

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞINDA OSTEOPROTEGERİN VE TRAIL
SEVİYELERİ VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜNER KARAVELİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÜMİT ÖLMEZ

ANKARA

2012

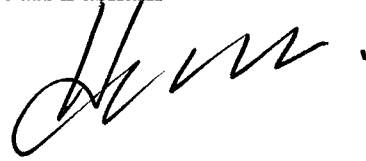
T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

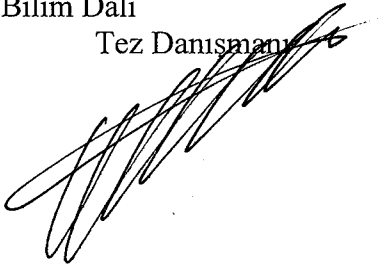
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan;
“Behçet Hastalığında Osteoprotegerin ve Trail Seviyeleri ve Önemi” başlıklı,
Dr.Güner Karaveli’ye ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 16 /05 / 2012

Prof.Dr.Nahide KONUK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

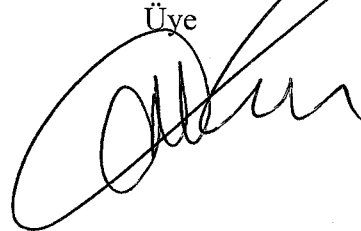


Prof.Dr. Ümit ÖLMEZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları
Bilim Dalı
Tez Danışmanı



Prof.Dr. Murat TURGAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Bilim Dalı

Üye



ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin oluşum aşamasında ve devamında büyük emek veren, tecrübelerini benimle paylaşan ve manevi desteğini hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ümit Ölmez'e,

Değerli katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Hüseyin Tutkak olmak üzere tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emek veren Uzm. Dr. Orhan Küçükşahin'e

Tezimi finansal açıdan destekleyen Ankara Tıplılar Vakfı'na

Ve ihtisasım boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Behçet Hastalığı	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Etyoloji	4
2.1.5 Klinik Bulgular	5
2.1.5.1 Oral Ülserler	5
2.1.5.2 Genital Ülserler	5
2.1.5.3 Deri Bulguları	6
2.1.5.4 Göz Bulguları	7
2.1.5.5 Vasküler Tutulum	7
2.1.5.6 Nörolojik Tutulum	7
2.1.5.7 Diğer Sistem Tutulumları	8
2.1.6 Tanı	9
2.1.7 Hastalık Aktivitesi	11
2.1.8 Prognoz	12
2.2 Osteoprotegerin	12
2.3 TRAIL	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16

3.1	İstatiksel Değerlendirme	17
4.	BULGULAR.....	18
5.	TARTIŞMA	25
ÖZET	29
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	33

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4-1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri	19
Tablo 4-2 BH, TAÜ ve sağlıklı kontrol grubunun OPG ve TRAIL değerleri	20
Tablo 4-3 Vasküler tutulumu olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri	21
Tablo 4-4 Eklem şikayeti olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri	21
Tablo 4-5 Üvetti olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri	22
Tablo 4-6 Aktif Mukokutanöz bulgusu olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri.....	23
Tablo 4-7 Laboratuvar olarak aktif olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 OPG ve TRAIL arasındaki ilişki	13
Şekil 2 BH grubu hasta yaşı, hastalık yaşı ve cinsiyet arasındaki dağılım	18
Şekil 3 Hastalık tutulum özellikleri	19
Şekil 4 OPG ile TRAIL'in sedimentasyon ve CRP ile ilişkisi	24

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BH: Behçet hastalığı

CRP: C reaktif protein

DR: Death receptor

DcR: Decoy receptor

ET: Endotelin

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EN: Eritema nodozum

ESR: Erythrocyte sedimentation rate

IFN: Interferon

IL: İnterlökin

NK: Natürel killer

OPG: Osteoprotegerin

PsA: Psöriyatik artrit

RA: Romatoid artrit

RANK: Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü

RANKL: Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SS: Sistemik skleroz

SSS: Santral sinir sistemi

TAÜ: Tekrarlayan aftöz ülser

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

sTRAIL: Soluble TRAIL

TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

TRAIL R: TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), rekürren oral aftöz ülser, genital ülser, üveit ve deri lezyonları ile karakterize nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavideki son gelişmelere rağmen altta yatan patolojik süreci hedefleyen tedaviler için çalışmalar devam etmektedir.

Osteoprotegerin (OPG), kemik resorpsiyonun düzenlenmesinde tanımlanmış olan tümör nekrotizan faktör (TNF) reseptör ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir. OPG'nin kemikte olduğu gibi immün sistem, böbrek, akciğer, kardiyovasküler sistem (kalp, arterler, venler) dahil çeşitli dokulardan üretildiği gösterilmiştir. OPG'nin aynı zamanda in vitro olarak da endotel hücreleri gibi vasküler hücrelerden salındığı, salınımı ve üretiminin çeşitli sitokinler tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. OPG, duyarlı hücrelerde TNF ilişkili apoptozu indükleyici liganda (TRAIL) bağlanma ve B hücre gelişimi ve fonksiyonlarını etkilemek yoluyla antiapoptotik etkili olup, aynı zamanda TRAIL için bir reseptör görevi görmektedir. OPG, TRAIL'in vasküler hücreler üzerinde apoptoz etkisini engelleyerek endotelyal hücre sağ kalımını artırır. Damar sistemi için bir koruyucu faktör olarak görev yapan OPG ve TRAIL seviyelerinin ölçümü vasküler hastalığı olanlarda tedaviye cevabı, prognozu, hastalığın aktivitesini belirleyici bir ölçek olarak öngörülmektedir.

OPG ve TRAIL düzeylerinin inflamasyonla ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Birçok otoimmün hastalık ve inflamatuvar hastalıklarda düzeyleri çalışılmasına rağmen BH aktivitesinde öngörü değeri olup olmadığı aktif BH, inaktif BH, tekrarlayan aftöz ülser (TAÜ) hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında belirgin seviye farklılığının olup olmadığı incelenmemiştir. Bu çalışma ile Behçet hastaları, TAÜ nedeni ile takipte olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubundan alınan kanların serum örneklerinden OPG ve TRAIL düzeyleri çalışılarak, bunların birbirleri ve hastalığın klinik aktivitesi ile olan ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Behçet Hastalığı

2.1.1 Tanım

Behçet hastalığı 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan rekürren oral aftöz ülser, genital ülser, üveit ve deri lezyonları ile karakterize kronik relaps ve remisyonlarla seyreden, her organ ve dokuyu etkileyebilen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2).

Hastalığın etyolojisi bugün için bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın olan bireylerde çevresel faktörlerin tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir (3). Etiyolojisinde enfeksiyöz ajanlardan, virüsler ve bazı streptococcuslar suçlanmıştır. Bazı toksinler, kimyasal maddeler ve çevresel etkenlerin rolü olduğu ileri sürülse de bugüne kadar herhangi bir neden kanıtlanamamıştır (4).

BH'nın belirtileri çok değişkendir. Bu belirtilerin ortak noktası tekrarlama eğilimidir. BH zamanla yoğunluğu genellikle azalan dalgalı bir gidiş, rekürren oral ve/veya genital aftöz ülserasyon, tüm vakaların %10'unda körlüğe ilerleyen kronik relapsla seyreden üveit, paterji fenomenini de içeren değişik deri belirtileri, kas-iskelet, nörolojik, gastrointestinal sistem, majör arter ve venlerin tutulumu ile seyreden klinik özelliklere sahiptir. Mukokutanöz lezyonlar en belirgin özelliği oluşturur, ancak üveit, meningoensefalit ve büyük damar hastalığı en ciddi olaylardır (2). Genelde 30-40 yaşlarında ve çoğunlukla erkeklerde görülen Behçet hastalığına, Türkiye başta olmak üzere Çin'e kadar uzanan İpek yolu üzerindeki ülke insanlarında diğer ülke insanlarına nazaran daha sık rastlanmaktadır. Ancak dünyanın her yerinde BH'ya rastlanabilmektedir. Hastanın ırkına ve bulunduğu yere bakılmaksızın BH ihtimali değerlendirilmelidir (5).

2.1.2 Tarihçe

Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler Blüthe tarafından 1908, Planner ve Remenovsky tarafından 1923 ve Shigeta tarafından 1924'te bildirilmiştir. Bu araştırmacılar semptomların ya rastlantısal olduğunu ya da tüberküloz, sifiliz, sepsis ve alerjiden kaynaklanabileceğini iddia etmişlerdir (6).

Hulusi Behçet'in ilk hastası kronik tekrarlayan aft, bacaklarındaki tekrarlayan ağrılı kırmızı nodüllerinden dolayı eritema nodozum (EN) ve göz lezyonlarından dolayı tekrarlayan iritis tanılarıyla izlemdeyken, ikinci hasta 1930 yılında tekrarlayan genital ülser, gözünde kanama ve oral aft şikayetleri olan bir kadın hasta olmuştur. Üçüncü hasta ise 1936 yılında ağızda pemfigusa benzer lezyonlar, sırtında akneiform lezyonlar, skrotumda ülser, gözlerde kanama, görme kaybı ve özellikle geceleri miyalji ve ateş şikayetleri olan bir erkek hasta olmuştur (7). Birbirinden çok uzak gibi görünen bu bulguları aynı hastalığın bulguları olabileceği şeklinde yorumlayan Hulusi Behçet bu fikrini 1936 yılında İstanbul'da yapılan Dermatoloji ve Venereal Hastalıklar Birliğinin toplantısında ilk defa bildirmiş ve bu bilgiler Türk Dermatoloji ve Venereal Hastalıklar arşivinde yayınlanmıştır (2,7). Bu hastalık uzun yıllar Behçet Sendromu, "Behçet'in üçlü Semptomu" ve "Marbus Behçet" olarak adlandırılmıştır. Halen uluslararası literatürde "Behçet Hastalığı" olarak geniş kabul görmektedir (3, 4, 5, 7, 8).

2.1.3 Epidemiyoloji

Hastalık özel bir coğrafi yerleşime sahiptir. Türkiye, İran, Irak, Japonya gibi İpek yolu ülkelerinde daha sık görülmektedir. Türkiye'de aile tutulumlarının sık görüldüğü rapor edilmiş olup bunun aynı ailede genetik yapının ve çevresel faktörlerin benzer olmasına bağlanmıştır (9,10). Almanya'da yaşayan Türklerin daha düşük riske sahip olduklarının görülmesi etyolojide çevresel faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir (11).

