Ülkü UÇAR

İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI



İNDOLAMİN 2, 3 DİOKSİJENAZ GEN POLİMORFİZMİNİN BEHÇET HASTALIĞI VE KLİNİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÜLKÜ UÇAR

DOKTORA TEZİ

BURSA-2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

İNDOLAMİN 2, 3 DİOKSİJENAZ GEN POLİMORFİZMİNİN BEHÇET HASTALIĞI VE KLİNİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÜLKÜ UÇAR

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:
Prof. Dr. Haluk Barbaros ORAL

DDP(T)-2017/11 - BAP

BURSA-2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum **"İndolamin 2, 3 Dioksijenaz Gen Polimorfizminin Behçet Hastalığı ve Kliniği Üzerine Etkisi"** adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Ülkü UÇAR
İmza

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

18/06/2022

Adı Soyadı: Ülkü Uçar

Anabilim Dalı: İmmünoloji

Tez Konusu: İndolamin 2, 3 Dioksijenaz Gen Polimorfizminin Behçet Hastalığı ve Kliniği Üzerine Etkisi

ÖZELLİKLER	**UYGUNDUR**	**UYGUN DEĞİLDİR**	**AÇIKLAMA**
Tezin Boyutları	x	☐	
Dış Kapak Sayfası	x	☐	
İç Kapak Sayfası	x	☐	
Kabul Onay Sayfası	x	☐	
Sayfa Düzeni	x	☐	
İçindekiler Sayfası	x	☐	
Yazı Karakteri	x	☐	
Satır Aralıkları	x	☐	
Başlıklar	x	☐	
Sayfa Numaraları	x	☐	
Eklerin Yerleştirilmesi	x	☐	
Tabloların Yerleştirilmesi	x	☐	
Kaynaklar	x	☐	

DANIŞMAN ONAYI
Ünvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Haluk Barbaros ORAL
İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak
İç Kapak
ETİK BEYAN II
KABUL ONAY III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU IV
İÇİNDEKİLER ..... V-VI
TÜRKÇE ÖZET VII
İNGİLİZCE ÖZET VIII
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Behçet Hastalığı 4
2.1.1. Tarihçe ve Tanım 4
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Patogenez 5
2.1.3.1 Genetik 6
2.1.3.2. Enfeksiyonlar 8
2.1.4.Klinik Özellikler 10
2.1.4.1 Mukokütanöz Bulgular 10
2.1.4.1.1 Oral Ülserler 10
2.1.4.1.2. Genital Ülserler 11
2.1.4.1.3. Cilt Lezyonları 12
2.1.4.2. Oftalmotolojik Bulgular 15
2.1.4.3. Artiküler Bulgular 16
2.1.4.4. Vasküler Bulgular 17
2.1.4.5. Nörolojik Bulgular 18
2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem Bulguları 19
2.1.4.7. Diğer Bulgular 19
2.1.5. Tanı 20
2.1.6. Tedavi 21
2.1.7. İmmünolojik Mekanizmalar 23
2.2. İndolamin 2-3-Dioksijenaz 27
2.2.1. İDO ve Triptofan metabolizması 27
2.2.2. İDO'nun immün regülasyoundaki rolü 29
2.2.3. İDO polimorfizmi 32
3. GEREÇ ve YÖNTEM 34
3.1. Örneklerin elde edilmesi ve saklanması 34
3.2. ELISA) yöntemiyle serum İDO düzeyinin saptanması 36
3.3. İDO1 rs7820268, rs10108662 İDO2, rs4503083 Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi 37
3.4. İstatistiksel Analiz 38
4. BULGULAR 39
4.1. İDO ölçümü 41

4.2. İDO geni polimorfizmi Behçet Hastalığı ilişkisi 43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 49
6. KAYNAKLAR 56
7. SİMGELER VE KISALTMALAR 64
8. EKLER 69
9. TEŞEKKÜR 70
10. ÖZGEÇMİŞ 71

TÜRKÇE ÖZET

Behçet hastalığı (BH), oral ve genital aftlar, üveit ve cilt bulgularıyla karakterize multifaktöryel bir hastalıktır. Ailesel olguların sıklığı, coğrafi dağılım göstermesi ve HLA-B51 ile güçlü ilişkisinin olması etiyopatogenezde genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir.

İndolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) triptofanın oksidatif katabolizmasında rol alan immün modülatuvar bir enzimdir. İDO efektör T hücrelerin inhibisyonu ile Treg farklılaşması ve aktivasyonunu stimüle eder. İDO gen ekspresyonundaki bireyler arası varyasyonların İDO aktivitesinde farklılıklarla sonuçlandığı bilinmektedir. Literatürde, BH ile İDO gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya raslamadık. Bu çalışmada BH'de İDO serum düzeyleri, İDO genindeki belirlenen tek nükleotid polimorfizmlerinin (TNP) klinik bulgularla ilişkisinin araştırılmasını amaçlandı.

Çalışmaya 90 Behçet hastası ve 52 sağlıklı gönüllü dahil edildi. İDO1 ve İDO2 için belirlenen gen bölgelerinde, 90 hasta 52 kontrol için TNP tespiti yapıldı. Serumda ELISA yöntemiyle İDO1 seviyleri ölçüldü.

Behçet hastalarında ve kontrol grubunda; İDO1 rs7820268, rs10108662 ile İDO2 rs4503083 geni polimorfizmleri ve allel frekansları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Serum İDO seviyesinin Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

BH'de kontrol grubuna kıyasla İDO1 düzeyinin düşük olması, immünhemostazın sağlanmasına rol oynayan İDO1'in BH patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Klinik bulgularla İDO1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Gen polimorfizmleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Klinik bulgular açısından ise sadece İDO1 rs7820268 CT genotipinin Nörobehçet gelişimi açısından koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Diğer klinik bulgularla çalışılan gen polimorfizmleri açısından anlamlı ilişki saptanamamıştır. Nadir klinik bulgular açısından yeterli sayıda hastanın dahil edildiği daha geniş çalışmalar bu bulgulara katkı sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: Behçet Hastalığı, İDO, immünmodülasyon, TNP

İNGİLİZCE ÖZET

The Effect of Indolamnine 2, 3 Dioxygenase Gene Polymorphism on Behçet's Diesase and Clinical Findings

Behçet's disease (BD) is multifactorial disorder; characterized with oral and genital aphtous leisons, uveitis and cutaneous findings. Familial aggregation, spesific geographic distribution and strong relationship with HLA-B51 supports the role of genetic factors in etiopathogenesis.

Indolamine 2,3-dioxygenase (IDO) is an immunomodulatory enzyme that takes role in oxidative catabolism of tryptophan. IDO situmulates inhibition of effector T cells and differentiation and activiation of Treg cells. It is already known that, individual differences in IDO gene expression results in differences in IDO activity. In the literature, we have not found any study exploring the relationship between BD and IDO gene polymorphism. In our study, we aimed to measure serum IDO levels in BD and the association of clinical findings with determined single nucleotide polymorphisims (TNP).

90 BD patients and 52 healty controls were included into our study. Predetermined TNP of spesific gene loci for IDO1 and IDO2 were studied. Serum IDO1 levels were measured with ELISA method.

No statistically sinificant difference could be shown in IDO1 rs7820268, rs10108662 and IDO2 rs4503083 gene TNPs and allel frequencies between patient and control group. On the other hand, serum IDO levels were significantly lower in patient group compared with control group.

The significantly lower serum IDO1 level in patient group, suggests that IDO having an important role in immune hemostasis, may be effective in BD pathogenesis. No significat corrrelation could be shown between clinical findigs and IDO1 levels. The distribution of gene polymorphisms was similar between patient and control groups. IDO1 rs7820268 CT genotype was tought to be protective against Neuro-Behçet disease. No association could be found between other clinical findings and TNPs. Further clinical stuides with larger populations may contribute to our findings.

Keywords: Behçet's disease, IDO, immunomodulation, TNP

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral ve genital aftöz lezyonlar, üveit ve cilt bulgularıyla kendini gösteren kronik, tekrarlayıcı, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu bulgulara ek olarak kas iskelet sistemi, kardiyovasküler, gastrointestinal ve nörolojik tutulum da tabloya eklenebilir (Sakane, Takeno, Suzuki, & Inaba, 1999). BH İpek Yolu üzerinde yer alan ülkelerde daha sık olmak üzere tüm dünyada görülmektedir. Hastalık prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye olup 80-420/100.000 olarak bildirilmiştir (Azizlerli ve ark. 2003). Erkek cinsiyet ve erken hastalık yaşı kötü prognoz göstergesi olup, gerek mukokütanöz gerek organ tutulumlarıyla BH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Erkan Alpsoy, 2013).

BH etiyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır (Akkoc, 2018). Genetik olarak yatkın bireylerde viral, bakteriyel enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler ya da ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen bozulmuş immün yanıtın hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Akman 2009). Ayrıca nötrofillerin, endotel hasarının ve tromboza eğilimin de BH'nin etiyopatogenezine katkısı olduğu kabul edilmektedir. BH poligenik bir hastalık olup spesifik bir Mendelyen kalıtım paternine sahip değildir. Ailesel olguların sıklığı, hastalığın sıradışı coğrafi dağılım göstermesi ve *human leucocyte antigen* (HLA)-B51 ile güçlü ilişkisinin olması etiyopatogenezde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (Mendoza-Pinto ve ark. 2010).

Gen polimorfizmlerinin ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda *interleukin* (IL)-1β +3962 polimorfizmi ile eritema nodozum (Ozcimen ve ark., 2011), IL-2-330 guanin (G) timin (T) genotipi ile oküler tutulum (Yucel ve ark., 2013), IL-4R-α gen polimorfizminin de paterji testi pozitifliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Oral ve ark., 2011). Ayrıca HLA-A26, IL-10, IL23R-IL-12RB2, *signal transducer and activator of transcription* (STAT)4, *GTPase of the immunity-*

associated protein (GIMAP), *C-C motif chemokine receptor* (CCR)1, *killer cell lectin like receptor C* (KLRC)4 gibi bazı genlerin de BH gelişimi riski ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Z. Wu ve ark., 2014). BH'de inflamasyon mekanizmasında rol alan diğer genlerdeki polimorfizm ya da mutasyonlarla ilgili araştırmalar da her geçen gün artmaktadır.

İmmün sistem, inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan ve immün sistem hücrelerini ve fonksiyonlarını modifiye eden metabolik yolaklarla sıkı bir şekilde denetlenmektedir (Gerriets, & Rathmell, 2012). İndolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) triptofanın oksidatif katabolizmasında rol alan, metabolik immün regülasyondan sorumlu bir enzimdir (Munn & Mellor, 2013). İDO metabolik immün yanıtı iki şekilde regüle eder; bunlardan birincisi ortamdaki triptofanın deplesyonu, ikincisi triptofandan kinürenin (KYN) üretimidir. Triptofan metabolitlerinden zengin bir ortamda *cluster of diffrentiation* (CD)4+ T hücrelerin regülatuar T (Treg) hücre yönünde farklılaştığı görülmüştür (Harden & Egilmez, 2012; Munn & Mellor, 2013; Tardito ve ark., 2013). İDO ayrıca eksprese edildiği dendritik hücrelerde (DH) direkt intraselüler sinyal molekülü olarak görev alır. Bu sinyalizasyon fonksiyonunun, enzimatik aktivitesinden tamamen bağımsız olup, plazmositoid (p)DH'lerde tolerojenik aktivitenin devamı için gerekli olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla profesyonel antijen sunan hücrelerce (ASH) üretilen İDO hem hücrenin kendisini hem de çevredeki T lenfositleri etkiler. Bu nedenle İDO immunolojik hemostazın sürdürülmesinde aktif rol oynayan, efektör T hücrelerin inhibisyonu ile Treg farklılaşması ve aktivasyonunu stimüle eden bir fonksiyona sahiptir (Harden, & Egilmez, 2012).

BH'de rol oynayan major hücreler sitotoksik T hücreler, T helper (Th)1, Th17 ve Treg hücreleridir. Efektör T hücrelerce fazla miktarda üretilen sitokinlerin nötrofil kemotaksisi ve sonuç olarak doku hassarı ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Dolayısı ile İDO'nun bu hücreler üzerindeki etkilerinin BH patogenezinde de etkili olabileceğini düşündük.

İDO, immün sistemin regülasyonunda ve immün toleransın lokal kontrolü üzerindeki etkileri ile BH patogenezinde de rol oynayabilir. İDO gen ekspresyonundaki bireyler arası varyasyonların İDO aktivitesinde farklıklıklarla sonuçlandığı bilinmektedir. İDO geninde genetik varyasyonların araştırıldığı bir

çalışmada, insan İDO1 geninde spontan olarak ortaya çıkan genetik polimorfizmlerin olduğu ve bunun İDO1 geninin nonfonksiyonel hale gelmesiyle etkilenmiş kişilerde azalmış İDO aktivitesi ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Arefayene ve ark., 2009).

Yaptığımız literatür taramasında BH'de İDO düzeylerinin ilişkisini ve hastalığa yatkınlıkta İDO gen polimorfizmleri ile ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında Behçet hastalarında İDO serum düzeyleri, İDO genindeki bazı genetik varyasyonların İDO serum düzeylerinin yanısıra BH ve klinik bulguları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tarihçe ve Tanım

Behçet hastalığı ilgili olası ilk yazılı kaynaklar Hipokrat'ın tanımladığı; ağızda aftöz ülserlerle birlikte görülen, cilt yaraları ve göz inflamasyonunun eşlik ettiği endemik ateşli hastalıklara ait bilgilere dayanmaktadır (Feigenbaum, 1956). Ayrı bir hastalık olduğu fark edilene kadar üveit, tekrarlayan mukokütanöz lezyonlar, tromboflebit, artralji ilişkili sınırlı sayıda vakalar bildirilmiştir (Evereklioglu, 2010). 1937'de Türk dermatolog Dr. Hulusi Behçet'in bütünleştirici bir yaklaşımla oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmış olduğu hastalık (Behcet, 1937; Behcet & Matteson, 2010), 1947 yılında uluslararası dermatoloji kongresinde "Morbus Behçet" şeklinde isimlendirilmiştir (Tuzun, 2006).

Mukokütanöz lezyonlar ve üveit en sık bulgular olmakla birlikte hastalık çeşitli organ sistemlerinin etkilendiği her büyüklükte arter ya da venin etkilenebildiği vaskülit tablosuyla karşımıza çıkabilir. Bu bağlamda; 2012 Chapel-Hill Vaskülit Sınıflaması'nda "*Variable vessel vasculitis* (değişken damar vasküliti)"; farklı çap ve yapıdaki damarları etkileyen vaskülitler arasında Cogan Sendromu ile birlikte yer almıştır (Jennette ve ark., 2013). Bunun yanında multisistemik tutulum özelliği, farklı tedavi protokolleri gerektiren farklı klinik kümelenmelerin görülmesi nedeniyle homojen karakterdeki tek bir hastalık yerine alt gruplardan oluşan "Behçet sendromu" terminolojisi de giderek artan oranda kabul görmektedir. (Yazici, Fresko, & Yurdakul, 2007).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Havai'de 0.1/100.000, Kuzey Ürdün'de 664/100.000 şeklinde oldukça değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, BH İpek Yolu üzerinde, Japonya'dan başlayıp Türkiye, İran, Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerine uzanan bölgede daha sık görülmektedir (Akkoc, 2018). BH için 20-421/100.000 prevelans değeri ile Türkiye

başı çekerken Amerika ve Avrupa'da daha nadirdir (Azizlerli ve ark., 2003; Hatemi, Yazici, & Yazici, 2013). Almanya gibi endemik bölgelerden göç alan ülkelerde hastalığın yaygınlığı artmaktadır (Altenburg ve ark., 2006). Güncel bir meta analizde coğrafi dağılım ve çalışma tasarımının prevelans tahminlerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Maldini, Druce, Basu, LaValley, & Mahr, 2018).

Coğrafi bölgeler arasında hastalık alt gruplarının da farklılık gösterebildiği bilinmektedir. Gastrointestinal sistem tutulumu Türkiye'de çok nadir görülürken Japonya'da %10 olarak bildirilmiştir (Ideguchi ve ark., 2014). Üveit özellikle Japonya ve Türkiye'de daha sık görülmektedir. HLA-B51 ilişkisi endemik bölgelerde daha belirgin olup, 78 vaka kontrol çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde HLA-B5/HLA-B51 alleli taşıyıcılarında BH riskinin 5.78 arttığı bildirilmiştir (de Menthon, Lavalley, Maldini, Guillevin, & Mahr, 2009).

Hastalığın başlangıcı sıklıkla 20-40 yaş arasında olmakla birlikte nadiren çocuklarda ve 50 yaş üzerinde de görülebilir ve bu gruplarda genellikle daha hafif seyirlidir (Christine S Ahn, 2017). BH kadın ve erkeklerde genel olarak eşit oranda görülmekle birlikte Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde erkek, Japonya ve Kore'de kadın hâkimiyeti daha belirgindir (E. Alpsoy, 2016). BH erkeklerde daha ciddi klinik seyirli olup özellikle vasküler tutulum ilişkili morbidite erkeklerde daha sık görülür (Kural-Seyahi ve ark., 2003). Daha çok sporadik olarak görülmesine rağmen, BH'de ailesel kümelenme olduğu bilinmektedir, 1. dereceden akrabalarda BH olması hastalık riskini arttırır (Kone-Paut ve ark., 1999). Ayrıca BH için takip eden nesillerde hastalık başlangıç yaşının daha küçük ve kliniğin daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (Gulbay, Acican, Ercen Diken, & Pinar Onen, 2012).

2.1.3. Patogenez

BH'nin genetik olarak yatkın bireylerde enfeksiyöz ve çevresel faktörlerce tetiklenen tekrarlayan enflamatuvar ataklarla karakterize bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan BH, belirli coğrafi bölge ve etnik gruplarda sık görülmesi, HLA-B51 ile olan ilişkisi ile genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır. İlk olarak Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanırken muhtemel viral bir etken üzerinde durulmuştur (Behcet & Matteson, 2010). Günümüze kadar farklı virüs ve bakterilerin etkisi araştırılmış ancak kesin bir kanıta ulaşılamamıştır.

2.1.3.1 Genetik

Kalıtım paterni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte BH'de genetik faktörlerin önemli bir bileşen olduğu bilinmektedir. Etnik ve coğrafi seçiciliği, ailesel olguların gözlenmesi, kardeşlerde BH sık görülmesi, genetik faktörlerin önemini desteklemektedir. Hastaların %31'inde pozitif aile öyküsü mevcuttur (Christine S Ahn, 2017). Ebeveynlerinden birinde BH olan bireylerde, nükleotid tekrarlarındaki artış sebebiyle klinik bulgular daha erken ortaya çıkar ve buna *genetic anticipation* adı verilmektedir (Fresko ve ark., 1998).

Genetik yatkınlık faktörlerinden en önemlisi HLA-B51 varlığıdır. HLA-B5'in nötrofil aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir fakat bulguları açıklamakta yeterli değildir. BH ile HLA-B51 ilişkisi ilk olarak 1982'de Japon'larda tanımlanmış ve takiben pek çok farklı toplumda bu ilişkiyi destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır (Ohno ve ark., 1982). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-B51'in genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 civarında olduğu gösterilmiştir (Gul ve ark., 2001). Dolayısıyla HLA-B51 dışında başka genlerle hastalık patogenezi arasında ilişki araştırılmıştır. HLA ilişkili genlerden *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1* (ERAP1)'in Türk, Çinli ve İspanyol kohortlarında; *major histocompatibility complex class I chain related gene A* (MICA)'nın Japon ve İspanyol kohortlarında BH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmada ERAP-1'in HLA-B51 proteinleri ile ilişkisi aracılığıyla BH riskini etkilediği, ERAP-1 ekspresyonunun BH'de sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Christine S Ahn, 2017). BH ve ailevi akdeniz ateşi (AAA) hastalığının benzer coğrafyalarda görülmesi, AAA hastalarında BH sıklığının yüksek olması yanında, *Mediterranean fever* (MEFV) geni mutasyonlarının BH gelişimi için yatkınlık oluşturduğu saptanmıştır (Imirzalioglu, Dursun, Tastan, Soysal, & Yakicier, 2005)

İnflamasyonun yapıtaşlarından olan sitokinlerin işlevlerini etkileyen farlıklılıkların (gen mutasyonları, gen polimorfizmleri) BH'ye yatkınlıkla ilişkili olduğu ile ilgili pek çok veri mevcuttur (Erkan Alpsoy, 2013). Bunlardan HLA-B51'e komşuluğu olan *tumor necrosis factor* (TNF)-α başta olmak üzere çok sayıda gen araştırılmıştır. Türklerde yapılan bir çalışmada TNF-α 1031T/C gen polimorfizminin HLA-B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Akman ve ark., 2006). Türk Behçet hastalarında yapılan ve 5 farklı sitokinin hastalığa yatkınlıkla

ilişkisinin araştırıldığı bir başka (Akman 2009) çalışmada *transforming growth factor beta1* (TGF-β1) ve IL-10 gen polimorfizminin BH ile ilişkili olduğu savunulmuştur (Dilek ve ark., 2009).

Yardımcı T hücreler ve doğal öldürücü hücrelerin farklılaşması ve regülasyonundan sorumlu trankkripsiyon faktörleri STAT4, *nuclear receptor coactivator-5* (NCOA5) *ve forkhead box P3* (FOXP3), genlerinin de BH ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Christine S Ahn, 2017; Hou ve ark., 2012).

Epigenetik ile ilgili çalışmalarda, BH'de CD4+ T hücreler ve monositlerde *cytoskeletal remodelling* ve hücre adhezyonu ile genlerde metilasyon olduğu ek olarak tedavi ile özellikle microtübül yapısı ile ilgili genlerdeki bu değişikliklerin normale dönebildiği gösterilmiştir. Epigenetik değişiklikler zaman içinde coğrafi ve çevresel farklılıkların açıklanmasında ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde yardımcı olabilir (Yazici, Seyahi, Hatemi, & Yazici, 2018).

