TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYONU İLE PENTRAKSİN-3 İLİŞKİSİ

Dr. Esmanur KAPLAN TÜZÜN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksal KESKİN

ANKARA
2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYONU İLE PENTRAKSİN-3 İLİŞKİSİ

Dr. Esmanur KAPLAN TÜZÜN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göksal KESKİN

ANKARA
2019

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Esmanur KAPLAN TÜZÜN	**Sınav tarihi:** 25/11/2019
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Göksal KESKİN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Behçet Hastalarında Hastalık Aktivasyonu İle Pentraksin-3 İlişkisi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Murat TURGAY
Jüri Başkanı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Göksal KESKİN
Tez Danışmanı
Jüri Üyesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof.Dr.Mehmet CİNDORUK
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

İç hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine ve mezun olmaktan gurur duyduğum üniversitem Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Göksal Keskin'e,

İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları uzman ve tüm çalışanlarına,

Katkılarından dolayı Prof.Dr. Ebru Us'a ve Semahat Akbay ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji 1 Laboratuvarının tüm çalışanlarına,

Tez aşamasında her sorduğum soruya sıkılmadan cevap veren Dr. Bilge Gözükara, Dr. Ezgi Çimen Güneş ve Dr. Dilara Dönmez Güler'e, iç hastalıkları asistanlığımı güzelleştiren iyiki dediğim canım eşkıdemime, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olduklarını bildiğim en büyük destekçilerim, beni yetiştiren sevgili anneme, babama ve hayatımın neşesi kardeşime,

Bir aile olma hayali ile çıktığımız bu yolda ellerimi hiç bırakmayan biricik eşime,

Ve tez yazarken ansızın çıkıp gelen hayat sevincim minik oğluma,

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Behçet Hastalığı 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.4. Etyopatogenez 5
2.1.4.1. Genetik Faktörler 5
2.1.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar 6
2.1.4.3. İmmün Sistem ve Sitokinler 8
2.1.4.4. Endotel Aktivasyonu ve Hiperkoagülasyon 10
2.1.4.5. Nötrofil Aktivasyonu 11
2.1.5. Klinik Bulgular 11
2.1.5.1. Oral Ülser 11
2.1.5.2. Genital Ülser ve Ürogenital Tutulum 12
2.1.5.3. Deri Bulguları 12
2.1.5.4. Oküler Tutulum 13
2.1.5.5. Eklem Tutulumu 13
2.1.5.6. Vasküler Tutulum 14
2.1.5.7. Nörolojik Tutulum 14
2.1.5.8. Gastrointestinal Tutulum 15
2.1.5.9. Kardiyak Tutulum 15
2.1.6. Tanı 15
2.1.7. Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi 17
2.1.8. Tedavi 18

2.2. Behçet Hastalığı ve Pentraksin-3 21
2.2.1. Pentraksin-3 21
2.2.2. Pentraksin-3 ve Hastalıklar 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. İstatistiksel Yöntemler 28
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ 44
ÖZET 45
SUMMARY 47
KAYNAKLAR 49
EKLER 65
Ek 1. Pentraksin-3 ELİSA Testi Kit Fotoğrafları 65
Ek 2. Hasta Takip Formu 66
Ek 3. Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS) 67
Ek 4. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu 2006 (BDCAF) 68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz

APC : Antijen sunan hücre

AS : Ankilozan spondilit

ASDAS : Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru

AST : Aspartat aminotransferaz

BASDAI : Banyo ankilozan spondilit hastalığı aktivite indeksi

BDCAF : Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu

BH : Behçet Hastalığı

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BSAS : Behçet Sendromu Aktivite Skoru

CRP : C reaktif protein

CTLA-4 : sitotoksik T lenfositle ilişkili antijen 4

DAS-28 : Hastalık aktivite skoru

DVT : Derin ven trombozu

EN : Eritema nodozum

ERAP-1 : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1

ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GCSF : Granülosit koloni stimüle edici faktör

GIS : Gastrointestinal sistem

HLA : Human lökosit antijeni

ICAM-1 : İntrasellüler adezyon molekülü 1

Ig : İmmunglobulin

IL : İnterlökin

INF-γ : İnterferon-gama

ISG : İnternational Study Group

IVC : İnferior vena cava

KAH : Koroner arter hastalığı

KIR : Killer-cell immunglobulin-like receptor

KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı

MBL : Mannoz bağlayıcı lektin

MHC : Majör histokompatibilite kompleks

MICA : Majör histokompatabilite kompleks: MHC klas 1 ilişkili gen A

MPV : Ortalama trombosit hacmi

MR : Manyetik rezonans görüntüleme

NF κB : Nükleer faktör kappa B

NK : Doğal öldürücü

NLR : Nötrofil / lenfosit oranı

NO : Nitrik oksit

PMNL : Polimorfonükleer lökositler

PPE **:** Papülopüstüler erüpsiyon

PSoA **:** Psöriatik artrit

PTX-3 **:** Pentraksin-3

SAP **:** Serum Amiloid P

SVC **:** Superior vena cava

Th **:** T helper

TNF-α **:** Tümör nekrozis faktör - alfa

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pentraksinler 21
Şekil 2.2. Kompleman sistemde Pentraksin-3'ün rolü 22