BH en sık 2. ve 4. dekadlar arasında genç erişkinlerde görülür. Yapılan birçok çalışmada her iki cinsi eşit etkilediğine dair veriler olmasına rağmen bazı çalışmalarda erkeklerde biraz daha sık görüldüğü ve genç erkeklerde daha ağır seyrettiği savunulmuştur (11,12,13,14).

Türkiye’de 80-370/100.000 oranında en yüksek prevalans gözlenmektedir. Almanya’da Berlin’de, Türk kökenli şehir halkında prevalans 21/100.000’tir, bu Türkiye’den düşük ancak Alman kökenlilerden (0.41-0.55/100.000) çok daha yüksektir (16).

2.1.4 Etyoloji

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber çoğunluk tarafından kabul gören görüş, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörlerin etkisiyle, genelde nötrofilik karakterde vaskülitin ortaya çıktığıdır; ancak tetikleyen ajan tam olarak bilinmemektedir.

İpek yolu boyunca olan bölgelerde Behçet hastalarında HLA B51 alleli prevalansı %81 iken, batı ülkelerindeki beyaz hastalar arasında %13’tür. Japonya’da HLA B51 insidansı, Behçet hastalarında, hastalığı olmayanlara oranla anlamlı derecede yüksektir (%55’e karşı%10-15). HLA B51 taşıyanlar arasında hastalığın relatif riski, taşımayanlara kıyasla, Japonya’da 6,7 iken ABD’de sadece 1,3’tür. Bu yüzden hastalığın sık olduğu bölgelerde bu allel BH riskine önemli bir katkı sağlarken, batı ülkelerinde sağlamamaktadır. İlerleyici hastalığı olan hastalarda yaygın olduğu için bu allel aynı zamanda hastalığın şiddetini de belirlemektedir (5). Mikrobiyal enfeksiyonlar da BH gelişiminde etken olarak öne sürülmüştür. Bu tetikleyicilerin arasında parvovirüs B19, streptokok suşları, H. pylori, B. Burgdorferi, HSV-1, HSV-6, Hepatit virüsleri faktör olarak sayılabilir.

2.1.5 Klinik Bulgular

BH, tekrarlayan oral ve genital ülserler, göz ve deri lezyonları ile karakterize, çeşitli organların da etkilendiği sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (10). Hastalık alevlenmeler ve remisyonlarla seyreder (15).

2.1.5.1 Oral Ülserler

Oral ülserler hastaların %97-100'ünde görülür. Çoğu hastada başlangıç semptomudur (16). Hastalığın en önemli göstergesidir ve tanının ana kriteridir. Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerine göre, oral ülserasyon yokluğunda BH tanısı konamaz (17). Hastalığın en erken ve en evrensel bulgularıdır ve sıradan aftan ayırd edilemez. Sıklıkla yanak mukozası, dil, gingiva ve yumuşak damakta rastlanır(18). Minör, major ve herpetiform olmak üzere üç klinik morfoloji gösterebilir.

Minör ülserler, BH'da en sık görülen aft tipidir. Çapları 1 cm'den küçük, yüzeysel, gri membran ile örtülü, eritemli ve ödemli halo ile çevrili ve 1-2 hafta içerisinde skarsız iyileşen ülserlerdir.

Major ülserler daha nadir görülür ve tüm aftların yaklaşık %10'u morfolojik olarak minör ülserlere benzer, fakat 1 cm'den büyük, derin ve daha ağrılıdır. 10-30 gün içerisinde, sıklıkla skarla iyileşirler.

Herpetiform ülserler, 1-2mm boyutlarında, yaklaşık 10-100 adet, sarımsı, birleşme eğiliminde, skarla iyileşebilen ülserlerdir. Ülserler sıklıkla travma alanlarında ortaya çıkarlar. BH'da görülen oral ülserleri, şiddeti, sıklığı ve süresi bakımından rekürren aftöz stomatit ülserlerinden ayırmak zordur (16).

2.1.5.2 Genital Ülserler

Hastaların %60-80'inde görülür (19). Kadınlarda daha çok vulva, vajina ve servikste, erkeklerde ise prepsiyum ve skrotumda yerleşirler. İnguinal, perineal ve perianal bölgelerde de görülebilir. Oral ülserlere benzerler, fakat daha derindirler ve

skar bırakma eğilimindedirler (20). Erkeklerde kadınlardan daha ağırlı ve rahatsızlık verici şekilde seyredeler (17).

2.1.5.3 Deri Bulguları

Yaklaşık olarak hastaların %80'inde görülür. Deri lezyonları, EN benzeri lezyonlar ve papülopüstüler/akneiform lezyonlar olarak iki ana tipte görülür (21).

EN benzeri lezyonlara en sık alt ekstremitelerde rastlanır, fakat kollarda, yüz ve boyunda da görülebilirler (21). Eritemli, hafif kabarık, subkutan endurasyon ve duyarlılığın eşlik ettiği nodüllerdir (22). Nodüller ülser olmaz ve sıklıkla hiperpigmentasyon ile iyileşirler. Alt ekstremitelerdeki ağırlı ve eritematöz nodüllerin diğer bir nedeni yüzeysel tromboflebittir. Yüzeysel tromboflebit gezici olabilir ve klinik olarak eritema nodozumdan ayırmak gerekir (23).

Papülopüstüler lezyonlar, Uluslararası Çalışma Grubu ve Japon Araştırma Komitesinin kriterlerine göre BH'nın tanısız kutanöz bulgularından biri olarak kabul edilir (17, 22, 24). Vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler. Nötrofillerin neden olduğu püstüler lezyonlar küçük damarların nekrotizan vaskülitinin kutanöz göstergesi olarak kabul edilir. Behçet hastalığında; piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpal purpura, subungual infarktlar, hemorajik büller ve ekstragenital ülserler de tanımlanmıştır (20).

Paterji testi, hastaların yaklaşık %40'ında, özellikle alevlenme döneminde pozitiftir (25). Test, ön kolun fleksör bölgesinde avasküler deriye uygulanır. 20-22 gauge'lik steril iğne, 5 mm derinliğe kadar oblik olarak batırılır. Doktor tarafından 24-48 saat sonra gözlenen 2 mm'den büyük eritem, papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir (26). Travmaya karşı inflamatuvar bir reaksiyondur ve infektif olmayan bir püstüldür (27). BH için yüksek spesifite gösterir ve tanı kriterlerinden biridir (28). Reaksiyonun histopatolojik özellikleri mukokutanöz lezyonlar ile benzerdir. Pozitif paterji testi; sağlıklı kişilerde, nadiren spondiloartropatilerde, interferon (IFN) α ile tedavi edilen kronik miyeloid lösemili hastaların dörtte birinde de bildirilmiştir. Türkiye ve Orta Doğu'da hastaların %60'tan fazlasında, Japonya'da %44 oranında rastlanır. İngiltere ve Amerika'da pozitifliği nadir olduğundan, bu ülkelerde tanısız değeri azdır (16).

2.1.5.4 Göz Bulguları

Hastaların %20'sinde hastalık başlangıcının ilk 2-3 yılında görülür. Farklı popülasyonlarda %40-70 oranında bildirilmektedir (16). Vakaların çoğunda göz tutulumu çift taraflıdır. En sık hipopiyon, posterior üveit, vitreusta depozitler, koroidit ve retinit şeklinde görülür. Diğer göz tutulumları ise, konjonktivit, korneal ülserler, papil ödemi ve arterittir. Ayrıca bu hastalarda steroid kullanımına sekonder oluşan katarakt, glokom, retina ve irisin neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonlar da gelişebilir (22). Son dönem hastalıkta retinal ve optik atrofi görülür (29). Görme kaybı en ciddi problemdir ve etkilenenlerin %25'inde gelişir (30). Göz tutulumu erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla bildirilmiştir (17).

2.1.5.5 Vasküler Tutulum

Behçet hastalarında vasküler tutulumun prevalansı, çeşitli etnik gruplara göre farklılık göstermekte ve çalışmalarda %7,7-43 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha siktir ve erkeklerde kadınlardan daha fazla bildirilmiştir. Avrupa, Güney Amerika ve Japonya'da ise arteriyel tromboz venöz trombozdan daha siktir (31). Behçet hastalarında yüzeysel ve derin ven trombozuna eğilim siktir ve özellikle alt ekstremitte venleri etkilenir (16). Venöz tutulum, genellikle yüzeysel tromboflebit ile karakterizedir ve vakaların 1/3'ünde görülür. Büyük damarlarda tutulum daha nadirdir (20). Dural sinüslerde, vena kava superior ve inferiorda tromboz ve Budd Chiari sendromu görülmesi kötü prognoz göstergesidir (32).

2.1.5.6 Nörolojik Tutulum

Sinir sistemi tutulumu BH'nda en ciddi tablolardan biridir. "Nöro-Behçet Hastalığı" terimi sadece santral sinir sistemi (SSS) tutulumlarında kullanılmaktadır. Periferik sinir sistemi semptomları ile BH arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir.

Nörolojik tutulum, vakaların %5'ini oluşturur ve sıklıkla BH'nın başlangıcından 4-6 yıl sonra gelişmektedir (16). Nöro-Behçet hastalığı, parankimal ve non-parankimal tutulum olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum, vakalarının %82'sini oluşturur ve kötü prognoz göstergesidir. En sık beyin sapı olmak üzere,

bazal ganglionlar, diensefalik yapılar, internal kapsül gibi parankim dokuları etkilenir. Non parankimal tutulum ise vakalarının %18'ini oluşturur ve prognozu daha iyidir. Büyük arter tıkanmaları, anevrizma, hemoraji gibi vasküler tutulumlar ile karakterize olduğundan vasküler BH olarak da tanımlanabilir (33). Nöro-Behçet hastalığında bilateral piramidal semptomlar, mental değişiklikler, hemiparezi, kranial sinir felçleri ve sfinkter bozukluklarına rastlanabilir. Karakteristik olarak duyuşal bozukluklar gözlenmez. Nadiren psikiyatrik semptomlar görülebilir. Diğer nörolojik belirti ve bulguların yokluğunda baş ağrısı tek başına SSS tutulumunun göstergesi olabilir (34). Odyovestibular anormallikler, hastaların yarısından fazlasında gösterilmiştir. Bilateral, sistemik koklear tip sensörinöral işitme kaybı ve unilateral periferik vestibüler fonksiyon kaybı en yaygın bulgulardır. Santral defisit de gelişebilir (35).