Genome-Wide Association Studies (GWAS) yaygın kullanımı ile BH ilişkili gen polimorfizmleri ile ilgili bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır. Buna rağmen BH patogenezinin multigenik ve kompleks doğası tam olarak aydınlatılamamıştır. Farklı etnik gruplarda elde edilen çelişkili sonuçlar daha ileri çalışmaları gerektirmektedir. İmmün regülasyon ve inflamasyon ilişkili proteinleri kodlayan BH ilişkili non-HLA genler tablo 1 de özetlenmiştir (Farida Fortune, 2020) (Salmaninejad ve ark., 2019).

Tablo 1: GWAS ile BH ile ilişki bulunan non-HLA genler

Gen	**Etnik grup**
İmmun Cevap	
IL-10	Türk, Japon, Çinli, İranlı, Avrupalı
IL-23R	Türk, Japon, Çinli, İranlı,Koreli, Avrupalı
IL-12A	Türk, Japon, İranlı, Avrupalı
IL-1α/IL-1β	Türk
CCR1	Türk, Japon, İranlı, Çinli
STAT4	Türk, Japon, İranlı, Çinli
KLRC4	Türk, Japon, İranlı
Interferon-regulatory factors (IRF)8	Türk, İranlı, Japon, Çinli
CCAAT/enhancer-binding protein beta (CEBPB) - *protein tyrosine phosphatases non-receptor* PTPN1	Türk, İranlı, Çinli
GIMAP4	Koreli, Japon
Tehlike sinyallerinin tanınması ve işlenmesi	
ERAP1	Türk, İranlı
Receptor-interacting protein (RIPK)2	Türk, İranlı, Japon, Çinli
Laccase Domain Containing (LACC)1	Türk, İranlı, Japon, Çinli
MEFV	Türk, Avrupalı
Toll like receptor (TLR)4	Türk, Japon
NOD2	Türk, Japon, Avrupalı
Fucosyltransferase (FUT)2	İranlı, Türk, Japon
Bilinmeyen faktörler	
Aminoethanethiol Dioxygenase (ADO)- early growth response (EGR)2	Türk, İranlı, Japon, Hristiyan
Jerky -like (JRKL)/ *Contactin* (CNTN)5	İspanyol
Ubiquitin-associated domain-containing protein (UBAC)2	Türk, Avrupalı, Çinli, Japon

2.1.3.2 Enfeksiyonlar

Genetik faktörlere ek olarak çeşitli çevresel faktörler BH'nin gelişimine katkıda bulunur. BH sık görüldüğü ülkelerden Avrupa ve Amerika'ya göç edenlerde BH riskinin azalması çevresel faktörlerin rolünü desteklemektedir (Zouboulis ve ark. 1997). Çevresel faktörlerden en çok enfeksiyonlar üzerinde durulmuştur.

Enfeksiyonların immün yanıtı tetikleyerek hastalığa neden olabileceği gösterilmiş olmakla birlikte etyolojideki rolü olduğu kesin olarak kanıtlanmış bir infeksiyoz ajan gösterilememiştir.

Etiyopatogenezde enfeksiyonlara ilk dikkat çekenlerden Dr. Hulusi Behçet, oral ve genital ülserlerden aldığı örneklerde rastladığı inklüzyon cisimlerininin viral enfeksiyona bağlı olabileceği düşünmüştür. Günümüzde öncelikle *Herpes simplex virus 1 (HSV-1)* ve *Streptococcus sanguis* ile BH ilişkisi üzerinde durulmaktadır (Greco ve ark., 2018). Hastalığın genellikle oral aftlarla başlaması, dental girişimlerin aftlarda artışla sonuçlanması, oral florada *S. sanguis* gibi nadir görülen streptokok suşlarının baskın olması, antibiyotik tedavisi ile eklem ve mukokutanöz semptomların gerilemesi ağız hijyeni ve florasının etiyolojide etken olabileceğini düşündürmektedir. BH tükrük yapısında bir farklılık olduğu ve ek olarak bakteriyel çeşitliliğin sağlıklı kontrollere göre daha az olduğu gösterilmiştir (Coit ve ark., 2016). Fakat bu durumun sebep mi sonuç mu olduğu net değildir.

Oral mukoza, gözler ve barsakta epitelyal bariyerin bütünlüğünün korunmasında mikrobiyom ve konakçı arasındaki yakın ilişki önem taşır. Barsak mikrobiotası BH ilşkisini araştıran çalışmalarda; BH'de spesifik bir mikrobiyom imzası olduğu, ek olarak *fucosyltransferase 2* enzimini kodlayan FUT2 genindeki mutasyonların, oral epitelyal ve intestinal hücrelerin patojenik bakterilere karşı bariyerini bozarak Crohn hastalığına benzer şekilde BH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yazici ve ark., 2018). BH aktif dönmlerinde oral ve barsak mukozası immünoglobulin (Ig)A1 ve IgA2 düzeylerinin azaldığı, bu durumun bakterilerin mukozal bariyeri geçişini kolaylaştırarak T ve B hücrelerin dahil olduğu generalize immün hiperaktivasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Gianchecchi, & Fierabracci, 2019). Mikrobiota ve immün sistem üzerinde coğrafi çevre, ilaçlar, psikolojik stres, beslenme ve komorbid hastalıklar arasındaki çok yönlü ilişkinin etkili olduğu savunulmaktadır. BH gibi kompleks bir hastalıkta mikrobiotadaki değişiklikler hastalığın başlangıcı ya da aktivasyonunun habercisi olabileceği gibi farklı klinik alt tiplerin görülmesinde bu etkileşim etkili olabilir (Farida Fortune, 2020).

Ayrıca *Sitomegalovirüs (CMV), Ebstein-Barr virüs (EBV), human immunodeficiency virüs (HIV), Parvovirüs B19,* hepatit virüslerinin, *Escherichia coli,*

Staphylococcus aureus, Mycoplasma fermentans ve *Helicobacter pylori'nin* lenfosit aktivasyonu aracılığıyla BH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Japonya ve Kore'de yapılan çalışmalarda BH insidansı ve şiddetinde yıllar içinde düşme olduğu saptanmış, bu durum oral ve genel hijyen şartlarının iyileşmesine bağlanmıştır (Direskeneli, & Mumcu, 2010).

2.1.4. Klinik Özellikler

Behçet hastalığı kliniği genellikle kendini sınırlayarak skar bırakmadan iyileşen, rekürren, inflamatuar ataklarla karakterizedir. Oral ülserler (%92-100), genital ülserler (%57-93), kutanöz bulgular (%38-99), oküler bulgular (%29-100) ve artralji ya da monoartrit şeklinde hafif artropati (%16-84) birlikteliği tüm dünyada en sık görülen bulgulardır. Bununla birlikte üveit, vasküler ya da nörolojik bulgular ise kalıcı organ hasarına sebep olarak artmış morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilir (E. Alpsoy, Zouboulis, & Ehrlich, 2007).

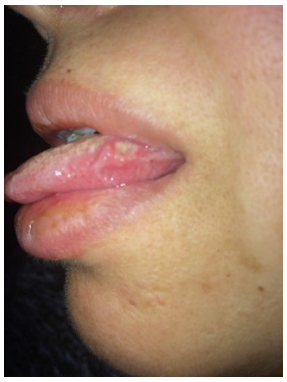
2.1.4.1 Mukokütanöz Bulgular

Oral ve genital ülserlerden sonra diğer cilt lezyonları, genellikle hastalığın en sık rastlanan üçüncü bulgusudur.

2.1.4.1.1 Oral Ülserler

Rekürren oral aftöz ülserler BH'nin en sık görülen ve olguların yaklaşık %70-85'inde ilk lezyondur (E. Alpsoy, Donmez ve ark., 2007). Oral aftöz ülserler minör (<10 mm), majör (≥10 mm), ve herpetiform karakterde olabilirler. Minör ülserler aftöz ülserlerin en sık formu olup (%80) tek ya da multipl, sıklıkla 1-2 hafta içinde skar bırakmaksızın iyileşen yuvarlak şekilli, beyaz grimsi psödomembranla kaplı, çevresinde eritematöz halosu olan, ağrılı yüzeyel ülserlerdir (Şekil 1). Morfolojik olarak aftöz stomatitteki ülserlerden ayırt edilemez (E. Alpsoy, Zouboulis, ve ark., 2007). Majör ülserler ise daha nadir görülmekle birlikte daha şiddetli bulgulara sebep olur. Daha uzun sürede ve iz bırakarak iyileşme eğilimindedirler. Daha derin yerleşimli olduklarından lenfadenopati ya da yutma güçlüğü gibi hayat kalitesini olumsuz etkileyen bulgular eşlik edebilir.

Herpetiform ülserler ise derin olmayan birleşmeye meyilli 1-2 mm çaplı lezyonlardır. Daha nadir görülürler ve skar bırakmadan iyileşirler (E. Alpsoy, Zouboulis, ve ark., 2007).



Şekil 1: Minör aftöz ülser, Dr. Ülkü Uçar arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır

Diş tedavisi ile ilgili işlemler ve ağız içi travmalar oral aftları tetikleyebilir. Sigara kullanımı oral aftlar sıklığını azaltmaktadır. BH'de sigara kullanımının bırakılması ise oral aftların artması ile sonuçlanabilmektedir.

Oral ülserlerin ayırıcı tanısında rekürrent aftöz stomatit (RAS), enfeksiyonlar (HSV, HIV), eritema multiforme, besinsel eksiklikler (demir, vitamin B-12, folik asit), Reiter sendromu, çölyak hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus (SLE), siklik nötropeni de akla gelmelidir.

2.1.4.1.2 Genital Ülserler

Genital ülserler oral ülserlere benzer morfolojide olmakla birlikte genellikle daha derin olma ve daha sık skar bırakarak iyileşme eğilimindedirler. Erkeklerde genellikle skrotuma, kadınlarda ise vulvaya ve labium majuslara yerleşir. Ek olarak glans penis, kasıklar, pubis, perine, üretra, vajina hatta perianal bölgede görülebilirler (Şekil 2). Oldukça ağrılı olduğundan hastalarda idrarda yanma, yürümekte oturup kalkmakta ve cinsel ilişki sırasında ağrı görülebilir. Bu açıdan sifilis, HSV enfeksiyonları gibi veneryal hastalklar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.



Şekil 2: Genital ülser, Dr. Ülkü Uçar'ın arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır.

Oral ve genital ülserlerin birlikte görülmesi ise malign ya da kompleks aftozis olarak adlandırılır. Sistemik bulgu olmadan tekrarlayan ya da bazen sabit üç ve daha fazla oral- genital ülser varlığı olarak tanımlanan kompleks aftozis hastalarının BH açısından takip edilmesi önerilmektedir (E. Alpsoy, Zouboulis ve ark., 2007). Gluten-sensitif enteropati, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, ilaç erüpsiyonları, immün yetmezliklerin de benzer lezyonlara sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (Keogan, 2009).

2.1.4.1.3 Cilt Lezyonları

BH'de en sık rastlanan lezyonlar deri ve mukoza bulguları tanı kriterleri içinde önemli bir yer tutar. Bu bulgular prognoz ve mortalitte açısından anlamlı risk oluşturmasa da tanı koydurucu olmaları, hayat kalitesine olan olumsuz etkileri ve organ hasarına yol açabilecek bulgular açsından uyarıcı olmaları açısından önem taşırlar. Dolayısıyla BH'nin karateristik cilt bulgularının erken fark edilmesi komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunur.

Hastalığın en sık (%28-96) gözlenen cilt lezyonu papülopüstüler lezyonlar (PPL) daha çok erkek hastalarda görülen eritemli bir folikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Gövde, alt ekstremite ve yüz bölgesine yerleşirler. PPL olanlarda artrit daha sık görülür. Lezyonların daha yaygın olması hatta kol ve bacakları da tutmasına rağmen morfolojik olarak akne vulgaristen ayrımı oldukça zordur (Şekil 3). Tanının PPL akne ayırıcı tanısına bağlı olduğu durumlarda histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon saptanması BH için anlamlıdır (Kokturk, 2012).



Şekil 3: Papülopüstüler lezyonlar, Dr. Ülkü Uçar'ın arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır.

Eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar hastaların yaklaşık %15-78'inde görülen eritemli lokal ısı artışı olan, ağrılı subkutan nodüllerdir. PPL aksine kadınlarda daha sıktır. Genellikle alt ekstremitelerde pretibial bölgede görülmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler, boyun gibi alanlarda da saptanabilirler, 2-3 hafta içinde ülserleşmeden, pigmentasyon bırakarak iyileşirler (Şekil 4). Klinik olarak klasik EN'den ayırt edilmeleri oldukça zor olmakla birlikte histopatolojik olarak Behçet hastalarındaki EN benzeri lezyonlarda subkutan dokuların nötrofilik infiltrasyonu daha belirgindir ve vaskülit eşlik eder (E. Alpsoy, Zouboulis ve ark., 2007)



Şekil 4: Üst ve alt ekstremite yerleşimli EN benzeri lezyonlar, Dr. Ülkü Uçar'ın arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır.

Behçet hastalarında venöz tutulumun en sık (%2,2-20) formu yüzeyel tromboflebittir. Bacaklarda ağrılı subkutan nodüller ya da bir çizgi boyunca uzanan kızarıklıklar olarak fark edilebilir (Şekli 5). Görüntü günden güne değişebilir. Yüzeyel tromboflebit, derin ven trombozu riskini arttırdığından uyanık olunmalıdır. EN benzeri lezyonlara benzemekle birlikte ultrasonografide EN benzeri lezyonlar hiper, yüzeyel tromboflebit ise hipoekoik karakterdedir. (E. Alpsoy, Zouboulis, ve ark., 2007).



Şekil 5: Yüzeyel tromboflebit, Dr. Ülkü Uçar'ın arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır.

Ekstragenital ülserasyonlar, hastaların yaklaşık %3'ünde görülen skar bırakarak iyileşen aftöz ülserlerdir. İnguinal bölge, aksilla, meme altı, boyun ve ayaklarda interdigital bölge sık görüldükleri alanlardır (E. Alpsoy, Zouboulis, ve ark., 2007). Çocuklarda daha sık görülürler ve bu yaş grubunda hastalığın en karakteristik ve spesifik bulgularından biridir (Treudler, Orfanos, & Zouboulis, 1999).

Paterji testi, deriye iğne batırılması sonucu 48 saat içinde ortaya çıkan, PPL'ye benzer, eritemli zeminde papül veya püstül oluşumuyla karakterize nonspesifik bir deri hiperreaktivite reaksiyonudur (Şekil 6). Ön kol ön yüze 20 gauch iğne ile damar trasesine yakın olmayan 3 farklı noktaya iğne batırılarak travmatize edilir.



Şekil 6: Pozitif Paterji testi, Dr. Ülkü Uçar'ın arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır.

Testin uyglanmasından önce yapılan deri temizliği ve tek kullanımlık enjektör uçlarının tercih edilmesi paterji reaksiyonu şiddeti ve pozitiflik oranı azalmıştır (Fresko, Yazici, Bayramicli, Yurdakul, & Mat, 1993). Test pozitifliği coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterir (%6-71), Japonlarda ve Akdeniz ülkelerinde kuzey Amerika ve kuzey Avrupa toplumlarına (%10-20) göre daha yüksek oranda paterji testi pozitifliği saptanmaktadır (E. Alpsoy, Zouboulis, ve ark., 2007). Türk Behçet hastalarında paterji testi pozitiflik oranı %56'sında olarak saptanmıştır (Tursen, Gurler, & Boyvat, 2003). Vasküler cerrahi girişimler sonrası filebit ya da anevrizmayla sonuçlanan vasküler paterji reaksiyonu görülebilir. Paterji pozitifliğinin hastalık aktivitesi belirteci olarak kullanılabileceği de savunulmaktadır (Akmaz, Erel, & Gurer, 2000). Piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, Sweet sendromu gibi durumlarda

da nadiren paterji pozitifliği görülebilir. Paterji reaksiyonunun patogenezi net olmamakla birlikte hücresel immünite aracılı, histopatolojik açıdan karakteristik olduğu düşünülen, BH'nin önemli bir bulgusudur.

BH'de ek olarak çeşitli deri bulguları da görülmektedir. Bunlar arasında; piyoderma gangrenozum, eritema multiforme, palpabl purpura, tırnaklarda enfarktlar, hemorajik büller, fronkül ve apseler, pernio benzeri deri belirtileri, akral yerleşimli purpurik papülonodüler lezyonlar, poliarteritis nodoza benzeri deri belirtileri sayılabilir. Çok nadir olmaları sebebiyle gerçekten BH bulgusu mu olduğu ya da konkomitan mı olduğu net değildir (E. Alpsoy, 2016; Gül, 2019).

BH'de cilt tutulumu tanı açısından en önemli bulgulardır. Mortalite riski oluşturmasalar da hayat kalitesi açısından da büyük önem taşırlar. Ayrıca erken tanı ve morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından deri ve mukoza belirtilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

2.1.4.2. Oftalmolojik Bulgular

Klasik Behçet triadı parçası olan göz tutulumu, majör organ tutulumlarından %40-60 sıklıkta en yaygın görülendir. Hastaların %20'sinde göz tutulumu başlangıç bulgusu olabilir; ya da ilk yıllarda başlamakta ve hastalık süresi ilerledikçe daha az görülmektedir. Erkeklerde özellikle gençlerde sıklığın %70'lere ulaşabildiği bilinmektedir (Tugal-Tutkun, Onal, Altan-Yaycioglu, Huseyin Altunbas, & Urgancioglu, 2004). Anterior üveit, posterior üveit, panüveit veya retinal vaskülit şeklinde görülebilir. Sıklık açısından coğrafi farklılıklar mevcuttur.

Klinik görünümde tespit edilen bulguların birçoğu klasik üveit bulgularından çok farklı değildir. Üveit ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenlerden tüberkükoz, bruselloz, sfiliz, HSV, EBV, CMV, HIV enfeksiyonları, toxoplazmozis, non enfeksiyöz nedenlerden sarkoidoz, spondiloartritler, romatoid artrit, vaskülitler, SLE ve lenfoma akılda tutulmalıdır. Hastanın BH tanısı olsa bile tedavi protokolleri değişiklik gösterdiğinden enfeksiyonlar ve malinite açısından uyanık olunmalıdır. BH üveiti erken tanısında kullanılmak üzere çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir (Tugal-Tutkun ve ark., 2020). Yeni tanı modalitelerinden *optical coherence tomography* (OCT) erken tanı ve takipte kullanılmaktadır. BH ilişkili üveitlerde tabloya oldukça karakteristik görünüm kazandıran retina bulgularıdır. Altta yatan retinal vaskülitin

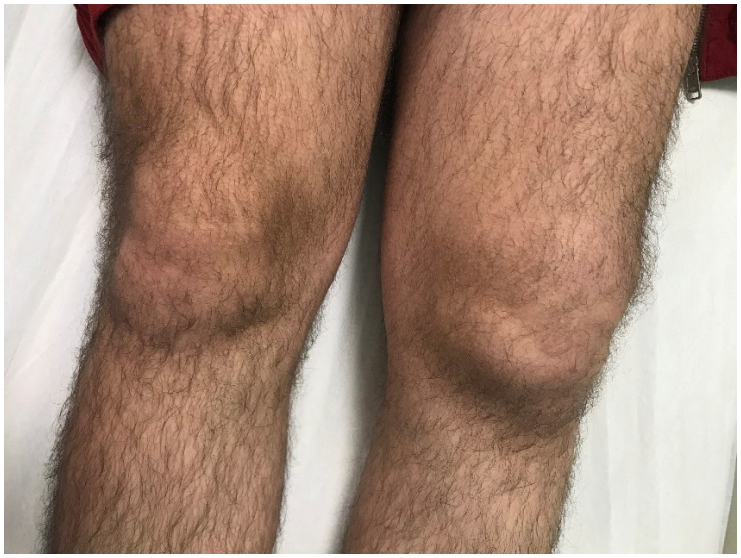
bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. BH'de göz tutulumu genellikle bilateral olup, ön, arka ya da çoğunlukla panüveit şeklinde ortaya çıkar. Erkeklerde daha sıktır ayrıca kadın hastalara kıyasla erkeklerde körlükle sonuçlanma riski daha yüksektir (Şekil 7). Göz tutulumu genellikle hastalığın başlamasından sonraki ilk birkaç yılda ortaya çıkar. Çoğunlukla kronik ve tekrarlayıcıdır, ataklar arasında tedaviye rağmen tam iyileşme sağlanamayabilir. Sineşilere bağlı glokom ve uzamış kortikosteroid kullanımına bağlı katarakt gelişimi gözlenebilir. Retinal vaskülitin şiddeti ile ilişkili olarak; skar oluşumu, optik sinir hasarı ve körlük ortaya çıkabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada BH'ye bağlı olarak 10 yıllık görme kaybı oluşma riski erkeklerde %30 kadınlarda %17 olarak saptanmış, 90'lı yıllarda 80'lere göre prognozun iyileştiği bildirilmiştir (Tugal-Tutkun ve ark., 2004).



Şekil 7: Sol gözde absolü görme kaybı, hipopiyonlu panüveit, Dr. Ülkü Uçar'ın arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır.

2.1.4.3. Artiküler Bulgular

Hastaların yaklaşık yarısında, daha çok diz ve ayak bileklerinin etkilendiği, mono ya da oligoartiküler karakterde, deformite bırakmayan nonerozif artrit görülür (Şekil 8). Nadiren dirsek ya da el bileği tutulumu da görülebilir. Genellikle günler ya da haftalar içinde geriler. Entezit, spondilit ve sakroiliit seyrek görülen diğer romatizmal belirtilerdir. Hastalığın oküler, mukokutanöz ve gastrointestinal belirtileri ile spondiloartritlerdeki (SpA) belirtiler benzerlik göstermektedir. İnflamatuar barsak hastalıkları, Reiter sendromu ve BH'nin bazı klinik bulguları benzerlik gösterir. Ortak genetik yatkınlık faktörlerinden, *major histocompatibility complex* MHC sınıf I yanında ERAP1 ve IL23R polimorfizmlerinin varlığı, en azından nonaksiyel SpA ile BH arasında ortak patojenik mekanizmalar olduğunu savunan MHC-I-opati hipotezini desteklemektedir.



Şekil 8: Sol dizde monoartrit, Dr. Ülkü Uçar'ın arşivinden hastanın izni ile kullanılmıştır.