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflama Kriterleri 16
Tablo 2.2. Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri- 2014..... 16
Tablo 2.3. EULAR 2018 Behçet Hastalığı tedavi önerileri..... 20
Tablo 4.1. Tanımlayıcı Veriler 31
Tablo 4.2. Behçet Hastaları ve Kontrol Grubunun PTX-3 düzeyleri 32
Tablo 4.3. Aktif Behçet Hastaları ve Kontrol Grubunun PTX-3 Düzeyleri..... 32
Tablo 4.4. Aktif ve İnaktif Behçet Hastalarının PTX-3 Düzeyleri..... 33
Tablo 4.5. Çalışmaya Katılanların Laboratuvar Verileri ve Aktivite Skorları 33
Tablo 4.6. Aktif ve İnaktif Behçet Hastalarının Aktivite Değerleri 34
Tablo 4.7. Behçet Hastalarının Klinik Bulguları ile PTX-3 Düzeylerinin Subgrup Analizi 35
Tablo 4.8. Behçet Hastalarında PTX-3 düzeyleri ile farklı değişkenlerin korelasyon analizi 36
Tablo 4.9. BSAS ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu 37
Tablo 4.10. BDCAF ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu..... 37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), ilk olarak 1937 yılında Türk dermatoloğu Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveit ile üçlü semptom gösteren bir hastalık olarak tarif edilmiştir [1]. Sonraki çalışmalarda hastalığın vasküler, artiküler, gastrointestinal, nörolojik, pulmoner ve kardiyak birçok sistemi tutabildiği; ataklar ve remisyonlarla seyrettiği ortaya konulmuştur [2].

Behçet hastalığı etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hücresel immünite ve sitokinlerin rolünün aydınlatılabilmesi için yapılan çalışmalarda, Behçet hastalarında T helper-1 (Th-1) lenfositlerinden salınan interlökin IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interferon gama (IFN-γ) düzeylerinde artış olduğu saptanmış ve bunun da nötrofil hiperaktivasyonuna yol açtığı ileri sürülmüştür [3-6].

Pentraksin-3 (PTX-3) uzun pentraksinler olarak adlandırılır. PTX-3, yapı ve fonksiyon olarak CRP'ye benzeyen akut faz reaktanıdır. Ancak PTX-3 gen organizasyonu ve kromozomal yerleşim olarak; hücre kaynağı, indükleyici-uyaran ve ligand bağlama özellikleri açısından CRP'den farklıdır. PTX-3 kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolunun her üçünü de aktive eder. İnflamatuar ve enfeksiyöz koşullar sırasında hastalığın şiddeti ile korelasyonda kullanılabilmektedir. PTX-3, doğal immünite ve inflamasyonun birincil lokal aktivasyonu için hızlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir [7, 8].

Pentraksin-3 kronik inflamatuar hastalıklarda ayırıcı tanıda marker veya atak anında akut faz reaktanı olarak kullanılmaktadır. PTX-3 düzeyleri ile yapılmış çalışmalarda inflamatuar yanıt ile PTX-3'ün artış gösterdiği ve romatolojik hastalıkların bir kısmında aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrit (RA) ve ailevi akdeniz ateşi (AAA) hastaları ile yapılan çalışmalarda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı PTX-3 yüksekliği saptanmıştır [9, 10].

Yapılan bazı çalışmalarda ise Spondiloartrit ve sistemik skleroz ile PTX-3 arasındaki ilişki incelenmiş olup hastalık ayırıcı tanısında veya hastalık aktivasyonu

ile pentraksin-3 düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır [11, 12]. Bu sayede inflamatuar / otoimmün hastalıklarda ayırıcı tanıda biyomarker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir

Kronik inflamatuvar hastalıklar arasında yer alan ve genetik yatkınlığa bağlı ülkemizde sık görülen Behçet hastalığında, literatürde serum PTX-3 düzeyleri ile hastalık aktivitesini araştıran çalışmalarda da çelişkili sonuçlar saptanmış bu nedenle herhangi bir genel kanıya varılamamıştır. Alpaslan Mesci B. ve arkadaşlarının 42 Behçet hastası ve 42 kontrol grubu ile yaptığı çalışma Behçet hastalığında serum PTX-3 düzeylerinin sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğunu ve aradaki farkın anlamlı olduğunu göstermiştir [13]. Yazmalar L. ve arkadaşlarının 48 Behçet hastası ve 29 kontrol grubu arasında karşılaştırdığı PTX-3 seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [14]. Ancak yapılan bu çalışmalar, çalışmaya alınan hasta sayılarının az olması ve hastaları klinik bulgularına göre detaylı değerlendirmemesi sebebi ile tartışmalıdır.