2.1.5.7 Diğer Sistem Tutulumları

Artrit, Avrupa ve Amerika'da Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinden daha sık görülmektedir. İsrail'de cinsiyet farkı gözetmemesine rağmen, Kore'de kadın hakimiyeti gösterilmiştir (31). Gezici olmayan, destrüksiyon yapmayan, remisyon ve relapslar ile seyreden bir tablodur. Sıklıkla simetrik, tekrarlayıcı seronegatif ve oligoartiküler tarzdadır (36). Ayrıca en sık dizlerin etkilendiği monoartiküler tablo şeklinde de görülebilir (20). Diğer reaktif artritlerin tersine sakroiliak tutulum nadirdir (36). Dizler, el ve ayak bilekleri, dirsekler küçük eklemlerden daha sık etkilenir (37).

Genitoüriner tutulum; genital aftöz ülserler, epididimit, üretrit ve rekürren sistit olarak görülebilir. Nörojenik mesane disfonksiyonu, nöral tutulumun bir sekeli ve oldukça nadir rastlanır (38). Epididimit, %5-10 vakada görülür ve kendini sınırlar. BH sistemik vaskülit olmasına rağmen böbrekler nadiren etkilenir. Hafif proteinüri ve mikroskobik hematüri görülebilir, fakat sadece birkaç vakada biopsi ile glomerulonefrit saptanmıştır. Amiloid birikimi olan veya renal ven trombozu olan kişilerde böbrekler etkilenebilir (16).

Kardiyak tutulum nadir görülür. Perikardit, kapak tutulumu, koroner tromboz ve anevrizma, sağ ventrikül trombozu, endomiyokardial fibrozis bildirilmiştir. Yeni çalışmalarda hastaların %30-50'sinde proksimal aortada dilatasyon ve mitral valv prolapsusu gösterilmiştir (16).

Gastrointestinal sistem tutulumu; bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare, az miktarda barsak kanamasının eşlik edebildiği, sıklıkla terminal ileum ve çekumda, ayrıca midede de görülebilen ülseratif lezyonlar şeklindedir (39). Ülserler intestinal perforasyon ve perianal fistüller ile sonuçlanabilir (16). İntestinal ülserlerin patogenezi bilinmemektedir (20).

Pulmoner sistem tutulumu nadirdir. Pulmoner damarların tutulumu sonucunda; plörezi, emboli, pulmoner arter anevrizması, parankimal değişiklikler(nodüller, kaviteler, buzlu cam görünümü) ve fibrozis görülebilir (20).

Jüvenil BH nadirdir, vakaların %3-7'sinde görülür, sadece birkaç yenidoğan vaka bildirilmiştir. Klinik olarak jüvenil dönemde prognoz daha iyidir (40). Bir çalışmada oküler hastalık insidansında artış gösterilmiştir (16).

Gebelik, hastalık aktivitesini etkilemez. Düşük veya diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığında artış yoktur (41).

2.1.6 Tanı

BH'ya özgü patognomonik bir test yoktur. Bu nedenle BH tanısı hikaye ve klinik özelliklerin gruplandırılması ile konulur.

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri (1990):

- 1) Tekrarlayan oral ülserler:
 - Yılda en az üç defa tekrar eden minör, majör veya herpetiform aftlar.
- 2) Tekrarlayan genital ülserler:
 - Genital aftöz ülserler veya skarlar
- 3) Göz lezyonları:
 - Anterior üveit
 - Posterior üveit

- Slit lamp muayenesinde vitreusta hücreler
- Retinal vaskülit

4) Deri lezyonları:

- EN benzeri lezyonlar
- Psödofolikülit
- Papülopüstüler lezyonlar
- Postadölesan çağda kortikosteroid kullanmayan hastalarda, akneiform lezyonlar

5) Paterji testi pozitifliği

Bu kriterlerden tekrarlayan oral ülserler şart olmak üzere diğer kriterlerden en az ikisinin olması tanı için yeterlidir (42).

Tanı için kullanılan diğer bir sınıflamada 1987 yılında Japon Araştırma komitesinin hazırladığı tanı kriterlerinden oluşan bir sınıflamadır(42).

Japon Araştırma Komitesi BH tanı kriterleri

Majör:

1) Oral mukozada tekrarlayan ülserler,

2) Deri lezyonları:

EN, subkutanöz tromboflebit, follikülit-akne benzeri lezyonlar, kutanöz hipersensitivite,

3) Göz lezyonları:

İridosiklit, korioretinit, retino-üveit, korioretinit veya retino-üveit hikayesinin kesinlik kazanması,

4) Genital ülserler.

Minör:

- 1) Ankiloz ve deformitenin eşlik etmediği artrit,
- 2) İleoçekal ülserler ile karakterize gastrointestinal lezyonlar,
- 3) Epididimit,
- 4) Vasküler lezyonlar,
- 5) SSS semptomları.

Tanı:

- a) Komplet: Dört majör özellik.
- b) İnkomplet: Üç majör özellik veya iki majör + iki minör özellik veya tipik oküler semptom + bir majör özellik veya iki minör özelliğin varlığı ile konulur.

2.1.7 Hastalık Aktivitesi

Behçet hastalığı aktivitesini tanımlamak zordur. Aktif BH klinik inflamatuvar belirti ve bulgulardan biri ve laboratuvar verileri ile tanımlanabilir.

Fizik bulgulardan üveit, EN, tromboflebit, genital ülser, aktif artrit, intestinal ülserler, progressif nörolojik tutulum, progressif vasküler tutulum, epididimit, laboratuvar verilerinden C reaktif protein (CRP) artışı, anormal BOS bulguları, anormal endoskopik bulgular BH aktivitesini tanımlamada kullanılabilir.

Oral aftlar hastalık aktivitesinden bağımsız spontan olaylar olarak olduğundan hastalık aktivitesini belirlemedeki rolleri minimaldir. BH aktivitesi ile ilgili yapılan bazı araştırmalarda CRP ve ESR (Erythrocyte sedimentation rate) arası ilişki bulunamamıştır (43). Şu anda BH ile korele laboratuvar belirleyicisi olmamakla klinik çalışmaların bazılarında olumlu olabilecek gelişmeler mevcuttur.

Plazma endotelin -1 (ET) düzeylerinin aktif hastalıkta belirgin derecede arttığı gösterilmiş ve bu artışın vasküler endotelial hücre hasarlanmasına direkt etkisi olduğu belirtilmiştir (20).

Artan plazma trombomodülin düzeyinin yine hastalık aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir (44).

Aterogenetik ve trombogenetik risk faktörü olan lipoprotein-a düzeylerinin de aktif hastalık seyrinde takibi önerilmiştir (45).

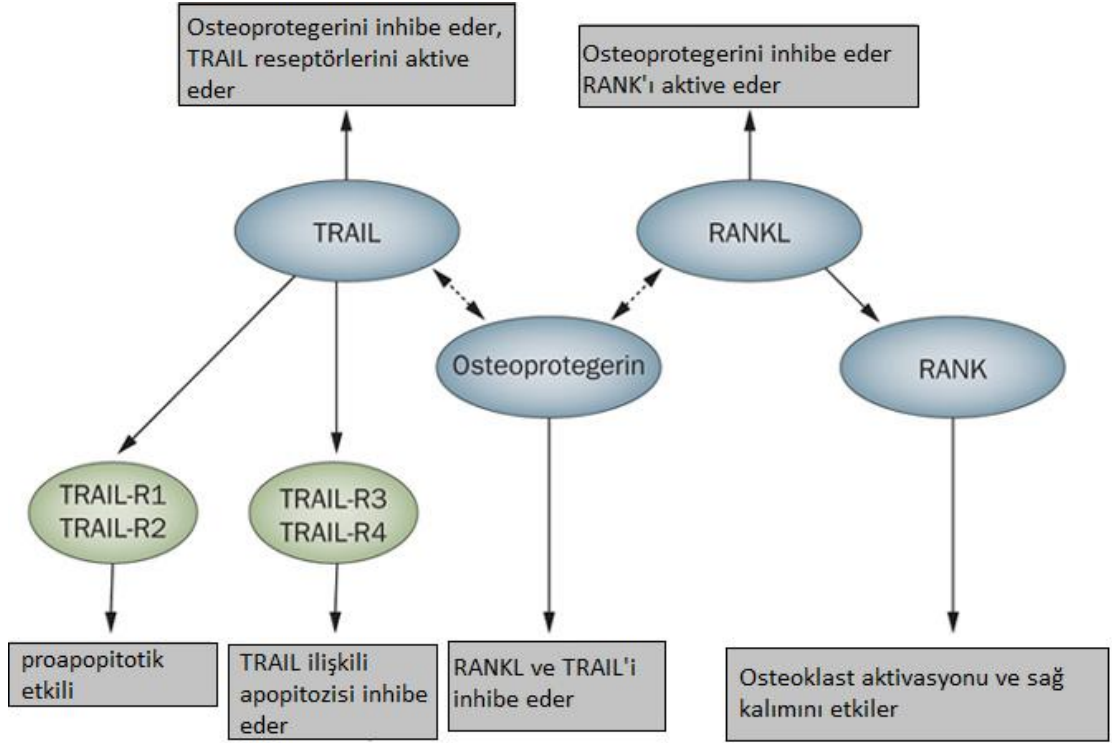
2.1.8 Prognoz

BH alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Erkek ve daha genç hastalarda daha şiddetli bir seyir vardır. Dalgalanmalar ile giden hastalarda yaşlandıkça hastalık hafifler ve daha az sıklıkta alevlenir (16). Gastrointestinal komplikasyonlar, oküler tutulum, pulmoner anevrizmalar ve nöroloji tutulum mortalitenin esas nedenleridir (2).