2.1.4.4. Vasküler Bulgular

Klinik bulguların çoğunun vaskülit kaynaklı olması yanında, BH her çapta hem venöz hem de arteryel dolaşımı tutmasıyla karakterizedir. Büyük damar tutulumu BH'de akut faz yanıtı yüksekliği, sistemik semptomlar, morbidite ve mortalite ile sonuçlanması ile dikkat çeker. Özellikle pulmoner arter anevrizması %25 mortalite oranı ile önem taşımaktadır (Hamuryudan ve ark., 2004).

BH ilişkili vasküler bulgular açısından en sık venöz sistem etkilenmektedir. Genellikle yüzeyel tromboflebit, ikinci sıklıkta derin ven trombozu (DVT) görülmektedir. Büyük damar tutulumları ise; vena cava inferior ve superior ile hepatik venlerin trombozu (Budd-Chiari sendromu) şeklinde karşımıza çıkabilir. Venöz sinüs trombozu vasküler kaynaklı olsa da daha çok nörolojik tutulum içinde değerlendirilmektedir. Bir çalışmada Behçet hastalarında venöz tromboz riskinin sağlıklı kontrollere kıyasla 14 kat arttığı bildirilmiştir (Ames, Steuer, Pap, & Denman, 2001). BH'de trombüs damar duvarına sıkıca yapışmış olduğundan genellikle tromboemboliye yol açması beklenmez. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2319 Behçet hastasında vasküler tutulum, erkeklerde daha sık olmak üzere %14,3 olarak bildirilmiştir. Hastaların % 53,3'ünde süperfisiyal venöz tromboz, %29,8'inde DVT, %3,6'sında arteryel tutulum saptanmıştır (Sarica-Kucukoglu ve ark., 2006). Başka bir çalışmada vasküler bulgular açısından kadın erkek oranı 1:4 olarak saptanmış; hastaların %27,5'inde ilk bulgu olarak ortaya çıkmıştır (Fei ve ark., 2013).

BH her çapta arteri etkileyerek kanama, anevrizma, steonoz ya da tromboza sebep olabilir, venöz trombozla bir arada görülebilir. Büyük damar tutulumu hastaların 1/3'ünde görülür, karotid, pulmoner, aortik, iliak, femoral ve popliteal arterler en sık etkilenir. Koroner vaskülite bağlı nadiren miyokardiyel enfarktüs görülebilir, ateroskleroz sıklığında artış saptanmamıştır (Ellison L Smith, 2022). Pulmoner arter anevrizmalarında (PAA) en sık proksimal ana dallar etkilenir, mortalite çok yüksektir. Pulmoner arter oklüzyonları PAA ile birlikte görülebilir. PA'da en sık semptomu hemoptizidir. Diğer ciddi tutulumlarda olduğu gibi genç erkek hastaları daha çok etkiler. PAA'larında yanlışlıkla pulmoner emboli tanısıyla başlanan antikoagulan tedavi mortaliteyle sonuçlanabileceğinden ileri görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir.

2.1.4.5. Nörolojik Bulgular

Mortalite ve morbidite açısında çok önemli ve tehlikeli olan sinir sistemi tutulumu, nöro-Behçet sendromu (NBS) olarak adlandırılmaktadır. Hastaların %5-10'unda görülür. En yaygın görülen nörolojik semptomu olan baş ağrısı, NBS ya da oküler inflamasyon kaynaklı olabilmektedir. Nörolojik tutulumun ortaya çıkması genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 5 yıl içinde gerçekleşmektedir. Ülkemizde yapılan 200 NBS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların %7,5'unda tanı sırasında, %3'ünde ise ilk bulgu olarak nörolojik tutulumun görüldüğü bildirilmiştir (Akman-Demir, Serdaroglu, & Tasci, 1999). Nörolojik tutulum parenkimal ve non-parenkimal hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. En yaygın görülen nörolojik komplikasyon parenkimal-merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumudur. NBS vakalarının %60-75'i parenkimal-MSS tutulumu kaynaklı olup kötü prognostik faktörlerdendir (Miller, Venna, & Siva, 2014). Diğer vaskülitik sendromların aksine periferik nöropati BH'nin sık görülen bir bulgusu değildir.

Parenkimal-MSS tutulumunda etkilenen böğeler; beyin sapı, bazal ganglionlar, mezodiensefalik bileşke, serebellar pedinküller ve serebral hemisferlerdir. Fokal lezyonlar ve atrofinin eşlik ettiği; oftalmoparezi, kranial nöropati, serebellar disfonksiyon bulgularının görüldüğü beyin sapı hastalığı multipl sekleroz (MS) ayırıcı tanısında yardımcıdır. Ayrıca MS'in aksine serebral lezyonlar subkortikal ve multipl olup, periventrüküler yerleşimli değildir (Ishido ve ark., 2017). Non-parenkimal hastalık; venöz sinüs trombozu, psödotümör serebri, akut menengial sendrom ve

nadiren arteryel tromboz, diseksiyon ya da anevrizmaya bağlı inme kaynaklı görülür. NBS hastalarında en yaygın görülen ikinci tutulum yaklaşık %20 sıklıkla venöz sinüs trombozudur. Şiddetli baş ağrısı, papilödem, motor veya oküler sinir paralizisi gibi bulgular intrakranial basınç artışı ile ilişkili olup, DVT ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Miller ve ark., 2014). Dural sinüs trombozu genellikle selim seyirli bir hastalıktır.

2.1.4.6. Gastrointestinal Sistem (GİS) Bulguları

BH GİS tutulumu 'İntestinal Behçet Hastalığı' veya 'Entero-Behçet' olarak da adlandırılmaktadır. Sıklığı %3-26 arasında olup; %15-45 oranında olmak üzere en sık Japonya ve Kore'de bildirilmiştir (Kokturk, 2012). Mukozal ülserler en sık ileoçekal bölgede olmak üzere ağızdan anüse kadar tüm GİS etkilenebilir, oral ülserler GİS tutulumu içinde değerlendirilmemektedir. Yüzeysel veya derin ülserler spontan perforasyonla sonuçlanabilir. Karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve kanama görülebilir. GİS tutulumu Crohn hastalığı ile benzerlik gösterir. İleoçekal bölgedeki volkan benzeri ülserler BH için karakteristiktir (Watanabe ve ark., 2020). Bu ülserlerin venöz küçük damar vasküliti zemininde geliştiği düşünülmektedir. Mezenterik arter ve major dallarının büyük damar tutulumu sonucunda ise daha ciddi tablolara sonuçlanan intestinal ve gastrik iskemi ve enfarktlar izlenebilir.

2.1.4.7. Diğer Bulgular

BH'de, diğer sistemik vaskülitlerin aksine nadir görülen, renal bulgular; asemptomatik hematüri, proteinüri ve amiloidiozdur. Orşit ya da epididimit görülebilir, üretrit varlığı ise Reiter sendromunu destekler. Kardiyak tutulum oldukça nadir görülür. Perikardit, miyokardit, koroner arterit, iletim sistemi anormallikleri, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardiyal fibrozis, mitral valv prolapsusu ve kapak yetmezlikleri gözlenebilir. Pulmoner vasküler lezyonlara ek olarak; pulmoner enfarkt, hemoraji, organize ve eozinofilik pnömoniler, plevral effüzyon, pulmoner arter veya venülde inflamasyon, bronşiyal stenoz, abse formasyonu, obstruktif akciğer hastalığı, kronik bronşit ve fibrozis de gözlenebilmektedir (Uzun, Akpolat, & Erkan, 2005).

2.1.5. Tanı

Behçet hastalığında tanı koydurucu bir laboratuvar parametresi, radyolojik ya da histopatolojik bulgu yoktur. Akut faz yanıtı genellikle düşük düzeydedir. Paterji testi pozitif olduğunda tanı için oldukça önemlidir. HLA-B51 bilinen en güçlü genetik risk faktörü olsa da endemik bölgelerde diagnostik değeri sınırlıdır. Cilt biyopsisinde nonspesifik vaskülit bulguları saptanabilir. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler vasküler, nörolojik ve oküler bulguların tanınmasında önemli katkı sağlamaktadır. 1990 yılında tanımlanmış olan *International Study Group* (ISG) kriterleri en çok kabul gören ve yaygın kullanılan sınıflama kriter setidir ("Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease," 1990). Bu kriterlerden biri majör kriter olan tekrarlayan oral ülserler şart olmak üzere, diğer minör kriterlerden en az ikisinin olması tanı için gereklidir (Tablo 2).

Tablo 2. International Study Group (ISG) 1990 Behçet hastalığı tanı kriterleri

Tekrarlayan Oral Aft	Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör, majör aftöz veya herpetiform lezyonlar
Tekrarlayan Genital Ülser	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser ya da skar
Göz Lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba ile vitreusta hücre ya da retinal vaskülit
Cilt Lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, kortikosteroid kullanmayan adölesan sonrası dönemdeki bir hastada hekim tarafından gözlenen psödofollikülit ya da papülopüstüler lezyonlar, akneiform nodüller
Paterji Testi	Hekim tarafından 24-48 saat içinde değerlendirilir
Behçet hastalığı tanısı; oral aft ile birlikte diğer bulgulardan 2 tanesi varlığında konulmaktadır	

Uluslararası Behçet hastalığı kriterleri (International Criteria for Behcet's Disease: ICBD) ise 2014 yılında; 27 ülkeden BH tanısı bulunan toplam 2556 kişilik hasta ve 1163 kişilik BH taklitçisi hastalığı olan kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışma ile geliştirilmiştir. Bu çalışmada ICBD kriter setinin duyarlılığı %93,9 ve özgüllüğü %92,1 ISG kriterlerinin duyarlılığı ise %81,2 ve özgüllüğü de %95,9 olarak saptanmıştır (International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's, 2014). Bu yeni kriter setinde ISG'ye ek olarak nörolojik tutulum ve vasküler lezyonların varlığı da eklenmiştir. Paterji testi pozitifliği tanı için gereken 4 puanın içine dahil edilmemiş bunun yerine tanıyı destekleyici ek puan olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. ICBD 2014 Behçet hastalığı kriterleri

Oral Aft	2 Puan
Genital Aft	2 Puan
Oküler Lezyonlar (Anterior Üveit, Posterior Üveit, Retinal Vaskülit)	2 Puan
Cilt Lezyonları (Psödofollikülit veya Eritema Nodosum)	1 Puan
Vasküler Lezyonlar (Süperfisyal flebit, DVT, büyük venlerde tromboz, arteriyel tromboz veya anevrizma)	1 Puan
* Paterji testi	1 Puan
Nörolojik Tumtulum	1 Puan
≥4 puan Behçet hastalığı için yeterlidir	

**Paterji testi zorunlu değildir. Orijinal kriterler paterjiyi içermez, varlığı tanıyı destekleyen ek puan getirir.*

BH tanısı karakteristik bulguların varlığı yanında benzer klinik özellikler gösteren başka hastalıkların dışlanmasını gerektirir. Aftöz ülserler, PPL ve EN benzeri lezyonlar pek çok farklı durumda görülebilir. Tipik oküler, vasküler ya da parenkimal nörolojik bulguların varlığı ayırıcı tanıya daha çok katkı sağlar. ISG kriterleri hastalık başlangıcında oral aftları olmayan %20'lik hastayı tanımada yetersizken, daha güncel olan ICBD kriterlerine göre bipolar aftozis hastalarının da BH grubuna alınması özellikle BH'nin endemik olmadığı yerlerde diagnostik sorunlara yol açar. BH-Crohn hastalığı ayırıcı tanısı da kritik önem taşımaktadır. Mukokütanöz ülserler, EN, artrit ve üveit gibi ortak intestinal ve ekstra intestinal bulguların varlığı sebebiyle tanısal zorluklar yaşanmaktadır.

2.1.6. Tedavi

Behçet hastalığında tedavinin temel amacı semptomları gidermek, semptomatik atakların sayısını ve şiddetini azaltarak organ hasarını ve organ hasarı gibi kalıcı komplikasyonların ortaya çıkmasının önüne geçmektir. Özellikle oküler, vasküler ve nörolojik tutulumda kalıcı hasarın önlenmesinde erken ve agresif tedavi önem taşımaktadır. BH sistemik bir hastalık olmakla birlikte tüm bulgulara iyi gelen tek bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Tedavi önde gelen bulguya ve şiddetine göre hastaya özel düzenlenmelidir. Çeşitli tedavi kılavuzları geliştirilmiş olmakla birlikte halen vasküler, oküler ve nörolojik tutulum ciddi morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilmektedir (Hatemi ve ark., 2018). Ayrıca medikal tedaviye ek olarak ağız hijyenine dikkat edilmesi önerilmektedir.

Kortikosteroidler BH pek çok tutulumunda kullanılmaktadırlar. Kortikosteroid kullanımı göz ve aftöz lezyonlarda topikal tedavi, göz tutulumunda intraoküler

enjeksiyon veya sistemik tedavi şeklinde olabilir. European League Against Rheumatism (EULAR) 2018 BH tedavi önerilerinde göz tutulumunda lokal ve sistemik kortikosteroidler yanında akut derin ven trombozunda, PAA'da, MSS parenkimal tutulum ve dural sinüs trombozunda sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (Hatemi ve ark., 2018). Sistemik tedavi ise oral prednisolon (1mg/kg/gün) veya intravenöz metilprednisolon pulse tedavisi (3 gün, 1g/gün) şeklinde olabilir.

Mukokutanöz bulgular uzun dönem risk oluşturmamakla birlikte, sıklık ve yaşam kalitesine olan etkileriyle öne çıkmaktadır. Kolşisin ve topikal kortikosteroidler ilk tedavi seçeneğidir. Refrakter olgularda düşük doz sistemik kortikosteroidler yanında azatiopürin tedaviye eklenebilir. Talidomid etkili olmakla birlikte yan etki profili nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan apremilast oral ve genital ülserlerin tedavisinde etkili bulunmuştur (Hatemi ve ark., 2019).

Artrit tedavisinde kolşisin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sistemik ya da intraartiküler kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaçlar (azatiopürin, metotreksat), refrakter olgularda TNF-α inhibitörleri etkilidir.

Posterior ya da panüveit ataklarında yüksek doz kortikosteroidlerle birlikte göz damlaları (kortikosteroidler, midriatikler), intravenöz pulse steroid tedavisi, peribulber ya da intravitreal enjeksiyonlar kullanılmaktadır. Posterior üveitte sistemik kortikosteroidler mutlaka azatiopürin (2–2,5 mg/kg/gün) ya da siklosporin (3–5 mg/kg/gün) ile kombine edilmelidir. Refrakter ya da körlük riski olan hastalarda interferon-α (IFN-α) veya TNF-α inhibitörleri (infliksimab, adalimumab) ilk seçenek olarak değerlendirilebilir (Hatemi ve ark., 2018).

Venöz tomboz ya da arteryal tutulumda genellikle kortikosteroidlerle birlikte siklofosfamid ilk tedavi seçeneğidir. BH'de tromboza yatkınlık, endotelyal inflamatuar değişikliklerin sonucunda ortaya çıktığından DVT'de antikoagulan tedavinin yeri yıllardır tartışılmaktadır. Venöz trombozların tedavisi ya da rekürrenslerin önlenmesinde antikoagulanlar tek başına yetersizdir. Kortikosteroidler ve immünsüpresan ilaçlara ek olarak antikoagulan kullanımının katkısı kanıtlanamamıştır. Antikoagulanlar posttrombotik sendrom riskinin önlenmesinde arteryel anevrizma ekarte edildikten sonra kullanılabilmektedir. Yüksek riskleri nedeniyle cerrahi ve endovasküler stentler elektif vakalarda değerlendirilmektedir.

Arteryal embolizasyon anevrizmalarda alternatif tedavi yöntemidir. Serebral venöz trombozda ise kortikosteroidler tercih edilirken parenkimal tutulumda azatiopürin ya da siklofosfamidle kombinasyon tedavisi önerilmektedir. TNF inhibitörleri ve IFN-α refrakter olgularda tercih edilmelidir, siklosporinden kaçınılmalıdır (Christine S Ahn, 2017).

Kortikosteriodler, sulfasalazin, azatiopürin, talidomid ve refrakter olgularda TNF-α inhibitörleri BH gastrointestinal tutulumda kullanılmaktadır. Cerrahi acil durumlar dışında önerilmez, IL-1 blokörleri (anakinra ve canakinumab) ile olumlu sonuçlar alınmıştır (Emmi ve ark., 2016).

Bahsedilen tedavilere ek olarak anakinra, tosilizumab, pentoksifilin, intravenöz immünglobulin, plazmaferez, antibiyotikler, alemtuzumab, dapsone, ustekinumab, sekukinumab, hematopoietik kök hücre transplantasyonu ve granulosit aferezi tedavilerinin etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur (Ellison L Smith, 2022)

2.1.7. İmmünolojik mekanizmalar

Sebebi bilinmeyen pek çok romatolojik hastalıkta olduğu gibi BH'nin uzun yıllar otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmüştür. BH'de total B hücre sayısı normal olmakla birlikte, CD13, CD3, CD80 gibi aktivasyon markırlarında artış olduğu görülmüştür. Anti-nükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) negatif olmakla birlikte, endotel hücrelerine, enolaz ve retinal S-antijenine karşı oluştuğu gösterilen otoantikorlar hastalığın otoimmün karakterini desteklemektedir. Daha çok üveit hastalarında gösterilen bu antikorların patogenezdeki rolü aydınlatılamamıştır (Direskeneli, 2006). Ayrıca ANA negatif olması, diğer otoimmün hastalıklarla komorbid görülmemesi, kadın/erkek oranının benzerliği, klinik ekspresyondaki cinsiyet farklılıkları klasik B hücre aracılı otoimmün karakterden farklılık göstermektedir (Yazici, 1997). Ek olarak pek çok klasik otoimmün hastalıktaki MHC sınıf II ilişkisi yerine MHC sınıf I antijeni olan HLA-B51 ile güçlü ilişkisi mevcuttur.

BH otoinflamatuar hastalıklar ile de benzer özellikler taşımaktadır (Direskeneli, 2006). BH, tekrarlayan mukoza-cilt lezyonları, inflamatuar artrit atakları ve proinflamatuar sitokinler ile karakterize artmış inflamatuar yanıt özellikleri ile otoinflamatuar hastalıklar arasında yer alabilir. Bazı Behçet hastalarında MEVF geni ve TLR genlerinde mutasyonlar görülmekle birlikte monogenik otoinflamatuar hastalıklar (AAA gibi) ile BH hastalığı arasındaki temel klinik farklılıklar da göze çarpmaktadır. Öncelikle otoinflamatuar hastalıkların neredeyse hepsi çocukluk

çağında başlarken, BH puberte sonrası ortaya çıkar. BH' nin önemli bulgularından biri olan vaskülit, otoinflamatuar hastalıklarda tipik olarak görülmez. Ek olarak otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olan IL- 1β inhibisyonu BH'de etkili bulunmamıştır.

SpA konseptinin tanımlandığı 70'li yıllarda BH'nin de bu sınıfa sokulması önerilmekle birlikte, kısa zamanda Behçet hastalarında HLA-B27 den ziyade HLA-B51 taşıyıcılığının olması, aksiyel iskeletin etkilenmemesi sebebiyle SpA grubundan çıkarılmıştır (Yazici ve ark., 2018). Günümüzde bu birliktelik yeni verilerin elde edilmesi ile tekrar sorgulanmaya başlanmıştır. Öncelikle ankilozan spondilit (AS) ve psöriatik artritte (PsA) rol oynayan IL-10 ve IL-23/IL-17 yolaklarının BH'de de etkin olduğu görülmüştür (Remmers ve ark., 2010). İkinci olarak da BH akne, artrit, entezit alt grubu SpA ile anlamlı fenotipik benzerlikler göstermektedir (McGonagle, Aydin, Gul, Mahr, & Direskeneli, 2015). BH'yi AS ve PsA ile ilişkilendiren diğer bir kanıt da MHC sınıf I alleli olan HLA-B51 ile güçlü ilişkisidir. HLA-B51 ile epistatik olduğu saptanan ERAP1geni mutasyonları, AS ve PsA için de önemli bir yatkınlık lokusu olup, hastalık önleyici ya da başlatıcı özellik gösterebilir (Yazici ve ark., 2018). AS, PsA ve BH'nin MHC sınıf I proteinlerin kodlayan HLA gen varyantları ile yakın ilişkili olması MHC-I-opati konseptini gündeme getirmiştir. HLA allelik özelliklerinin dokuya lokalize bulgularla ilişkisi (BH'de HLA-B51 cilt ve göz tutlumu ile, PsA'da HLA-C0602 cilt lezyonları ve hastalık şiddeti ile, HLA-B27 AS'de entezit ve üveit ile ilişkili), BH ve AS'de stres bölgelerinde entezit ya da ciltte BH'de paterji, PsA'da köbnner fenomeni görülmesi MHC-I-opati kavramını desteklemektedir. Son olarak tüm bu hastalıklardaki inflamatuar ve immün yanıtlarda doğal ve adaptif immünitenin ortak yolakları rol oynamaktadır. MHC-I-opati konsepti daha çok doğal immün yanıta ağırlık vermektedir. HLA-B51 BH'deki sitokin polarizasyonunu açıklayamamaktadır. BH'de *Janus kinase* (JAK) ve STAT yolağı önem taşır; CD 4+ T hücre ve CD4+ monositlerde JAK–STAT sinyalizasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla arttığı gösterilmiştir. Bu durumun MHC sınıf II ilişkili hastalıklardaki gibi Th2 kaynaklı biraktivasyondan ziyade; IL-2, IFNγ, IL-6, IL-17 ve IL-23 gibi Th1 veTh17 tipi sitokinlerden kaynaklandığı savunulmuştur (Tulunay ve ark., 2015).

