanır. Agonistik Ang-1

fonksiyonları, Ang-2 ile antagonize edilir. (86) Reseptörde fosforilasyon yapmaz ve inhibisyonu gerçekleştirir. VEGF, TNF- α gibi sitokinler yada hipoksi, hiperglisemi veya süperoksitler gibi dış etkenler Ang-2 salınımını aktive eder. Ang-2, damar endotelindeki Weibel-Palade granüllerinde bulunur. Endotel aktivasyonu ile salınımı artar. (87) Ang-2 lökosit adezyonunu etkileyerek, endotel geçirgenliğini artırır ve vasküler permeabiliteyi değiştirir. Ang-2 inflamatuvar yanıtı güçlendirerek endoteli hem VEGF gibi anjiogenik hem de TNF- α ve interlökinler gibi inflamatuvar sitokinlere karşı daha duyarlı hale getirir. (88) Enflamatuvar süreç boyunca salınan TNF- α , Ang-2 salınımını tetikler. Ang-2'nin yarışmalı olarak Tie-2 reseptörüne bağlanması, Ang-1'in reseptöre bağlanıp anti-inflamatuvar özellik göstermesini engeller. Vasküler endotelial yapılar TNF- α 'nın etkilerine karşı daha da duyarlı hale gelir. Ang-1/Ang-2 dengesi, VEGF ile de bozulabilir ve vasküler yapılarda hiperplazi gelişebilir.

2.3. Tie-2 (Tyrosine Endothelial Kinase- Endotel Özgü Reseptör Tirozin Kinaz)

Tie-2 endotel hücrelerine spesifik bir reseptördür. Vasküler ve lenfatik endotel hücreleri tarafından ekspresyon edilir. Üç parçadan oluşan Tie-2 reseptörü, hücre içi tirozin kinaz alanı, transmembranal alan ve ekstrasellüler aminoterminal alana sahiptir. Anjiyopoietinler, ekstrasellüler amino terminal alana bağlanır. Ang-1, Tie-2 reseptöründe otofosforilasyona neden olup endotelde stabilizasyonu sağlar ve damar bütünlüğünü korur. Vasküler permeabiliteyi azaltır. (87)

Ang-1/Tie-2 aktivasyonu ile, hücre apoptozunu engelleyen protein kinaz B (PKB)- Akt yolağının aktivasyonu gerçekleşir. Akt sinyali Ang-2 ekspresyonunun uyarıcısı olan forkhead transcription factor (FKHR)- 1'in aktivasyonuna engel olup, Ang-2 salınımını önler. Böylece Ang-1 aracılı PKB- Akt sinyalinin endotel hücre apoptozunu önlediği bildirilmiştir. Ek olarak, Ang-2 sekresyonu azalır ve endotel aktivasyonu engellenmiş olur. (85,89,90)



Şekil 1. Ang-1 ve Ang-2'nin Tie-2 reseptörüne bağlanması ve endotel üzerindeki etkileri (86)

Bassyouni ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Behçet hastalarının serumlarında Ang-1 düzeyinin sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük olduğu bildirilmiştir. Vasküler tutulumu olan hastalarda Ang-1 seviyesinin daha düşük olduğu belirtilirken, steroid yada immünsupresif tedavi alan hastalarda Ang-1 düzeyinde artma olduğu belirtilmiştir. Ang-1'in vazoprotektif olduğu düşünülürse, Ang-1'in az olması endotel bütünlüğünü bozup, vasküler permeabilityyi artırıp, perivasküler inflamasyonu arttırması, Behçet hastalığı patogenezi ile ilişkilendirilebilir. (91) Öte yandan, Choe ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise aktif ve inaktif Behçet hastalarında Ang-1 seviyesi kontrol grubundaki Ang-1 seviyesine göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ang-2 seviyeleri de Behçet grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Hastanın kullandığı ilaçların Ang-1 ve 2 seviyelerinde değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada dahil edilen Behçet hastalarının çoğunluğu oral aftı olan Behçet hastalarıdır. Vasküler tutulumu olan hasta sayısı az olması nedeniyle Behçet hastalığı etiopatogenezindeki yerinin tartışılabilir olabileceği yönünde yorumlanmıştır. (92)

Retinal ve koroidal patolojilerde, Ang-2 salınımı artar ve Ang-1/Tie-2 yolağı bozulur. Ang-2 enflamasyonu tetikler ve vasküler sızıntının artmasına neden olur. Endotelin, VEGF etkilerine daha yatkın olması ile de neovaskülarizasyon gelişebilir. (6) Behçet hastalığının göz tutulumunda en önemli patoloji retinit ve vasküler sızıntıdır. Bu çalışmada da özellikle oküler tutulumu olan Behçet hastalarında Ang-1, Ang-2 ve

Tie-2 seviyelerine bakılarak, bu moleküllerin patofizyolojideki rolü ve etkileri belirlenmeye çalışılmıştır.

2.4. EphrinB2 ve EphrinB4

Ephrin ve ephrin reseptör sistemleri yetişkin ve embriyogenez dönemde hücre iskeleti ve hücre adezyonunu modifiye eder. Post-embriyonik dönemde gelişimsel regülasyonu sağlar. Optik sinir, spinal kord hasarında yeniden salgılanır.

Enflamatuar süreçlerde damar endotelinde değişikliğe yol açarak vasküler permeabiliteyi artırır.(93) Yapılan çalışmalarda iskemi/reperfüzyon hasarından sonra Ephrin yolaklarında aktivasyon olduğu saptanmıştır. (94)

EphB4 venöz endotel hücrelerde diferansiyasyona neden olurken, EphB2 çoğunlukla arteriyal yapılarda diferansiyasyona neden olur. (8) Yuuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, okuler yapılarda gelişen neovaskülarizasyonda EphB2 ve EphB4'ün anahtar rol oynadığı belirtilmiştir. (95) Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, EphB4 ve EphB2'nin retina pigment epitelinde salınıp koroidal neovaskülarizasyonu düzenlediği ve bu aks üzerinde yapılan inhibiyon sonrasında RPE'nde koroidal neovaskülarizasyonun engellendiği bildirilmiştir. (96)

Literatürde konuyla ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, EphB2 ve EphB4'ün halen etki mekanizması ve etkileşimleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Patolojik durumlarda, VEGF molekülü EphB2 salınımını aktive eder ve bu aks üzerinde EphB4 salınımı azalır. Vasküler gelişim döneminde ise EphB2 pozitif sinyalizasyon ile EphB4 ekspresyonunu artırır. (97,98)

Enflamasyon varlığında vasküler yapılarda sızıntı artışına neden olan Ephrin proteinlerinin seviyelerine, Behçet hastalığının aktif atakları esnasında bakılarak Behçet hastalığındaki rolü araştırılmıştır.

2.5. Endocan

Endotelial hücre- spesifik molekül- 1 (ESM-1) olarak da adlandırılan Endocan, endotelial proteoglikandır. Endocan anjiyogenez, hücre adhezyonu ve migrasyonu ve endotel hücre aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. (99) Psöriasis vulgaris ve çeşitli hastalıklarda enflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu gösteren bir biyomarker olabileceği bildirilmiştir. (100) Sistemik enflamasyon ve sepsis durumlarında hastalık şiddeti ile Endocan seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. (101)

Endocan salınımı büyüme faktörleri ve sitokinler ile düzenlenir. TNF- α ve IL-1b endocan ekspresyonunu artırırken, INF- γ , TNF- α 'ya bağlı Endocan salınımını inhibe eder. (102)

Endocan, LFA-1 yolu ile lökositlere bağlanır. LFA-1'in en önemli reseptörleri İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), ICAM-2 ve ICAM-3'tür. LFA-1/ICAM-1 etkileşimini engelleyerek LFA-1 aracılı lökosit fonksiyonlarını azaltır. (103)

Ek olarak VEGF, endocan salınımını artırır. Artan endocan VEGF'in etki mekanizmasına katkıda bulunur.

Balta ve arkadaşları, Behçet hastalarında endocan seviyesi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki varlığını araştırmışlardır. Endocan seviyesi, oküler ve artiküler tutulumu olan Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. (11) Hassan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise endocan seviyesi Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken, aktif atakta olan Behçet hastalarında, inaktif olan gruba göre endocan düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak aktif hasta grubunda, hastalığın şiddeti ile endocan seviyesi yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. (10)

Rathnasamy ve arkadaşları retinopati oluşturdukları rat modellerinde, retina dokusundan Endocan sentezleyen mRNA düzeyleri ve retinadaki Endocan proteini

düzeyleri üzerine çalışmışlardır. Retinadaki Endocan salınımının ve seviyesinin, kontrol grubuna göre arttığını belirtmişlerdir. Rhodamine isothiocyanate kullanarak yaptıkları flörosans çalışmasında retinal vasküler yapılarda sızıntı olduğunu görmüşlerdir. Enflamasyon ve hipoksi durumunda artan VEGF ve sitokinlerin endocan salınımını arttırdığı, seviyesi yükselen Endocan'ın vasküler permeabiliteyi ve serum moleküllerinin transendotelial taşınmasını arttırdığı hipotezini kurmuşlardır. (104)

Endocanın, endotel hücre fonksiyonunu bozması ve VEGF aktivasyonunu arttırması nedeniyle gelişen oküler anjiyogenezde, Endocan inhibisyonu ile neovaskülarizasyonda inhibisyon olduğu gösterilmiş ve Endocanın yeni bir tedavi hedefi olabileceği bildirilmiştir. (105)

Sistemik immüno-inflamatuar bir vaskülit ve endotel disfonksiyonu ile karakterize Behçet hastalığında serumda endocan düzeyi değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.04.2022 tarihli 4/58 numaralı izni ile yürütülmüştür. Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi'nin TTU-2022-11017 proje kodu ile desteklenmiştir. Çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları ve Cildiye Kliniği tarafından takipli, 18-60 yaş arasındaki Behçet Hastalarından kan örneği alındı.