2.2 Osteoprotegerin

Osteoprotegerin (OPG) 1997 yılında farklı iki grup tarafından bulunmuştur (46,47). Amgen grubu tarafından sıçanların intestinal cDNA sıralama projesi sırasında bulunmuş ve TNF reseptör (TNFR) ailesinin bir üyesi olduğu anlaşılmıştır. TNF reseptör ailesinin üyesi olan OPG molekülü, 401 amino asit içeren bir glikoproteindir (46). 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışında 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glukoprotein olarak salgılanır. OPG temelde kemik hücrelerinin içinde bulunurken, kardiyovasküler sistem hücreleri, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immün sistem hücreleri tarafından da sentezlenir. Salgılanması ise pek çok peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. OPG'nin osteoporoz ve arteriyel kalsifikasyonla ilişkisi özellikle postmenapozal kadınlar ve osteoporozlu yaşlılarda klinik olarak kardiyovasküler hastalık ve arteriyel kalsifikasyonla uygunluk göstermektedir. Yaşlı

kadınlarda serum OPG seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklardan ölüm arasında önemli bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (48).



Şekil 1 OPG ve TRAIL arasındaki ilişki

OPG, insanlarda kemikleri (osteoblast) ve damarları da (endotelial ve vasküler düz kas hücreleri) içeren birçok dokuda bulunmaktadır (49, 50). OPG'nin, immünolojik yanıtın düzenlenmesinde rolü vardır. OPG, dentritik hücreler ve T hücreleri arasındaki RANK-RANKL bağlantısında rol oynayarak, dentritik hücrelerin immünoestimülatör kapasitelerinin ve T hücrelerin proliferasyonunun artmasını sağlar (51). Etkili antikor yanıtının oluşmasında ve B hücrelerin olgunlaşmasında da önemli bir rol oynar. TNF reseptör ailesi üyelerinin tersine transmembran uzanma alanı ve sitoplazmik kuyruğu yoktur. OPG TNF reseptör süper ailesinde diğer üyelerden farklı olarak salınan bir proteindir, diğer bir TNF ligand süperailisi üyesi olan TNF ilişkili apoptozu indükleyici liganda (TRAIL) bağlanabilir (Şekil-1)(52). İn vitro yapılan çalışmalarda OPG, duyarlı hücrelerde TRAIL'e bağlanarak ve B hücre gelişimi ve fonksiyonlarını etkilemek yoluyla antiapoptotik etkili olabilir. OPG, apoptozisi önleme yoluyla endotelial hücre sağ kalımını artırır. Damar sistemi için koruyucu bir

faktör olarak görev yapar. Vasküler sistemde, artmış OPG üretimi endotelial hasarı, intimal hiperplaziyi, düz kas hücre hipertrofisini ya da ilerlemiş plak kalsifikasyonunu gösterebilir (50). 10 yıllık takip sonrası yapılan bir çalışmada OPG serum seviyesinin sigara, kronik infeksiyon, sistemik inflamasyon belirteçleri, diabetes mellitus ve yaşı içeren kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğuyla güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek OPG serum seviyesinin kardiyovasküler hastalık sıklığı ve vasküler mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (53). OPG çeşitli hayvan modellerinde koruyucu vasküler etkilerinin olmasına rağmen koroner arter hastalıklı hastalara dışarıdan tedavi edici dozda OPG verildiğinde etkisi açık değildir (18, 54, 55).

2.3 TRAIL

TRAIL diğer bilinen adıyla Apo2 ligand TNF süper ailesine mensup bir tip II membran proteindir (56). TRAIL, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), TRAIL-R3 (DcR1), TRAIL-R4 (DcR2) ve OPG olmak üzere beş değişik reseptöre bağlanabilme özelliğine sahiptir(Şekil-1). Membrana bağlı olmasına rağmen solubl formu da mevcuttur. Membrana bağlı form metaloproteazlarla reaksiyona girdiğinde solubl form serbestleşir. İmmun sistem hücreleri; natürel killer (NK), T lenfositler, makrofaj ve dendritik hücreler TRAIL sentez eder. TRAIL' in hücre içinde pek çok işlev gördüğünü düşünülse de sağlıklı ve hasta insanlarda TRAIL' in birbirinden farklı olarak ne fonksiyon gördüğü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (57,58). TRAIL'ın transforme kanser hücrelerinde apoptozisi indüklemeye yeteneğinin olması, tümör hücrelerinin apoptozisinde düzenleyici etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. TRAIL seçici olarak kanserli hücrelerde apoptozisi uyarmasına rağmen bütün kanser türleri TRAIL'e hassasiyet göstermez. Periferik kandaki T lenfositlerin IFN α ve β ile aktive edilmesi ile TRAIL ekspresyonunun artışı gösterilmiştir. IFN ile uyarılma sonucunda, monosit ve dendritik hücrelerin TRAIL ekspresyonu artar. NK hücrelerinin interlökin (IL) 2, IL-15 ve interferonlar ile aktifleşmesi TRAIL ekspresyonunda diğerleri gibi artışa yol açar. Otoimmün hastalıkları başlatıp daha da ilerlemesine neden olan TNF- α ' nın aksine TRAIL immün yanıtı baskılamaktadır. Aktive olmuş T hücreleri CD95L' nin etkisiyle apoptozise uğrarken, TRAIL bu hücrelerde yalnızca bölünmeyi durdurabilir. Ayrıca TRAIL, DNA sentezini de inhibe

ederek hücrelerin G1'den S fazına geçmesini de önler. Bu durumda, TNF ve CD95L'nin aksine TRAIL lenfositlerde ölüme sebebiyet vermeden onların aktivasyonunu ve çoğalmalarını engellemektedir. Ayrıca, TRAIL geni sentez etmeyen farelerde aktive olmuş T hücre yanıtı bastırılmadığından dolayı bu farelerin kollajenle indüklenmiş artrit daha duyarlı olması da, bu bulguları desteklemektedir (59).

Yapılan çalışmalarda sTRAIL konsantrasyonu sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda yüksek bulunmuş, TRAIL yüksekliğinin nötropeni ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. SLE'li hastalarda yapılan bu çalışmada kontrol grubu olarak romatoid artritli (RA) hastalar araştırmaya dahil edilmiş ve bu hastaların serum TRAIL konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollerle benzer olduğu, SLE'li hastalardan ise düşük olduğu tespit edilmiştir (52, 60). Ayrıca yine SLE'li hastalarda yapılan çalışmalarda sTRAIL'in DR4 ve DR5 ile etkileşime girmesi sonucu lenfosit ve monositlerin yüksek oranlarda apoptozise uğradığı ve bunun da apoptotik hücre birikimine yol açarak otoimmüniteyi artırdığı gözlenmiştir (61).

Psöriatik artritli (PsA) hastalarda yapılan incelemede de TRAIL serum seviyesinin, bir pozitif reaktan olan serum CRP seviyesindeki artış ve kemik mineral yoğunluğundaki kayıp ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ekim 2010 ile Ekim 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji Bilim Dalı kliniği, polikliniği ve Multidisipliner Behçet Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya, yeni tanı konmuş veya daha önceden BH tanısı almış başka inflamatuvar hastalığı olmayan 65 Behçet hastası, TAÜ tanısı ile takipli 31 hasta ve tekrarlayan aftöz stomatit hikayesi olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sistemik hastalığı bulunmayan, 30 sağlıklı birey alındı. Başka inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

BH grubunun Multidisipliner Behçet Polikliniği arşivinde olan dosyaları incelendi. Hastalar klinik bulgularına göre gruplara ayrıldı. Hastalar hastalık başlangıcından bu yana olan sistemik tutulumları ve kan örneklerinin alınması sırasında aktif olan özelliklerine göre değerlendirildi. Enfeksiyon sorgulanan ve başka inflamatuvar hastalığı olmayan hastalarda ESR ve CRP değerleri yüksek olan hastalar farklı bir grup olarak laboratuvar olarak aktif grup olarak değerlendirildi. Muayene sırasında aktif mukokutanöz bulgusu olan hastalar aktif mukokutanöz bulgusu olan grup olarak kabul edildi.

Çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hasta ve kontrol gruplarından çalışmamıza gönüllü olarak katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı. Rutin kontrolleri için polikliniğe başvuran Behçet hastalarından, TAÜ tanısı ile takipte olan hastalardan ve kan merkezine kan bağıışı için başvuran sağlıklı kontrol grubundan alınan örnekler sırasında 8-10 cc fazla kan düz tüpe alınarak OPG ve TRAIL çalışılmak üzere ayrıldı.

OPG ve TRAIL düzeyi için venöz kan örnekleri 5000 devir/dakika hızında 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum -20 °C'de saklandı. Bu örnekler Ankara Üniversitesi Klinik İmmünoloji Laboratuvarında OPG ve TRAIL kitleri (raybiotech Human OPG ELİSA kit, eBioscience Human TRAIL Platinum ELİSA) kullanılarak ELİSA(enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışıldı. OPG kit

duyarlılığı 1pg/ml olması nedeni ile 1 pg/ml'nin altındaki değerler 1pg/ml ,TRAIL kit duyarlılığı 5pg/ml olması nedeni ile 5pg/ml'nin altındaki değerler 5 pg/ml olarak hesaplandı.

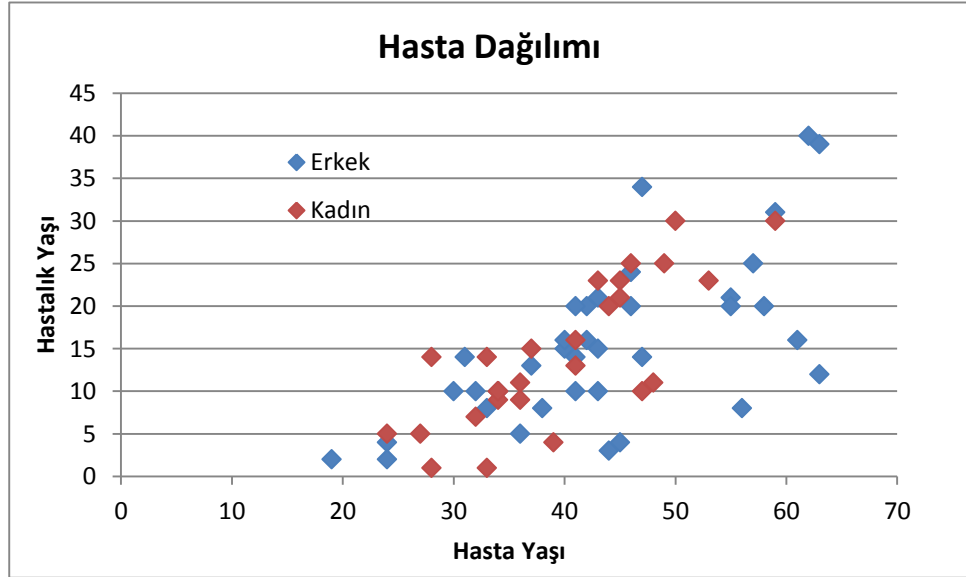
OPG ve TRAIL kitleri Ankara Tıplılar Vakfı tarafından bilimsel araştırma projesi kapsamında temin edildi.