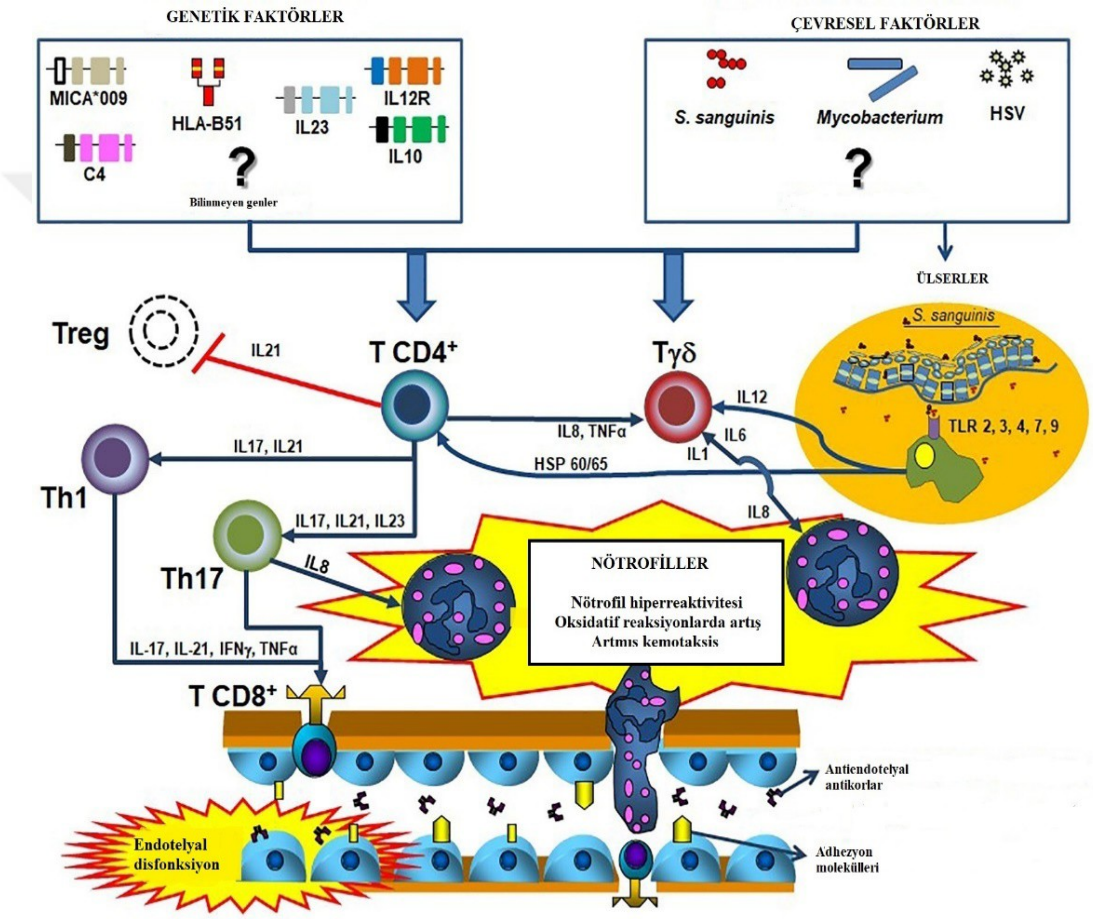
Patogenezde T hücreler, nötrofiller ve antijen sunan hücreler arasındaki kompleks ilişki ve artmış proinflamatuvar sitokinler anahtar rol oynar (Şekil 8). Behçet hastalarında artmış hücresel aktiviteden özellikle T lenfositlerin γδ T hücre, sitotoksik

T hücre, Th1, Treg ve Th17 hücre alt grupları sorumludur (Greco ve ark., 2018). γδ T lenfositler mukozal immünitede görev alan sitotoksik T hücrelerdir. Özellikle mukozal ülserlerin patonezinde γδ T lenfositlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalarında lezyonlarında ve hastalık aktivasyonu sırasında γδ T lenfositlerin yoğun olması bu görüşe paraleldir (Mendoza-Pinto ve ark., 2010). İnsan 60-kDa *heat shock protein* (HSP60) ile bakteriyel 65-kDa HSP (HSP65) arasındaki çapraz reaksiyonun Behçet hastalarında γδ T lenfositlerin proliferasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Böylece HSP60'a karşı otoreaktif T hücre yanıtı oluşur. HSP60 aynı zamanda TLR2 ve 4 için antijenik etki gösterir ve doğal immün yanıt aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokin (IL-6, IL-12, IL-15 and TNF-α) üretimini ve hücresel adezyon moleküllerinin (ICAM, VCAM) ekspresyonunu uyarır. Bu sayede edinsel immün yanıt da aktive olur (Imamura ve ark., 2005). HSP ayrıca Th1 hücrelerce VEGF üretimini de uyararak endotelyal hücre hasarı ve vaskülite de katkıda bulunur (E. Alpsoy, 2016). Endotelyal hücreler BH ana hedeflerinden biri olup aktive olmaları inflamasyon ve trombozla sonuçlanır. Behçet hastalarında serumda düşük prostosiklin ve sinoviyal sıvı ile aköz hümörde artmış nitrik oksit seviyeleri endotelyal disfonksiyonun göstergesidir (Direskeneli ve ark., 1995; Duygulu ve ark., 2005).

Behçet hastalarında dendritik hücreler ve diğer antijen sunan hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar sitokilerden IL-12, lenfositlerin Th1 yönünde polarizasyonu ile sonuçlanır. Th1 kaynaklı IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α ve IFN-γ gibi proinflamatuvar sitokinler periferik kanda, oral ve genital ülserlerde ve gastrointestinal lezyonlarda Behçet hastalarında yüksek düzeyde bulunmuştur (Christine S Ahn, 2017). Güncel veriler Th17 hücre aktivasyonu ve IL-17 düzeylerinin de BH ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Aktif Behçet hastalarında, aktif olmayan hastalar ve sağlıklılara oranla serum IL-17, IL-23, IFN-γ düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Üveit, oral aft, genital ülser ve artrit varlığında serum IL-17 seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Sonmez ve ark., 2018).

Behçet hastalarında periferal kanda artmış Natural killer (NK) hücre aktivitesi ve mononükleer hücreler, oral epitelyal hücrelere karşı antikor bağımlı hücresel sitotoksisitede rol oynar. Aktif Behçet üveitinde de intraoküler CD8+T hücreleri ve NK hücreler artar ve aköz hümörde IL-15 yüksek düzeyde saptanır (Pineton de Chambrun, Wechsler, Geri, Cacoub, & Saadoun, 2012) (Onder ve ark., 1994).

Aktif Behçet hastalarında antijen sunan hücreler (ASH) ve T hücrelerden salınan TNF-α, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuar sitokinler nötrofil aktivasyonuna yol açar. Aktif hastalık sırasında nötrofillerin artmış aktivitesi ve kemotaksisi sonucunda; fagositik kapasitelerinde, süperoksit üretiminde, myeloperoksidaz aktivitesinde ve sitokinlerin üretiminde artış ortaya çıkar (Zeidan ve ark., 2016). Artmış nötrofil aktivitesi aftlar, püstüler lezyonlar ve EN benzeri lezyonlarda nötrofilik vasküler reaksiyon şeklindeki doku hasarı ile sonuçlanır.



Şekil 9: BH immünopatogenezinde rol alan mekanizmalar (Perazzio, Andrade, & de Souza, 2020)

2.2. İndolamin 2-3 Dioksijenaz

2.2.1. İDO ve Triptofan Metabolizması

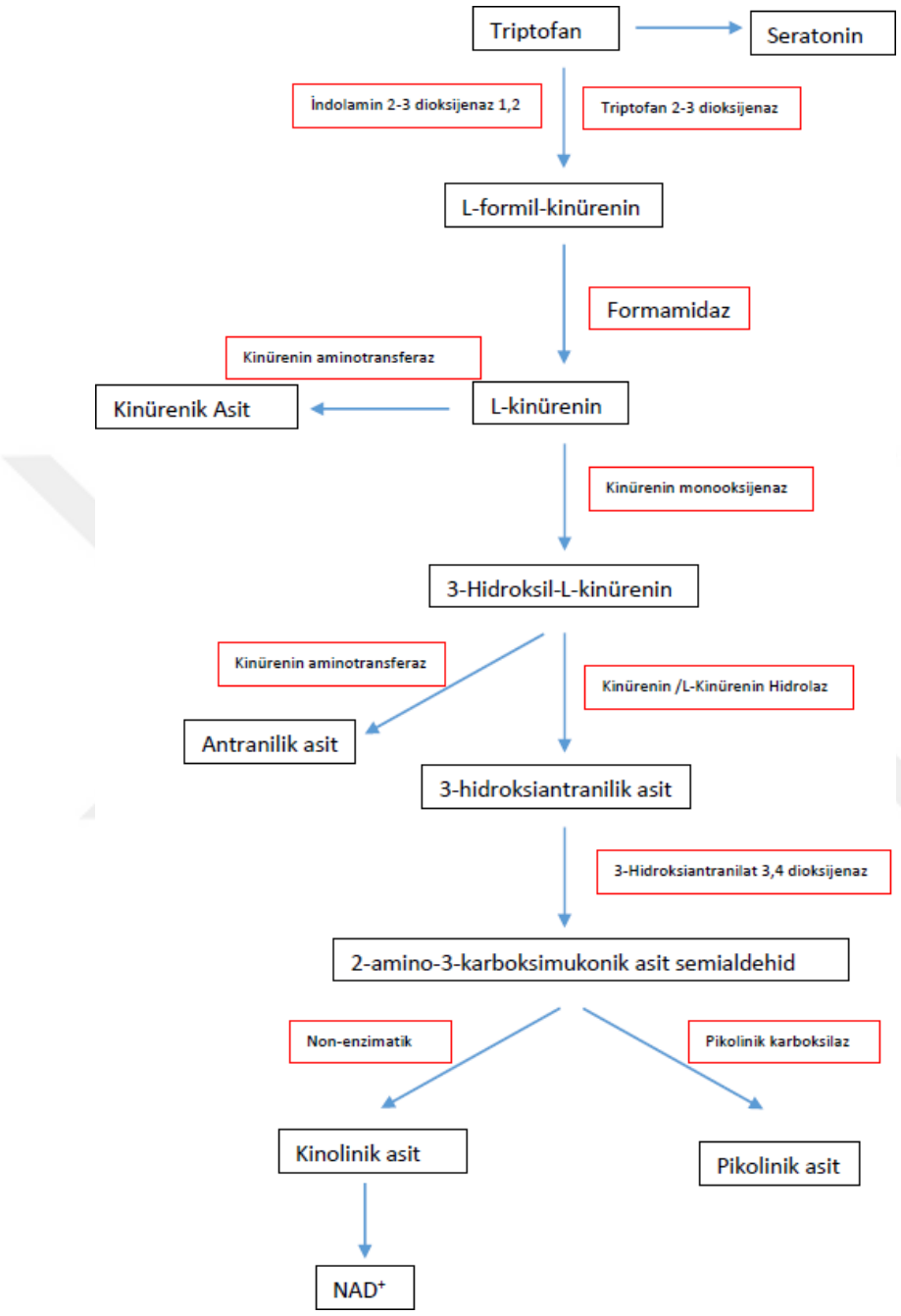
İDO esansiyal bir aminoasit olan triptofanın oksidatif katabolizmasında rol alan, metabolik immün regülasyondan sorumlu bir enzimdir. İDO ilk olarak gebelikte maternal toleranstaki etkisi ile tanımlanmıştır. İDO'nun fetal toleranstaki bu rolü evrimsel olarak korunmuş bir immün tolerans mekanizmasının parçası olduğunu ortaya koymuştur. Triptofanın İDO aracılı tüketimi, enfeksiyonların yayılımını inhibe eder. İDO'nun, feto-maternal tolerans yanında enfeksiyon, inflamasyon, transplantasyon, otoimmünite, allerji ve malignitelerde etkin rol oynadığı gösterilmiştir (Curti, Trabanelli, Salvestrini, Baccarani, & Lemoli, 2009; Mellor ve ark., 2003; Munn ve ark., 1998).

İnsan 8. kromozomu üzerinde yer alan INDO geni tarafından eksprese edilen İDO, triptofan-kinürenin yolağının ilk ve hız kısıtlayıcı basamağında triptofanı, bir oksijen molekülü ilavesi ile N-formil kinürenine dönüştürür (Munn & Mellor, 2013; Najfeld, Menninger, Muhleman, Comings, & Gupta, 1993). Triptofan; protein, hücresel faktörler, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ve serotoninin sentezi gibi önemli metabolik fonksiyonlar için gerekli olan bir aminoasittir. Diyetle alınan ve karaciğere gelen triptofanın protein sentezinde kullanılmayan kısmı ya karaciğerde parçalanır ya da hücreler tarafından kullanılmak üzere kan dolaşımına dağılır. Memelilerde triptofanın metabolik reaksiyonlarının %95'inden fazlası kinürenin yolağı üzerinden gerçekleşmektedir. Kinürenin yolağının Triptofan son ürünü NAD sentezidir. İki farklı enzimin triptofan katabolizmasını başlattığı gösterilmiştir. Triptofanın N-formil kinürenine oksidasyonunun karaciğerde bulunan triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) tarafından gerçekleştirildiğinin anlaşılmasından sonra, ekstrahepatik dokulardaki tirptofan yıkımdan sorumlu olan İDO ilk olarak 1967 yılında izole edilmiştir. Bu enzim, substratının Triptofan, serotonin gibi çeşitli indolamin türevleri olmasından dolayı indolamin 2,3 dioksijenaz adıyla anılmaktadır (Takikawa, 2005).

Hemen tamamı karaciğerde eksprese olan TDO, triptofan için oldukça spesifik olup triptofan ve steroidler ile indüklenir. İDO ise plasenta, akciğer, intetinal sistem, karaciğer, dalak, mide ve beyinde bulunur, inflamatuvar uyarılara yanıt olarak eksprese edilir ve daha az substrat spesifitesine sahiptir. İDO üretimi; dendritik

hücreler, makrofajlar, monositler, eozinofiller, fibroblastlar, epitelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve de bazı tümör hücre gruplarında IFN-γ, IFN-α, IFN-β, TGF-β, TNF-α gibi sitokinler, nitrik oksit (NO) ya da TLR aracılığıyla indüklenebilir (Alberati-Giani ve ark., 1997; Taylor & Feng, 1991). İDO ile benzer özelliklere sahip yeni bir gen bulunmuş ve bu genin triptofanı katabolize eden bir enzimi kodladığı gösterilmiştir. Bu enzim, İDO'ya yapısal benzerliği nedeniyle İDO2 olarak adlandırılmış olup, İDO' ya göre daha az eksprese edilir ve İDO'nun sadece %3–5'lik enzim aktivitesine sahiptir (Ball ve ark., 2007). Güncel çalışmalarda İDO2'nin, İDO'nun aksine, otoimmün artrit modellerinde B hücre yanıtı ve antikor üretiminin mediatörü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte henüz fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamıştır (Merlo ve ark., 2014).

Triptofan; NAD^+, serotonin (*5-hydroxytryptamine,* 5-HT) ve melatonin (MT) gibi çeşitli biyoaktif moleküllere metabolize olan esansiyel bir amino asittir. Triptofanın sadece %1–5'i *methoxyindole* yolu ile 5-HT ve MT sentezinde kullanılırken; %90–95'i tirptofan-künürenin metabolik yolağı ile NAD^+ ve diğer aktif metabolitlerin üretimine katılır. NAD^+, mitokondrial solunum zincirinin ana kofaktörü olup adenozin trifosfat (ATP) sentezi için gereklidir. Kinürenin yolağında NAD^+ dışında pek çok biyoaktif molekül sentezlenir (Tanaka ve ark., 2021). İlk olarak triptofandan TDO, İDO ya da İDO-2 enzimleri ile N-formil-kinürenin sentezlenir. N-formil-kinürenin daha sonra formamidaz ile L- kinürenine (L-KYN) dönüştürülür. L-KYN üç yolla metabolize olur: kinürenin aminotransferaz (KAT) tarafından deaminasyonu ile kinürenik asit (KYNA), kinüreninaz tarafından degradasyonu ile antranilik asit, kinürenin monooksijenaz (KMO) ile hidroksilasyonu ile 3- hidroksikinurenin (3-HK) üretilir. 3-HK daha sonra sırasıyla; kinüreninaz (KYNU) ile 3-hidroksianthranilik asit (3-HANA) ve 3-hidroksianthranilate, daha sonra da 3,4-dioksijenaz (3-HAO) aracılığıyla 2-amino-3-karboksimukonik 6-semialdehide (ACMS) oksitlenir. Fizyolojik koşullarda bu ara ürün spontan olarak kinolinik asite (QUIN) dönüşür. Bu daha sonra nikotinik asit ve sonuçta NAD^+ oluşturmak için kinolinat fosforibosiltransferaz (QPRT) ile transaminasyona uğrar. ACMS ayrıca dekarboksilaz aktivitesi yoluyla pikolinik asite metabolize edilebilir. Triptofan-kinürenin yolağı Şekil 9'da özetlenmiştir.



Şekil 10: Triptofan-kinürenin yolağı

2.2.2. İDO'nun immünregülasyondaki rolü

İmmün sistem, inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan ve immün sistem hücrelerini ve fonksiyonlarını modifiye eden metabolik yolaklarla sıkı bir şekilde denetlenmektedir (Gerriets & Rathmell, 2012). Esansiyel bir aminoasit olan triptofanın, İDO aracılı TRP-KYN yolağı ile oksidatif katabolizması da immün

regülasyondan önemli rol oynayan kontrol noktalarından biridir (Munn & Mellor, 2013). İDO hücre içinde devamlı veya indüklenerek plasenta, akciğer, kalın ve ince bağırsaklar, karaciğer, dalak, mide ve beyinde üretilir. Üretiminden daha çok ASH'lerden dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar sorumludur. Triptofanın yıkılması, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar, kanser gibi durumlarda ortaya çıkan akut immün yanıt ile aktive olur. Nörodejeneratif bozukluklarla kinürenin yolağı metabolitlerinin seviyelerindeki değişiklikler ilişkili bulunmuştur. Yolak ayrıca diğer nörolojik bozukluklarının (örneğin şizofreni, bipolar bozukluk) yanı sıra bazı kanser türleri ve HIV gibi çeşitli enfeksiyonların patogenezinde de rol oynar (Maddison & Giorgini, 2015).

İDO metabolik immün yanıtı iki şekilde regüle eder, bunlardan birincisi ortamdaki triptofanın deplesyonu, ikincisi triptofandan kinürenin üretimidir. İDO'nun immünsüpresif aktivitesi ilk olarak triptofanın katabolizması sonucu deplesyonuna bağlanmıştır. Triptofan yokluğu, GCN2 (general control nonrepressed 2) (ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4) kinaz yolağının aktivasyonu, Th17 hücre farklılaşmasının ve CD8+ T hücrelerin inhibisyonu ve Treg farklılaşması ile sonuçlanır. Bu durum, İDO üreten hücrelerin çevresinde immünsupresif bir mikro ortam oluşturarak T hücre fonksiyonunu inhibe ederken, Triptofan eksikliği, hücrede yüksüz Trp-t ribonükleik asit (tRNA)'ların birikimi ile GCN2'yi aktive ederek, mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibisyonu ile sonuçlanır. mTOR efektör T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu için gereklidir. GCN2 ise strese duyarlı bir kinaz olup, translasyon ökaryotik başlatma faktörü 2'nin (eIF2α), a alt biriminde serin 51'i fosforilasyonundan sorumludur. GCN2 aracılı fosforilasyon sonrası, eIF2α, hücre büyümesi ve translasyon engellenir, sonuçta T lenfositlerde G1'den S fazına geçiş bloke olur (Munn ve ark., 2005).

İDO'nun immünsüpresif fonksiyonlarına sebep olduğu düşünülen ikinci mekanizmanın ise kinürenin gibi metabolitlerin hedef hücrelerdeki direkt etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Kinürenine ek olarak İDO tarafından üretilen 3-hidroksiantralinik asit ve hidroksikinürenin de immünsüpresif etkilere sahiptir. Kinürenin yolağı metabolitlerinden kinürenin, kinolinik asit ve pikonilik asit ise T hücreler üzerinde direkt toksik etkiye sahiptir. Triptofan metabolitlerinden zengin bir

ortamda CD4+ T hücrelerin Treg yönünde farklılaştığı görülmüştür (Harden & Egilmez, 2012; Munn & Mellor, 2013; Tardito ve ark., 2013).

İDO ayrıca eksprese edildiği DH'lerde direkt intraselüler sinyal molekülü olarak görev alır. Bu sinyalizasyon fonksiyonun enzimatik aktivitesinden tamamen bağımsız olup, pDH'lerde tolerojenik aktivitenin devamı için gerekli olduğu gösterilmiştir. İDO eksprese edebilen pDH'lerin inaktif Treg'leri direkt olarak aktive ederek güçlü bir immünsüpresif etkiye yol açtığı gösterilmiştir (Sharma ve ark., 2007).

Pek çok hücrenin İDO eksprese edebilme potansiyeli olsa da İDO ekspresyonu, genellikle enflamatuvar bir stimulus varlığında hızla yanıt verebilecek şekilde özelleşmiş bazı spesifik ASH'lere özgüdür. İDO intrasellüler olup sekrete edilmediğinden ötürü metabolik etkileri hücre içinde lokal sinyaller olarak başlar. Bununla birlikte, İDO'nun immünolojik etkileri eksprese olduğu hücrelerle sınırlı olmayıp, komşu hücreler de sekrete edilen kinürenin metabolitleri ve triptofan miktarındaki azalmaya maruz kalır. Dolayısıyla profesyonel ASH'lerce üretilen İDO hem hücrenin kendisini hem de çevredeki T lenfositleri etkiler. Bu nedenle İDO immunolojik hameostazsın sürdürülmesinde aktif rol oynayan, efektör T hücrelerin inhibisyonu ile Treg farklılaşması ve aktivasyonunu stimüle eden bir fonksiyona sahiptir (Harden & Egilmez, 2012). Kinürenin metabolitleri, aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanabilir. AhR, immün sistem hücrelerinin differensiasyonunda rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Kyn'nin AhR'ye bağlanması, Foxp3+ Treglerin modülasyonunu ve proliferasyonunu, DH aracılı İDO ve IL-10'un ekspresyonunu ve T hücre inhibisyonunu indükler (Mezrich ve ark., 2010). Pek çok tümör tipinde İDO yoğun olarak eksprese edilmekte, immünsüpresyon sayesinde tümör progresyonu için uygun bir çevre oluşturulmaktadır. Over, endometrium, kolorektal ve serviks kanserlerinde İDO ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (H. Wu, Gong, & Liu, 2018).

