



Behçet hastalığında serum visfatin düzeyi

Serum visfatin levels in Behçet's disease

Nazan Emiroğlu, Fatma Pelin Cengiz

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Behçet hastalığının (BH) etyopatogenezinde genetik yatkınlığın, enfeksiyon ajanlarının, çeşitli antikorların ve oksidatif stresin olası nedenler arasında olduğu ileri sürülmektedir. Son zamanlarda yağ dokusundan sentezlenen visfatin adında yeni bir protein tanımlanmıştır. Visfatinin insülin direnci, obezite, ateroskleroz, enflamasyon, immünite gibi birçok durumla ilişkisi bulunmuştur. Bu çalışmada, serum visfatin düzeyi ile BH'nin aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını, hastalığın enflamatuvar sürecinde visfatinin rolü olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız dermatoloji polikliniğine başvuran Uluslararası BH Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı konan 100 hasta (43 E, 57 K) ve 60 (31 E, 29 K) sağlıklı birey içermektedir. Hasta grubu 50 inaktif, 50 aktif Behçet hastasından oluşmaktadır. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Visfatin düzeyleri açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol grubuna oranla inaktif ve aktif hasta grubunda serum visfatin düzeyi istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,001$), ($p<0,001$). Aktif hasta grubunun serum visfatin düzeyleri inaktif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Behçet hastalarında serum visfatin düzeyleri, aktif ve inaktif hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek çıkmıştır. Visfatin proenflamatuvar bir sitokindir ve kronik enflamasyonun oluşumunda rol alan enflamatuvar sitokinlerin sellüler ekspresyonunu indükleler. Behçet hastalığının aktif ve kronik fazında bu yolla patogenezinde rol oynayabilir. (Türkderm 2015; 49: 191-5)

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, visfatin, sitokin

Summary

Background and Design: The genetic predisposition, infectious agents, various antibodies and oxidative stress has been suggested to be among the possible causes of the etiopathogenesis of Behçet's disease (BD). Recently, a new protein called visfatin, synthesized by adipose tissue has been identified. Visfatin has been found to be associated with many cases like insulin resistance, obesity, atherosclerosis, inflammation, immunity. In this study, we aimed to evaluate the relationship between serum visfatin levels and the activity of Behçet's disease, and determine the role of visfatin in the inflammatory process of BD.

Materials and Methods: One hundred patients (43 M, 57 F) who were diagnosed as Behçet's disease according to BD International Working Group criteria and 60 (31 M, 29 F) healthy individuals joined the study. Patient group was composed of 50 active and 50 inactive Behçet's patients. Statistical analyzes were performed with SPSS 15.0 program.

Results: Visfatin levels were significantly higher in both group of patients compared to the control group ($p<0.001$) ($p<0.001$). Serum visfatin levels in patients with active disease were found statistically significantly higher than inactive patients ($p<0.001$).

Conclusions: Serum visfatin levels in both active and inactive patient groups were higher than the control group. Visfatin is a proinflammatory cytokine and has a role in chronic inflammatory reaction by inducing cellular expression of inflammatory cytokines. Visfatin may play a role via this method in the pathogenesis of active and chronic phase of Behçet's disease. (Türkderm 2015; 49: 191-5)

Key Words: Behçet's disease, visfatin, cytokine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatma Pelin Cengiz, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 506 701 54 06 E-posta: fpelinozgen@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 20.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.09.2014

Giriş

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Türk dermatoloji profesörü Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral, genital ülserler ve iridosiklit gibi göz lezyonlarını içeren yeni bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki araştırmalar BH'nin yalnızca bu üçlü kompleksten oluşmadığını; vasküler, nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital, kardiyopulmoner sistem gibi vücudun hemen tüm sistemlerini etkilediğini ve tutulan sistemlerle ilgili semptomlarla seyreden daha yaygın bir hastalık olduğunu göstermiştir. BH alevlenme ve iyilik dönemleri ile seyreden kronik enflamatuvar bir vaskülitir¹.