3.1 İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 15 programı kullanıldı. Dağılımın normalliğine bakıldı. Dağılımı normal olan değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayanların ise ortanca(minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda normal dağılıma uyan değerler arasındaki istatiksel anlamlılığı karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayan değerler arasındaki istatiksel anlamlılığı karşılaştırmak için Kruskall Wallis testi kullanıldı. Grup sayısı iki olduğunda normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann Whitney testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki incelenirken Spearman korelasyon sabitleri kullanıldı. Hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki kategorik değişkenler arasındaki farklılık ki-kare(χ^2) testi ile araştırılmış olup tüm verilerde istatiksel anlamlılık kriteri olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

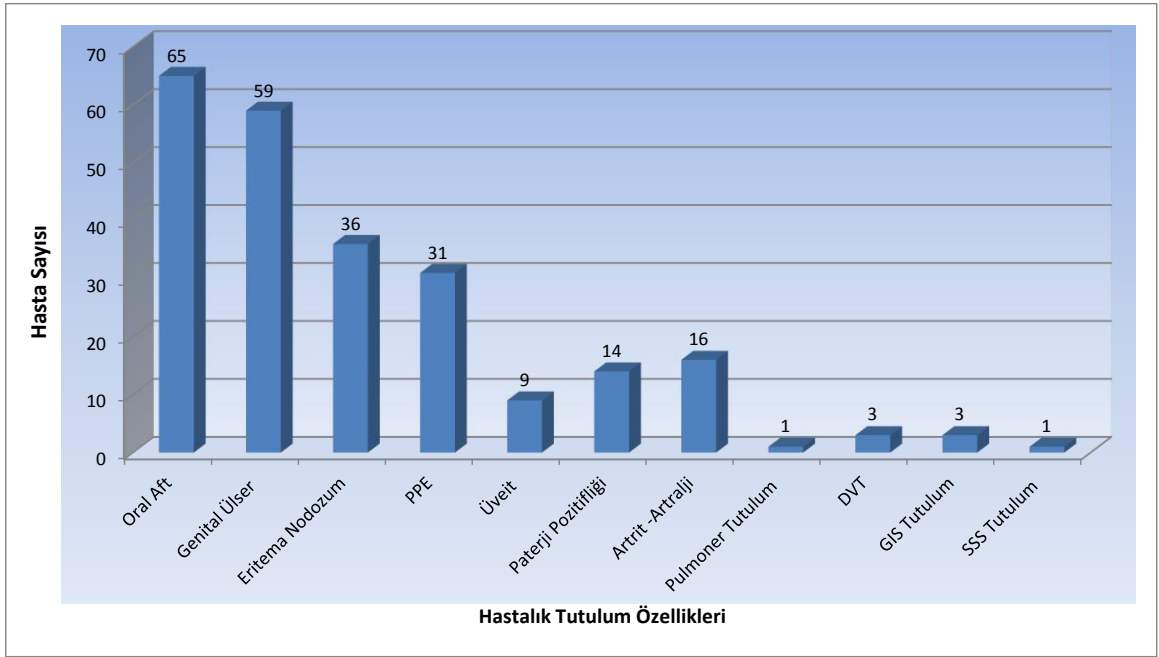
Çalışmaya alınan grupların demografik verileri Tablo 4-1’de görülmektedir. Çalışmaya alınan 65 Behçet hastasının 37’si erkek 28’i kadın ve yaşları $41,8 \pm 10,4$ (19-63) yılıdır. Sağlıklı kontrol grubundaki 30 hastanın 18’i erkek 12’si kadın ve yaşları $35,7 \pm 9,25$ (21-55) yılıdır. Tekrarlayan aftöz ülser (TAÜ) grubundaki 31 hastanın 13’ü erkek 18’i kadın ve yaşları $37,8 \pm 13,5$ (14-65) yılıdır. Her üç grupta cinsiyet açısından fark yokken yaşları karşılaştırıldığında BH grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görüldü ($p=0.028$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. BH grubunun hastalık yaşı, hasta yaşı ve cinsiyet dağılımı Şekil 2’de gösterildi. BH grubu hastalık başlangıcından bu yana olan tutulum özellikleri açısından Şekil 3’te değerlendirildi.



Şekil 2 BH grubu hasta yaşı, hastalık yaşı ve cinsiyet arasındaki dağılım

Tablo 4-1 Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	BH	TAÜ	Sağlıklı Kontrol
Cins E/K	37/28	13/18	18/12
Toplam sayı	65	31	30
Yaş (ort±ss)yıl	41,8±10,4	37,8±13,5	35,7±9,25



Şekil 3 Hastalık tutulum özellikleri

Tüm gruplar OPG ve TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4-2). OPG BH grubunda $1,425 \pm 1,432$ pg/ml, TAÜ grubunda $2,046 \pm 1,921$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $1,187 \pm 0,471$ pg/ml olarak saptandı. OPG düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile BH ve TAÜ grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık gözlenmedi (p değerleri sırasıyla $p=0,29$, $p=0,25$). TAÜ grubu ve BH grubu karşılaştırıldığında BH grubunda OPG düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,017$). TRAIL BH grubunda $13,103 \pm 7,937$ pg/ml, TAÜ grubunda $15,306 \pm 5,412$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $18,023 \pm 12,627$ pg/ml olarak saptandı. TRAIL gruplar arası karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubu ile BH grubu karşılaştırıldığında BH grubunda TRAIL düzeyleri anlamlı olarak düşük gözlendi

($p=0,024$). TAÜ grubu ve BH grubu karşılaştırıldığında BH grubunda TRAIL düzeyleri anlamlı olarak düşük gözlemlendi ($p=0,037$). TAÜ ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,85$). TRAIL/OPG oranı sağlıklı kontrol, BH ve TAÜ grubu arasında değerlendirildi. TRAIL/OPG oranı sağlıklı kontrol grubunda $16,631\pm 13,181$, BH grubunda $11,729\pm 7,702$, TAÜ grubunda $10,71\pm 5,557$ olarak hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 4-2 BH, TAÜ ve sağlıklı kontrol grubunun OPG ve TRAIL değerleri

		BH (pg/ml) n=65	TAÜ(pg/ml) n=31	Sağlıklı Kontrol (pg/ml) n=30
OPG	Ort±ss	1,425±1,432	2,046±1,921	1,187±0,472
	Ortanca(min-maks)	1,0(1,0-9,922)	1,14(1,0-8,076)	1,05(1,0-3,078)
TRAIL	Ort±ss	13,103±7,937	15,306±5,412	18,023±12,627
	Ortanca(min- maks)	11,6(5,0-37,47)	14,9(5,2-29,3)	15,2(5,0-64,7)
TRAIL/OPG	Ort±ss	11,729±7,702	10,710±5,557	16,631±13,181
	Ortanca(min- maks)	10,06(1,17-34,9)	11(1,4-22,4)	13,9(4,16-64,7)

Vasküler tutulumu olan ve olmayan BH grubu OPG ve TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4-3). Vasküler tutulum olan BH grubunda OPG düzeyleri $1,908\pm 2,301$ pg/ml, vasküler tutulumu olmayan BH grubunda OPG düzeyleri $1,280\pm 1,035$ pg/ml saptandı. Vasküler tutulumu olan BH grubunda TRAIL düzeyleri $11,372\pm 6,970$ pg/ml vasküler tutulumu olmayan grupta TRAIL düzeyleri $13,622\pm 8,198$ pg/ml olarak saptandı. Vasküler tutulumu olan ve olmayan grup OPG ve TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık gözlenmedi (p değerleri sırasıyla $p=0,22$, $p=0,39$). Vasküler tutulumu olan ve olmayan grup TRAIL/OPG oranı açısından değerlendirildi. TRAIL/OPG oranı vasküler tutulumu olan grupta $9,177\pm 6,865$, vasküler tutulumu olmayan grupta $12,495\pm 7,838$ olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,172$).

Tablo 4-3 Vasküler tutulumu olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri

		Vasküler Tutulumu Olan BH (pg/ml) n=15	Vasküler Tutulumu Olmayan BH (pg/ml)n=50	p
OPG	Ort±ss	1,908±2,301	1,28±1,035	0,221
	Ortanca(min- maks)	1,0(1,0-9,922)	1,0(1,0-7,803)	
TRAIL	Ort±ss	11,372±6,970	13,622±8,198	0,393
	Ortanca(min- maks)	8,03(5,0-23,0)	11,88(5,0-37,4)	
TRAIL/OPG	Ort±ss	9,177±6,865	12,495±7,838	0,172
	Ortanca(min- maks)	5,25 (1,1-22,8)	11,15(1,2-34,9)	

Artrit-artralji şikayeti olan ve olmayan grup OPG ve TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4-4). Eklem şikayeti olan grupta OPG 1,175±0,395 pg/ml, eklem şikayeti olmayan grupta OPG 1,506±1,630 pg/ml olarak hesaplandı iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,97). Eklem şikayeti olan grupta TRAIL 12,691±7,371 pg/ml, eklem şikayeti olmayan grupta TRAIL 13,237±8,181 pg/ml olarak hesaplandı yine iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,89).