Diğer taraftan doğal bağışıklığın önemli aktörlerinden biri olan NK hücrelerin, İDO metabolitleri tarafından proliferasyonu ve fonksiyonları baskılanır. NK hücreler üzerinde Kyn'nin proapopitotoik etkisi mevcuttur (Tanaka ve ark., 2021). Özet olarak; İDO aktivasyonu, fizyolojik ve patolojik immün tolerans ile sonuçlanmaktadır.

2.2.3 İDO Polimorfizmi

Patolojik sonuçları olan bir kromozomal anormallik ya da DNA'daki bir değişiklik polimorfizm olarak tanımlanmaktadır. Popülasyonun %1'inden fazlasında görülür. Polimorfizmlerde bir veya daha fazla nükleotid değişikliği olabilir. Tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) (*Single-nucleotide polymorphism: TNP*) ise insan genomundaki her 300-1000 baz çiftinde ortaya çıkar. En sık görülen polimorfizm tipidir. Bir türün bireyleri arasında belirli genom bölgelerindeki tek bir nükleotidin (Adenin (A), guanin (G), sitozin (C), timin (T)), farklılık göstermesi ile ortaya çıkar. Genellikle proteinleri kodlayan genlerin komşuluğunda görülmekle birlikte, mikroRNA bağlanması ve gen-protein ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumlu alanlar da saptanabilir. TNP'lerin çoğunluğunun sağlık üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Bazılarının ise hastalıklara yatkınlıkta, ilaç ya da çevresel faktörlere yanıtta rol oynadığı bildirilmiştir ("What are single nucleotide polymorphisms (TNPs)?,").

İDO1 geni 1993 yılında keşfedilmiş, 8. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan, 10 ekzonsan oluşan bir gendir. mRNA'sı, 403 aminoasitten oluşan proteini kodlar. Genin *interferon-stimulated response elements (ISRE)* tarafından indüklendiği saptanmıştır (Murray, 2007). İnsanlarda özellikle patolojik durumlarda, İDO geni TNP'ne bağlı olarak İDO enzimi ekspresyonu ve aktivitesinde bireyler arası anlamlı farklılıklar olduğu bilinmektedir (Han, He, & Zhang, 2020).

Memelilerde iki çeşit İDO (İDO1, İDO2) geni bulunmaktadır. Bu iki gen insanlarda 8. kromozom üzerinde yan yana yer almakta olup, yapısal homolojilerine rağmen İDO2, 81778 nükleotid uzunluğunda 11 ekzondan oluşan daha büyük bir gendir. Bu iki genin regülasyonu bir şekilde koordinasyon içinde olup, İDO1 yoksun farelerde İDO2 ekspresyonunun da anlamlı olarak düşük olduğu gözenmiştir (Boros, Bohar, & Vecsei, 2018).

Her ne kadar genel popülasyonda da İDO gen polimorfizmleri görülse de spesifik hastalıklarla ilişkisi ile ilgili kesin veriler yoktur. Bununla birlikte İDO geninde genetik varyasyonların araştırıldığı bir çalışmada, insan İDO1 geninde spontan olarak ortaya çıkan genetik polimorfizmlerin olduğu ve bunun İDO1 geninin nonfonksiyonel hale gelmesiyle etkilenmiş kişilerde azalmış İDO aktivitesi ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Arefayene ve ark., 2009). Multipl Sklerozda kinürenin yollağının disregülasyonu sonucu artan nörotoksik metabolitlerin beyin hücre ölümü ile sonuçlandğı gösterilmiştir (Lovelace ve ark., 2016). Sistemik skleroz

hastalarında yapılan bir çalışmada ise İDO rs7820268 polimorfizminin hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tardito ve ark., 2013).

İDO immün sistemin regülasyonunda ve immün toleransın lokal kontrolü üzerindeki etkileri ile BH patogenezinde de rol oynayabilir. İDO gen ekspresyonundaki bireyler arası varyasyonların İDO aktivitesinde farklılıklarla sonuçlandığı bilinmektedir. BH'de, İDO gen polimorfizminin hastalık patogenezinde rol alabileceğini düşündük. Daha önce BH ile İDO gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada Behçet hastalarında İDO serum düzeyleri, İDO genindeki genetik varyasyonların Behçet hastalığı ve klinik bulguları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Etik Kurulu onayı **(Tarih: 07.03.2017, Onay no: 2017-3/6)** alındıktan sonra başlandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka EAH romatoloji polikliniğine başvuran ve uluslararası çalışma grubu klasifikasyon kriterlerine göre BH tanısı alan 90 Behçet hastası ve 52 sağlıklı gönüllü bilgilendirilerek yazılı onamları alınıp çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu gönüllülük esasıyla, BH olmayan ve dışlama kriterlerini karşılamayan bireyler arasından seçildi. Çalışmanın örneklem büyüklüğünün hasta ve kontrol gruplarının İDO1 ölçümleri arasındaki farkın etki büyüklüğü %45 olarak belirlendiğinde %80 güç, %5 anlamlılık düzeyi için örnek büyüklüğü oranı 2:1 olduğu duruma göre hesaplanmıştır. Buna göre çalışmaya en az 45 kontrol ve 90 hastanın dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

Ek enflamatuvar romatizmal hastalığı, enflamatuvar barsak hastalığı olanlar, malinite öyküsü olanlar, MS hastaları, örnek alındığı sırada aktif enfeksiyonu olanlar ve gebeler çalışma dışında bırakıldı. Her hasta için olgu formu dolduruldu. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı gibi çeşitli demografik özellikleri ile hastalık başlangıç tarihi ve tanı konulduktan sonraki hastalık süresi ile kullanmakta olduğu medikal tedaviler yönünden sorgulandı. Hasta grubunun çalışma öncesinde ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak BH klinik bulguları, mukokutanöz, göz, lokomotor sistem, vasküler, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulum açısından değerlendirildi. Ayrıca rutin kontrol sırasında yapılan laboratuvar tetkiklerinin sonuçları kaydedildi.

3.1. Örneklerin Elde Edilmesi ve Saklanması:

Hastalardan ve kontrol grubundan sarı kapaklı biyokimya tüpü ile mor kapaklı EDTA' lı tüpe 10 ml venöz kan alındı. Tüpler 2500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildikten sonra, süpernatanlar eppendorf tüplerine ayrılarak Bozyaka EAH Tıbbi Biyokimya bölümü laboratuvarında -20 °C' de saklandı. Çalışmaya hasta alımı tamamlandıktan sonra örnekler, strafor ve kuru buz içinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvarı'na transfer edildi ve çalışılana kadar -20 °C'de saklandı.

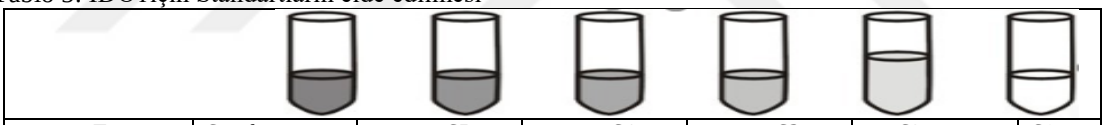
3.2. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle serum İDO düzeyinin saptanması

Hasta ve kontrol grubuna ait -20 ºC'de saklanan dondurulmuş serumun oda ısısında çözünmesi sağlandı. İDO1 konsantrasyonlarının ölçümü, ticari (Bioassay Technology Laboratory) kit protokolü uygulanarak ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi. İDO1 48 ng/ml standart stok solüsyonu oluşturmak amacıyla 120 µl standarda (96 ng/ml) 120µl standart seyreltici eklenerek sulandırma işlemi uygulandı. Seyreltme işemi öncesi standart hafifçe karıştırılarak 15 dakika süreyle inkübasyon uygulandı. Standart stok solüsyonunundan (48 ng/ml); 24 ng/ml, 12 ng/ml, 6 ng/ml ve 3 ng/ml solüsyonlar elde etmek üzere1: 2 standart seyreltici ile seri dilüsyonlarla çift standart noktaları hazırlandı.

Tablo 4: İDO1 İçin Standart Dilüsyonlar

48 ng/ml	Standart No.5	120µl Orjinal Standart + 120µl Standart Dilüent
24 ng/ml	Standart No.4	120µl Standart No.5+ 120µl Standart Dilüent
12 ng/ml	Standart No.3	120µl Standart No.4 + 120µl Standart Dilüent
6 ng/ml	Standart No.2	120µl Standart No.3+ 120µl Standart Dilüent
3 ng/ml	Standart No.1	120µl Standart No.2 + 120µl Standart Dilüent

Tablo 5: İDO1için Standartların elde edilmesi

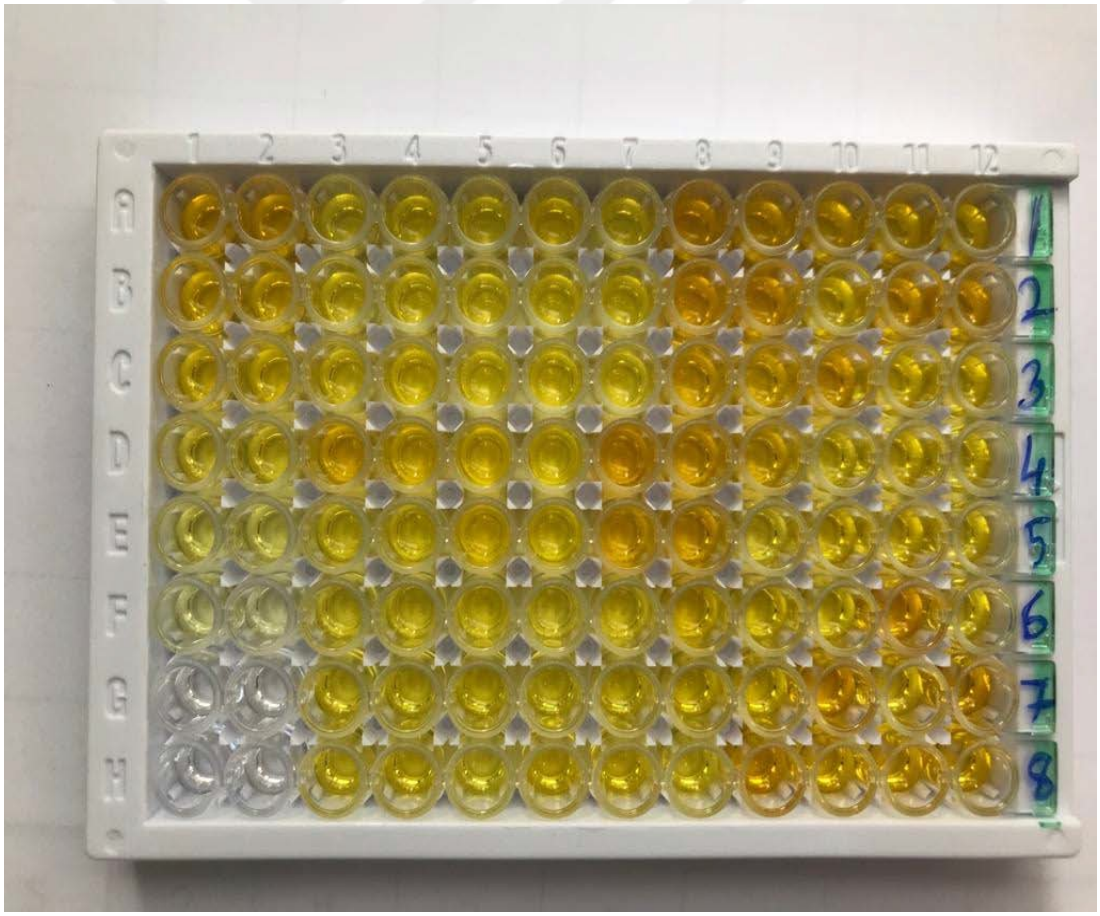


Tüp	Standart	S5	S4	S3	S2	S1
Konsantrasyon ng/L	96	48	24	12	6	3

Standart hazırlama işlemi sonrası sırasıyla uygulanan basamaklar aşağıda özetlenmiştir:

Reaktifler, standart solüsyonlar ve örneklerin tamamı üretici talimatları dikkate alınarak hazırlandı. Öncelikle tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra dilüe edilmiş 50 µl'lik standartlar standart kuyucuklarına eklendi. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve 10 µl anti-İDO antikoru eklendikten sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. ELISA plağı iyice karıştırıldıktan sonra yapıştırıcı kağıt örtülerek 60 dakika süreyle 37° C'de inkübasyona bırakıldı. Kağıt çıkarılarak ELISA plağı yıkama solüsyonuyla 5 kez daha her kuyucuğa 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0,35 ml yıkama tamponu

uygulanacak şekilde yıkama yapıldı. Yıkama solüsyonunu arındırılması amacıyla kurutma kağıdı kullanıldı. Daha sonra; kuyucuklara 50 µl substrat solüsyonu A, ardından 50 µl substrate solüsyonu B eklendi. Yeni bir yapışkan kağıt kullanılarak ELISA plağı 37° C'de karanlıkta ve kapalı olarak 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Son olarak her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi, takibinde kuyucukların mavi renten sarıya dönüşümü izlendi (Şekil 10). Renk değişimi gözlenince, (stop solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde) spektrofotomete cihazı kullanılarak optik dansite (OD) değerleri okutuldu. Ölçüm sonunda kitin içerisinde bulunan konsantrasyonları bilinen İDO1 standartının vermiş olduğu optik dansite değerleri ile konsantrasyon değerleri kullanılarak standart grafikleri çizildi. Örneklerin OD değerlerinin konsantrasyonları hesaplanması için OD değerlerinin grafiği çıkartılarak logaritmik eğim denklemi oluşturuldu. İDO1 için kullanılan kitin ölçüm duyarlılığı 0,16 ng/ml olarak verilmiştir.



Şekil 10: ELISA plağı renk değişimi

3.3. İDO1 rs7820268, rs10108662 İDO2 rs4503083 Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan EDTA'lı venöz kan örneklerinden ticari DNA izolasyon miniprep kiti (Zymo Research, USA) ile genomik DNA izole edildi. DNA miktarları ve saflığının ölçülmesinde nanodrop spektrofotometre (Maestro Gen) cihazı kullanılarak yapıldı. Blank işlemi sonrası 1 µl DNA için yapılan taramalarla 260/280, 260/230 dalga boyu oranları ve konsantrasyon ölçümleri yapılan örnekler çalışma yapılana kadar -80° C'de saklandı.

TNP genotip analizi *Melting curve analysis* (erime eğrisi analizi) yöntemiyle gerçekleştirildi. *Melting curve analysis*, örneklerin sekansına ve nükleotid içeriğine göre ayrım yapılmasına olanak sağlayan, yaygın görülen TNP'lerin saptanması, hastalıklarla ilişkili gen mutasyon taramaları ve DNA metilasyon analizlerinde kullanılabilen, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) sonrasında genetik varyasyonların belirlenmesinde kullanılan bir yöntem olup çift sarmal DNA yapısının denatüe olup erime sıcaklığının artışıyla ortaya çıkan floresan ışımalarının saptanması esasına dayanır.

Melting curve analysis ile alellerin saptanması cihaz ile uyumlu floresans rezonans enerji transferi (fluorescence resonance energy transfer; FRET) prob çiftleri kullanılarak LightCycler® 480 sisteminde (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) gerçekleştirildi. Sensor probun 3' ucundaki donör flouresan molekül kendisinin özgül uyarılma dalgaboyunda (533 nm) uyarılır ve enerji 5' uçtaki akseptör flöresan moleküle (LightCycler Red 610, 640 ya da 670) transfer edilir. Akseptör molekül tarafından yayılan spesifik flöresan sinyal LightCycler® 480 sisteminin optik ünitesi ile tespit edilir. PZR reaksiyon tüpü 5 µL olup 25 ng genomic DNA, 1 x Light Cycler 480 Genotyping Master (Roche Diagnostics), her bir primerden 2.5 pmol ve 0.75 pmol FRET probu içerir. PZR reaksiyonu 95 °C'de 10 dakika başlangıç denatürasyonu adımı ve 45 döngü [95°C'de 10 sn, 60°C'de 10 sn, 72°C'de 15 sn] ile gerçekleştirildi. *Melting curve analysis* 95°C'de 5 dakika başlangıç denatürasyonu sonrası sıcaklığı hızla 40 °C'ye düşürülüp 2 dakika bekledikten sonra yavaş yavaş sıcaklığı 95°C'ye kadar yükseltilerek ve sürekli olarak flöresan yoğunluğu ölçülerek gerçekleştirildi.
Kontrol amaçlı olarak; gerçek zamanlı PZR ile elde edilen TNP eğrileri içinuygulanan basamaklar iki kez yapıldı. İki test sonucunun uygunluk göstermesi üzerine sonuçlar değerlendirmeye alındı.

LightCycler kullanım kılavuzu referans alınarak her bir adımın optimizasyonu sağlandı. Sıcaklık ve grafikteki pik noktaları değerlendirilerek, nükleotidlerin saptanmasıyla PZR işlemiyle eş zamanlı olarak elde edilmiş olan melting curve grafiklerinin yorumlanması sağlandı. Bu işlemeler tamamlandıktan sonra hasta ile sağlıklı gruplar arasında analiz işlemleri yapıldı. DNA ekstraksiyonu ve PZR amplifikasyonları çalışmaya kör bir teknisyen tarafından gerçekleştirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılım karakteri görsel (historam ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı istatistikler açısından normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar, normal dağılıma uymayanlar için ortanca ve çeyrekler arası kullanıldı. Varyansların homojenliğinin değerlendirmesinde Levene testi, normal dağılıma uymayan ikiden çok sayısal veri içeren grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı; gerekirse Bonferoni düzeltmesi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında çok gözlü ki-kare testleri kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında gen polimorfizmlerinin istatistiksel analizinde Ki kare veya Fisher's exact testi ile karşılaştırmalar yapıldı. Anlamlılık durumunda ise Odds ratios (OR) ve %95 güvenlik aralıkları (confidence intervals; CI) hesaplandı. Verilerin Hardy–Weinberg dengesine uygunluğu analiz edildi. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. p değerinin 0.05 altında olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya 90 Behçet hastası ve 52 kişilik sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 20-63, kontrol grubunun yaşları 28-57 arasında değişmekteydi. Hastalarla kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05). Demografik özellikler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri

		Behçet hastaları(n = 90)	**Kontrol(n=52)**	**P**
Cinsiyet	**Kadın**	53 (%58,**9**)	29 (%55,8)	0,72
	Erkek	37 (%41,1)	23 (%44,2)	
Yaş (yıl) **(Ort. ±SS)**		41,88±10,41	40,15±7,22	0,293

Behçet hastalarının soy geçmişleri sorgulandığında; 14 (%15,6)'ünde ailede de BH, 1'inde Crohn hastalığı 1'inde Psöriazis öyküsü mevcuttu, 74 hastanın ailesinde sistemik hastalık öyküsü saptanmadı. Tedavi ajanları sorgulandı; 48 (%53,3) hasta yalnızca kolşisin, 29 (%32,2) hasta kolşisinle azatiopürin, kortikosteroid, varfarin, siklosporinden bir ya da birkaç tanesini kombine olarak kullanmakta, 5 (%5,6) hasta ise ilaçsız takip edilmekteydi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 7'de, İDO ölçümü dışındaki laboratuvar bulguları Tablo 8'de özetlemiştir

Tablo 7: Behçet hastalarının klinik özellikleri

	Hastalar (%) n=90
Hastalık süresi (yıl, ort±SS)	8,8 ± 6,5
Oral aft	88 (%97,8)
Genital aft	63 (%70)
Papülopüstüler lezyon	33 (%36,7)
Eritema nodozum benzeri lezyon	20 (%22,2)
Üveit	40 (%44,4)
Körlük Unilateral **Bilateral**	6 (%6,7) 3 (%3,3)
Artrit	29 (%32,2)
Spondilit	13 (%14,4)
Derin ven trombozu	11 (%12,2)
Enterobehçet	4 (%4,4)
Nörobehçet	7 (%7,8)

Tablo 8: Behçet hastalarının laboratuvar bulguları

	Hasta(n=90) (Ort ± SS)
Glukoz (mg/dL)	98,84 ± 35,76
Hemoglobin (g/dL)	13,14 ±1,77
Lökosit (10^3/mm^3)	8,4 ±2,70
Trombosit (10^3/mm^3)	270,55±68,22
AST (U/L)	22,93±9,86
ALT (U/L)	23,30±16,01
Üre (mg/dL)	28,29±10,27
Kreatinin (mg/dL)	0,90±0,26
ESH (mm/saat)	24,93±15,86
CRP (mg/L)	6,97±10,28

4.1. İDO1 ölçümü

Örneklerin transferi sırasında 4 hastanın serum örneği hasar gördüğü için, 86 hastanın serum İDO1 düzeyi çalışıldı. Hasta ve kontrol grubu İDO düzeyleri karşılaştırıldığında, Behçet hastalarında serum İDO seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.001$).