Genetik faktörler ve HLA tipleri, infeksiyöz ajanlar, ısı şok proteinleri, endotel hücre disfonksiyonu, oksidatif stres, self-antijenler ile humoral ve hücrel immünitede değişiklikler hastalığın etiyolojisinde yer almaktadır²⁻⁴. T hücreleri ve nötrofillerin aktivasyonu hastalığın patogenezinde önemli role sahiptir. Bunların içinde en önemlisi TH1 yanıtı ve IL 6, IL 8, IL 17, IL 18 ve TNF alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerdir⁵⁻⁷.

Visfatin büyük bir kısmı yağ dokudan salgılanan, insülin direnci, obezite, ateroskleroz, ve enflamasyon gibi birçok durumla ilişkisi bulunan bir adipokin-sitokindir⁸. Visfatin proenflamatuvar sitokinleri arttıran (IL-6, TNF-a, IL-1b), ek olarak CD 40, CD 54, CD 80 gibi ko-stimulatuvar moleküllerin ekspresyonunu arttıran T hücre aktivasyonuna neden olan ayrıca lenfosit ve monositler üzerinde kemotaktik faktör olarak etki eden bir adipokindir⁹. Bu çalışmada BH'de enflamatuvar, immünolojik bir hastalık olduğu ve adipokin-sitokinlerin enflamasyondaki yeri göz önünde tutularak serum visfatin düzeylerinin BH etyopatogenezi ve aktivitesi ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Dermatoloji polikliniğine başvuran Uluslararası BH Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı konan 100 hasta (43 E, 57 K) çalışmaya dahil edildi. Visfatin değerlerini etkileyen; diyabet hastaları, akut ya da kronik enfeksiyonu veya diğer enflamatuvar hastalığı olanlar, koroner arter hastaları ve immünsüpresif tedavi alan Behçet hastaları çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak 60 (31 E, 29 K) sağlıklı birey çalışmaya katıldı. Tüm katılımcılar çalışma hususunda bilgilendirildi ve yazılı onay formu alındı. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu'nun 02/13 sayılı onayı alınarak Eylül 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Hastaların çalışmaya alındıkları tarihte oral aftlar, genital ülserler, anterior üveit, posterior vaskülit veya panüveit, kutanöz bulgular ve paterji testi pozitifliği kriterlerinden en az 1 kriteri pozitif olanlar aktif Behçet hastası olarak kabul edildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ; kg/m²) hesaplandı. Çalışma grupları; Grup

A: İnaktif BH, Grup B: Aktif BH, Grup C ise sağlıklı gönüllüler olarak ayrıldı. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Katılımcılardan 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Visfatin analizleri için alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ependorf tüpler içinde, çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilerek çalışıldı. Visfatin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinen C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve beyaz küre (BK) düzeyleri de eş zamanlı olarak ölçüldü. Verilerin analizi SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grupları 50 inaktif, 50 aktif Behçet hastası ve 60 sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. Ortalama yaş; inaktif BH olan A grubu için 36,3±6,4, aktif BH olan B grubu için 32,8±4,7 ve kontrol grubu olan C grubu için 32,7±6,9 idi. Kontrol ve hasta grupları, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olarak bulundu (p>0,05), (p>0,05), (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubu VKİ (kg/m²) açısından da uyumlu idi (p>0,05). Hasta grubunun visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0,001), (91,52 ve 0,08) (Tablo 1,2). Visfatin düzeyleri yönünden gruplar karşılaştırıldığında aktif BH'deki visfatin düzeyleri (112,26), hem inaktif BH'ye (80,79) hem de kontrol grubuna (0,08) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0,001), (p<0,001). İnaktif BH'de visfatin düzeyleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0,001).

Grup A ve B'de CRP, ESH ve BK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p<0,001). Grup A bu üç parametre açısından Grup B'ye göre anlamlı derecede daha yüksek ölçümlere sahipti (p<0,001). Tüm çalışma gruplarında serum visfatin seviyeleri CRP, ESH ve BK seviyeleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu (Tablo 3).