Tablo 4-4 Eklem şikayeti olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri

		Eklem Şikayeti Olan BH (pg/ml) n=16	Eklem Şikayeti Olmayan BH (pg/ml) n=49	p
OPG	Ort±ss	1,175±0,395	1,506±1,63	0,97
	Ortanca(min- maks)	1,0(1,0-2,49)	1,0(1,0-9,92)	
TRAIL	Ort±ss	12,691±7,3719	13,237±8,181	0,89
	Ortanca(min- maks)	11,15(5,0-30,11)	11,6(5,0-37,47)	

Üveiti olan ve olmayan grup OPG ve TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında üveiti olan BH grubunda OPG $2,077 \pm 2,947$ pg/ml, üveiti olmayan BH grubunda OPG $1,320 \pm 1,0207$ pg/ml olarak hesaplandı (Tablo 4-5). İki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,58$). TRAIL üveiti olan BH grubunda $11,8728 \pm 7,0719$ pg/ml üveiti olmayan BH grubunda $11,872 \pm 8,108$ pg/ml olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,73$).

Tablo 4-5 Üveiti olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri

		Üveit Olan BH (pg/ml) n=9	Üveit Olmayan BH (pg/ml) n=56	P
OPG	Ort±ss	2,077±2,947	1,32±1,02	0,583
	Ortanca(min- maks)	1,0(1,0-9,92)	1,0(1,0-7,803)	
TRAIL	Ort±ss	11,518±6,408	13,301±8,108	0,731
	Ortanca(min- maks)	10,18(5,0-23)	11,63(5,0-37,4)	

Çalışmada kan örneklerinin toplanması esnasında aktif mukokutanöz lezyonu olan ve olmayan BH grubu OPG ve TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4-6). Aktif mukokutanöz bulgusu olan BH grubunda OPG düzeyleri $1,108 \pm 0,380$ pg/ml, aktif mukokutanöz bulgusu olmayan BH grubunda $1,714 \pm 1,914$ pg/ml olarak saptandı. OPG düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aktif mukokutanöz bulgusu olan grupta OPG düzeyleri anlamlı olarak düşük gözlemlendi ($p=0,039$). Aktif mukokutanöz bulgusu olan BH grubunda TRAIL düzeyleri 12 ± 703 pg/ml, aktif mukokutanöz bulgusu olmayan BH grubunda $13,467 \pm 8,260$ pg/ml olarak saptandı. TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aktif mukokutanöz bulgusu olan ve olmayan grupta TRAIL düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,77$).

Örneklerin alındığı sırada enfeksiyon ve diğer inflamatuvar süreçler açısından sorgulanan ESR ve CRP değerleri yüksek olan laboratuvar olarak aktif ve inaktif BH grubu karşılaştırıldığında aktif olarak değerlendirilen BH grubunda OPG düzeyleri $1,258 \pm 0,506$ pg/ml, aktif olmayan BH grubunda OPG düzeyleri $1,536 \pm 1,804$ pg/ml olarak saptandı (Tablo 4-7). Laboratuvar olarak aktif olan ve olmayan grupta OPG

düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,24$). Laboratuvar olarak aktif ve inaktif BH grubu TRAIL düzeyleri açısından karşılaştırıldığında TRAIL aktif olarak değerlendirilen BH grubunda $11,518\pm 6,408$ pg/ml, aktif olmayan BH grubunda da $14,159\pm 8,730$ pg/ml olarak saptandı. Laboratuvar olarak aktif olan ve olmayan grupta TRAIL düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,36$).

Tablo 4-6 Aktif Mukokutanöz bulgusu olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri

		Aktif Mukokutanöz Bulgusu Olan BH (pg/ml) n=31	Aktif Mukokutanöz Bulgusu Olmayan BH (pg/ml) n=34	p
OPG	Ort±ss	1,108±0,380	1,714±1,914	0,039
	Ortanca(min- maks)	1,0(1,0-3,04)	1,0(1,0-9,92)	
TRAIL	Ort±ss	12,703±7,682	13,467±8,26	0,771
	Ortanca(min- maks)	10,67(5,0-34,9)	11,61(5,0-37,4)	

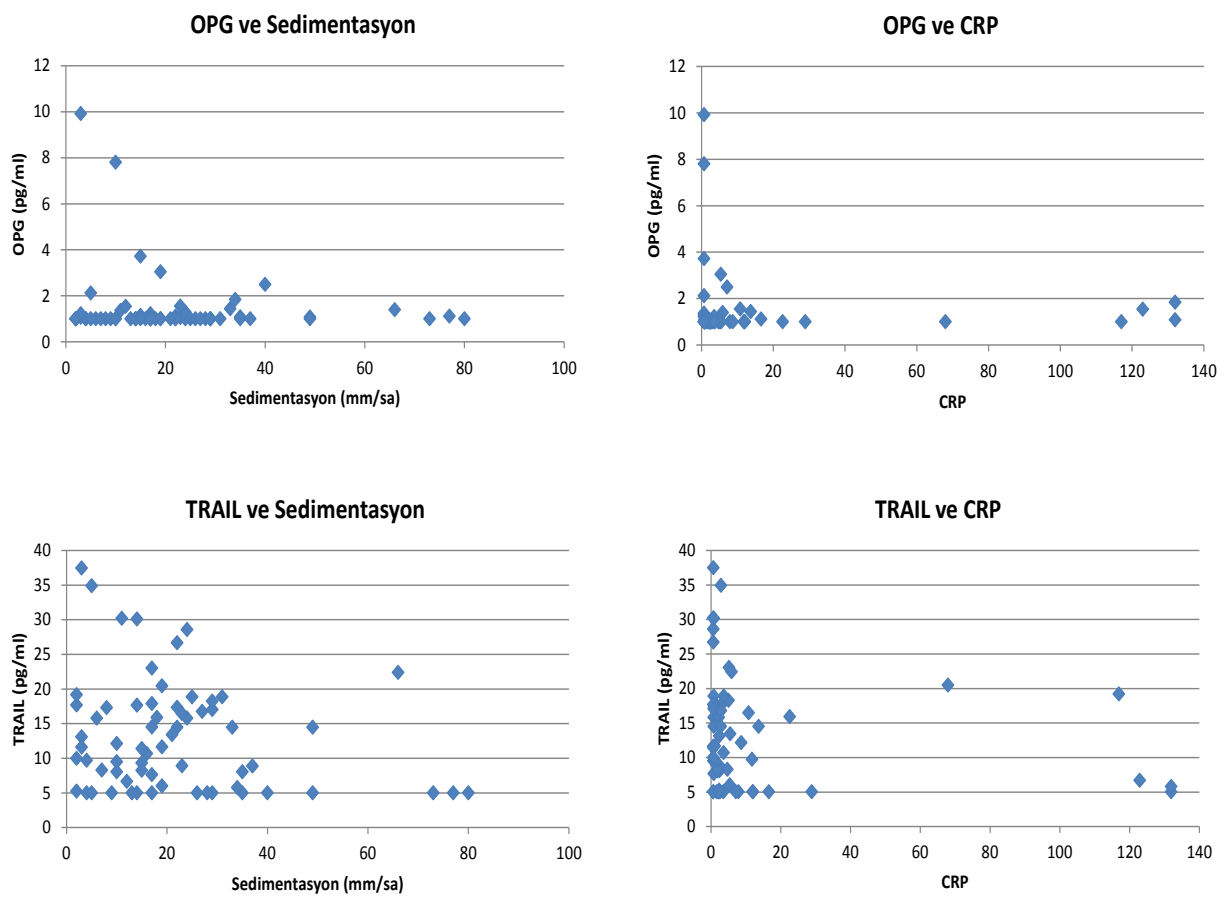
Tablo 4-7 Laboratuvar olarak aktif olan ve olmayan BH gruplarının OPG ve TRAIL değerleri

		Laboratuvar Olarak Aktif Olan BH (pg/ml) n=26	Laboratuvar Olarak Aktif Olmayan BH (pg/ml) n=39	p
OPG	Ort±ss	1,258±0,56	1,536±1,804	0,246
	Ortanca(min- maks)	1,0(1,0-3,049)	1,0(1,0-9,922)	
TRAIL	Ort±ss	11,518±6,408	14,159±8,73	0,363
	Ortanca(min- maks)	10,18(5,0-23)	11,63(5,0-37,4)	

Tüm gruplarda hasta yaşı ile OPG ve TRAIL düzeyleri arasında korelasyon değerlendirildi. Anlamlı korelasyon gözlenmedi (p değerleri sırasıyla $p=0,23$,

p=0,89). BH grubunda hastalık yaşı açısından OPG ve TRAIL düzeyleri karşılaştırıldığında OPG düzeyleri ile hastalık yaşı arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi p= 0,39 olarak hesaplandı. TRAIL düzeyleri ile hastalık yaşı arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi p=0,65 olarak hesaplandı.

BH grubunda ESR düzeyleri ile OPG ve TRAIL arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı korelasyon gözlenmedi (p değerleri sırası ile p=0,608, p=0,21). BH grubunda CRP düzeyleri ile OPG ve TRAIL arasındaki ilişkiye bakıldığında yine anlamlı korelasyon gözlenmedi (p değerleri sırası ile p=0,93, p=0,08).



Şekil 4 OPG ile TRAIL'in sedimentasyon ve CRP ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

Tedavide son ilerlemelere rağmen, Behçet hastalığının fonksiyonel prognozu tatmin edici değildir. Hastalığın patogenezi ortaya koymak ve böylece altta yatan patolojik süreci hedefleyen tedaviler geliştirmek halen tam olarak başarılabilmiş değildir.

Daha önceden yapılan birçok çalışmada OPG ve TRAIL düzeylerinin inflamasyonla ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışma BH'da OPG ve TRAIL düzeylerini sağlıklı kontrol ve TAÜ grubu ile karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmaya başlarken araştırdığımız temel konu otoimmün hastalık ve inflamatuvar hastalıklarda düzeyleri yüksek seyreden OPG ve TRAIL'in Behçet hastalık aktivitesinde öngörü değeri olup olmadığını, TAÜ ve sağlıklı kontrol grupları dahil edilerek arasında belirgin seviye farklılığının olup olmadığı göstermekti.

Fırat Üniversitesi İmmünoloji Bilim Dalı'nda 25 Behçet hastasının dahil edildiği bir çalışmada Behçet hastalarında serum OPG düzeyleri Behçet hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak aktif Behçet hastaları ile remisyondaki Behçet hastaları arasında OPG düzeyleri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlarla OPG'nin tek başına hasta izleminde kullanılacak bir test olmamakla birlikte klinik ve laboratuvar bulgularını desteklemek için yararlı bir gösterge olabileceğine işaret edilmiştir (63).