Tablo 9: Behçet hastaları ile kontrol grubunun serum İDO1 düzeyinin karşılaştırması

	Behçet hastaları (n =86)	Kontrol (n=52)	P
İDO (ng/mL)	10,29 (3,84-86,46)	48,28 (3,97-104,77)	0,000

Behçet hastalarının İDO1 düzeyleri ile laboratuvar bulguları kıyaslandığında glukoz, hemoglobin (Hgb) düzeyi, lökosit ve trombosit sayısı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP (C reaktif protein) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Behçet hastaları serum İDO1 süzeyi ile laboratuvar bulgularının korelasyonu Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10: Behçet hastaları serum İDO1 düzeyi ile laboratuvar bulgularının korelasyonu

	İDO R	P
Glukoz	-0,169	0,121
Hemoglobin	-0,068	0,539
Lökosit	0,121	0,270
Trombosit	0,145	0,185
AST	*0,020*	*0,855*
ALT	-0,005	0,963
Üre	-0,085	0,440
Kreatinin	-0,110	0,314
ESH	-0,071	0,521
CRP	0,058	0,596

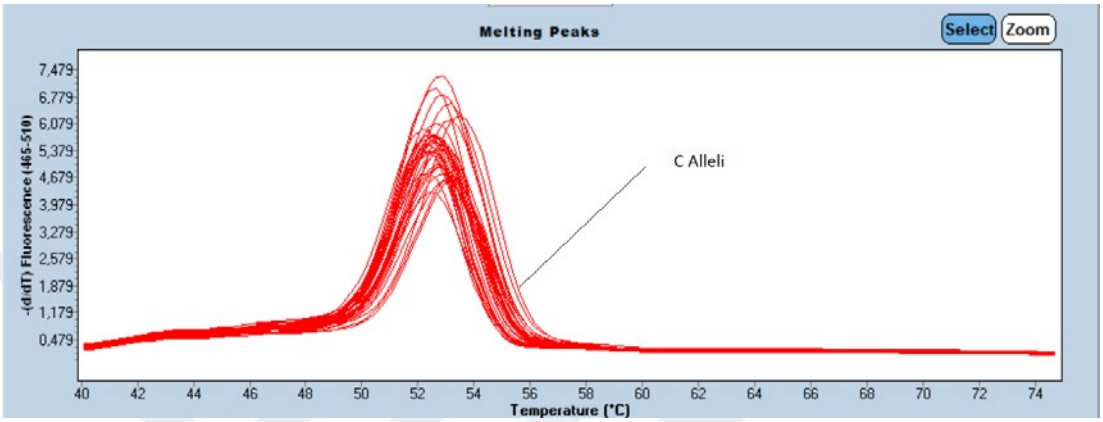
Behçet hastalarında klinik bulguları olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında İDO seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11: Behçet hastalarının klinik bulguları olanlarla olmayanların İDO1 düzeyinin karşılaştırması

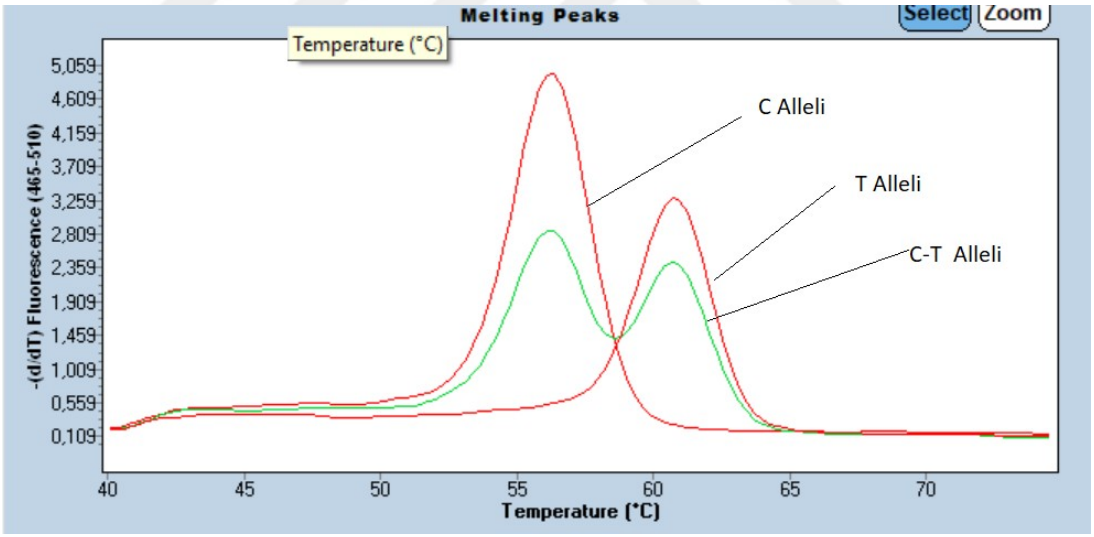
Hastalar n=86		**İDO (ng/mL) medyan (min-maks)**	***p***
Oral aft	**Var (84)**	10,37 (3,84-86,46)	0,241
	Yok (2)	4,6 (4,2-5,04)	
Genital aft	**Var (61)**	10,33 (3,84- 78,90)	0,779
	Yok (25)	10,25 (3,90-86,46)	
Papülopüstüler lezyon	**Var(32)**	7,88 (3,84-86,46)	0,058
	Yok(54)	10,41 (4,14-84,57)	
EN	**Var(19)**	10,54 (3,99-84,57)	0,447
	Yok(67)	10,24 (3,84-86,46)	
Üveit	**Var(38)**	9,63 (3,99-78,90)	0,203
	Yok(48)	10,58 (3,84-86,46)	
Artrit	**Var(29)**	10,96 (3,84-84,57)	0,211
	Yok(57)	9,29 (3,90-86,46)	
Spondilit	**Var(13)**	10,69 (3,99-74,04)	0,99
	Yok(73)	10,15 (3,84-86,46)	
DVT	**Var(10)**	11,00(3,99 -18,34)	0,835
	Yok(76)	10,24 (3,84-86,46)	
Enterobehçet	**Var(4)**	12,64 (3,99-16,67)	0,729
	Yok(82)	10,24 (3,84-86,46)	
Nörobehçet	**Var(7)**	9,29 (3,99-11,17)	0,407
	Yok(79)	10,50 (3,84-86,46)	

4.2. İDO geni polimorfizmi Behçet Hastalığı ilişkisi

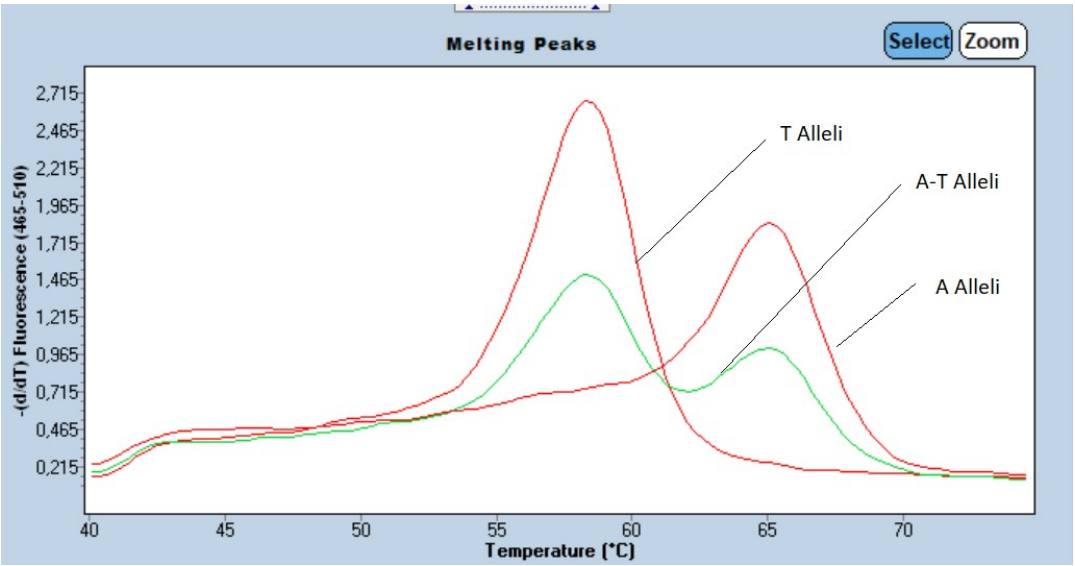
İDO1 ve İDO-2 için sırasıyla İDO1 rs7820268, İDO1 rs10108662, İDO-2 rs4503083 bölgelerinde TNP'lerinin saptanmasında kullanılan Melting curve grafikleri Şekil 12.12.2, 12,3 'de gösterilmiştir



Şekil 12.1: İDO1 rs10108662 bölgesi için sıcaklık eğri grafiği



Şekil 12.2: İDO1 rs7820268 bölgesi için sıcaklık eğri grafiği yorumu



Şekil 12.3: İDO2 rs4503083 bölgesi için sıcaklık eğri grafiği yorumu

Behçet hastaları ve kontrol grubunun İDO1 rs7820268, İDO2 rs4503083 TNPbölgesi allel ve genotip dağılımı açısından Hardy–Weinberg dengesinde olduğu görüldü (Tablo 12). Çalışılan İDO geni polimorfizmleri ve allel frekansları açısından hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksl anlamlı farklılık saptanmamıştır. İDO-1 rs10108662 TNP bölgesi içinse; iki grup arasında fark olmadığı, tüm hasta ve kontrol grubunun CC genotipinde olduğu saptandı.

Tablo 12: Behçet hastaları ve kontrol grubundaki İDO1 rs7820268, İDO-2 rs4503083TNP'lerinin allel ve genotip frekansları

IDO geni					
İDO1 rs7820268	Allel frekansı (%)		Genotip (%)		
	T	C	TT	CT	CC
Hasta (n=90)	60 (33,3)	120 (66,7)	11 (12,2)	38 (42,2)	41 (45,6)
Kontrol(n=52)	46 (44,2)	58 (55,8)	8 (15,4)	30 (57,7)	14 (29,6)
P	0,067		0,089		
İDO2 rs4503083	Allel frekansı (%)		Genotip (%)		
	T	A	TT	AT	AA
Hasta (n=90)	129 (71,7)	51 (28,3)	46 (51,1)	37 (41,1)	7 (7,8)
Kontrol (n=52)	76 (73,1)	28(26,9)	27 (51,9)	22 (43,2)	3 (5,8)
p	0,798		0,903		

Behçet hastalarında ve kontrol grubunda İDO1 rs7820268 ve İDO2 rs4503083 genotiplerine göre serum İDO düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı, sırasıyla Tablo 13, Tablo14'te özetlenmiştir.

Tablo13: Behçet hastaları İDO1 rs7820268 ve İDO2 rs4503083 genotiplerine göre serum İDO düzeyleri

	İDO medyan (min-maks) (n=86)	**p**
İDO1 rs7820268		
CC	9,17 (3,84-78,90)	0,06
TT	11,58 (8,50-30,15)	
CT	10,67 (4,13-86,46)	
İDO2 rs4503083		
AA	15,73 (3,99-74,04)	0,58
AT	16,20 (3,84-76,75)	
TT	16,52 (4,13-86,46)	

Tablo 14: Kontrol grubunda İDO1 rs7820268 ve İDO2 rs4503083 genotiplerine göre serum İDO düzeyleri

	İDO medyan (min-maks) (n=52)	**p**
İDO1 rs7820268		
CC	54,98 (8,54-97,97)	0,492
TT	38,45 (10,37-102,77)	
CT	48,26 (3,97-96,12)	
İDO2 rs4503083		
AA	47,63 (19,60-92,33)	0,739
AT	45,19 (3,97-97,77)	
TT	51,53 (3,98-102,77)	

Behçet hastalarında İDO1 rs7820268 ve İDO2 rs4503083 gen polimorfizmleri ile klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; oral ülser, genital ülser, PPL, EN üveit, artrit, spondilit, DVT, enterobehçet varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır

İDO1 rs7820268 ve İDO2 rs4503083 genotipleri ile klinik bulgular arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 14, ve Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 14: Behçet hastalarında İDO1 rs7820268 TNP genotiplerine göre klinik bulguların karşılaştırılması

		İDO1 rs7820268			***p***
Klinik bulgular n=90		C (%)	T (%)	CT(%)	
Oral aft	**Var (88)**	40 (45,5)	11 (12,5)	37 (42)	1,000
	Yok (2)	1 (50)	0	1(50)	
Genital aft	**Var (63)**	26 (41,3)	9 (14,3)	28 (44,4)	0,402
	Yok (27)	15 (55,6)	2 (7,4)	10 (37)	
Papülopüstüler lezyon	**Var (33)**	15 (45,5)	3 (9,1)	15 (45,5)	0,761
	Yok (57)	26 (45,6)	8 (14)	23 (40,4)	
EN	**Var (20)**	9 (45)	4 (20)	7 (35)	0,451
	Yok (70)	32 (45,7)	7 (10)	31 (44,3)	
Üveit	**Var (40)**	23 (57,5)	2 (5)	15 (37,5)	0,058
	Yok (50)	18 (36)	9 (18)	23 (46)	
Artrit	**Var (29)**	10 (34,5)	3 (10,3)	16 (55,2)	0,226
	Yok (61)	31 (50,8)	8 (13,1)	22 (36,1)	
Spondilit	**Var (13)**	9 (69,2)	1 (7,7)	3 (23,1)	0,179
	Yok (77)	32 (41,6)	10 (13)	35 (45,5)	
DVT	**Var (11)**	5 (45,5)	3 (27,3)	3 (27,3)	0,22
	Yok (79)	36 (45,6)	8 (10,1)	35 (44,3)	
Enterobehçet	**Var (4)**	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0,481
	Yok (86)	39 (45,3)	10 (11,6)	37 (43)	
Nörobehçet	**Var (7)**	5 (71,4)	2 (28,6)	0	**0,026**
	Yok (83)	36 (43,4)	9 (10,8)	38 (45,8)	

Tablo 15: Behçet hastalarında İDO2 rs4503083 TNP genotiplerine göre klinik bulguların karşılaştırılması

		İDO2 rs4503083			*p*
Klinik bulgular n=90		A (%)	T (%)	AT(%)	
Oral aft	**Var (88)**	7 (8)	45 (51,1)	36 (40,9)	1,000
	Yok (2)	0	1 (50)	1(50)	
Genital aft	**Var (63)**	4 (6,3)	32 (50,8)	27 (42,9)	0,815
	Yok (27)	3 (11,1)	14 (51,9)	10 (37)	
Papülopüstüler lezyon	**Var (33)**	5 (15,2)	13 (39,4)	15 (45,5)	0,089
	Yok (57)	2 (3,5)	33 (57,9)	22 (38,6)	
EN	**Var (20)**	3 (15)	10 (50)	7 (35)	0,126
	Yok (70)	4 (5,7)	36 (51,4)	30 (42,9)	
Üveit	**Var (40)**	3 (7,5)	20 (50)	17 (42,5)	0,970
	Yok (50)	4 (8)	26 (52)	20 (40)	
Artrit	**Var (29)**	3 (10,3)	10 (34,5)	16 (55,2)	0,067
	Yok (61)	4 (6,6)	36 (59)	21 (34,4)	
Spondilit	**Var (13)**	3 (23,1)	5 (38,5)	5 (38,5)	0,179
	Yok (77)	4 (5,2)	41 (53,2)	32 (41,6)	
DVT	**Var (11)**	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)	0,660
	Yok (79)	6 (7,6)	39 (49,4)	34 (43,1)	
Enterobehçet	**Var (4)**	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0,402
	Yok (86)	6 (7)	44 (51,2)	36 (41,8)	
Nörobehçet	**Var (7)**	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	**0,411**
	Yok (83)	6 (7,2)	44 (53)	33 (39,8)	

Nörobehçet tanısı olan 7 hasta ile olmayan 83 hasta IDO1 rs7820268 TNP açısından karşılaştırıldığında CT genotipinde olanlarda nörobehçet sıklığının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 16).

Bununla birlikte Nörobehçet tanısı olanlarla olmayanlar arsaında İDO-1 düzeyi açısından anlamlı fark gösterilememiştir

(Tablo 17).

Tablo 16: Nörobehçet tanısı olan 7 hasta ile olmayan 83 hasta IDO1 rs7820268 TNP açısından karşılaştırılması

IDO-1 rs7820268	Nörobehçet Var (%)	Yok (%)	P	OR %95 CI
CC	5 (71,4)	36 (43,4)	,239	3,264 (0,598-17,801)
TT	2 (28,6)	9 (10,8)	,203	3,289 (0,555-19,499)
CT	0 (0)	38 (42,2)	0,020	0,147 (0,18-1,231)
Allel				
C	10	110	1,000	-
T	4	56		

Tablo 17: Nörobehçet tanısı olanlarla olmayanlar arsaında serum İDO-1 düzeylerinin karşılaştırması

	Nörobehçet var (n=7) Medyan (min-maks)	Nörobehçet yok (n=79) Medyan (min-maks)	P
İDO (ng/mL)	8,90 (3,94-11,17)	10,50 (3,84-86,46)	0,407

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve mukozal aftöz ülserler, üveit ve cilt lezyonları ile karakterize, kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve nörolojik sistemin de etkilenebildiği multisistemik inflamatuar bir hastalıktır. Etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; genetik predispozisyon zemininde çevresel faktörlerin de etkisiyle ortaya çıkan immündisregülasyonun patogenezde ktirik rol oynadığı düşünülmektedir (Oral ve ark. 2011). Tarihi İpek yolu ülkelerindeki artmış prevelans, ailesel kümelenme ve 5.78 kat bir risk oluşturan HLA-B51 ilişkisi genetik faktörlerin ve hastalığın kompleks kalıtım özelliklerinin göstergesidir (Leccese & Alpsoy, 2019). Son yıllarda yapılan çalışmalar, non HLA genler ve sitokinlerin de dahil olduğu genlerideki TNP'lerinin BH'ye yatkınlıkta rol oynayabileceğini götermiştir. Bununla birlikte farklı etnik gruplarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Dolayısı ile farklı popülasyonlarda immün sistem fonksiyonları ile ilişkili genlerde yürütülecek çalışmalar, BH patogenezinin daha iyi anlaşılması ve hassas biyobelirteçlerle hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

BH patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, otoimmün ve otoinflamatuar patolojilerin kavşağında yer alan inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. İmmünsüpresif tedavilere yanıt vermesi hastalığın başlangıcında ısı şok proteinleri gibi otoantijenerin rol oynaması otoimmün karakterini yansıtırken, yüksek titrede antijen spesifik T hücre ya da antikor yanıtının olmaması, MHC sınıf I moleküllerin rolü, nötrofil ağırlıklı rekürren inflmatuvar atakların görülmesi BH'nin otoinflamatuvar özellikleridir (Salmaninejad ve ark., 2017). Bozulmuş doğal ve adaptif immün yanıtın BH'de immündisregülasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyal faktörlerle aktive olan makrafaj ve dendritik hücrelerde üretilen proenflamatuvar sitokinler T hücre aracılı adaptif immün yanıtı tetiklemektedir. Ayrıca erken dönem BH lezyonlarında nötrofillerin ve NK hücrelerin yaygın olarak görülmesi vasovasorumlardaki nötroflik vaskülit doğal immün yanıtın rolünü vurgulamaktadır. T hücre bağımlı bir hastalık olan BH'nin sitokin profili

incelendiğinde nötrofil ve endotelyal hücrelerin aktivasyounudan sorumlu Th1 ve Th17 ilişkili sitokinlerin baskın olduğu görülmektedir. IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 gibi proinflamatuar sitokinlerde artış, Th1, Th17 ve Treg hücreler arasındaki dengedeki bozulma hastalık patogenezine katkıda bulunmaktadır (Salmaninejad ve ark., 2019).

Kinürenin yolağının hız kısıtlayıcı basamağı olan İDO, TDO ile birlikte Triptofanın, N-formil-L-kinürenine dönüşümünden sorumlu enzimdir. İnsanda İDO1 ve İDO2 olmak üzere iki formu mevcuttur. Yapısal olarak çok benzer olmalarına karşın ekspresyonları ve fonksiyonları ile birbirinden ayrılmaktadır (Boros ve ark., 2018). İDO1 anormal immün yanıtın major inhibitörlerinden biri olarak, tehlike sinyallerine karşı oluşan immün yanıtın kontrol edilmesinde pivot rol oynar. Triptofanın tüketilmesiyle mikroçevrede oluşan metabolik stres GCN2kinaz ve mTOR aracılığıyla T hücre anerjisi ve Treg dönüşümü ile sonuçlanır. Ayrıca kinürenin yolağı metabolitleri AhR'ne bağlanarak dendritik hücrelerin aktivitesinde azalma ve Treg konversiyonuna sebep olur. Ayrıca enzimatik aktivitesinden bağımsız olarak; sinyalizasyon molekülü olarak Treg indüksiyonu ile immün yanıtı modifiye eder (H. Wu ve ark., 2018). Bu önemli regülatuar fonksiyonu ile İDO1'in tüm vücutta yaygın ekspresyonu şaşırtıcı değildir. Antijen maruziyetinin yoğun olduğu akciğer ve intestinal sistemin mukozal dokusu, lenf noldları ve dalakta yüksek oranda eksprese olur. İDO1'in antiinflamatuar aktivitesi pek çok dokuda immünhemostazın sağlanmasına katkıda bulunduğundan İDO1 seviyesinde veya aktivitesindeki azalma ya da bozulmanın otoimmün hastalıkların gelişimine sebep olabileceği düşünülebilir (Munn & Mellor, 2013). Bu çalışmada da BH'de serum İDO1 düzeyi, İDO1 ve İDO2 spesifik TNP ile klinik bulgular arasındaki ilişki araştırılmıştır.

IFN aracılı inflamatuar yanıtta, transient İDO1 ekspresyonu ve enzimatik aktivitesi kinürenin ve diğer immünsüpresif triptofan katabolitlerinin üretimi ile sonuçlanır. TGF-β aracılı uzun süreli sinyalizasyon aktivitesi ile İDO1 triptofan katabolizmasından bağımsız olarak pDH'de fonksiyonel olarak stabil regülatuar fenotipe konversiyonla sonuçlanır. IL-6 etkisinde ise, SOCS3 ekspresyonunun yukarı çekilmesi ve ITIM'lerin İDO'ya bağlanması ile proteozomal degrasdasyon ve

sonucunda İDO aktivitesinin baskılanması ve proinflamatuar Th17 aktivasyonu gerçekleşir (Filippini ve ark., 2012).

Kollajenle indüklenen artrit modellerinde İDO delesyonu ya da inhibisyonunun artritik semptomlarda alevlenme ile sonuçlandığı ve kinüreninin direkt olarak farelere verilmesi ile semptomaların gerilediği görülümüştür. Aynı çalışmada İDO inhibisyonu ile IFN-γ ve IL-17 sekrete eden T lenfositlerin eklemlerde arttığı saptanmıştır (Criado, Simelyte, Inglis, Essex, & Williams, 2009). Başka bir çalışmada romatoid artrit (RA) hastalarında CTLA-4 geni promotor bölgesindeki metilasyonun İDO yolağının inaktivasonunun ve azalmış Treg fonksiyonları ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Cribbs ve ark., 2014). RA hastalarında İDO aktivitesinin göstergesi olarak triptofan/kinürenin oranının değerledirildiği çalışmalarda ise triptofan konsantrasyounun düşük olduğu (Schroecksnadel ve ark., 2006) ya da hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadığı (Ozkan, Mete, Sepici-Dincel, Sepici, & Simsek, 2012) çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Osteoartrit hastalarının kondrosit ve sinoviyal fibroblastlarının İDO eksprese ettiğinin gösterilmesi RA'ya kıyasla OA'da daha az eklem inflamasyoununa katkıda bulunduğu savunulmuştur (Osiecka-Iwan, Hyc, Radomska-Lesniewska, Rymarczyk, & Skopinski, 2018). Psöriasis hastalarında yapılan çalışmalarda ise dendritik hücreler ve CD4+ Treg hücrelerde, hastalığın şiddeti ile ilişkili inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan İDO1 yukarı çekilmesinde defekt olduğu ve serumda İDO aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (Llamas-Velasco ve ark., 2017) (Trabanelli, 2017).