Tartışma

BH, başlıca mukokutanöz, göz, eklem, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumu ile seyreden bunun yanında diğer sistemleri de tutabilen kronik, tekrarlayıcı, enflamatuvar bir hastalıktır¹.

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. BH'nin etyopatogenezi ile ilgili günümüzde yaygın olan görüş genetik olarak hastalığa yatkın bireyde, çevresel faktör olarak enfeksiyon ajanları veya ısı şok proteinleri ile immün sisteminin uyarılarak hastalığın başladığı yönündedir²⁻⁴.

İnfeksiyöz ajanlardan en çok üzerinde durulan HSV-1'dir (Herpes simplex virüs -1). Oral ülserlerden alınan biyopsilerde HSV-1'e özgü DNA saptanmamasına karşın tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden

Tablo 1. Behçet hastaları ve kontrol grubuna ait veriler

Değişkenler	Hasta grubu (Aktif BH + İnaktif BH)	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl)	34,9±5,8	32,7±6,9	>0,05
Cinsiyet			
Erkek	43	31	
Kadın	57	29	
Visfatin (ng/ml)	91,52	0,08	<0,001
BH: Behçet hastalığı			

alınan biyosilerde HSV-1 DNA'ya rastlanmıştır². HSV-1'e ek olarak parvovirüs B19, *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius* ile BH arasında ilişki saptanmıştır³. Genetik faktörlere bakıldığında en kuvvetli genetik yatkınlık HLA-B51 antijeni ile görülmüştür. HLA-B51'in değişik allellerinden en çok HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile ilişki görülmüştür^{10,11}. Son yıllarda çok farklı gen polimorfizmi çalışmaları yapılmış olup özellikle HLA-B51'e yakın komşuluk gösteren tümör nekroz edici faktör (TNF) ve MIC (MHC class 1 chain-related gene) genleri ile de ilişki olabileceğine dair çalışmalar vardır^{12,13}. Rüstemoğlu ve ark.¹⁴ yaptığı bir çalışmada ise Behçet hastalarında MDR1 (multidrug resistance) gen varlığı araştırılmış ve BH'da MDR1 polimorfizmine ve bunun kolşisin tedavisinde yanıtızlığa neden olduğuna rastlanmıştır. Başka bir çalışmada BH'de mevalonat kinaz gen mutasyonlarına bakılmış ve bu genin özellikle nörolojik tutulumla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır¹⁵.

HLA-B51'in nötrofil aşırı fonksiyonu ile ilgili olduğu düşünülür. BH'de de deri ve mukozalarda erken dönemde artmış bir nötrofil infiltrasyonu vardır. T lenfositlerce salgılanan sitokinlerin de BH'de hastalığın gelişiminde ve aktivasyonunda önemli yeri vardır⁵⁻⁷. BH'da Th1 yönünde immün yanıt gelişir. IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi Th1 tipi sitokinlere ek olarak, IL-6 ve IL-8 salınımı da artar. Antijen sunan hücreler ve monositler de, IL-12 ve IL-18 üretirek bu immün yanıtta aktif katkıda bulunurlar. IL-12, Th1 yönünde immün yanıt gelişmesine katkıda bulunan sitokin olup ayrıca IL-23 ile aynı subunitte (p40) sahiptir ve IL 23/17 yolağı da BH'de aktif ve hastalığın gelişiminde önemli enflamatuvar etkileri olan bir yolaktır¹⁶. Sonuçta, IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18'in düzeyi artar. Zaten genetik olarak hiperaktif olan nötrofiller uyanır. Ortamdaki yoğun proenflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin etkisiyle endotel hücreleri de uyanır. Th1 hücrelerince üretilen TNF- β ve makrofajlarca üretilen TNF- α ve IL-1, postkapiller endotel hücrelerinde adezyon ve molekül sunumunu artırarak, lezyon alanına enflamatuvar hücrelerin girişini kolaylaştırır⁵⁻⁷. Bu arada, koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki çeşitli defektler de, endotel hasarı üzerine binerek tromboz gelişimini

kolaylaştırır⁵⁻⁷.