Sistemik sklerozlu hastalarda yapılan bir çalışmada serum TRAIL düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sınırlı SS hastaları arasında anlamlı farklılık yokken, OPG düzeylerinin SS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. TRAIL düzeyleri, anlamlı olmasa da aktif ülseri olan grupta daha düşük olarak izlenmiştir. OPG'nin düzeylerindeki anlamlı yükselik vasküler hasarı göstermesi nedeni ile hastalık izleminde kullanılacak bir parametre olarak değerlendirilmiştir (64).

Psöriyatik artritli hastalarda kemik mineral dansitesinde kayıpla OPG ve TRAIL arasındaki ilişki incelendiğinde TRAIL düzeylerinin PsA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu OPG düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasında benzer değerlerde olduğu gözlenmiştir. TRAIL ve OPG'nin kemik mineral dansitesi ve diğer kemik turnover parametreleri ile aralarında ilişki gözlenmemiştir. Başka birçok çalışmanın aksine CRP değerlerinin TRAIL düzeyi ile ESR değerlerinin OPG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

Yine ailevi akdeniz ateşi olgularında kemik mineral dansitesinde kayıpla OPG düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre OPG düzeylerinde anlamlı yükseklik gözlenmiş, OPG düzeylerinin osteopeni ve osteoporozdan bağımsız olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun da atak dışı dönemde olsalar bile hastalarda subklinik inflamasyonun devam etmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmüş, ancak hasta ve kontrol grubunda inflamatuvar sitokin düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. OPG yüksekliğinin kompensatuar mekanizma sonucunda ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür (65).

HIV ile enfekte hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı insidansı nedeni ile inflamatuvar sitokin olarak değerlendirilen, koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen OPG düzeyleri değerlendirilmiştir. Yüksek OPG düzeylerinin yüksek "ankle brachiel index" ile CRP, IL1 β ve IL6'dan daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Koroner arter hastalığında OPG'nin rolünü araştıran başka bir çalışmada koroner arter hastalığı ile eş zamanlı romatizmal hastalığı olan grupta OPG düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu, sadece romatizmal hastalığı olan grup ve sadece koroner arter hastalığı olan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiş ve bu durumun aterom plağının destabilizasyonu sonucu ortaya çıkan inflamasyondan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (67).

OPG'nin aynı zamanda kemik erozyonu ve kemiğin yeniden yapılanmasında rol oynaması nedeni ile erken evre ve geç evre romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmada beklenenin aksine anlamlı farklılık olmamasına rağmen OPG düzeyleri erken evre romatoid artrit grubunda daha yüksek bulunmuştur (68).

SLE' li hastalarda yapılan bir çalışmada OPG düzeylerinin SLE hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. SLE'ye bağlı antifosfolipid sendromlu hastalarla, SLE hasta grubu karşılaştırıldığında önceki grupta OPG düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmış, bu yüksekliğin antifosfolipid antikorların titresi ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir. Antifosfolipid sendrom gelişimiyle OPG arasında bağlantı olabileceği gösterilmiştir (69).

TRAIL düzeylerini SLE'li hastalarla romatoid artritli ve Wegener granulomatozisli hastalarda karşılaştıran başka bir çalışmada TRAIL düzeyinin SLE hastalarında hem RA ile hem de Wegener granulomatozlu hasta grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. TRAIL'in SLE'ye spesifik olabileceği düşünülmüş ancak hastalık aktivasyonu ile TRAIL düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (52).

Özet olarak daha önce RA, SLE, antifosfolipid sendrom, PsA, ailevi akdeniz ateşi, HIV enfeksiyonu, koroner arter hastalığı ve SS gibi hastalıklarla yapılan çalışmalarda OPG ve TRAIL düzeyleri sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında bu hasta gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiş ancak hastalıkların bir kısmında hastalık aktivasyonu ile korele seyrederken bir kısmında ise aralarında ilişki saptanmamıştır.

OPG osteoklast aktivasyonunu negatif yönde etkileyen bir sitokin olmakla birlikte RA hastalarında yapılan çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum OPG düzeyleri RA hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuş olup yapılan incelemede kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (70).

Biz OPG düzeylerini beklenenin aksine Behçet'li hastalarda TAÜ tanısı ile takipte olan hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk. BH'da osteoporoz çok beklenen bir durum olmamakla birlikte lomber vertebrelarda kemik mineral dansite kaybı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (71). RA'lı hastalarda kemik mineral dansitesi kaybı ile ilişkili serum OPG düzeyi düşüklüğünde olduğu gibi OPG azalması kemik yıkımında artışa yol açabilir. BH'da da bu tür osteoporozda OPG'nin etkisi olabilir. TRAIL OPG'ye bağlanarak OPG'yi inhibe eder. Bizim hastalarımızda TRAIL düzeylerinin sağlıklı kontrol ve TAÜ grubunda anlamlı olarak düşük

olmasının Behçet hastalığındaki immün disregülasyondaki rolü henüz aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada OPG ve TRAIL değerlerinin inflamasyon ile uyumu saptanmadı. OPG ve TRAIL düzeyleri ile ESR ve CRP değerleri arasında diğer çalışmalarda da olduğu gibi korelasyon gözlenmedi.

Behçet hastalığında önemli sorun hastalık aktivitesi açısından yorum yapmanın zor olmasıydı. Bizim hastalarımız hastalığın başlangıcından bu yana olan bulguları ile değerlendirildi. Vasküler tutulumu olan hastaların büyük kısmı immünsüpresif ilaç kullanmaları nedeni ile inflamatuvar olarak remisyonda seyretmekteydiler. Sağlıklı kontrol grubu ve TAÜ grubu enfeksiyon ve diğer inflamatuvar süreçler hakkında sorgulandı ancak kontrol gruplarında ESR ve CRP verileri olmaması nedeni ile gruplar arası karşılaştırma yapılamadı. Bu sınıflamalara göre istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Daha farklı bir gruplama ile yeni vasküler tutulum BH tanısı almış hiç ilaç kullanmamış, inflamatuvar olarak aktif dönemde olan hastalar değerlendirilseydi farklı sonuçlar gözlenebilirdi .

Bizim çalışmamızda hastalar osteoporoz açısından değerlendirilmediği için OPG ve TRAIL düzeylerindeki düşüklük hastaların kemik mineral dansite ölçümü ile ilişkilendirilemedi. Behçet hastalığında OPG ve TRAIL'in osteoporoz ile ilişkisini ortaya koymak için daha fazla hastanın dahil edildiği, kemik mineral dansite ölçümü ve kemik turnover parametrelerinin de değerlendirildiği daha kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET
BEHÇET HASTALIĞINDA OSTEOPROTEGERİN VE TRAIL
SEVİYELERİ VE ÖNEMİ.

Yapılan son çalışmalarda osteoprotegerin(OPG) ve TRAIL'in vasküler ve inflamatuvar hastalıkların gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Ancak Behçet hastalığında OPG ve TRAIL düzeylerini tekrarlayan aftöz stomatit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı Behçet hastalığı ile serum OPG ve TRAIL düzeyleri arasındaki ilişkiyi TAÜ ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırmaktır. Çalışmaya 65 Behçet hastası, 31 tekrarlayan aftöz stomatit tanısı ile takipli hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Serum OPG ve TRAIL düzeyleri ELİSA ile değerlendirildi.

Çalışma sonunda BH ve TAÜ grubu serum OPG düzeyleri açısından değerlendirildiğinde OPG düzeyleri BH grubunda anlamlı olarak düşük gözlemlendi ($p=0,017$).BH ve sağlıklı kontrol grubu arasında, TAÜ grubu ve sağlıklı kontrol arasında OPG düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,29$ ve $p=0,25$). Serum TRAIL düzeyleri açısından BH grubu, TAÜ ve sağlıklı kontrol grubu ile değerlendirildiğinde TRAIL düzeyleri BH grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,037$ ve $p=0,024$).TAÜ ve sağlıklı kontrol grubu TRAIL düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. TRAIL ve OPG düzeyleri ile ESR ve CRP düzeyleri arasında korelasyon değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç olarak OPG ve TRAIL'in vaskülit ve inflamatuvar olaylarda etkili olduğunu destekler kanıtlar olsa da çalışmamızda BH grubunda OPG ve TRAIL düzeylerinin düşük bulunması, ESR ve CRP ile korelasyon gözlenmemesi OPG ve TRAIL'in BH'da vaskülitin veya diğer inflamatuvar olayların gelişimiyle ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmamızdaki aktif hastalık skorlamasındaki

yetersizlik açısından daha fazla yeni tanı almış, aktif vaskülitli olan hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, osteoprotegerin, TRAIL

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF OPG AND TRAIL LEVELS IN BEHCET DISEASE

Recent studies indicate that OPG and TRAIL has an important role in the development of vascular and inflammatory disease. But there was no research that compares OPG and TRAIL serum levels between patients with Behçet disease (BD) who have recurrent aphthous ulcer (RAU) and healthy control group.

The aim of this study is to investigate the relationship between serum OPG - TRAIL levels and Behçet disease, by comparing the RAU and healthy control group. Sixty-five patients with BD, thirty-one patients with recurrent aphthous ulcer and thirty healthy subjects as control group were included in this study. Serum OPG and TRAIL levels determined using ELISA.

As a result of this research, we found that the serum OPG levels were significantly lower in patients with BD than in patients with RAU ($p=0,017$). There were no significant differences in terms of serum OPG levels between patients with BD and healthy subjects ($p=0,29$), and also between patients with RAU and healthy subjects ($p=0,25$). When patients with BD, RAU and the healthy subjects are compared in terms of TRAIL levels, we found that the serum TRAIL levels were significantly lower in patients with BD than in patients with RAU and healthy subjects ($p=0,037$ and $p=0,024$, respectively). There was no significant difference between patients with RAU and healthy subjects in terms of serum TRAIL levels. Also there was no significant correlation observed between serum OPG and TRAIL levels as well as between ESR and CRP levels.