Bizim çalışmamızda da BH ile sağlıklı kontrollerin serum İDO1 düzeyleri kıyaslandığında BH'de serum İDO1 seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Bu durum BH'de de inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan İDO yanıtının yetersiz olmasına bağlı olabilir. Ayrıca herhangi bir diagnostik laboratuvar bulgusu olmayan BH açısından, serum İDO1 düzeyi BH tanı ve takibi açısından katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, kesin ilişkinin anlaşılabilmesi için İDO1 doku konsantrasyonları ile İDO1 aktivitesinin belirteci olan Kinürenin/Triptofan oranlarının da değerlendirildiği daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca İDO1 seviyesi ile CRP ve sedimentasyon gibi indirekt hastalık aktivitesi belirteçleri ve çalışılan diğer laboratuar parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ek olarak klinik bulguları olanlar ile olmayanlar arasında İDO1 düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda

çevresel faktörler ve hücre tipine bağlı olarak İDO1 eksikliği ya da inhibisyonunun aterosklerozda kinürenin yolağı ve triptofan metabolizması aracılığıyla, rol oynadığını gösterilmiştir (Baumgartner, Forteza, & Ketelhuth, 2019). Damar duvarında makrofajlar, endotel hücreleri tarafından sentezlenen İDO, immünhemostazın korunmasını sağlayarak ateroprotektif özellikler gösterir. Dolayısıyla, her türlü damarın etkilenebildiği ve trombotik komplikasyonları olan bir vaskülit olan BH açısından İDO1 eksikliğinden kaynaklanan vasküler immündisregülasyounun da patogeneze katkısı olabilir.

İDO1 ve İDO2 genlerinde oldukça fazla sayıda TNP tanımlanmıştır. Bu TNP'lerden hiçbiri henüz kesin olarak bir hastalıkla ilişkilendirilememiştir (Boros ve ark., 2018). İnsanlarda İDO1 ekspresyonu ve aktivitesinin özellikle patolojik koşullarda sıklıkla İDO geni TNP'leri kaynaklı olarak, bireyler arasında oldukça farklılık gösterdiği bilinmektedir. İDO ekspresyonunda değişikliğe sebep olacak bu genetik mutasyon ya da polimorfizmlerin otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği düşünülerek çeşitli otoimmün hastalıklarda İDO polimorfizmleri araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalarda rs7820268'in TNP'nin İDO1 protein ekspresyonu üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (Han ve ark., 2020). İDO1 rs10108662 TNP'nin araştırıldığı başka bir çalışmada ise, İDO1 aktivitesinde anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (Duan ve ark., 2019). İDO2 rs4503083 TNP ise, Y359STOP olarak da bilinen prematür stop kodonu oluşumu ile enzimin komplet inaktivasyonu ile sonuçlanan fonksiyonel bir polimorfizmdir. Genel popülasyonda da oldukça sık görülen bu TNP'nin (Avrupa ve Asya'da %50, Afrika'da %25) immün aktivasyon ve baskılanma arasındaki dengenin koruması amacıyla evrimsel olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (Agliardi ve ark., 2017). Tardito ve ark. sistemik skleroz hastalarında İDO1 geninde 5 farklı TNP'nin etkisini araştırdıkları çalışmada, rs7820268 TNP'nin kontrol grubuna kıyasla sistemik skleroz hastalarında daha sık olduğunu ve T allelik varyantını taşıyan hastalarda CD8+ Treg fonksiyonun etkilenmiş olduğunu göstermişlerdir (Tardito ve ark., 2013).

Biz de çalışmamızda, İDO1/İDO2 gen ekspresyonu ve İDO1 ve İDO2 fonksiyonlarında etkisi olabileceğini öngördüğümüz İDO1 rs7820268 ve rs10108662 ile İDO2 rs4503083 TNP ile BH klinik bulguları arasındaki ilişkiyi araştırdık. İDO1

rs7820268 ve İDO2 rs4503083 TNP'leri genotip ve allel frekansları açısından hastalar ve kontrol grubu arasında istatistikel anlamlı farklılık saptanmadı. İDO1 rs10108662 TNP bölgesinde ise tüm hasta ve kontrol grubunun CC genotipinde olduğu saptandı. BH ve kontrol grubunda İDO1 rs7820268 genotiplerine göre serum İDO1 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Behçet hastalarında İDO1 rs7820268 ve İDO2 rs4503083 gen polimorfizmleri ile klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; oral ülser, genital ülser, PPL, EN üveit, artrit, spondilit, DVT, enterobehçet varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte klinik bulgulardan sadece Nörobehçet sıklığının IDO1 rs7820268 CC, TT genotipinde daha yüksek olduğu ve CT genotipinin Nörobehçet gelişimi açısından risk azalmasına neden olduğu görülmüştür. Nörobehçet olanlarla olmayanların İDO1 serum düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Crohn hastalarında İDO1 ve İDO2 TNP'lerinin hastalık risk ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırıldğı başka bir çalışmada; spesifik İDO1 TNP taşıyanlarda üveit ve artrit gibi ekstarintestinal bulguların daha sık görüldüğü ve daha ciddi hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalardaki kontrol grubuna kıyasla düşük KYN/Trp oranlarının ise bozulmuş İDO1 fonksiyonuna bağlı olabileceği savunulmuştur. Aynı çalışmada Crohn hastalarında İDO2 minör allel varyantlarının sık görüldüğü ve yatkınlık ya da klinik bulgularla ilişkili olmadığı tam tersine rs4503083 TNP için homozigot olanlarda Crohn hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir (Lee ve ark., 2014).

İtalyan MS hastalarında İDO2 rs10109853 ve rs4503083 TNP etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise, bizim çalışmamıza benzer şekilde, her iki TNP için MS riski, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık progresyonu açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Agliardi ve ark., 2017).

Postpartum depresyon ile İDO1 TNP araştırıldığı bir çalışmada, İDO1 rs10108662 CC genotipinin artmış İDO1 ve kinürenin yolağı aktivitesi sonucunda azalmış serotonin üretimi ile artmış depresyon sıklığı ile ilkşkili olduğu gösterilmiştir (Duan ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine; BH'de kontrol grubuna kıyasla serum İDO1 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştr. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu tamamı İDO1 rs10108662 için CC genotpide olduğundan bu fark

üzerine İDO1 rs10108662 TNP dışında başka faktörlerin etkili olabileceği söylenebilir.

Tip I DM tanılı çocuklarda İDO1 aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada İDO1 rs7820268 CC genotipi ile Tip I DM arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. CC ve CT genotiplerinde İDO1 protein ekspresyonu ve kinürenin serum ve PBMNC düzeyinde anlamlı bir düşüş olduğu, İDO'nun poteozomal degradasyonundan sorumlu olan IL-6'nın monoklonal reseptör antikoru olan tosilizumab verilmesi ile CT genotipindeki hastaların PMN hücrelerinde İDO1 aktivitesinin restore edildiği gösterilmiştir (Orabona ve ark., 2018). Güncel başka bir çalışmanın sonuçlarına göre ise MS hstalarında rs7820268 CC genotipinde olanlarda MS riskinin 1.5 kat (95% CI, 1.04 - 2.12; P = 0.035) arttığı saptanmıştır (Mondanelli ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda da nörobehçet rs7820268 CC ve TT genotipine kıyasla CT genotipinde daha nadir görülmüştür. Han ve arkadaşlarının sağlıklı insanlarda yaptığı çalışmada, CC genotipinin azalmış İDO1 aktivitesi ile sonuçlandığının gösterildiği önceki çalışmalara paralel olarak, kanda ve 6 farklı beyin dokusunda rs7820268 T alleli varlığının İDO1 ekspresyonunda artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Han ve ark., 2020).

Sonuç olarak; çalışmamamızda BH'de kontrol grubuna kıyasla İDO1 düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunun görülmesi, antienflamatuvar aktivitesi ile damar duvarı da dahil pek çok dokuda immünhemostazın sağlanmasına rol oynayan İDO1'in BH patogenezinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlike enzimatik aktivitenin göstergesi olan Kinürenin/Triptofan oranının da değerlendirildiği daha geniş çalışmalar bu bulguya katkı sağlayabilir. Klinik bulgularla İDO1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Hastalarda örnek alındığı sırada aktif tutulum olup olmadığı değil, klinik bulguların varlığı sorgulanmıştır. Enterobehçet, nörobehçet gibi klinik bulguların da oldukça nadir görülmesi nedeniyle istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamış olabilir. Gen polimorfizmleri açısından; İDO1 rs7820268, İDO2 rs4503083 geni polimorfizmleri ve allel frekansları açısından hastalar ve kontrol grubu arasında istatistikel anlamlı farklılık saptanmamış, İDO1 rs10108662 TNP bölgesi içinse; iki grup arasında fark olmadığı, tüm hasta ve kontrol grubunun CC genotipinde olduğu görülmüştür. Klinik

bulgular açısından ise sadece İDO1 rs7820268 CT genotipinin Nörobehçet gelişimi açısından koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Diğer klinik bulgularla çalışılan gen polimorfizmleri açısından anlamlı ilişki saptanamamıştır. BH pategenezinde İDO ve genetik varyantlarının etkisinin değerlendirildiği daha geniş hasta gruplarında prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

Agliardi, C., Guerini, F. R., Zanzottera, M., Rovaris, M., Caputo, D., & Clerici, M. (2017). Indoleamine-2,3-dioxygenase(IDO)2 polymorphisms are not associated with multiple sclerosis in Italians. J Neurol Sci, 377, 31-34. doi:10.1016/j.jns.2017.03.048

Akkoc, N. (2018). Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behcet's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol, 32(2), 261-270. doi:10.1016/j.berh.2018.08.010

Akman-Demir, G., Serdaroglu, P., & Tasci, B. (1999). Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. Brain, 122 (Pt 11), 2171-2182. doi:10.1093/brain/122.11.2171

Akman , A. (2009). Behcet’s Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, 43:(2), 32-38.

Akman, A., Sallakci, N., Coskun, M., Bacanli, A., Yavuzer, U., Alpsoy, E., & Yegin, O. (2006). TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. Br J Dermatol, 155(2), 350-356. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07348.x

Akmaz, O., Erel, A., & Gurer, M. A. (2000). Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behcet's disease. Int J Dermatol, 39(2), 121-125. doi:10.1046/j.1365-4362.2000.00884.x

Alberati-Giani, D., Malherbe, P., Ricciardi-Castagnoli, P., Kohler, C., Denis-Donini,S., & Cesura, A. M. (1997). Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression by nitric oxide and inflammatory mediators in IFN-gamma-activated murine macrophages and microglial cells. J Immunol, 159(1), 419-426.

Alpsoy, E. (2013). Behçet’s Disease: An Update in Ethiopathogenesis. . Turk J Dermato, 7, 41-45.

Alpsoy, E. (2016). Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. J Dermatol, 43(6), 620-632. doi:10.1111/1346-8138.13381

Alpsoy, E., Donmez, L., Onder, M., Gunasti, S., Usta, A., Karincaoglu, Y., . . . Akman, A. (2007). Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. Br J Dermatol, 157(5), 901-906. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08116.x

Alpsoy, E., Zouboulis, C. C., & Ehrlich, G. E. (2007). Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei Med J, 48(4), 573-585. doi:10.3349/ymj.2007.48.4.573

Altenburg, A., Papoutsis, N., Orawa, H., Martus, P., Krause, L., & Zouboulis, C. C. (2006). [Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behcet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities]. J Dtsch Dermatol Ges, 4(1), 49-64; quiz 65-46. doi:10.1111/j.1610-0387.2006.05841.x

Ames, P. R., Steuer, A., Pap, A., & Denman, A. M. (2001). Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. Rheumatology (Oxford), 40(6), 652-655. doi:10.1093/rheumatology/40.6.652

Arefayene, M., Philips, S., Cao, D., Mamidipalli, S., Desta, Z., Flockhart, D. A., . . . Skaar, T. C. (2009). Identification of genetic variants in the human indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1) gene, which have altered enzyme activity. Pharmacogenet Genomics, 19(6), 464-476. doi:10.1097/fpc.0b013e32832c005a

Azizlerli, G., Kose, A. A., Sarica, R., Gul, A., Tutkun, I. T., Kulac, M., . . . Disci, R. (2003). Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol, 42(10), 803-806. doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01893.x

Ball, H. J., Sanchez-Perez, A., Weiser, S., Austin, C. J., Astelbauer, F., Miu, J., . . . Hunt, N. H. (2007). Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. Gene, 396(1), 203-213. doi:10.1016/j.gene.2007.04.010

Baumgartner, R., Forteza, M. J., & Ketelhuth, D. F. J. (2019). The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. Cytokine, 122, 154148. doi:10.1016/j.cyto.2017.09.004

Behcet, H. (1937). Uber rezidivierende aphthose, durch ein veirus verusachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. Derm Wschr., 105, 1152.

Behcet, H., & Matteson, E. L. (2010). On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. Clin Exp Rheumatol, 28(4 Suppl 60), S2-5.

Boros, F. A., Bohar, Z., & Vecsei, L. (2018). Genetic alterations affecting the genes encoding the enzymes of the kynurenine pathway and their association with human diseases. Mutat Res Rev Mutat Res, 776, 32-45. doi:10.1016/j.mrrev.2018.03.001

Christine S Ahn, L. C. S., Josph L Jorizzo. (2017). Behçet's Disease (B. R. Firestein G, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell & JR Eds.). Philadelphia: Elsevier.

Coit, P., Mumcu, G., Ture-Ozdemir, F., Unal, A. U., Alpar, U., Bostanci, N., . . . Sawalha, A. H. (2016). Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behcet's disease. Clin Immunol, 169, 28-35. doi:10.1016/j.clim.2016.06.002

Criado, G., Simelyte, E., Inglis, J. J., Essex, D., & Williams, R. O. (2009). Indoleamine 2,3 dioxygenase-mediated tryptophan catabolism regulates accumulation of Th1/Th17 cells in the joint in collagen-induced arthritis. Arthritis Rheum, 60(5), 1342-1351. doi:10.1002/art.24446

Cribbs, A. P., Kennedy, A., Penn, H., Read, J. E., Amjadi, P., Green, P., . . . Williams, R. O. (2014). Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by ctla-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway. Arthritis Rheumatol, 66(9), 2344-2354. doi:10.1002/art.38715

Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. (1990). Lancet, 335(8697), 1078-1080.

Curti, A., Trabanelli, S., Salvestrini, V., Baccarani, M., & Lemoli, R. M. (2009). The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. Blood, 113(11), 2394-2401. doi:10.1182/blood-2008-07-144485

De Menthon, M., Lavalley, M. P., Maldini, C., Guillevin, L., & Mahr, A. (2009). HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum, 61(10), 1287-1296. doi:10.1002/art.24642

Dilek, K., Ozcimen, A. A., Saricaoglu, H., Saba, D., Yucel, A., Yurtkuran, M., . . . Oral, H. B. (2009). Cytokine gene polymorphisms in Behcet's disease and their association with clinical and laboratory findings. Clin Exp Rheumatol, 27(2 Suppl 53), S73-78.

Direskeneli, H. (2006). Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? Rheumatology (Oxford), 45(12), 1461-1465. doi:10.1093/rheumatology/kel329

Direskeneli, H., Keser, G., D'Cruz, D., Khamashta, M. A., Akoglu, T., Yazici, H., . . . ve ark. (1995). Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. Clin Rheumatol, 14(1), 55-61. doi:10.1007/BF02208085

Direskeneli, H., & Mumcu, G. (2010). A possible decline in the incidence and severity of Behcet's disease: implications for an infectious etiology and oral health. Clin Exp Rheumatol, 28(4 Suppl 60), S86-90.

Duan, K. M., Wang, S. Y., Yin, J. Y., Li, X., Ma, J. H., Huang, Z. D., . . . Liu, Z. Q. (2019). The IDO genetic polymorphisms and postpartum depressive symptoms: an association study in Chinese parturients who underwent cesarean section. Arch Womens Ment Health, 22(3), 339-348. doi:10.1007/s00737-018-0898-y

Duygulu, F., Evereklioglu, C., Calis, M., Borlu, M., Cekmen, M., & Ascioglu, O. (2005). Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. Clin Rheumatol, 24(4), 324-330. doi:10.1007/s10067-004-1015-3

Ellison L Smith, M. Y., MD. (2022, Dec 06, 2021.). Treatment of Behçet syndrome. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-an D diagnosis-of-behcet syndrome

Emmi, G., Talarico, R., Lopalco, G., Cimaz, R., Cantini, F., Viapiana, O., . . . Cantarini, L. (2016). Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. Clin Rheumatol, 35(5), 1281-1286. doi:10.1007/s10067-015-3004-0

Evereklioglu, C. (2010). Behcet's disease or Adamantiades-Behcet disease? An evidence-based historical survey. Med Sci Monit, 16(6), RA136-142.

Farida Fortune, G. H. (2020). Behçet Syndrome and Microbes (Y. Y. G. Hatemi & E. S. H. Yazici Eds. Second ed.).

Fei, Y., Li, X., Lin, S., Song, X., Wu, Q., Zhu, Y., . . . Zhang, F. (2013). Major vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective study of 796 patients. Clin Rheumatol, 32(6), 845-852. doi:10.1007/s10067-013-2205-7

Filippini, P., Del Papa, N., Sambataro, D., Del Bufalo, A., Locatelli, F., & Rutella, S. (2012). Emerging concepts on inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase in rheumatic diseases. Curr Med Chem, 19(31), 5381-5393. doi:10.2174/092986712803833353

Fresko, I., Soy, M., Hamuryudan, V., Yurdakul, S., Yavuz, S., Tumer, Z., & Yazici, H. (1998). Genetic anticipation in Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis, 57(1), 45-48. doi:10.1136/ard.57.1.45

Fresko, I., Yazici, H., Bayramicli, M., Yurdakul, S., & Mat, C. (1993). Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis, 52(8), 619-620. doi:10.1136/ard.52.8.619

Gerriets, V. A., & Rathmell, J. C. (2012). Metabolic pathways in T cell fate and function. Trends Immunol, 33(4), 168-173. doi:10.1016/j.it.2012.01.010

Gianchecchi, E., & Fierabracci, A. (2019). Recent Advances on Microbiota Involvement in the Pathogenesis of Autoimmunity. Int J Mol Sci, 20(2). doi:10.3390/ijms20020283

Greco, A., De Virgilio, A., Ralli, M., Ciofalo, A., Mancini, P., Attanasio, G., . . . Lambiase, A. (2018). Behcet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. Autoimmun Rev, 17(6), 567-575. doi:10.1016/j.autrev.2017.12.006

Gul, A., Hajeer, A. H., Worthington, J., Barrett, J. H., Ollier, W. E., & Silman, A. J. (2001). Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behcet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. Arthritis Rheum, 44(1), 239-240. doi:10.1002/1529-0131(200101)44:1<239::AID-ANR31>3.0.CO;2-X

Gulbay, B., Acican, T., Ercen Diken, O., & Pinar Onen, Z. (2012). Familial Behcet's disease of adult age: a report of 4 cases from a Behcet family. Intern Med, 51(12), 1609-1611. doi:10.2169/internalmedicine.51.6858

Gül, A. (2019). Behçet Disease (S. A. Gravallese EM, Smolen JS, & W. M. Weinblatt ME Eds. 7th ed.). Philedelphia: Elsevier.