Yeni çalışmalar BH'de enflamasyonda ve immünpatogenezde, sitokin-adipokin üreten hücrelerin de önemli rol oynadığını göstermektedir. Adipokinler ilk başta KC, iskelet kası ve kemik iliğinde B lenfositler için bir büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. Daha sonra adipoz doku ve lökositlerin de visfatin salgıladığı keşfedilmiştir⁹. Adipokinlerden leptin ve adiponektin (ek olarak resistin, adiposin ve visfatin) primer olarak adipositler tarafından üretilir ve adipokinler olarak sınıflanabilir¹⁷. Yağ dokusundan salgılanan ve adipokin-sitokin olarak adlandırılan bu moleküllerin çoğunun pro-enflamatuvar olduğu ve immün sistemi uyardıkları bilinmektedir. Bunlardan adiponektin anti-enflamatuvar etkiye sahip olmasına rağmen leptin, resistin ve visfatinin doğal ve edinilmiş immünite üzerinde aktive edici yani pro-enflamatuvar etkileri vardır (Tablo 4)⁹. Adipokinlerin insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz, çeşitli bağ doku hastalıkları, homeostazis, immün cevap ve steroid metabolizmasında rol oynadıkları bilinmektedir⁸.

Daha önce bu proteinlerden leptin ve resistin ile BH arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Evereklioğlu ve ark.'nın¹⁸ yaptığı bir çalışmada serum leptin düzeyleri BH'de yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesi ile arasında ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada BH'de serum leptin düzeyleri yine kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve hastalığın patogenezinde leptinin yeri olabileceği öne sürülmüştür¹⁹.

Resistin de kuvvetli pro-enflamatuvar özelliklere sahip bir adipokindir. Resistin ile ilgili olarak Tatlıcan ve ark.'nın²⁰ yaptığı bir çalışmada ortalama serum resistin düzeyleri aktif ve inaktif BH'de kontrol grubuna göre ve aktif BH'de inaktif BH'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar resistinin BH'daki enflamatuvar süreçte yer aldığını ve serum resistin düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini göstermektedir.

Literatürde BH'de son zamanlarda adipoz dokudan sentezlenen ve pro-enflamatuvar bir molekül olarak da tanımlanan visfatin ile ilgili yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Visfatin ilk olarak Pre-B Koloni Arttırıcı Faktör

Tablo 2. Aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubuna ait veriler

Değişkenler	Inaktif BH	Aktif BH	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl)	36,3±6,4	32,8±4,7	32,7±6,9	>0,05
Cinsiyet				
Erkek	26	27	31	>0,05
Kadın	24	23	29	>0,05
Hastalık Süresi (yıl)	8	6	-	>0,05
VKİ (kg/m ²)	26,4±3,87	26,5±5,11	25,3±2,67	>0,05
Visfatin (ng/ml)	80,79	112,26	0,08	<0,001

BH: Behçet hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3. Kontrol ve olgu gruplarına göre olguların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	Grup A	Grup B	Grup C	p değeri
CRP (mg/dl)	13,2±7,1	29,6±8,9	7,8±5,3	<0,001
ESH (mm/st)	18,1±8,7	33,4±8,8	13,4±5,6	<0,001
BK	8346,70±1236,90	5421,30±621,40	2980,50±793,90	<0,001
Visfatin (ng/ml)	112,26	80,79	0,08	<0,001

CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, BK: Beyaz küre, a: Grup A ile Grup B arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Grup B ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Grup A ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01)