Çalışmaya aktif göz tutulumu olan 29 Behçet hastası (grup 1), göz tutulumu olmayan 31 Behçet hastası (grup 2) dahil edilmiştir. Benzer sosyodemografik yapıya sahip gönüllü ve sağlıklı 30 birey (grup 3) kontrol grubu olarak alınmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, ek hastalık, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi, hastalık tutulumları ve kullanılan ilaçlar yönünden sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Göz Hastalıkları Polikliniğinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz tansiyonu, ön segment ve fundus muayeneleri yapılarak ayrıntılı oftalmolojik değerlendirmeden geçirilmiştir. Aktif üveiti olan hastalar, atağın ilk birinci haftasında değerlendirilip, atak tedavisi başlanmadan kan örnekleri alındı.

Çalışma grubu için dahil edilme kriterleri:

- Behçet hastalığı tanısı almak
- Aktif Behçet üveiti olmak (Grup 1'de)
- 18-60 yaş arasında olmak

Çalışma grubu için dışlanma kriterleri:

- Behçet hastalığı dışında kronik hastalığı olanlar
- Malignite tanısı konmuş hastalar (kemoterapi yada radyoterapi alan)
- Kronik enflamatuar hastalığı olanlar (KOA, sarkoidoz gibi)
- Akut enflamasyonu olan kişiler

- Behçet üveiti dışında oftalmolojik problemi olan hastalar

Kontrol grubu ise 23-56 yaş arasında tamamen sağlıklı ve aktif enflamasyonu olmayan bireylerden seçilmiştir.

3.2. Laboratuvar Değerlendirme

Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından rutin biyokimya tetkikleri için alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C’de, 4000 rpm’ de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80°C’de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

3.3. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum TIE-2, ANG-1, ANG-2, EphB2, EphB4 ve endocan düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Serum TIE-2, ANG-1, ANG-2, EphB2, EphB4 ve endocan düzeyleri ELISA yöntemiyle, “Human TIE-2 ELISA Kit” (Bostonchem, USA), Human ANG-1 ELISA Kit” (Bostonchem, USA), Human ANG-2 ELISA Kit” (Bostonchem, USA), Human EphB2 ELISA Kit” (Bostonchem, USA), Human EphB4 ELISA Kit” (Bostonchem, USA) ve Human Endocan ELISA Kit” (Bostonchem, USA) kullanılarak üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan TIE-2, ANG-1, ANG-2, EphB2, EphB4 ve endocan ‘a karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikropate’lere serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsatrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan TIE-2, ANG-1, ANG-2, EphB2, EphB4 ve endocan molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. TIE-2, ANG-1, ANG-2, EphB2, EphB4 ve endocan için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi

ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki TIE-2, ANG-1, ANG-2, EphB2, EphB4 ve endocan konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki TIE-2, ANG-1, EphB2, EphB4 konsantrasyonu ng/mL, ANG-2 ve endocan konsantrasyonu ise pg/mL cinsinden hesaplandı.

3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel analizi SPSS 26.0 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları, gruplarda normal dağılım koşulu sağlandığı için One-Way ANOVA testi kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Sayısal verilerden normal dağılıma uyan parametrelerin iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarında Student-t testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Araştırılan serum moleküllerinin hastalık tanısında kullanılabilirlikleri ROC analizi yöntemi ile değerlendirildi. Tanı değeri olduğu düşünülen değişkenler için kesme noktası Youden-İndexi kullanılarak belirlendi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları ve Cildiye Kliniği tarafından takipli 60 Behçet hastası, 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Behçet hastaları arasında aktif Behçet üveiti atağı geçiren, yaşları 23 ile 60 arasında değişen 29 olgu birinci gruba alındı. İkinci gruba ise yaşları 18 ile 58 arasında değişen aktif oküler tutulumu olmayan ve hiç üveit atağı geçirmemiş 31 adet Behçet tanılı hasta dahil edildi. Üçüncü grup ise yaşları 23 ile 56 arasında değişen 30 sağlıklı bireyin dahil edildiği kontrol grubu olarak alındı.

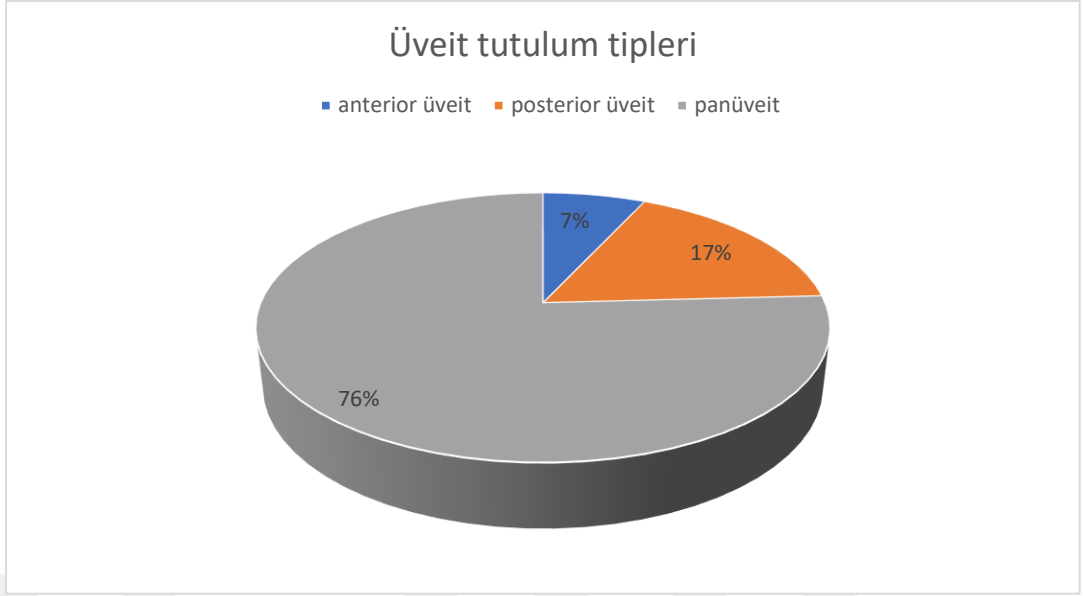
Aktif Behçet Üveiti olan birinci grupta 9 (%31) kadın, 20 (%69) erkek hasta, oküler tutulumu olmayan ikinci grupta 25 (%80.6) kadın, 6 (%19.4) erkek hasta, kontrol grubunda ise 11 (%36.7) kadın, 19 (%63.3) erkek hasta bulunmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$).

Oküler tutulumu olan Behçet hastaları grubunda, Behçet tanısı alma süresi 1 yıl ile 20 yıl arasında olup, ortalama tanı süresi 8.7 yıl olarak değerlendirildi. Oküler tutulumu olmayan Behçet grubunda ise hastalık süresi 1 yıl ile 20 yıl arasında iken, ortalama hastalık süresi 6.5 yıl olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Üveit		Behçet		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	9/20	31/69	25/6	80.6/19.4	11/19	36.7/63.3
Yaş (Ort. Yıl± SD)	39.0±11.1		34.4±10.8		31.2±9.3	
Hastalığın Süresi (yıl)	8.7±5.5		6.5±5.8		-	

Birinci grupta (aktif üveitli) hastalar panüveit, ön üveit ve arka üveit olmak üzere muayene bulgularına göre ayrıldı. 29 hastadan, 22 (%76) kişi panüveit, 5 (%17) kişi posterior üveit ve 2 (%7) kişi anterior üveit atağı geçirmekteydi. Panüveit hasta grubunda 3 kişi bilateral panüveit atağı geçirmekteydi.



Şekil 2. Birinci grupta hastaların üveit tiplerine göre dağılımı

Aktif Behçet üveiti hastalarında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 3 grupta incelendi. Hastaların görme seviyeleri 0.5 ile 0.001 arasında değişmekte idi. Hastalar EİDGK'ne göre 0.1'in üzeri olanlar, 0.1 ve 0.05 arasında olanlar ve 0.05'in altında olanlar şeklinde gruplandırıldı. Oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları ve kontrol grubunun EİDGK tam (1.0) idi.

Tablo 3. Oküler tutulumu olan Behçet Hastalarının tutulum tiplerine göre vizyon değerleri

Üveit tipi	EİDGK (ondalık sistem)	n (%)
Panüveit (22 hasta)	<0.05	10 (45.4)
	0.05-0.1	7 (31.8)
	0.1<	5 (22.7)
Posterior Üveit (5 hasta)	<0.05	1 (20)
	0.05-0.1	2 (40)
	0.1<	2 (40)
Anterior Üveit (2 hasta)	0.05	1 (50)
	0.1	1 (50)

Birinci grupta ilaç kullanımları değerlendirildiğinde, 5 hasta herhangi bir ilaç tedavisi almıyordu. Kolşisin kullanan 24 hasta varken bunların 2 tanesi beraberinde sadece azatiopürin, 3 tanesi azatiopürin ve siklosporin kullanmaktaydı. Bir hasta

kolşisin beraberinde adalimumab ve azatiopürin, bir tanesi ise tocilizumab ve azatiopürin kullanmaktaydı. 3 hasta ise interferon-alpha 2a tedavisi almaktaydı.

İkinci grupta ise 3 hasta herhangi bir ilaç kullanmazken diğer 28 hasta kolşisin kullanmaktaydı. 1 hasta ise kolşisinle beraber azatiopürin de almaktaydı.

4.2. Biyokimyasal İnceleme

Aktif üveitli grupta Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2 ve Tie-2 düzeyleri ortalaması sırasıyla 2.7 ± 1.7 ng/ml, 716.7 ± 95.0 pg/ml ve 10.5 ± 3.7 ng/ml idi. Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 düzeyleri ortalaması ise sırasıyla 463.0 ± 133.7 pg/ml, 61.8 ± 12.5 ng/ml ve 13.3 ± 1.7 ng/ml idi. Oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları grubunda Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2 ve Tie-2 düzeyleri ortalaması sırasıyla 4.1 ± 1.8 ng/ml, 716.7 ± 95.0 pg/ml, 10.5 ± 3.7 ng/ml idi. Bu grupta Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 düzeyleri ortalaması ise sırasıyla 378.4 ± 130.1 pg/ml, 46.8 ± 9.9 ng/ml, 8.3 ± 1.6 ng/ml olarak ölçüldü. Sağlıklı kontrol grubunda ise Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2 ve Tie-2 düzeyleri ortalaması sırasıyla 5.4 ± 2.0 ng/ml, 449.4 ± 116.2 pg/ml, 4.6 ± 2.9 ng/ml idi. Kontrol grubunda Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 düzeyleri ortalaması ise sırasıyla 290.9 ± 100.9 pg/ml, 27.5 ± 6.4 ng/ml, 3.1 ± 1.4 ng/ml ölçüldü (Tablo 4).