Even though there is research in literature that supports the role of OPG and TRAIL in the development of vascular and inflammatory diseases, this research shows that OPG and TRAIL has no significant impact in the development of vascular and inflammatory diseases, because of the low levels of OPS and TRAIL observed in

patients with BD and the insignificant correlation between ESR and CRP levels. However, due to insufficient scoring of active patients in this study, research including patients with recent diagnoses and active vascular disease is required to confirm the findings in this study.

Keywords: Behcet Disease, osteoprotegerin, TRAIL

KAYNAKLAR

1. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet disease, N Engl J Med, 1999; 341(17):1284-1291.
2. Yazıcı H Behçet's Disease. In: Klippel J H. Eds Rheumatology, 2 Ed., London: Mosby;1998; 26: 1-6
3. Behçet Disease. Lancet 1989; 1: 761-762.
4. Emmi L. Brugnolo F, Marchione T. Pathogenesis and therapy of Behçet disease. Ann Ital Med Int 1997;12(1):20-25.
5. Sağlam K, Erikçi S, Sayal A, Selenyum ve Glutasyon peroksidaz aktivitesi düzeylerinin iskemik kalp hastaları ile ilişkileri. GATA bülteni 1997;37: 58-62.
6. Dilşen N: Behçet Hastalığı tarihçesi, Behçet sayısı. Dilşen N. „Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 62-65.
7. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M: Behçet's Disease In The Middle East Clinic in Dermatology 1999;17: 209-222.
8. Doğanavşargil E, Keser G: Behçet Hastalığı. Klinik Romatoloji (Derleyenler) Gümüşiş G, Doğanavşargil E, Ege Üniveristesi Yayınları, Deniz matbaası, 1999;423-439.
9. Evereklioğlu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease Survey of Ophtalmology, 2005, Vol 50 No:4 297-350.
10. Nishiyama M, Nakae K, Umehara T. A study of familial occurrence of Behcet's disease with and without ocular lesions. Jpn J Ophthalmol 2001;45: 313-316.

11. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Khol PK, Ochsendorf FR: Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-422.
12. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M: Prevalence of Behçet Disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-806.
13. Çakır N, Derviş E, Benian O, Pamuk ON, Sönmezateş N, Rahimoğlu R, Tuna S, Çetin T, Sarıkaya Y. Prevalence of Behçet Disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 53-55.
14. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y, Tankurt N, Özyazgan Y, Pazarlı H, Yazıcı H. Prevalence of Behçet's Syndrome in a rural area in northern Turkey *J Rheumatol*, 1988; 15: 820-822.
15. Behçet H. Über rezidivierende, aphtose, durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 36: 1152-1157.
16. Kontogiannis V, Powel RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637.
17. Nishiura K, Kotake S, Ichiisi A, Matsuda H. Familial occurrence of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40: 225-229.
18. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 1610-1616.
19. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 53-57.
20. Onder M, Gurer MA The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001;15: 126-136.
21. Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi YM, Sheen D, Lee EB, Choi SV, Song YW. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behcet's disease. *Throm Res* 2002; 106: 19-24.

22. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 1-18.
23. Lakhanpal S, O'Duffy JD, Lie J. Pathology. In: Plotkin G, Calabro JI O'Duffy J, eds. Behcet's disease: a contemporary synopsis. New York: Futura Publishing Company, 1988: 102-142.
24. Onder M, Gurer MA. Behcet's Disease: An enigmatik vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; 17: 571-576.
25. Akmaz O, Erel A, Güreç MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2000; 39: 121-125.
26. Sharqote KE, Aracı AA, Hatem A. Oral pathergy test in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2002; 146: 155-174.
27. Watanabe M, Hibi T. Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behcet's disease. *Am Coll Gastroenterol* 2000; 95(10): 2848-2851.
28. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
29. Nussenblatt R, Whitcup SM, Paetsch A, ed(s). Uveitis. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1996:334-353.
30. Hazleman B. Rheumatic disorders of the eye and the various structures involved. *Br J Rheumatol* 1996;35: 258-268.
31. Amer PRJ, Steuer A, Pap A, Denman AM. Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 2001; 40: 652-655
32. Bayraktar Y, Balkancı F, Bayraktar M, Çalgüneri M. Budd- Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 858-862.

33. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245:197-205.
34. Siva A. Clinical manifestation and prognosis in Neuro-Behcet's syndrome. 8th International congress on Behçet disease. Reggio Emilia: Prex srl,1998: 78.
35. Luxon L, Pollac L, Haskard D. Neuro-otological findings in Behcet's disease. Reggio Emilia: Prex srl,1998: 223.
36. Katz AM. Behcet's disease: Summary notes. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 88-101.
37. Lee SK, Lee J. Behcet's disease: a rheumatological perspective. *Yonsei Med J* 1997; 38 (6): 395-400.
38. Theodorou C, Floratos D, Hatzinicolaou P, Vaiopoulos G. Neurogenic bladder dysfunction due to Behcet's disease. *Int J Urology* 1999; 6: 423-425.
39. Naganuma M, Iwao Y, Inoue N, Hisamatsu T, Imaeda H, Ishii H, Kanai T, Watanabe M, Hibi T. Analysis of clinical course and long term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behçet's disease. *Am Coll Gastroenterol* 2000;95(10):2848-2851.
40. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology* 1999; 38: 457-462.
41. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 234-238.
42. Lee S. Diagnostic criteria of Behcet's disease; Problems and suggestions. *Yonsei Med J* 1997; 38 (6): 365-369.
43. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos C E, Zouboulis C C. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology*, 2000; 201: 37-39.

44. Davatchi F. Epidemiology of Behçet's disease in middle East and Asia. 8th International conference on Behcet's disease. Reggio Emilia: Prex srl, 1998; 42.
45. Orem A, Deger O, Memiş O, Bahadır S, Ovalı E, Cimsit G. Lp (a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombotic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(9): 726-729.
46. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Bone T, Shimamoto G, DeRose M, Eliot R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davey E, Bucay N, Renshaw-Gregg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89: 309-319.
47. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;234:137-142.
48. Kurban S, Mehmetoğlu İ., Osteoprotegerin, RANK ve RANK ligandı, *Türk Biyokimya Dergisi* 2007, 32(4):178-184
49. Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcif Tissue Int* 2004;74: 103–106.
50. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22: 549–553.
51. Yun TJ, Tallquist MD, Aicher A, Rafferty KL, Marshall AJ, Moon JJ, Ewings ME, Mohaupt M, Herring SW, Clark EA. Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function. *J Immunol* 2001; 166: 1482–1491.
52. Lub-de Hooge, Lub-de Hooge MN, de Vries EG, de Jong S, Bijl M . Soluble TRAIL concentrations are raised in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64(6): 854-858.

53. Stefan Kiechl, Georg Schett, Gregor Wenning, Kurt Redlich, Martin Oberhollenzer, Agnes Mayr, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2175-2180.
54. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & Dev* 1998;12: 1260–1268.
55. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan C R, Capparelli C, Scully S, Kaufman S, Kostenuik P, Lacey D, Boyle W, Simonet S. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J. Exp. Med.*, 2000;192: 463-474.
56. Chernajovsky Y, Annenkov A, Herman C, Triantaphyllopoulos K, Gould D, Dreja H, Gene therapy for rheumatoid arthritis. Theoretical considerations. *Drugs Aging*, 1998; 12(1): 29-41.
57. Mageed RA, Adams G, Woodrow D, Podhajcer OL, Chernoyovsky Y. Prevention of collagen-induced arthritis by gene delivery of soluble p75 tumour necrosis factor receptor. *Gene Ther*, 1998; 5(12): 1584-1592.
58. Yang J, JJ Marden, C Fan, S Sanlioglu, RM Weis, TC Richie et al., Genetic redox preconditioning differentially modulates AP-1 and NF kappa B responses following cardiac ischemia/reperfusion injury and protects against necrosis and apoptosis. *Mol Ther*, 2003; 7(3): 341-353.
59. Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang C-P, Nicholl JK, Sutherland GR, Davis-Smith T, Rauch C, Smith CA et al., Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity*, 1995; 3(6): 673-682.
60. Rus V, Zernetkina V, Puliaev R, Cudrici C, Mathai S, Via CS. Increased expression and release of functional tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) by T cells from lupus patients with active disease. *Clin Immunol*, 2005; 117(1): 48-56.

61. White S. and Rosen A, Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15(5): 557-562.
62. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1218-1222
63. N. F. İlhan, N. Demir, T. Demir, Serum osteoprotegerin (OPG) measurement in Behcet's disease *Turk J Med Sci* 2011; 41 (3): 383-386 © TÜBİTAK64
64. Castelin G, Corallini F, Bortoluzzi A, La Corta R, Lo Monaco A, Secchiero P, Zauli G, Trotta F. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand - osteoprotegerin system in limited systemic sclerosis: a new disease marker? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 June; 49(6):1173-1176.
65. Yuksel S, Samli H, Colbay M, Dundar U, Acarturk G, Demir S, Koken T, Akteye O, Kavuncu V, Solak M. Increased serum osteoprotegerin levels associated with decreased bone mineral density in familial Mediterranean fever *Tohoku J Exp Med*. 2009 Apr;217(4):321-327.
66. Jang JJ, Schwarcz AI, Amaez DA, Woodward M, Olin JW, Keller MJ, Schechter AD. Elevated osteoprotegerin is associated with abnormal ankle brachial indices in patients infected with HIV: a cross-sectional study. *J Int AIDS Soc*. 2010 Mar 22; 13: 12
67. Breland UM, Hollan I, Saatvedt K, Almdahl SM, Damas JK, Yndestad A, Mikkelsen K, Forre OT, Aukrust P, Ueland T. Inflammatory markers in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun; 49(6):1118-1127.
68. Liu YY, Long L, Wang SY, Guo JP, Ye H, Cui LF, Yuan GH, Li ZG. Circulating Dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Jun; 123(11):1407-1412.
69. Kwok SK, Shin YJ, Kim HJ, Kim HS, Kim JY, Yoo SA, Choi JJ, Kim WU, Cho CS. Circulating osteoprotegerin levels are elevated and correlated with

antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus .Lupus. 2009 Feb; 18(2):133-138.

70. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. Rheumatol Int. 2011 Nov 6.
71. Kirnap M, Calis M, Kaya N, Muhtaroglu S. Is the Behçet's disease a risk factor for osteoporosis and its relation to cytokines? Bratisl Lek Listy. 2010; 111(6):340-344.