(PBEF) olarak tanımlanmıştır. Visfatinin enflamasyon yapısı etkisi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Visfatin lökositler yoluyla proenflamatuvar sitokinleri artırır (IL-6, TNF-a, IL-1b, IL-12). Ek olarak CD 40, CD 54, CD 80 gibi ko-stimulatuar moleküllerin ekspresyonunu artırarak T hücre aktivasyonuna neden olur. T ve B lenfositlerde maturasyonu indükler. Lenfosit ve monositler üzerinde kemotaktik faktör olarak etki eder⁹. Visfatin özellikle CD 14 monositleri indükler. PMNL apoptozunu inhibe eder. Makrofajların mannoz aracılı fagositoz yeteneklerini artırarak enflamasyona katkıda bulunur²¹. Visfatinin endotel hücrelerinde ICAM1 ve ICAM2 seviyelerini artırdığı gösterilmiştir²².

Adipoz doku enflamasyonu özellikle de vasküler enflamasyonu regüle eden bazı faktörler üretebilir. Bu adipokinlerden bazıları (TNF-a ve IL-1) enflamasyonu kontrol ederken bazıları kardiyoprotektif (adiponektin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve bazıları şiddetli pro-enflamatuvar (IL-8 ve resistin)²³.

Visfatinin doğal immünite, edinilmiş immünite ve endotel üzerindeki etkileri yoluyla birçok hastalık patogenezinde rolü olabileceği belirlenmiştir. Samara ve ark.'nın²⁴ yaptıkları çalışmada visfatinin obezitede düşük dereceli bir enflamasyonun göstergesi olabileceği ifade edilmiştir. Sistemik lupus eritematozus (SLE), akut pankreatit, sepsis, akut akciğer hasarı, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı, miyokard enfarktüsü gibi enflamatuvar hastalıklarda yüksek bulunmuştur^{8,25,26}.

AC'de visfatinin akut AC hasarı (ALI) ile ilişkisi bulunmuştur ve visfatin sentezinin inhibisyonunun enflamasyonu hafiflettiği ve AC endotelinde şiddetli virütik enfeksiyonların önlenmesine neden olduğu

gösterilmiştir²⁷. Enflamatuvar barsak hastalıklarında da adipokinlerden özellikle resistin ve visfatinin etiyopatogenezdeki rolü ve İBH'nin tedavisi ile adipokin seviyelerinin de düştüğü görülmüştür²⁸.

Visfatinin vasküler enflamasyonda rolünü araştırmaya yönelik bir çalışma Henoch-Schönlein Purpura'sında (HSP) yapılmıştır. Serum visfatin düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ayrıca visfatin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında da ilişki bulunmuştur. Özellikle renal tutulumu olanlarda visfatin seviyeleri daha yüksek saptanmıştır²⁹. Yine vasküler tutulumu destekleyen bir diğer çalışma da serebrovasküler inmede yapılmış olup aterosklerozun eşlik ettiği inmede serum visfatin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur²³.

Visfatinin PMNL apoptozunu inhibe etmesi, T lenfositlerde aktivasyon ve sitokin salınımını uyarması, vasküler enflamasyonda rolü olması ve literatürde özellikle nötrofil ve T lenfosit hakimiyeti ile giden birçok hastalıkta serum düzeylerinin yüksek saptanması nedeni ile BH'nin patogenezinde ve aktif hastalığın ortaya çıkmasında rolü olabileceğini düşündük. Buradan yola çıkarak visfatinin BH'de serum düzeyini sağlıklı kontrollerle kıyasladık. Ayrıca aktif ve inaktif hastalığıdaki serum düzeylerini kıyaslayarak visfatinin CRP, ESH ve BK gibi bir aktivasyon belirteci olup olamayacağını araştırdık. Çalışmamızda BH'de sağlıklı kontrollere göre serum visfatin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu gördük. Ayrıca serum visfatin seviyelerinin aktif BH olanlarda inaktif BH olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Bunun yanında CRP, ESH ve BK seviyelerini hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulduk. Bu parametreler aktif BH olanlarda da inaktif BH