Endocan, EphrinB2, EphrinB4, Anjiyopöietin-2 ve Tie-2 moleküllerinin değerleri aktif üveiti olan Behçet hastalarında, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu moleküllerin serum seviyeleri üveiti olmayan Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Anjiyopöietin-1 ise aktif üveiti olan Behçet hastaları grubunda, oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Oküler tutulumu olmayan Behçet grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Anjiyopietin-1, Anjiyopietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Ang-1 (ng/ml)	Ang-2 (pg/ml)	Tie-2 (ng/ml)	Endocan (pg/ml)	EphB2 (ng/ml)	EphB4 (ng/ml)
Behçet+Üveit (+)	2.7±1.7	716.7±95.0	10.5±3.7	463.0±133.7	61.8±12.5	13.3±1.7
Behçet+Üveit (-)	4.1±1.8	583.8±178.6	7.4±3.2	378.4±130.1	46.8±9.9	8.3±1.6
Kontrol Grup	5.4±2.0	449.4±116.2	4.6±2.9	290.9±100.9	27.5±6.4	3.1±1.4
Statistics						
1 vs. 2 vs. 3	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
1 vs. 2	P=0.014	P=0.001	P=0.002	P=0.027	P<0.001	P<0.001
1 vs. 3	p<0.001	p<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
2 vs. 3	p=0.03	p=0.001	P=0.006	P=0.019	P<0.001	P<0.001

Değerler mean±SD olarak verilmiştir

Oküler tutulumu olan Behçet hastaları, muayene bulgularına göre panüveiti olanlar ve diğer tutulum şekline göre (posterior veya anterior üveit) iki gruba ayrıldı. Posterior ve anterior üveit olan hastaların sayısı az olduğu için bu 2 grup diğer tutulumlar olarak beraber incelendi. Endocan, EphrinB2, EphrinB4 ve Tie-2'nin serum seviyeleri panüveiti olanlarda, diğer tutulumu olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken, Anjiyopietin-1 seviyesi panüveiti olan grupta, diğer tutulumları olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Anjiyopietin-2 ise panüveiti olan grupta, diğer tutulumları olan gruba kıyasla daha yüksek seyrederken, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Aktif üveitli Behçet hastalarında oküler tutulum tipine göre serum Anjiyopietin-1, Anjiyopietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 düzeyleri

Biyobelirteçler	Panüveit (n=22)	Diğer tutulumlar (n= 7)	İstatistiksel analiz değeri (p)
EphB4 (ng/ml)	13.9±1.6	11.6±0.3	p=0.001
EphB2 (ng/ml)	66.2±10.9	48.0±4.7	p<0.001
Endocan (pg/ml)	503.5±127.5	335.7±40.5	p=0.002
Tie-2 (ng/ml)	12.0±2.9	5.7±0.9	p<0.001
Ang-1 (ng/ml)	2.02±0.96	5.14±1.29	p<0.001
Ang-2 (pg/ml)	734.3±102.9	661.5±19.1	p=0.077

Değerler mean±SD olarak verilmiştir.

Aktif üveit olan grupta EphrinB4, Anjiyopietin-2 ve Tie-2 ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. EphrinB2 ve Endocan seviyeleri ile EİDGK arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Anjiyopietin-1 ile hastaların vizyon değerleri arasında ise pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Aktif üveitli Behçet hastalarının en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile serum Anjiyopietin-1, Anjiyopietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 seviyelerinin korelasyonu

	EİDGK	
	Korelasyon katsayısı (r)	p
EphB4 (ng/ml)	-0.774	p<0.001
EphB2 (ng/ml)	-0.676	p<0.001
Endocan (pg/ml)	-0.658	p<0.001
Tie-2 (ng/ml)	-0.701	p<0.001
Ang-1 (ng/ml)	0.522	P=0004
Ang-2 (pg/ml)	-0.763	p<0.001

Tüm hasta grupları beraber değerlendirildiğinde biyobelirteçlerin birbirleriyle olan korelasyon katsayısı ve p değerleri tablo 7’de verilmiştir. En yüksek düzeyde ve anlamlı ilişki EphrinB2 ile EphrinB4 arasında saptandı. Bunu Ang-1 ve Ang-2 arasındaki yüksek düzeydeki anlamlı ilişki izlemekteydi. Sadece Ang-1’in tüm belirteçlerle ilişkisi negatif yönde idi. Belirteçlerin birbirleriyle korelasyonunun orta veya yüksek düzeyde anlamlı olması dikkat çekiciydi (Tablo 7).

Tablo 7. Tüm hasta gruplarında Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 seviyelerinin birbirleriyle korelasyonu

	Tie-2	Ang-1	Ang-2	Endocan	EphB2	EphB4
Tie-2 r p	-	-0.576 p<0.001	0.769 p<0.001	0.744 p<0.001	0.775 p<0.001	0.777 p<0.001
Ang-1 r p	-0.576 p<0.001	-	-0.845 p<0.001	-0.646 p<0.001	-0.629 p<0.001	-0.656 p<0.001
Ang-2 r p	0.769 p<0.001	-0.845 p<0.001	-	0.759 p<0.001	0.816 p<0.001	0.814 p<0.001
Endocan r p	0.744 p<0.001	-0.646 p<0.001	0.759 p<0.001	-	0.741 p<0.001	0.706 p<0.001
EphB2 r p	0.775 p<0.001	-0.629 p<0.001	0.816 p<0.001	0.741 p<0.001	-	0.931 p<0.001
EphB4 r p	0.777 p<0.001	-0.656 p<0.001	0.814 p<0.001	0.706 p<0.001	0.931 p<0.001	-

r: korelasyon katsayısı, p: istatistiksel analiz değeri

Behçet hastaları arasında aktif üveit olanları, oküler tutulumu olmayanlardan ayırt etmede EphB2 için kesme değerini 44.54 ng/ml aldığımızda sensitivitesinin %96, spesifitesinin ise % 75 olduğu belirlendi (AUC=0.921 p<0.001). EphB4 için ise kesme değerini 10.97 ng/ml belirlediğimizde sensitivitesi %97, spesifitesi %95 olarak tespit edildi. (AUC=0.965 p<0.001). Endocan için ise kesme değeri 334.93 pg/ml alındığında sensitivitesi %90, spesifitesi %59 olarak belirlendi (AUC=0.760 p<0.001).

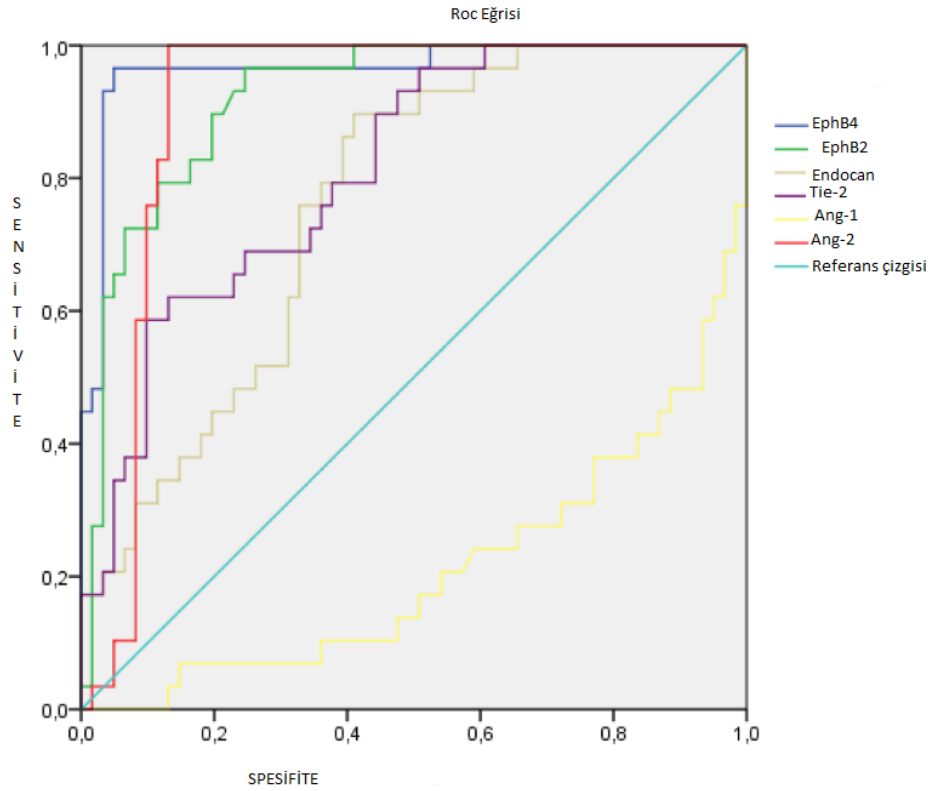
Anjiyopöietin-1 için eğri altında kalan alan oldukça düşük olduğu için (AUC=0.210) sensitivite ve spesifite hesaplanamadı.

Oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarını ayırt etmede ve prognostik değerlendirmede Anjiyopöietin-2 için kesme değerini 631.62 pg/ml belirlediğimizde, sensitivite %98, spesifite %86 olarak tespit edildi (AUC=0.909 p<0.001). Tie-2 için

ise kesme değeri 9.87 ng/ml alındığında sensitivite %62, spesifite %87 olarak analiz edildi (AUC=0.811 p<0.001) (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm Behçet Hastalarında serum Anjiyopietin-1, Anjiyopietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 parametrelerinin ROC analizi verileri

	AUC	%95 CI	p	Kesme değeri	Sensitivite	Spesifite
EphB4 (ng/ml)	0.965	0.923-1.000	P<0.001	10.97	%97	%95
EphB2 (ng/ml)	0.921	0.866-0.977	P<0.001	44.54	%96	%75
Endocan (pg/ml)	0.760	0.663-0.858	P<0.001	334.93	%90	%59
Tie-2 (ng/ml)	0.811	0.721-0.900	P<0.001	9.87	%62	%87
Ang-1 (ng/ml)	0.210	0.105-0.315	P<0.001	-	-	-
Ang-2 (pg/ml)	0.909	0.842-0.976	P<0.001	631.62	%98	%86



Şekil 3. Tüm Behçet Hastalarında Anjiyopietin-1, Anjiyopietin-2, Tie-2, Endocan, EphrinB2 ve EphrinB4 parametrelerinin ROC analizi

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı deri, mukoza, göz, santral sinir sistemi, damar ve eklem tutulumlarıyla seyredabilen, hem arter hem venleri tutabilen, tekrarlayıcı bir vaskülitir. Hastalık prevalansı Türkiye, İran, Japonya, Kore ve Çin'i içine alan tarihi İpek Yolu ülkelerinde daha sık görülmektedir. (13) Türkiye'de yapılan farklı iki bölge çalışmasında prevalans oranları 8/10.000 ve 37/10.000 olarak saptanmıştır. (48)

Behçet hastalığı ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalarda erkek hasta sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Tugal Tutkun ve arkadaşlarının çok geniş bir örneklem grubu ile yaptığı çalışmalarında erkek/kadın oranını 2.1 saptamışlardır. (76) Tursen ve ark.'nın çalışmalarında ise erkek/kadın oranı 1.03 olarak bildirilmiştir. (19) Bizim çalışmamızda ise literatürdeki verilerden farklı olarak kadın Behçet hasta sayısı daha fazla idi. Erkek/kadın oranı 0.76 saptandı.

Oküler tutulumun cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında, erkek Behçet hastalarında göz tutulumu sıklığı %70-90 arasında olup kadın hastalara göre daha yüksek orandadır. (74) Tezel ve arkadaşları oküler tutulumu olmayan 57 Behçet hastasını 5 yıl süreyle takip etmiş ve göz tutulumu gelişen erkek olguların, oküler tutulumu gelişen kadın olgulara göre 2.5 kat fazla oranda olduğunu bildirmişlerdir. (106)

Yaptığımız çalışmada aktif üveiti olan Behçet hastası grubunda (Grup 1) erkek/kadın oranı 2.22 iken oküler tutulumu olmayan grupta (Grup 2) ise bu oran 0.24 olarak tespit edildi. Oküler tutulumda cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde literatüre benzer sonuçlar saptandı.

Behçet hastaları genellikle 20 ile 40 yaş arasında tanı alırlar. Geniş bir örneklem grubu ile yapılan uluslararası bir çalışmada Türkiye'den katılan 239 hastanın tanı alma yaşı 27.0 ± 9.7 yıl olarak bildirilmiştir. (107) Oküler tutulum ise hastalığın başlangıcında, ilk 2-4 sene içerisinde görülür. Behçet hastalarının yaklaşık %20 kadarında üveit, hastalığın ilk bulgusu olabilir. (48) Behçet hastalığının prevalansının fazla olduğu ülkeler arasında Türkiye ve Japonya'da göz tutulumunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (48)

Bu tez çalışmasında ise oküler tutulumu olan Behçet hastası grubunun yaş ortalaması 39.0 ± 11.1 iken oküler tutulumu olmayan Behçet hastası grubunun yaş ortalaması 34.4 ± 10.8 saptandı. Aktif üveitli grupta hastaların Behçet hastalığı tanısını alma süresi 8.7 ± 5.5 yıl iken, oküler tutulumu olmayan grupta bu sürenin 6.5 ± 5.8 yıl olduğu belirlendi.

Behçet hastalığının oküler tutulumu anterior veya posterior olmakla birlikte panüveit ile de seyredebilir. Atmaca ve ark. yaptıkları çalışmada oküler tutulumu olan Behçet hastalarının %50 ila %93'ünde posterior segmentin tutulduğunu belirtmişlerdir. (108) Tugal Tutkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %11.7'sinde anterior üveit, %28.82'sinde posterior üveit ve %60.2'sinde panüveit olduğu belirtilmiştir. (76) Kulaçoğlu ve ark.'nın çalışmalarında ise göz tutulumu olan Behçet hastalarının %61.65'inde panüveit olduğu bildirilmiştir. (109)

Bu tez çalışmasında ise oküler tutulumu olan 29 Behçet hastasının 22'si panüveit (%76), 5'i posterior üveit (%17) ve 2'si anterior üveit (%7) atağı geçirmekteydi. Panüveit olan hastalardan 3 kişide bilateral panüveit tutulumu mevcuttu. Bizim çalışmamızdaki hastaların anterior, posterior segment tutulumları ve panüveit tutulumu oranları açısından literatürdeki verilere benzer olduğu görüldü.

Behçet hastalığı ülkemizde ve hastalık prevalansının yüksek olduğu ülkelerde en önemli körlük sebeplerinden biridir. Hastalığın erken başlangıçlı olması ve erkek cinsiyet, vizyon açısından kötü prognostik etkilere sahiptir. Japonya'da yetişkin popülasyonda körlük nedenleri incelendiğinde yaklaşık %12 kadarında Behçet hastalığının oküler tutulumuna bağlı körlük tespit edilmiştir. (110) Oküler tutulumu olan erkek hastalarda 5 sene içerisinde üveite ve üveit komplikasyonlarına bağlı olarak hastaların %50'den fazlasında görme düzeyi, yasal körlük sınırı olan 0.1'in altına düşmektedir. (110) Kadın hastaların %10 kadarında vizyon 0.1 altına inmektedir. (110) Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise 10 yıl süreyle Behçet hastaları takip edilmiş ve hastaların %21'inde körlük geliştiği bildirilmiştir. (108)

Bu tez çalışmasında oküler tutulumu olan Behçet hastaları aktif üveit atağı esnasında muayene edilmiş ve serum örnekleri alınmıştır. Hastaların %72'sinin görme

seviyeleri 0.1 düzeyinin altında idi. Panüveiti olan (22 hasta) grup içerisinde 10 kişinin vizyonu 0.05'in altında, 7'sinin vizyonu 0.05 ile 0.01 arasında iken, 5 kişinin vizyonu 0.1'in üzerinde idi. Arka segment tutulumu olan 5 hastadan 1 tanesinin vizyonu 0.05'in altında, 2'sinin vizyonu 0.05 ile 0.1 arasında iken, 2 kişinin vizyonu 0.01 üzerinde idi. Ön segment tutulumu olan 2 hastadan ise birinin vizyonu 0.05, diğerinin vizyonu 0.1 idi. Bizim çalışmamızda hastaların vizyonları aktif üveit atağı esnasında, tedavi almadan önce değerlendirildiği için görme düzeyleri düşük saptanmıştır.

Anjiyopietin-1, endotelyal hücre geçirgenliğini azaltıp anti-inflamatuar özellik gösteren bir moleküldür. Fizyolojik bir marker olan Ang-1 vasküler stabiliteyi artırır. Anjiyopietin-2 ise patolojik durumlarda ön plana çıkan, inflamasyonu tetikleyen, vasküler permeabilite artışına yol açan bir moleküldür. Ang-2 endotel stabilizasyonunu bozarak endotelin, TNF- alfa, interlökinler ve diğer inflamatuvar sitokinlere karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Tie-2 vasküler endotelde bulunan Ang-1 ve Ang-2'nin bağlandığı reseptördür. Ang-1, Tie-2 reseptöründe fosforilasyon ile aktive olur ve anti-inflamasyona neden olur. Yarışmalı inhibisyon ile Tie-2 reseptörüne bağlanan Ang-2 ise fosforilasyon yapmaz ve endoteli aktive eder. Vasküler stabilizasyonu engelleyip, enflamatuar süreci tetikler.

Literatürde Behçet hastalığında Anjiyopietinlerin rolünü araştıran çok çeşitli çalışmalar mevcut değildir. Bassyouni ve ark.'ları farklı tutulumları olan Behçet hastalarından alınan serum örneklerinde Ang-1 seviyelerini incelemişlerdir. Behçet hastalarının %72'sinde oküler tutulum olduğunu belirtmişlerdir. Ang-1 seviyelerinin Behçet hastalarında daha düşük olduğunu tespit etmişler, fakat sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarındaki bu farkın istatistiksel anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Tedavi alan hastalardan steroid ve siklofosamid kullanan hasta gruplarında Ang-1 değerleri, kullanmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastalara verilen steroid dozu arttıkça, serum Ang-1 seviyelerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Bu ilaçların gösterdiği anti-enflamatuar özellikten dolayı Ang-2 salınımının baskılandığını ve Ang-1 düzeylerinin ise arttığını ileri sürmüşlerdir. (91)

Chloe ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %34'ünün oküler tutulumu olan, aktif ve inaktif farklı tutulumları da olan Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında

Anjiyopoietin değerleri karşılaştırılmıştır. Ang-1 aktif tutulumu olan ve olmayan Behęet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Behęet hastaları içerisinde ise aktif hastalığı olan ve olmayanlar arasında herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Ang-2 ise Behęet hastaları grubunda, kontrol grubuna göre yüksek değerlerde çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Ang-2 seviyeleri, üveit açısından aktif ve aktif tutulumu olmayan Behęet hastalarında benzer düzeylerde tespit edilmiştir. Kullanılan ilaçların Anjiyopoietinlerin seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir. Oküler tutulumu olan Behęet hastalarında Ang-1 ve Ang-2 seviyeleri, oküler tutulumu olmayan Behęet hastalarına göre daha düşük seviyede tespit edilmiştir fakat bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. (92)

Behęet hastalığının oküler tutulumunda vasküler enflamasyon ve vasküler sızıntıya neden olan; endotelyal disfonksiyonun, hastalığın patogenezinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde Anjiyopoietinlerle ilgili farklı çalışmalar olmasına rağmen oküler tutulumu olan Behęet hastalarında yapılan spesifik bir çalışma mevcut değildir. Bu tez çalışmasında Behęet hastalarında oküler tutulumu aktif iken molekül değerleri incelenmiş ve hiç göz bulgusu olmayan Behęet hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun değerleri ile kıyaslanmıştır.