Hamuryudan, V., Er, T., Seyahi, E., Akman, C., Tuzun, H., Fresko, I., . . . Yazici, H. (2004). Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. Am J Med, 117(11), 867-870. doi:10.1016/j.amjmed.2004.05.027

Han, Z., He, D., & Zhang, Y. (2020). Genetic variant rs7820258 regulates the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in brain regions. Proc Natl Acad Sci U S A, 117(39), 24035-24036. doi:10.1073/pnas.2007022117

Harden, J. L., & Egilmez, N. K. (2012). Indoleamine 2,3-dioxygenase and dendritic cell tolerogenicity. Immunol Invest, 41(6-7), 738-764. doi:10.3109/08820139.2012.676122

Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., Bodaghi, B., Celik, A. F., Fortune, F., . . . Yazici, H. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis, 77(6), 808-818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225

Hatemi, G., Mahr, A., Ishigatsubo, Y., Song, Y. W., Takeno, M., Kim, D., . . . Yazici, Y. (2019). Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet's Syndrome. N Engl J Med, 381(20), 1918-1928. doi:10.1056/NEJMoa1816594

Hatemi, G., Yazici, Y., & Yazici, H. (2013). Behcet's syndrome. Rheum Dis Clin North Am, 39(2), 245-261. doi:10.1016/j.rdc.2013.02.010

Hou, S., Yang, Z., Du, L., Jiang, Z., Shu, Q., Chen, Y., . . . Yang, P. (2012). Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behcet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study. Arthritis Rheum, 64(12), 4104-4113. doi:10.1002/art.37708

Ideguchi, H., Suda, A., Takeno, M., Miyagi, R., Ueda, A., Ohno, S., & Ishigatsubo, Y. (2014). Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease in Japan: a study of 43 patients. Rheumatol Int, 34(6), 851-856. doi:10.1007/s00296-013-2838-5

Imamura, Y., Kurokawa, M. S., Yoshikawa, H., Nara, K., Takada, E., Masuda, C., . . . Suzuki, N. (2005). Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. Clin Exp Immunol, 139(2), 371-378. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02695.x

Imirzalioglu, N., Dursun, A., Tastan, B., Soysal, Y., & Yakicier, M. C. (2005). MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. Scand J Rheumatol, 34(1), 56-58. doi:10.1080/03009740510017931

International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's, D. (2014). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol, 28(3), 338-347. doi:10.1111/jdv.12107

Ishido, M., Horita, N., Takeuchi, M., Shibuya, E., Yamane, T., Kawagoe, T., . . . Mizuki, N. (2017). Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behcet disease: meta-analysis. Sci Rep, 7(1), 10196. doi:10.1038/s41598-017-09938-z

Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., . . . Watts, R. A. (2013). 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum, 65(1), 1-11. doi:10.1002/art.37715

Keogan, M. T. (2009). Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behcet's syndrome. Clin Exp Immunol, 156(1), 1-11. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03857.x

Kokturk, A. (2012). Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behcet's Disease. Patholog Res Int, 2012, 690390. doi:10.1155/2012/690390

Kone-Paut, I., Geisler, I., Wechsler, B., Ozen, S., Ozdogan, H., Rozenbaum, M., & Touitou, I. (1999). Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. J Pediatr, 135(1), 89-93. doi:10.1016/s0022-3476(99)70333-1

Kural-Seyahi, E., Fresko, I., Seyahi, N., Ozyazgan, Y., Mat, C., Hamuryudan, V., . . . Yazici, H. (2003). The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore), 82(1), 60-76. doi:10.1097/00005792-200301000-00006

Leccese, P., & Alpsoy, E. (2019). Behcet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. Front Immunol, 10, 1067. doi:10.3389/fimmu.2019.01067

Lee, A., Kanuri, N., Zhang, Y., Sayuk, G. S., Li, E., & Ciorba, M. A. (2014). IDO1 and IDO2 non-synonymous gene variants: correlation with crohn's disease risk and clinical phenotype. PLoS One, 9(12), e115848. doi:10.1371/journal.pone.0115848

Llamas-Velasco, M., Bonay, P., Jose Concha-Garzon, M., Corvo-Villen, L., Vara, A., Cibrian, D., . . . Dauden, E. (2017). Immune cells from patients with psoriasis are defective in inducing indoleamine 2,3-dioxygenase expression in response to inflammatory stimuli. Br J Dermatol, 176(3), 695-704. doi:10.1111/bjd.14779

Lovelace, M. D., Varney, B., Sundaram, G., Franco, N. F., Ng, M. L., Pai, S., . . . Brew, B. J. (2016). Current Evidence for a Role of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Multiple Sclerosis. Front Immunol, 7, 246. doi:10.3389/fimmu.2016.00246

Maddison, D. C., & Giorgini, F. (2015). The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. Semin Cell Dev Biol, 40, 134-141. doi:10.1016/j.semcdb.2015.03.002

Maldini, C., Druce, K., Basu, N., LaValley, M. P., & Mahr, A. (2018). Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: a meta-analytical approach. Rheumatology (Oxford), 57(1), 185-195. doi:10.1093/rheumatology/kew486

McGonagle, D., Aydin, S. Z., Gul, A., Mahr, A., & Direskeneli, H. (2015). 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behcet disease. Nat Rev Rheumatol, 11(12), 731-740. doi:10.1038/nrrheum.2015.147

Mellor, A. L., Baban, B., Chandler, P., Marshall, B., Jhaver, K., Hansen, A., . . . Munn, D. H. (2003). Cutting edge: induced indoleamine 2,3 dioxygenase expression in dendritic cell subsets suppresses T cell clonal expansion. J Immunol, 171(4), 1652-1655. doi:10.4049/jimmunol.171.4.1652

Mendoza-Pinto, C., Garcia-Carrasco, M., Jimenez-Hernandez, M., Jimenez Hernandez, C., Riebeling-Navarro, C., Nava Zavala, A., . . . Cervera, R. (2010). Etiopathogenesis of Behcet's disease. Autoimmun Rev, 9(4), 241-245. doi:10.1016/j.autrev.2009.10.005

Merlo, L. M. F., Pigott, E., DuHadaway, J. B., Grabler, S., Metz, R., Prendergast, G. C., & Mandik-Nayak, L. (2014). IDO2 is a critical mediator of autoantibody production and inflammatory pathogenesis in a mouse model of autoimmune arthritis. J Immunol, 192(5), 2082-2090. doi:10.4049/jimmunol.1303012

Mezrich, J. D., Fechner, J. H., Zhang, X., Johnson, B. P., Burlingham, W. J., & Bradfield, C. A. (2010). An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. J Immunol, 185(6), 3190-3198. doi:10.4049/jimmunol.0903670

Miller, J. J., Venna, N., & Siva, A. (2014). Neuro-Behcet disease and autoinflammatory disorders. Semin Neurol, 34(4), 437-443. doi:10.1055/s-0034-1390392

Mondanelli, G., Coletti, A., Greco, F. A., Pallotta, M. T., Orabona, C., Iacono, A., . . . Grohmann, U. (2020). Positive allosteric modulation of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 restrains neuroinflammation. Proc Natl Acad Sci U S A, 117(7), 3848-3857. doi:10.1073/pnas.1918215117

Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2013). Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. Trends Immunol, 34(3), 137-143. doi:10.1016/j.it.2012.10.001

Munn, D. H., Sharma, M. D., Baban, B., Harding, H. P., Zhang, Y., Ron, D., & Mellor, A. L. (2005). GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. Immunity, 22(5), 633-642. doi:10.1016/j.immuni.2005.03.013

Munn, D. H., Zhou, M., Attwood, J. T., Bondarev, I., Conway, S. J., Marshall, B., . . . Mellor, A. L. (1998). Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. Science, 281(5380), 1191-1193. doi:10.1126/science.281.5380.1191

Murray, M. F. (2007). The human indoleamine 2,3-dioxygenase gene and related human genes. Curr Drug Metab, 8(3), 197-200. doi:10.2174/138920007780362509

Najfeld, V., Menninger, J., Muhleman, D., Comings, D. E., & Gupta, S. L. (1993). Localization of indoleamine 2,3-dioxygenase gene (INDO) to chromosome 8p12-->p11 by fluorescent in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet, 64(3-4), 231-232. doi:10.1159/000133584

Ohno, S., Ohguchi, M., Hirose, S., Matsuda, H., Wakisaka, A., & Aizawa, M. (1982). Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. Arch Ophthalmol, 100(9), 1455-1458. doi:10.1001/archopht.1982.01030040433013

Onder, M., Bozkurt, M., Gurer, M. A., Gulekon, A., Sezgin, P., & Imir, T. (1994). Natural cellular cytotoxicity in Behcet's disease. J Dermatol, 21(4), 239-243. doi:10.1111/j.1346-8138.1994.tb01729.x

Orabona, C., Mondanelli, G., Pallotta, M. T., Carvalho, A., Albini, E., Fallarino, F., . . . Grohmann, U. (2018). Deficiency of immunoregulatory indoleamine 2,3-dioxygenase 1in juvenile diabetes. JCI Insight, 3(6). doi:10.1172/jci.insight.96244

Oral, H. B., Dilek, K., Ozcimen, A. A., Taskapilioglu, O., Bingol, U., Sarandol, A., . . . Yurtkuran, M. A. (2011). Interleukin-4 gene polymorphisms confer Behcet's disease in Turkish population. Scand J Immunol, 73(6), 594-601. doi:10.1111/j.1365-3083.2011.02532.x

Osiecka-Iwan, A., Hyc, A., Radomska-Lesniewska, D. M., Rymarczyk, A., & Skopinski, P. (2018). Antigenic and immunogenic properties of chondrocytes. Implications for chondrocyte therapeutic transplantation and pathogenesis of inflammatory and degenerative joint diseases. Cent Eur J Immunol, 43(2), 209-219. doi:10.5114/ceji.2018.77392

Ozcimen, A. A., Dilek, K., Bingol, U., Saricaoglu, H., Sarandol, A., Taskapilioglu, O., . . . Oral, H. B. (2011). IL-1 cluster gene polymorphisms in Turkish patients with Behcet's disease. Int J Immunogenet, 38(4), 295-301. doi:10.1111/j.1744-313X.2011.01006.x

Ozkan, Y., Mete, G., Sepici-Dincel, A., Sepici, V., & Simsek, B. (2012). Tryptophan degradation and neopterin levels in treated rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol, 31(1), 29-34. doi:10.1007/s10067-011-1767-5

Perazzio, S. F., Andrade, L. E. C., & de Souza, A. W. S. (2020). Understanding Behcet's Disease in the Context of Innate Immunity Activation. Front Immunol, 11, 586558. doi:10.3389/fimmu.2020.586558

Pineton de Chambrun, M., Wechsler, B., Geri, G., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2012). New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. Autoimmun Rev, 11(10), 687-698. doi:10.1016/j.autrev.2011.11.026

Remmers, E. F., Cosan, F., Kirino, Y., Ombrello, M. J., Abaci, N., Satorius, C., . . . Gul, A. (2010). Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. Nat Genet, 42(8), 698-702. doi:10.1038/ng.625

Sakane, T., Takeno, M., Suzuki, N., & Inaba, G. (1999). Behcet's disease. N Engl J Med, 341(17), 1284-1291. doi:10.1056/NEJM199910213411707

Salmaninejad, A., Gowhari, A., Hosseini, S., Aslani, S., Yousefi, M., Bahrami, T., . . . Zal, M. (2017). Genetics and immunodysfunction underlying Behcet's disease and immunomodulant treatment approaches. J Immunotoxicol, 14(1), 137-151. doi:10.1080/1547691X.2017.1346008

Salmaninejad, A., Zamani, M. R., Shabgah, A. G., Hosseini, S., Mollaei, F., Hosseini, N., & Sahebkar, A. (2019). Behcet's disease: An immunogenetic perspective. J Cell Physiol, 234(6), 8055-8074. doi:10.1002/jcp.27576

Sarica-Kucukoglu, R., Akdag-Kose, A., Kayabal, I. M., Yazganoglu, K. D., Disci, R., Erzengin, D., & Azizlerli, G. (2006). Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. Int J Dermatol, 45(8), 919-921. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02832.x

Schroecksnadel, K., Winkler, C., Duftner, C., Wirleitner, B., Schirmer, M., & Fuchs, D. (2006). Tryptophan degradation increases with stage in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol, 25(3), 334-337. doi:10.1007/s10067-005-0056-6

Sharma, M. D., Baban, B., Chandler, P., Hou, D. Y., Singh, N., Yagita, H., . . . Munn, D. H. (2007). Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. J Clin Invest, 117(9), 2570-2582. doi:10.1172/JCI31911

Sonmez, C., Yucel, A. A., Yesil, T. H., Kucuk, H., Sezgin, B., Mercan, R., . . . Demirel, G. Y. (2018). Correlation between IL-17A/F, IL-23, IL-35 and IL-12/-23 (p40) levels in peripheral blood lymphocyte cultures and disease activity in Behcet's patients. Clin Rheumatol, 37(10), 2797-2804. doi:10.1007/s10067-018-4049-7

Takikawa, O. (2005). Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. Biochem Biophys Res Commun, 338(1), 12-19. doi:10.1016/j.bbrc.2005.09.032

Tanaka, M., Toth, F., Polyak, H., Szabo, A., Mandi, Y., & Vecsei, L. (2021). Immune Influencers in Action: Metabolites and Enzymes of the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. Biomedicines, 9(7). doi:10.3390/biomedicines9070734

Tardito, S., Negrini, S., Conteduca, G., Ferrera, F., Parodi, A., Battaglia, F., . . . Filaci, G. (2013). Indoleamine 2,3 dioxygenase gene polymorphisms correlate with CD8+ Treg impairment in systemic sclerosis. Hum Immunol, 74(2), 166-169. doi:10.1016/j.humimm.2012.11.008

Taylor, M. W., & Feng, G. S. (1991). Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. FASEB J, 5(11), 2516-2522.
Trabanelli, S. (2017). Indoleamine 2,3-dioxygenase in psoriasis: a defective mechanism. Br J Dermatol, 176(3), 570-572. doi:10.1111/bjd.15097
Treudler, R., Orfanos, C. E., & Zouboulis, C. C. (1999). Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behcet disease in Germany. Dermatology, 199(1), 15-19. doi:10.1159/000018197
Tugal-Tutkun, I., Onal, S., Altan-Yaycioglu, R., Huseyin Altunbas, H., & Urgancioglu, M. (2004). Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol, 138(3), 373-380. doi:10.1016/j.ajo.2004.03.022
Tugal-Tutkun, I., Onal, S., Stanford, M., Akman, M., Twisk, J. W. R., Boers, M., . . . Gul, A. (2020). An Algorithm for the Diagnosis of Behcet Disease Uveitis in Adults. Ocul Immunol Inflamm, 1-10. doi:10.1080/09273948.2020.1736310
Tulunay, A., Dozmorov, M. G., Ture-Ozdemir, F., Yilmaz, V., Eksioglu-Demiralp, E., Alibaz-Oner, F., . . . Direskeneli, H. (2015). Activation of the JAK/STAT pathway in Behcet's disease. Genes Immun, 16(2), 170-175. doi:10.1038/gene.2014.64
Tursen, U., Gurler, A., & Boyvat, A. (2003). Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. Int J Dermatol, 42(5), 346-351. doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01741.x
Tuzun, Y. (2006). Hulusi Behcet, MD: February 20, 1889 to March 8, 1948. Clin Dermatol, 24(6), 548-550. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.05.001
Uzun, O., Akpolat, T., & Erkan, L. (2005). Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. Chest, 127(6), 2243-2253. doi:10.1378/chest.127.6.2243
Watanabe, K., Tanida, S., Inoue, N., Kunisaki, R., Kobayashi, K., Nagahori, M., . . . Hisamatsu, T. (2020). Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behcet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J Gastroenterol, 55(7), 679-700. doi:10.1007/s00535-020-01690-y
What are single nucleotide polymorphisms (TNPs)? (March 22, 2022). Retrieved from https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/TNP/
Wu, H., Gong, J., & Liu, Y. (2018). Indoleamine 2, 3-dioxygenase regulation of immune response (Review). Mol Med Rep, 17(4), 4867-4873. doi:10.3892/mmr.2018.8537
Wu, Z., Chen, H., Sun, F., Xu, J., Zheng, W., Li, P., . . . Li, Y. (2014). PTPN2 rs1893217 single-nucleotide polymorphism is associated with risk of Behcet's disease in a Chinese Han population. Clin Exp Rheumatol, 32(4 Suppl 84), S20-26.
Yazici, H. (1997). The place of Behcet's syndrome among the autoimmune diseases. Int Rev Immunol, 14(1), 1-10. doi:10.3109/08830189709116840
Yazici, H., Fresko, I., & Yurdakul, S. (2007). Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. Nat Clin Pract Rheumatol, 3(3), 148-155. doi:10.1038/ncprheum0436
Yazici, H., Seyahi, E., Hatemi, G., & Yazici, Y. (2018). Behcet syndrome: a contemporary view. Nat Rev Rheumatol, 14(2), 119. doi:10.1038/nrrheum.2018.3
Yucel, A., Dilek, K., Saba, D., Ozcimen, A. A., Yurtkuran, M., & Oral, H. B. (2013). Interleukin-2 gene polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease and its association with ocular involvement. Int J Immunogenet, 40(5), 349-355. doi:10.1111/iji.12039
Zeidan, M. J., Saadoun, D., Garrido, M., Klatzmann, D., Six, A., & Cacoub, P. (2016). Behcet's disease physiopathology: a contemporary review. Auto Immun Highlights, 7(1), 4. doi:10.1007/s13317-016-0074-1
Zouboulis, C. C., Kotter, I., Djawari, D., Kirch, W., Kohl, P. K., Ochsendorf, F. R., . . . Orfanos, C. E. (1997). Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J, 38(6), 411-422. doi:10.3349/ymj.1997.38.6.411

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

3-HANA: 3-hidroksianthranilic aside
3-HAO: 3-hidroksianthranilate 3,4-dioksijenaz
3-HK: 3- Hidroksikinurenin
5-HT: 5-hydroxytryptamine
A: Adenin
AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi
ACMS: 2-amino-3-karboksimukonik 6-semialdehide oksitlenir
ADO: Aminoethanethiol Dioxygenase
AhR: Aril hidrokarbon reseptörü
ANA: Anti-nükleer antikorların
APC: Profesyonel antijen sunan hücre
AS: Ankilozan spondilit
ASH: Antijen sunan hücre
ATP: Adenozin trifosfat
BH: Behçet hastalığı
C: Sitozin
CCR1: C-C Motif Chemokine Receptor 1
CD: Cluster of diferantation
CEPPB: CCAAT/enhancer-binding protein beta
CMV: Sitomegalovirüs
CRP: C reaktif protein
DVT: Derin ven trombozu
DH: Dentritik hücre
EAH: Eğitim ve Araştırma Hastanesi
EDTA: Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid
EGR: Early growth response
eIF 2: Translasyon ökaryotik başlatma faktörü 2
ELISA: Enzim bağlı immünosorban yöntem
EN: Eritema nodozum
EBV: Ebstein-Barr virüs
ERAP1: Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR: European League Against Rheumatism
FOXP3: Forkhead box P3
FRET: Fluorescence resonance energy transfer
FUT: Fucosyltransferase
FUT2: Fucosyltransferase 2 enzimini kodlayan gen
G: Guanin
GCN2: General control nonrepressed 2
GIMAP: GTPase immune-associated proteins
GIS: Gastrointestinal sistem
GWAS: Genome-Wide Association Studies
Hgb: Hemoglobin

HLA: Human lökosit antijeni
HIV: Human immunodeficiency virüs
HSV-1: Herpes simplex virus 1
HSP: Heat shock protein
ICBD: International Criteria for Behcet's Disease
IL: Interlökin
İDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz
Ig: İmmünglobulin
INF: İnterferon
INDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz geni
IRF: İnterferon düzenleyici faktör
ISG: International Study Group
ISRE: İnterferon-stimulated response elements
ITIM: İmmunoreceptor tyrosine-based inhibition motif
JAK: Janus kinase
JRKL: Jerky -like
KAT: Kinürenin aminotransferaz
KLRC4: Killer Cell Lectin Like Receptor C4)
KMO: Kinürenin monooksijenaz
KYN: Kinürenin
KYNA: Kinürenin asit
KYNU: Kinureninaz
LACC: Laccase Domain Containing
L-KYN: L- kinürenine
MEFV: Mediterranean Fever
MHC: Major histocompatibility complex
MICA: Major histocompatibility complex class I chain related gene A
mL: Mililitre
MS: Multipl sekleroz
MSS: Merkezi sinir sistemi
MT: Melatonin
mTOR: Mechanistic target of rapamycin
NAD: Nikotinamid adenozin dinükleotid
NCOA5: Nuclear receptor coactivator-5
NBS: Nöro-Behçet sendromu
NK: Natural killer
NO: Nitrik oksit
OCT: Optical coherence tomography
OR: Odds ratios
PAA: Pulmoner arter anevrizması
PBMNC: Peripheral blood mononuclear cell
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
pDH: Plazmositoid DH
PPL: Papülopüstüler lezyonlar
PsA: Psöriatik artrit
PTPN: Protein tyrosine phosphatases non-receptor
RAS: Rekürrent aftöz stomatit
RIPK: Receptor-interacting protein

RNA: Ribonükleik asit
Rpm: Her dakikadaki devir sayısı
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SpA: Seronegatif spondiloartropati
TNP: Single-nucleotide polymorphism
STAT4: Signal transducer and activator of transcription-4
T: Timin
TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz
TGF: Transforming growth factor
Th: T helper
TNF: Tumor necrosis factor
TLR: Toll-like reseptör
Treg: Regülatuar T hücre
UBAC: Ubiquitin-associated domain-containing protein
QPRT: Kinolinat fosforibosiltransferaz
QUIN: Kinolinik asit
µl: Mikrolitre
µm: Mikrometre
°C: Santigrad derece

8. EKLER

Ek 1. Etik kurul karar formu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
T.C.Sağlık Bakanlığı İzmir İli Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Toplantı No : 3
Tarih : 07 Mart 2017
Karar No : 6

İzmir SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Uzmanı Dr. Ülkü UÇAR tarafından yürütülmesi planlanan **"İndolamin 2, 3 Dioksijenaz (İDO) Gen Polimorfizminin Behçet Hastalığı ve Kliniği Üzerine Etkisi"** konulu araştırmaya ait dosya görüşülmüş çalışmanın gerekçe, yöntem ve etik açıdan uygun olduğuna, Uzman Dr Ülkü UÇAR sorumluluğunda yürütülmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Cüneyt Eftal T[redacted]
ÜYELER: Doç. Dr. Süheyla SERİ[redacted]
Doç. Dr. Ahmet KAYA
Doç. Dr. Figen TOKUÇ
Doç. Dr. Tolga KANDC
Doç. Dr. Özgür ÖZTEK
Doç. Dr. Emel Ebru PA
Uzm. Dr. Ahenk PAKSC
Doç. Dr. Can ÖZTÜRK
Doç. Dr. İ. Eren AKÇİÇ
Emekli Subay Atıf Can Ü
Avukat Murat BAŞKIR

İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu Yenişehir / İZMİR
Telefon : 0 232 4696969 / 6128

9. TEŞEKKÜR

İmmünoloji eğitimim esnasında bilgi, birikim ve desteğini her zaman hissettiğim ayrıca tezimin planlanması, hazırlanması ve olgunlaşması sürecinde tecrübesi, yol göstericiliği ve özverisi ile her zaman yanımda olan çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Haluk Barbaros Oral'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İmmünoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ferah Budak'a ve İmmünoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda görev yapan bölüm hocalarıma, değerli öğrenci ve personel arkadaşlarıma eğitim sürecindeki katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez hazırlama sürecinde verdikleri eşsiz destekler için değerli Figen Aymak'a ve İzel Yılmaz'a çok teşekkür ederim.

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Güven Özkaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

İmmünoloji eğitiminin görünmez kahramanları sağlık bilimleri enstitüsü ve öğrenci işleri personeline verdikleri her bir destek için teşekkür ederim.

Son olarak hiçbir koşulda desteğini esirgemeyen canım ailem ve sevgili eşim Murat Uçar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması Uludağ Üniveristesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir (Destek No: DDP(T)-2017/11).

10. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Ülkü Uçar

Doğum tarihi:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce (İyi)- Almanca (Orta)

Görev yeri:

E-posta adresi:

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte:

Mezuniyet tarihi: 2002

Tıpta Uzmanlık Alanı, Kurumu ve Tarihi: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon,

Tıpta Yan Dal Uzmanlık Alanı, Kurumu ve Tarihi: Romatoloji