Tablo 4. Adipokin-sitokinlerin periferel hücreler üzerindeki etkileri

	Monosit	Makrofaj	PMNL	NK	Dendritik hücreler	T lenfositler	B lenfositler	Tregler
Leptin	↑Proliferasyon ↑IL-1RA, ↑CD25, CD71	↑Fagositoz ↑IL-6, IL-12, LTB4, NO, eicosanoids, CO ₂	↑Kemotaksis ↑Oksijen radikalleri	↑Diferansiyasyon ↑Proliferasyon ↑Aktivasyon ↑Sitotoksitate ↑Hücre ömrü	↑Maturasyon ve hücre ömrü ↑IL-1, IL-6, IL-12, TNFα	↑Timosit maturasyonu ↑Naif T-hücrelerinde proliferasyon, aktivasyon ↑Bellek T-hücrelerinde Th1 fenotipine diferansiyasyon	↑Lenfopoez ↑IgG2-switch	↓Proliferasyon ↑Anerji
Adiponektin	↓TNFα, IFNγ, ↓IL-6 ↑IL-10, IL-1RA	↓maturasyon ↓proliferasyon ↓fagositoz akt ↓TNFα, IFNγ ↑Apoptotik hücre fagositozu		↓sitotoksitate	↑Maturasyon ↑Aktivasyon	↓Aktivasyon ↓Proliferasyon	↓Aktivasyon ↓Proliferasyon	↑Proliferasyon
Resistin	↑IL1β, IL-6, IL-12, TNFα	↑IL-12, TNFα				↑IL1β, IL-6, IL-12, TNFα	↑IL1β, IL-6, IL-12, TNFα	
Visfatin	↑Kemotaksis ↑Aktivasyon ↑IL1β, IL-6, IL-12, TNFα		↓apoptozis			↑Maturasyon ↑Aktivasyon ↑IL1β, IL-6, IL-12, TNFα	↑Maturasyon ↑Aktivasyon ↑IL1β, IL-6, IL-12, TNFα	

olanlara göre yüksek görüldü. Tüm bu değerler serum visfatin düzeyi ile korelasyon göstermekteydi.

Yukarıdaki çalışmaların tersine Sezen ve ark.'nın³⁰ yaptığı bir çalışmada BH'da serum visfatin ve TNF alfa düzeylerine bakılmış ve hasta grubunda kontrol grubuna oranla visfatin düzeylerinde bir artış saptanmamıştır. Bizim çalışmamızla da bu çalışma çelişmektedir. Bu farklılığın nedeni hasta grubunu aldığı tedavi ile ilgili olabilir. Sezen ve ark.³⁰ yaptığı çalışmada hastaların aldığı tedavi durumu belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda aktif hastalardaki serum örnekleri immünsüpresif tedaviye başlanmadan alındı. İnaktif grupta ise immünsüpresif tedavi alan hastamız yoktu.