Yaptığımız tez çalışmasında, Anjiyopoietin-1 düzeyleri Behęet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük düzeyde saptanmıştır. Ang-1 seviyesi, aktif oküler tutulumu olan Behęet hastalarında ise, oküler tutulumu olmayan gruba göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Serum Ang-2 seviyeleri sağlıklı kontrol grubunda en düşük değerde saptanırken, Behęet hastaları grubunda daha yüksektir. Aktif veit atağı geçiren hastalarda Ang-2 seviyesi, göz tutulumu olmayan Behęet hastalarından daha fazladır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan bu yükseklik, Ang-2/Tie-2 yolağının, oküler tutulumu olan Behęet hastalarında olmayanlara kıyasla daha aktif olduğuna işaret etmektedir. Oküler tutulumu olmayan Behęet hastalarında aktif başka tutulum olmamasına rağmen hastaların Ang-2 seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olması, aktif hastalık olmasa bile Behęet hastalığına sahip kişilerde subklinik seviyede

enflamasyonun devam ettiği şeklinde yorumlanabilir. Oküler tutulumu olmayan Behçet grubunda, kontrol grubuna göre Ang-1 düzeyinin istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunması da benzer şekilde bu yorumu destekleyebilir. Sonuç olarak hastalarda klinik bulgu vermese de enflamasyonun devam ettiğini ve bunun sonucunda Ang-2/Tie-2 yolağının aktif olmasıyla ilişkili olarak Ang-1/Tie-2 yolağının inaktif olabileceğini söyleyebiliriz. Ang-1/Tie-2 yolağını aktif hale getirecek veya Ang-2/Tie-2 yolağını inaktif hale getirebilecek yeni tedavi yöntemlerinin bulunması tedavi başarısında etkili olabilir.

Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında serum Tie-2 düzeyi, göz tutulumu olmayan Behçet hastaları grubundan daha fazla tespit edilmiştir. Behçet hastaları grubunda ise sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Tie-2 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Behçet hastalığının etiopatogenezi birden çok teori olmasına rağmen, halen tam olarak çözülememiştir. Hastalığın farklı tutulumları olsa da çoğunda görülen ortak patoloji vaskülitir. Özellikle oküler tutulumu olan hastaların çoğunda görülen retinal vaskülit en temel patolojidir. Vasküler enflamasyon ve endotelial disfonksiyon Behçet Hastalığının patogenezinde önemli rol oynayabilir. Aktif üveit atağı esnasında sitokinlerin ve enflamatuar sürecin ürünlerinin salınmasıyla, vasküler yapıyı koruyan ve endoteli stabilize eden Ang-1 üretimi azalır ve Ang-2 üretimi tetiklenir. Ang-1/Tie-2 yolağı bozulur ve Ang-2/Tie-2 yolağı hızla çalışmaya başlar. Ang-1'in azalması vasküler bütünlüğün bozulmasına ve perivasküler enflamatuar infiltratların salınmasına neden olur. Ang-2 ise hem enflamatuar süreci tetiklemeye devam ederken hem de endotel bütünlüğünü bozarak vaskülitte neden olur. Vasküler permeabilite artışı nedeniyle ön kamarada proteinöz maddelerin ve hücrelerin görünmesine yol açarak anterior üveite neden olur. Posterior oküler tutulumda gördüğümüz vasküler sızıntı (fern-like) retinal damarlarda endotel yapının bozulmasıyla açıklanabilir. Ang-2 retinal vasküler yapıların hem VEGF gibi anjiogenik hem de TNF- α ve interlökinler gibi inflammatuar sitokinlere daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Bu yüzden enflamasyon tedavisi ile baskılanmazsa oküler komplikasyonlar hızlıca gelişebilir.

Çalışmanın oküler tutulumu olan Behçet hastaları grubunda, hastalar; üveitin tutulum yerine göre panüveit ve diğer tutulumlar (ön ve arka üveit) şeklinde analiz edildi. Hastaların çoğunun panüveiti olması ve izole anterior veya izole posterior tutulumu olan hasta sayısı az olması nedeniyle bu şekilde kategorize edildi. Panüveit grubunda Ang-1 düzeyi daha düşük seviyede saptanırken, Tie-2 ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Ang-2 ise panüveit grubunda yüksek seviyede olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Üveitin tutulum yerine göre Anjiyopoietinlerin düzeyindeki değişiklikleri incelemek için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Üveit, Behçet hastalığında sık görülen ve tedavisiz kaldığında körlükle sonuçlanabilen bir tutulum tipidir. Özellikle ülkemizde hastaların hastaneye geç başvuruları ve tedavisiz kalmalarından dolayı Behçet üveiti ve komplikasyonlarından dolayı gelişen vizyon kaybı, yetişkin popülasyonda en önde gelen körlük nedenlerinden biridir. Hastaların şiddetli üveit atağında, akut atakta tedavi almadıklarında veya sık relaps görülen hastalarda vizyon kaybı çok belirgindir. Anjiyopoietinlerin Behçet hastalığına bağlı üveitte klinik önemini sorgulamak amacıyla hastaların görme seviyeleri ve serum Ang-1, Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Ang-1 ile hastaların EİDGK arasında orta düzeyde anlamlı pozitif yönde korelasyon mevcuttu. Ang-2 ve Tie-2 ile üveitli hastaların EİDGK arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. Ang-1 seviyesinin çok düşmediği hastalarda, üveitik tutulumun görece daha az alevli bir tablo ile kliniğe başvurduğu ve hastanın vizyonunun çok azalmadığı söylenebilir. Şiddetli enflamasyonu olan üveitlerde Ang-2 seviyelerinin çok arttığı ve tetiklenen enflamatuar sürecin daha şiddetli olduğu ve böylece hastanın daha düşük vizyonu olduğu yorumu yapılabilir.

Anjiyopoietinlerin ve reseptörleri Tie-2'nin birbiriyle ilişkileri incelendiğinde Ang-1 ve Ang-2 arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon olduğu belirlendi. Ang-1 ve Tie-2 arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki varken Ang-2 ve Tie-2 arasında ise pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Sağlıklı bireylerde (normal fizyolojik sistemde) Ang-1 yüksek seviyedeysen, patolojik durumlarda Ang-1 azalır ve Ang-2 seviyeleri artar. Hastaların oküler

tutulumu esnasında Ang-2 artışı ile Ang-2/Tie-2 yolağı hızlıca aktive olur ve inflamatuvar süreç daha fazla tetiklenir. Oküler tutulumu olmayan hastalarda da Ang-1 seviyesinin azaldıkça Ang-2 seviyesinin artması hastalarda subklinik diğer tutulumlar açısından anlamlı olabilir.

Anjiyopietinler ve Tie-2'nin Behçet üveitini, üveit olmayanlardan ayırt etmede kullanmak için yapılan analizlerde Ang-2 yüksek sensitivite (%98) ve spesifiteye (%86) sahip iken Ang-1 için sensitivite ve spesifite hesaplanamadı. Tie-2 ise %62 sensitivite ve %87 spesifiteye sahipti. Behçet hastalığının oküler tutulumunda Anjiyopietin-2 üveiti tanımda ve ayırt etmede güçlü bir biyobelirteç olabilir.

Enflamasyon patolojisinin merkezinde vasküler yapılar yer almaktadır ve damar endoteli enflamasyona karşı verilen cevabı başlatıp devam ettirmektedir. Enflamasyon esnasında endotel hücreleri arasındaki adhezyonda azalma olurken, dolaşımdaki hücrelerin damar endoteline adhezyonu artar. Böylece damar dışına vasküler yataktaki sıvının, protein yapıların ve inflamatuvar hücrelerin geçişi gerçekleşir.

Ephrin ve Ephrin reseptörleri endotel, epitel ve lökositler üzerinde bulunan birden çok alt grubu olan protein yapıda moleküllerdir. Ephrin ve Ephrin reseptörleri hem pozitif hem de negatif sinyalizasyon ile çalışırlar. Sağlıklı dokularda, endotel ve dolaşımdaki hücreler üzerinde normal seviyelerde Ephrin ve Ephrin reseptörleri bulunmaktadır. Lökosit ve endotel adhezyonu düşük seviyede iken endotel-endotel adhezyonu yüksek seviyededir. Vasküler endotelial bütünlük korunmaktadır. Enflamasyonun ilk evrelerinde, endotel dokuda EphrinB2 ve EphrinB4 reseptör üretimi artmaktadır. Hücre yüzeylerinde adhezyon molekülleri üretimi tetiklenir ve hücre iskeletinde değişiklikler olur. Böylece endotel bariyerinde boşluklar gelişir ve damar duvarından sızıntılar meydana gelir. Enflamasyonun ilerleyen evrelerinde, lökosit ve endotel hücre yüzeylerinde EphrinB4 reseptör ve diğer Ephrin reseptörlerinin ekspresyonu azalır ve lökosit ve diğer kan elemanlarının damar duvarına adhezyonu artar. Vasküler yapılardan ekstravazasyon ve transmigasyon gerçekleşir. (111)

Kronik enflamatuvar hastalıklarda Ephrin ve Ephrin reseptör ailesinin rolünü araştırmak amacıyla Hafner ve ark.'ları Chron hastalığında intestinal epitelyum dokusunda çalışmışlardır. Kronik bağırsak hastalıklarında, EphB2 düzeyini dokularda yüksek saptamışlardır. (112)

EphrinB2 ve EphrinB4 vaskülogenezde, vasküler yapıların maturasyonunda ve patolojik anjiyogenezde etkin rol oynamaktadır. Doku hipoksisi durumunda gelişen anjiyogenezde, EphrinB2 ekspresyonu VEGF salınımı ile artmaktadır. EphB4 ekspresyonu ise azalmaktadır. Böylece yeni damar oluşumu tetiklenmektedir. (8) Diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklıkları, prematüre retinopatisi gibi iskeminin etiopatogenezde önemli rol aldığı hastalıklarda gelişen oküler anjiyogenezde, EphB2 ve EphB4'ün rol aldığı gösteren bir çok çalışma da mevcuttur.

Steinle ve arkadaşları, retinal endotelial hücrelerde EphB2 ve EphB4ün varlığı ve sinyalizasyon yolları üzerine çalışmışlardır. EphrinB2'nin retinal endotel hücrelerinde migrasyona neden olduğunu ve retinal neovaskülarizasyonda rol aldığını göstermişlerdir. (113)

Ephrin ve reseptörlerinin vaskülogenezde ve neovaskülarizasyondaki önemiyle ilgili çalışma daha fazla iken enflamasyondaki yeri ile ilgili çok fazla çalışma mevcut değildir. Bu tez çalışmasında, Ephrin ailesinden enflamasyon yollarında daha etkin bir role sahip olduğu düşünölen EphrinB2 ligand ve EphrinB4 reseptörün aktif üveit atağı olan ve olmayan Behçet hastalarındaki seviyelerini inceledik.

Yaptığımız tez çalışmasında, EphB2 ve EphB4 seviyeleri aktif oküler tutulumu olan Behçet hastaları grubunda, diğer gruplardan daha yüksek seviyede saptanmıştır. Oküler tutulumu olmayan Behçet hastaları grubunda ise EphB2 ve EphB4 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek düzeydedir. Bu üç grup arasında çıkan farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Aktif üveiti olan hastalardan, panüveiti ve izole anterior ya da izole posterior tutulumu olan hastaları iki alt grup olarak incelediğimizde EphB2 ve EphB4 seviyeleri, panüveiti olan gruplarda daha yüksektir.

Aktif oküler tutulumu olan Behçet hastalarında EphB2 ve EphB4'ün yüksek seviyelerde olması enflamatuvar sürecin göstergesi olarak düşünülebilir. Behçet hastalığına bağlı üveitte bu moleküllerin klinik önemi olabilir. Aktif tutulumu olmayan Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre EphB2 ve EphB4 proteinlerin düzeyinin fazla olması subklinik bir enflamatuvar durumun belirteci olabilir.

Oküler enflamasyonun şiddetli olduğu panüveit tutulumunda EphB2 ve EphB4 proteinlerinin düzeyinin daha fazla olması, bu moleküllerin Behçet hastalığına bağlı oküler tutulumdaki enflamasyonda da rol aldığını desteklemektedir ve enflamasyonun şiddeti ile doğru orantılı olarak yüksek olduğunu düşündürmektedir. EphB2 ve EphB4'ün artması ile hücre yüzeylerinde adezyon molekülleri ekspresyonu artar ve vasküler endotel bariyer bozulur. Böylece ön kamarada hücre ve proteinöz yapıların sızıntısı olur. Posterior tutulumda ve panüveitte retinal vasküler yapılarda sızıntıların olması da damar endotel bariyerinin bozulması ile açıklanabilir.

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile serum EphB2 ve EphB4 değerleri karşılaştırıldı. EphrinB4 ile EİDGK arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. EphrinB2 seviyeleri ile hastaların vizyonları arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki olduğu belirlendi. Hastaların enflamasyon şiddetinin artmasıyla vizyonlarının düştüğünü söyleyebiliriz. Bu bakış açısı ile EphB2 ve EphB4, Behçet hastalığına bağlı üveitte enflamasyonun şiddeti ile ilgili bilgi veren biyokimyasal markerlar olarak da kullanılabilirler.

EphrinB2 ve EphrinB4'ün birbirleriyle ilişkilerini incelediğimizde, çok yüksek düzeyde korelasyon saptandı. Enflamatuvar süreçte EphB2 ligand düzeyi arttıkça EphrinB4 reseptör protein düzeyi de artmaktadır.

Behçet hastalığında oküler tutulumu olan hastaları, oküler tutulumu olmayanlardan ayırt etmek için yapılan analizlerde EphB2'nin sensitivitesinin %96, spesifitesinin ise %75 olduğu tespit edildi. EphB4'ün ise sensitivitesi %97, spesifitesi %95 olarak belirlendi. Hem EphB2 hem EphB4 Behçet üveitini ayırt etmede yüksek sensitiviteye sahiptir. Ayrıca EphB4 yüksek spesifiteye de sahiptir.

Endotelyal bir proteoglikan olan Endocan, endotelyal hücre- spesifik molekül-1 (ESM-1) olarak da isimlendirilmiştir. Endocan, endotel hücre aktivasyonunun da önemli bir rol oynarken anjiyogenezde de etkin bir yere sahiptir. Damar endoteli tarafından eksprese edilen Endocan üretimi çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından tetiklenir. Endocan, hücre adezyonunda değişikliğe yol açarak vasküler disfonksiyona ve transmigrasyona neden olur.

Anjiyogenezi tetiklediği bilinen Endocan molekülünün oküler neovaskülarizasyondaki rolü ile ilgili çeşitli çalışmalar da yürütülmüştür. Ting Su ve ark.'nın yaptıkları çalışmada retinal, subretinal ve koroidal neovaskülarizasyonda, hipoksiye sekonder olarak VEGF artışı olduğunu ve VEGF'in de Endocan üretimini tetikleyip yeni damar oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Oküler neovaskülarizasyonun etiopatolojisinde Endocan'ın proanjiyogenik bir rol aldığını belirtmişlerdir. (105)

Balta ve arkadaşları Behçet hastalığının farklı tutulumlarının aktif ve inaktif dönemlerinde hastalarda serum Endocan düzeyiyle ilgili çalışmışlardır. Oküler ve eklem tutulumu olan Behçet hastalarında serum Endocan seviyesi istatistiksel anlamlı olarak yüksek seviyelerde saptanmıştır. Ek olarak, Endocan seviyesinin CRP, sedimantasyon ve hastalık aktivasyonu ile aralarında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Enflamasyonda vasküler tutulumun sorumlusunun önemli ölçüde Endocan olabileceğini savunmuşlardır. Yapılan ROC eğrisi analizinde Endocan molekülünün Behçet hastalığı için tanı sensitivitesinin %75.8, spesifitesinin %80 olduğu bildirilmiştir. (11)

Hassan ve arkadaşları ise Behçet hastalarında hastalık aktivitesi ile serum Endocan düzeylerini kıyaslamışlardır. Serum Endocan seviyesi Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Aktif tutulumu olan Behçet hastalarında ise inaktif Behçet hastalarına göre serum Endocan seviyesi yüksek saptanmıştır. Endocan seviyeleri ile hastaların CRP ve sedimantasyon değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalığının aktivasyonuna göre yapılan ROC eğrisi analizinde, serum Endocan değerinin %66.7 sensitiviteye ve %94.4 spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların tanı alma süresi

arttıkça, Endocan düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen Behçet hastalarından %40.5’inde aktif göz tutulumu mevcuttu. Üveiti olan hastalardan %63.6’sının en yüksek seviyede Endocan değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir fakat Behçet hastalığının farklı tutulumları için serum Endocan değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (10)

Ek olarak, Hassan ve arkadaşları bu çalışmada Endocan’ın vasküler enflamasyondaki rolünü araştırmak amacı ile serum Endocan seviyesi ile karotiste intima media kalınlığını kıyaslamışlardır. Sağlıklı kontrol grubuna göre, Behçet hastalarında karotis intima media kalınlığında artış olduğu saptanmıştır ve serum Endocan seviyesi ile karotis intima media kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalarında artan Endocan seviyelerinin, endotel disfonksiyonuna neden olarak damarda intima media kalınlık artışına ve erken ateroma oluşumuna neden olabileceği yönünde yorumlanmıştır. (10)

Behçet hastalığının oküler tutulumunda endotel disfonksiyonuna ve vasküler enflamasyona bağlı vasküler sızıntı, tıkaçıcı nekrotizan vaskülit ve periflebit ön plandadır. Yaptığımız tez çalışmasında Endocan ile Behçet hastalığına bağlı oküler tutulum arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bu tez çalışmasında, aktif oküler tutulumu olan Behçet hastalarında serum Endocan düzeyi, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarından yüksek seviyede saptanmıştır. Sağlıklı kontrol gurubunda ise serum Endocan düzeyinin en az düzeyde olduğu izlenmiştir. Tüm gruplar arasındaki serum Endocan seviyelerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hastaların aktif tutulumları olmasa bile Endocan seviyelerinin sağlıklı popülasyondan yüksek olması, hastalarda klinik olarak bulgu vermese de hücresel boyutta bu gruptaki hastalarda endotel disfonksiyonu olduğuna işaret edebilir.

Aktif üveiti olan grubu panüveiti ve izole ön segment veya izole arka segment tutulumu olan hastalar şeklinde ayırıp serum Endocan seviyelerini incelediğimizde, panüveiti olan grupta istatistiksel anlamlı olarak Endocan molekülünün daha yüksek seviyede olduğunu saptadık. Aktif üveitte ön kamarada hücre ve proteinöz

materyallerin görülmesi Endocan seviyesinin artışı ve endotel disfonksiyonuna bağlı vasküler geçirgenlikte artış olmasına bağlanabilir. Posterior üveitte görülen vasküler sızıntı, periflebit ve vaskülit Endocan molekülünün endotel disfonksiyonuna yol açıp vasküler enflamasyonu tetiklemesi sonucu olabilir. Özellikle panüveitte hem ön segment hem posterior segment tutulumun olması bu grupta serum Endocan seviyelerinin fazla olması ile açıklanabilir. Serum Endocan seviyesi enflamasyonun şiddeti ve tutulum alanının genişliği hakkında bize bilgi verebilir.

Aktif üveiti olan hastaların muayenelerinde hastaların vizyonları değerlendirilmiş ve serum Endocan değerleri ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir. Serum Endocan seviyesi ile hastaların EİDGK arasında orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Hastaların enflamasyon şiddeti arttıkça serum Endocan düzeyi artmış ve görme düzeyleri düşmüş olabilir.

Aktif üveiti olan hastaları, olmayan hastalardan ayırmada kullanmak için yapılan ROC eğrisi analizinde, Endocan molekülünün sensitivitesinin %90, spesifitesinin ise %59 olduğu belirlendi. Endocan molekülünün yüksek sensitiviteye sahip olması Behçet üveitini tanımda yüksek güce sahip olduğunu gösterir.

Behçet hastalığı yıllardır araştırılmasına rağmen tam olarak etiyopatogenezi ortaya konulamayan multisistemik bir hastalıktır. Farklı tutulumları olsa da hepsinde yoğun enflamatuvar bir reaksiyon mevcuttur. Bazı araştırmacılar Behçet hastalığını, vaskülitin temel patoloji olduğu oto-inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlamışlardır. Behçet hastalığının özellikle oküler tutulumundan yola çıkılarak Anjiyopoiyetinlerin, EphrinB2-B4 ve Endocan moleküllerinin etiyopatolojideki yerleri ve üveitik tutulumlarındaki klinik önemleri araştırılmıştır.