Sonuç olarak serum visfatin düzeylerinin BH'de sağlıklı kontrollere göre yüksek olması, aktif hastalıkta inaktif hastalığı olanlara oranla yüksek görülmesi ve BH için aktivasyon belirteci olarak kullanılan CRP, ESH ve BK artışı ile benzer şekilde aktif hastalıkta artması visfatinin hem hastalığın ortaya çıkışındaki kompleks süreçte hem de aktivasyonunda rolü olabileceğini düşündürür. Ancak hastalığın patogenezinde direkt rol oynayıp oynamadığını gösterecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Nazan Emiroğlu, Fatma Pelin Cengiz, **Dizayn:** Nazan Emiroğlu, Fatma Pelin Cengiz, **Veri Toplama veya İşleme:** Nazan Emiroğlu, Fatma Pelin Cengiz, **Analiz veya Yorumlama:** Nazan Emiroğlu, Fatma Pelin Cengiz, **Literatür Arama:** Nazan Emiroğlu, Fatma Pelin Cengiz, **Yazan:** Fatma Pelin Cengiz, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Doğanavşargil E, Keser G: Behçet hastalığı. Türkiye Klinikleri 2005;1:80-91.
- Lee ES, Lee S, Bang D, et al: Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's disease. In: Melasma Hamza, ed. Proceedings of the 7th International Conference on Behçet's Disease. Tunis, Tunisia: Pub Adhona 1997;71-4.
- Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, et al: Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. Clin Exp Dermatol 2007;32:186-90.
- Yazısız V: Similarities and differences between Behçet's disease and Crohn's disease. World J Gastrointest Pathophysiol 2014;5:228-38.
- Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al: Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behçet disease. Histopathology 2000;36:362-71.
- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Aayed K: Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. Scand J Rheumatol 2002;31:205-10.
- Miossec P: IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. Microbes Infect 2009;11:625-30.
- Luk T, Malam Z, Marshall JC: Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. J Leukoc Biol 2008;83:804-16.
- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y: Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. Autoimmun Rev 2014;13:981-1000.
- Arayssi T, Hamdan A: New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease Curr Opin Pharmacol 2004;4:183-8.
- Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, et al: HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease Tissue Antigens 2001;58:181-4.
- Akman A, Sallakcı N, Coflkun M, et al: TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. British Journal of Dermatology 2006;155:350-6.
- Piga M, Mathieu A: Genetic susceptibility to Behçet's disease: role of genes belonging to the MHC region. Rheumatology (Oxford) 2011;50:299-310.
- Rustemoglu A, Gül Ü, Gümüş-Akay G, et al: MDR1 gene polymorphisms may be associated with Behçet's disease and its colchicum treatment response. Gene 2012;505:333-9.
- Arslan Taş D, Erken E, Yıldız F, et al: Mevalonate kinase gene mutations and their clinical correlations in Behçet's disease. Int J Rheum Dis 2014;17:435-43.
- Sayın N, Alpsoy E, Akman A, et al: The role of IL-17 in activity of Behçet's disease. Journal of Investigative Dermatology 2009;129:99.
- Deschner J, Eick S, Damanaki A, Nokhbehsaim M: The role of adipokines in periodontal infection and healing. Mol Oral Microbiol 2014;29:258-69.
- Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, et al: Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity Br J Dermatol 2002;147:331-6.
- Yalçındağ FN, Kisa U, Batioğlu F, et al: Serum leptin levels in patients with ocular and nonocular Behçet's disease. Mediators Inflamm 2007;3:1986.
- Tatlıcan S, Gülbahar Ö, Şimşek KK, ve ark: Behçet Hastalarında Serum Resistin Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi ile ilişkisi. Turkderm 2009;43:100-3.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al: Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immuno modulating properties. J Immunol 2007;178:1748-58.
- Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al: Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. Biochim Biophys Acta 2008;1783:886-95.
- Kong QX, Xia M, Liang RQ, et al: Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease. Singapore Med J 2014;55:383-7.
- Samara A, Pfister M, Marie B, Visvikis-Siest S: Visfatin, low-grade inflammation and BMI. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69:568-74.
- De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, Garmendia JV, Rivas L: Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2009;42:272-4.
- Daniel P, Lesniowski B, Mokrowiecka A, et al: Circulating levels of visfatin, resistin and pro-inflammatory cytokine interleukin-8 in acute pancreatitis. Pancreatol 2010;10:477-82.
- Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Hämäläinen M, et al: Adipokines NUCB2/Nesfatin-1 and Visfatin as Novel Inflammatory Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Mediators Inflamm 2014;2014:232167.
- Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, et al: Serum adipokines in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2014;20:6912-7.
- Cao N, Chen T, Guo ZP, Li MM, Jiao XY: Elevated serum levels of visfatin in patients with henoch-schönlein purpura. Ann Dermatol 2014;26:303-7.
- Sezen H, Okumus S, Pehlivan Y, Dilli I, Tarakcioğlu M, Onat AM: Visfatin levels in Behçet's disease. Inflammation 2012;35:405-8.