Bu tez çalışmasında katılımcıların ilaç kullanımlarının zayıf olması ve hastaları ilk atak tedavisi başlamadan çalışmaya dahil ettiğimiz için ilaç kullanımı ile Anjiyopoiyetinler, EphrinB2-B4 ve Endocan moleküllerinin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyemedik. Ayrıca çalışmada hastalardan ilk atak anında kan alındığı için ve çalışma kesitsel olarak planlandığı için hastaların takiplerde ve tedavi ile bu moleküllerin serumdaki düzeylerinde farklılık olup olmadığını inceleyemedik.

Bu tez çalışmasında temel olarak Anjiyopöietin-1, Anjiyopöietin-2, Tie-2, EphrinB2, EphrinB4 ve Endocan moleküllerinin Behçet hastalığında ve oküler tutulumu olan hastalardaki klinik önemi incelenmeye çalışıldı. Bu moleküllerin Behçet üveitindeki etiopatolojik rolü açıklanmaya çalışıldı. Anjiyopöietinler, EphrinB2-B4 ve Endocan, Behçet'in oküler tutulumunda yeni birer farklı biyobelirteç olarak kullanılabilir ve üveitin şiddetini anlamada biyokimyasal moleküller olarak da kullanılabilirler. Anjiyopöietinler, EphrinB2-B4 ve Endocan moleküllerinin daha fazla çalışma ile Behçet üveitinin tedavisinde ve atak sayısını azaltmada etkinlik gösterebilecek tedavi hedefleri olabileceklerini düşünmekteyiz. Hastalarda atak sayısı azalır ise oküler komplikasyon sıklığı azalır ve Behçet hastalığına bağlı körlük oranında azalma görülebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Anjiyopöietinler, EphrinB2-B4 ve Endocan değerlerinin aktif oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarında değerlerini inceleyip sağlıklı kontrol grubundaki değerler ile kıyasladık. Bu çalışma, enflamasyon patogenezinde rol alan bu moleküllerin aktif Behçet üveitinde araştırıldığı ilk çalışmadır.

- 1- Çalışmaya 29 oküler tutulumu olan Behçet Hastası, 31 oküler tutulumu olmayan Behçet hastası ve 30 sağlıklı birey kontrol grubu için dahil edildi.
- 2- Aktif Behçet Üveiti olan birinci grupta 9 kadın, 20 erkek hasta; oküler tutulumu olmayan ikinci grupta 25 kadın, 6 erkek hasta; kontrol grubunda ise 11 kadın, 19 erkek hasta vardı.
- 3- Oküler tutulumu olan Behçet hastalarından %76'sı panüveit, %17'si posterior üveit, %7'si anterior üveit atağı geçirmekteydi. Panüveti olan hastalardan %45.4'ünün EİDGK 0.05'in altında idi.
- 4- Aktif üveiti olan ve olmayan Behçet hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun serum Ang-1, Ang-2, Tie-2, EphrinB2-B4 ve Endocan seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar tespit edildi.
- 5- Aktif üveiti olan grupta Ang-1 seviyesi oküler tutulumu olmayan gruptan daha düşüktü. Sağlıklı kontrol grubunda ise en yüksek seviyede idi.
- 6- Ang-2 ve Tie-2 oküler tutulumu olan grupta, oküler tutulumu olmayan gruptan daha yüksek seviyede idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise en düşük seviyede idi.
- 7- EphrinB2 ve EphrinB4 seviyeleri aktif üveiti olan Behçet hastalarında, üveiti olmayan gruba göre daha yüksekti. Sağlıklı kontrol grubunda ise Behçet hastalarındaki seviyelerine göre daha düşüktü.
- 8- Serum Endocan seviyesi oküler tutulumu olan grupta en yüksek seviyede iken kontrol grubunda en düşük düzeyde idi.
- 9- Hastaların EİDGK ile serum biyomarkerları arasındaki ilişki incelendiğinde, Ang-1 ile EİDGK arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon vardı.
- 10- Ang-2 ve Tie-2 düzeyleri ile EİDGK arasında negatif yönde yüksek düzeyde korelasyon vardı.

- 11- EphrinB2 ve EphrinB4 ile EİDGK arasında sırasıyla orta ve yüksek düzeyde negatif korelasyon saptandı.
- 12- Endocan seviyesi ile EİDGK arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon vardı.
- 13- Ang-1 ve Ang-2 arasında istatistiksel anlamlı yüksek düzeyde negatif korelasyon mevcuttu.
- 14- EphB2 ve EphB4 arasında pozitif yönde çok yüksek düzeyde korelasyon vardı.
- 15- Oküler tutulumu olan Behçet hastalarını, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarından ayırt etmede Ang-2, EphB2, EphB4 ve Endocan'ın sırasıyla %98, %96, %97, %90 düzeylerinde yüksek sensitivitelere sahip oldukları saptandı. Spesifitesi %95 olan EphB4 ise biyobelirteçler arasında en yüksek spesifiteye sahipti.

KAYNAKLAR

1. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular Involvement of Behçet's Syndrome: a Comprehensive Review. Vol. 49, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Humana Press Inc.; 2015. p. 298–306.
2. Yates PA, Michelson JB. Behçet Disease [Internet]. Available from: <http://journals.lww.com/internat-ophthalmology>
3. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: Systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatology. 2012 May;51(5):887–900.
4. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, Balkarli A, Kimyon G, Yazici A, et al. Behçet disease with vascular involvement: Effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. Medicine (United States). 2015 Feb 2;94(6):e494.
5. Akwii RG, Sajib S, Zahra FT, Mikelis CM. Role of angiotensin-2 in vascular physiology and pathophysiology. Vol. 8, Cells. MDPI; 2019.
6. Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada-Ruiz C, Zarbin M. Angiotensin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. Vol. 35, Eye (Basingstoke). Springer Nature; 2021. p. 1305–16.
7. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiotensin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. Nat Med [Internet]. 2000;6(4):460–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/74725>
8. Du E, Li X, He S, Li X, He S. The critical role of the interplays of EphrinB2/EphB4 and VEGF in the induction of angiogenesis. Vol. 47, Molecular Biology Reports. Springer; 2020. p. 4681–90.
9. Coulthard MG, Morgan M, Woodruff TM, Arumugam T V., Taylor SM, Carpenter TC, et al. Eph/ephrin signaling in injury and inflammation. Vol. 181, American Journal of Pathology. 2012. p. 1493–503.
10. Hassan WA, Behiry EG, Abdelshafy S, Baraka EA. Assessment of Endocan Serum Level in Patients with Behçet Disease: Relation to Disease Activity and Carotid Intima Media Thickness. Vol. 27, THE EGYPTIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY.
11. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):291–6.
12. Yılmaz B, Behçet GY, Epidemiyoloji H. CURRENT RETINA · GÜNCEL RETİNA. Vol. 2, Prevalans, İnsidans. Güncel Retina. 2018.
13. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease - a contemporary review. J Autoimmun. 2009 May;32(3–4):178–88.
14. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. Vol. 22, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2008. p. 793–809.
15. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. In: International Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2003. p. 803–6.

16. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CyS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of behcet's disease in the us: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009 May 15;61(5):600–4.
17. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Vol. 43, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1984.
18. Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease.
19. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. In: *International Journal of Dermatology*. 2003. p. 346–51.
20. Zouboulis CC, KIDDKWKPOFKWSRWUPESRWHGHEFKLTOCE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997 Dec;38(6):411-422. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):411–22.
21. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: Differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3951–9.
22. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey [Internet]. Available from: www.annrheumdis.com
23. Gülbay B, Acican T, Diken ÖE, Önen ZP. Familial Behçet's disease of adult age: A report of 4 cases from a Behçet family. *Internal Medicine*. 2012;51(12):1609–11.
24. Behçet Hastalığında Etiopatogenez Güncel MA. *Güncel Retina · Current Retina Derleme Review Giriş*. Vol. 2, *Retina*. 2018.
25. Ohno S, AK, SS, NE, IK, & AM. HL-A5 and Behçet's disease. *Lancet*. 1973;2(7842):1383–4.
26. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's disease. Vol. 4, *Clinical and Experimental Medicine*. 2004. p. 10–20.
27. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PIW, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(24):8867–72.
28. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. HLA-B*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens*. 2001;58(3):181–4.
29. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Yoshida M, et al. HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens*. 2001;57(5):457–62.
30. Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Yazici H, Fresko I, Zouboulis CC, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens*. 2001;58(3):166–70.
31. Zamecki KJ, Jabs DA. HLA Typing in Uveitis: Use and Misuse. *Am J Ophthalmol*. 2010 Feb 1;149(2).

32. N. Cakir1 EDOBONPNSRRSTTCYS. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: Apreliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 34):S53-S55.
33. Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Düzgün N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet.* 2013 Mar;45(3):319–24.
34. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahie E, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 May 14;110(20):8134–9.
35. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. Vol. 4, *Current Opinion in Pharmacology.* 2004. p. 183–8.
36. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. Vol. 43, *Journal of Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 620–32.
37. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet.* 2010 Aug;42(8):698–702.
38. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Aug;42(8):703–6.
39. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *European Journal of Immunogenetics.* 2000;27(2):73–6.
40. Translated HB, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus *Classics in Rheumatology* edited by H. Yazici. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;2010:2–5.
41. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. Vol. 11, *Autoimmunity Reviews.* 2012. p. 687–98.
42. Eglin RP, TL and JHSS. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers . *Lancet.* 1982;2(8312):1356–61.
43. Sohn S LEBDLS. Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol.* 1998;8:21–3.
44. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14(1):21–32.
45. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease. Vol. 18, *European Journal of Dermatology.* 2008. p. 489–98.
46. Marc D. Smet AR. circulating antibodies to inducible HSP 70 in patients with uveitis.
47. de Smet MD, Dayan M. Prospective Determination of T-Cell Responses to S-Antigen in Behçet's Disease Patients and Controls.
48. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Vol. 50, *Survey of Ophthalmology.* 2005. p. 297–350.

49. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51 [Internet]. Available from: www.annrheumdis.com
50. Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behçet's disease.
51. J. FREYSDOTTIR SHL& FF. gdT cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS).
52. 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 Rheum.* 2004 Jul;50(7):2291–5.
53. Direskeneli H, Fujita H, Akdis CA. Regulation of TH17 and regulatory T cells in patients with Behçet disease. Vol. 128, *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011. p. 665–6.
54. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jul;49(7):3058–64.
55. Gupta RC, O'duffy JD, Mcduffie FC, Meurer M, Jordon RE. Circulating immune complexes in active Behçet's disease. Vol. 34, *Clin. exp. Immunol.* 1978.
56. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol.* 2003 Aug;192(3):149–55.
57. K H Lee 1 HSCDBSL. Behçet's disease sera containing antiendothelial cell antibodies promote adhesion of T lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *onsei Med J* 1999 Apr;40(2):152-8 doi: 103349/ymj1999402152.
58. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet's disease and thrombophilia [Internet]. Available from: www.annrheumdis.com
59. Caramaschi P, Poli G, Bonora A, Volpe A, Tinazzi I, Pieropan S, et al. A study on thrombophilic factors in Italian Behçet's patients. *Joint Bone Spine.* 2010;77(4):330–4.
60. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol.* 2004 May;137(5):850–7.
61. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Çekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: A pilot study. *Clin Rheumatol.* 2005 Aug;24(4):324–30.
62. Durukan AH, Hürmeriç V, Mumcuođlu T, Metinyurt G, Özgürtađ T, Zeki Bayraktar M. Behçet üveit olgularýnda serum nitrik oksid düzeyi ile üveit aktivitesi arasýndaki iliþkinin deđerlendirilmesi.
63. Duzgun N, Sahin M, Ayaslioglu E. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody in Behçet's Disease. 2006.
64. Matsui T, Kurokawa M, Kobata T, Oki S, Azuma M, Tohma S, et al. Autoantibodies to T Cell Costimulatory Molecules in Systemic Autoimmune Diseases1. *The Journal of Immunology* [Internet]. 1999 Apr 1;162(7):4328–35. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.162.7.4328>
65. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: Do we oversimplify a complex disorder? Vol. 45, *Rheumatology.* 2006. p. 1461–5.

66. Oficial Ó, Sociedade Portuguesa DA, Reumatologia DE. ARTigO DE REvisÃO Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease.
67. Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y, Yurdakul S, Muftuoglu AA. Turkish and British patients with Behçet's disease. Vol. 43, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1984.
68. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B, Neuro-Behçet Study Group the. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. Vol. 122, *Brain*. 1999.
69. Düzgün N, Ateş A, Aydintuğ OT, Demir Ö, Ölmez Ü. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2006 Feb;35(1):65–8.
70. Yuan SM. Aneurismas de artérias pulmonares na doença de Behçet. Vol. 13, *Jornal Vascular Brasileiro. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular*; 2014. p. 217–28.
71. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H, Yurdakul S. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study *Gastroenterology I Yurdakul Correspondence to*. Vol. 55, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1996.
72. Behçet Hastalığında Kas, Skelet Sistemi ve Damar Tutulumu [Internet]. Available from: www.turkderm.org.tr
73. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):67–79.
74. Yazici H, Başaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, et al. THE Ten-Year Mortality In Behçet's Syndrome [Internet]. Vol. 35, *British Journal of Rheumatology*. 1996. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/35/2/139/1782434>
75. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic Factors of Vision in Patients with Behçet Disease. *Ophthalmology* [Internet]. 1995;102(2):317–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642095310226>
76. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):373–80.
77. Ramsay A, Lightman S. Hypopyon Uveitis. Vol. 46, *MAJOR REVIEW Survey Of Ophthalmology*.
78. Yılmaz GS, Behçet Hastalığı AH. Klinik Tanı ve Sınıflandırma. Vol. 2, *Güncel Retina*. 2018.
79. Şengün A. Behçet Hastalığı. IN: Akbatur HH ŞA. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. Ankara: Atlas Kitapçılık Tic.Ltd.Şti; 2002. 79–105 p.
80. Özdal PC OSTİ ve ark. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(5):424–31.
81. Frigui M, Kechaou M, Jemal M, ben Zina Z, Feki J, Bahloul Z. Les neuropathies optiques au cours de la maladie de Behçet : à propos de 18 cas. *Revue de Medecine Interne*. 2009 Jun;30(6):486–91.
82. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1656–62.

83. Yalcinbayir O, Caliskan E, Ucan Gunduz G, Gelisken O, Kaderli B, Yucel AA. Efficacy of Dexamethasone Implants in Uveitic Macular Edema in Cases with Behçet Disease. *Ophthalmologica* [Internet]. 2019;241(4):190–4. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000490674>
84. Pizurki L, Zhou Z, Glynos K, Roussos C, Papapetropoulos A. Angiopoietin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production. *Br J Pharmacol*. 2003 May;139(2):329–36.
85. Hughes DP, Marron MB, Brindle NPJ. The antiinflammatory endothelial tyrosine kinase Tie2 interacts with a novel nuclear factor- κ B inhibitor ABIN-2. *Circ Res*. 2003 Apr 4;92(6):630–6.
86. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. Vol. 27, *Trends in Immunology*. 2006. p. 552–8.
87. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, et al. The Tie-2 ligand Angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood*. 2004 Jun 1;103(11):4150–6.
88. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, Grunow V, Koidl S, Thurston G, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* [Internet]. 2006;12(2):235–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm1351>
89. Daly C, Wong V, Burova E, Wei Y, Zabski S, Griffiths J, et al. Angiopoietin-1 modulates endothelial cell function and gene expression via the transcription factor FKHR (FOXO1). *Genes Dev*. 2004 May 1;18(9):1060–71.
90. Tsigkos S, Zhou Z, Kotanidou A, Fulton D, Zakyntinos S, Roussos C, et al. Regulation of Ang2 release by PTEN/PI3-kinase/Akt in lung microvascular endothelial cells. *J Cell Physiol*. 2006 May;207(2):506–11.
91. Bassyouni IH, Sharaf M, Wali IE, Mansour HM. Clinical significance of Angiopoietin-1 in Behçet's disease patients with vascular involvement. *Heart Vessels*. 2016 Jun 1;31(6):918–24.
92. Choe JY, Park SH, Kim SK. Serum angiopoietin-1 level is increased in patients with Behçet's disease. *Joint Bone Spine*. 2010 Jul;77(4):340–4.
93. Coulthard MG, Morgan M, Woodruff TM, Arumugam T v., Taylor SM, Carpenter TC, et al. Eph/ephrin signaling in injury and inflammation. Vol. 181, *American Journal of Pathology*. 2012. p. 1493–503.
94. Baldwin C, Chen ZW, Bedirian A, Yokota N, Nasr SH, Rabb H, et al. Upregulation of EphA2 during in vivo and in vitro renal ischemia-reperfusion injury: role of Src kinases. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* [Internet]. 2006 Nov 1;291(5):F960–71. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00020.2006>
95. Yuuki T, Kanda T, Kishi AS. Expression of Ephrin in Retinal Neovascularization and Iris Rubeosis. Vol. 34, *The Journal of International Medical Research*. 2006.
96. He S, Ding Y, Zhou J, Krasnoperov V, Zozulya S, Kumar SR, et al. Soluble EphB4 Regulates Choroidal Endothelial Cell Function and Inhibits Laser-Induced Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2005 Dec 1;46(12):4772–9. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0502>

97. Cowan CA, Yokoyama N, Saxena A, Chumley MJ, Silvany RE, Baker LA, et al. Ephrin-B2 reverse signaling is required for axon pathfinding and cardiac valve formation but not early vascular development. *Dev Biol* [Internet]. 2004;271(2):263–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160604002386>
98. Hayashi S ichiro, Asahara T, Masuda H, Isner JM, Losordo DW. Functional Ephrin-B2 Expression for Promotive Interaction Between Arterial and Venous Vessels in Postnatal Neovascularization. *Circulation* [Internet]. 2005 May 3;111(17):2210–8. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163566.07427.73>
99. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. Vol. 1765, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 2006. p. 25–37.
100. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: Correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *British Journal of Dermatology*. 2013 Nov;169(5):1066–70.
101. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: Can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? Vol. 16, *Biomarkers*. 2011.
102. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in Cancers: A Lesson from a Circulating Dermatan Sulfate Proteoglycan. Samali A, editor. *Int J Cell Biol* [Internet]. 2013;2013:705027. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/705027>
103. Bécharde D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsiropoulos A, Aumercier M, et al. Human Endothelial-Cell Specific Molecule-1 Binds Directly to the Integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and Blocks Binding to Intercellular Adhesion Molecule-11. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2001 Sep 15;167(6):3099–106. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3099>
104. Rathnasamy G, Sivakumar V, Foulds WS, Ling EA, Kaur C. Vascular changes in the developing rat retina in response to hypoxia. *Exp Eye Res*. 2015 Jan 1;130:73–86.
105. Su T, Zhong Y, Demetriades AM, Shen J, Sui A, Yao Y, et al. Endocan blockade suppresses experimental ocular neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Feb 1;59(2):930–9.
106. Tezel TH TG. Behçet hastalığında oküler tutulum: Sıklık ve risk faktörleri. . *Oftalmoloji*. 1993;2:242–9.
107. Nobuyoshi Kitaichi AMMRS. Ocular features of Behçet’s disease: An international collaborative study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1579–82.
108. Atmaca LS GK. Behçet hastalığı. *Retina-Vitreous*. 1994;2:212–41.
109. Kulaçoğlu Dn, Hasanreisoglu B, Özdek Ş, Aydın B, Gurelik G. Oküler tutulumlu Behçet hastalığında klinik bulgular. *Retina-Vitreus* [Internet]. 2003;11(1):19–29. Available from: <http://search/yayin/detay/21845>
110. Mishima S MKIY et al. Behçet’s disease in Japan; ophthalmological aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979;76:225–79.

111. Ivanov A, Romanovsky A. Putative dual role of ephrin-Eph receptor interactions in inflammation. Vol. 58, IUBMB Life. 2006. p. 389–94.
112. Hafner C MSLT et al. Ephrin-B2 is differentially expressed in the intestinal epithelium in Crohn's disease and contributes to accelerated epithelial wound healing in vitro . World J Gastroenterol. 2005;11(26):4024–31.
113. Steinle JJ, Meininger CJ, Chowdhury U, Wu G, Granger HJ. Role of ephrin B2 in human retinal endothelial cell proliferation and migration. Cell Signal. 2003 Nov 1;15(11):1011–7.