Tüm bunlardan yola çıkarak, biz de bu çalışmada Behçet Hastalığında serum PTX-3 düzeyleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki ortaya konabilirse ileride erken tanıya yönelik tetkiklerde kullanılabileceği ve hastalık aktivasyonunu erken saptama ile hastalık ilerlemeden doğru tedavi yöntemlerinin gelişiminde yardımcı olabileceğini düşünerek serum pentraksin-3 düzeylerinin Behçet Hastalığının hastalık aktivitesi ve klinik bulguları ile korele olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım

Behçet hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, ilk olarak 1937 yılında Türk dermatoloğu Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aftöz ülser, genital ülser ve üveit ile tarif edilen inflamatuar bir hastalıktır [15].

Temel patolojisi vaskülit olan, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden Behçet hastalığının bu üçlü bulgunun yanı sıra cilt, eklem, nörolojik, vasküler, gastrointestinal, pulmoner ve kardiyak tutulumları içeren hem arteriyel hem de venöz kan damarlarının büyük, orta ve küçük damarlarını etkileyen multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.

2.1.2. Tarihçe

Behçet hastalığının tarihçesi milattan önce 5. Yüzyılda (M.Ö.460-377) Hipokrat tarafından yazılan Epidemion isimli kitabına kadar uzanmaktadır. Bu kitapta Küçük Asya'da aftöz ülserler, genital bölgede akıntı, görme bozukluğu, büyük herpetik lezyonlarla seyreden endemik bir hastalık tanımlanmıştır [16].

18. ve 20.yüzyılda ise Behçet hastalığına benzer olgu örneklerinin Janin (1772), Neumann (1895), Reis (1906), Bluthe (1908) Gilbert (1920-1925), Planner ve Remenovsky (1922), Shigeta (1924), Adamantiades (1930-1931) tarafından farklı zamanlarda bildirildiği ancak tanımlanan bulguların ayrı bir hastalık olarak adlandırılmadığı daha çok enfeksiyöz, alerjik durumlara veya tesadüfi semptom birlikteliğine bağlandığı görülmektedir [17].

Türk Dr. Hulusi Behçet 1924-1936 yılları arasında oral, genital ülser ve göz yakınmaları olan üç hastayı uzun süre takip etmiş ve bu yeni hastalığı 1937 yılında "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde (cilt 105, sayı 36) yayınlamıştır. Aynı

yıl Paris'te bir dermatoloji toplantısında olgularını sunmuş ve hastalığın etyolojisinde bir dental enfeksiyonun rol oynayabileceğini belirtmiştir. İlk dönemlerde "Behçet's Syndrome, Trisymptom Behçet" gibi farklı isimler verilen bu hastalık günümüz tıp literatüründe Behçet hastalığı olarak kabul görmüştür [18].

2.1.3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı genel olarak Uzak Doğu'da Japonya ve Çin'den, Akdeniz'de Türkiye ve İran'a uzanan İpek Yolu rotasında yaşayan insanlarda görülür. Hastalık dağılımı nedeniyle "İpek Yolu Hastalığı" olarak adlandırılmaktadır.

Türkiye 100.000'de 80-370 vaka ile bu hastalığın en sık görüldüğü yerdir [19, 20]. Türkiye'yi İran, Suudi Arabistan, Irak başta olmak üzere Japonya, Kore, Çin takip etmekte ve prevalansları 100.000'de 13,5-35 arasında değişmektedir [20]. Kuzey Amerika'da ve Kuzey Avrupa ülkelerinde 15.000'de 1 ile 500.000'de 1 arasında değişmektedir [21].

Behçet hastalığı her yaşta görülmesine karşın tipik olarak 20-40 yaş arasındaki genç yetişkinleri daha çok etkilemektedir. Çocuklarda nadiren görülmektedir. Hastalığın daha erken yaşlarda görülmesi durumunda daha ciddi tutulum beklenmekte ve mortalite daha yüksek saptanmaktadır [22]. Tunus'ta yapılan bir çalışmada, 20 yaşından önce ve 40 yaşından sonra tanı alan hastalar karşılaştırılmıştır. Genç hastalarda kutanöz tutulum, psödofolikülit ve vena kava trombozu sık saptanırken; oküler, vasküler, santral sinir sistemi tutulumu yaşlı ve genç hastalarda benzer oranlarda görülmüştür [23].

Epidemiyolojik çalışmalar Behçet hastalığında kadın erkek dağılımının eşit olduğunu göstermekte fakat bölgesel dağılım farklılıkları bulunmaktadır. Hastalık Uzak Doğu ülkelerinde kadınlarda, Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde ise erkeklerde daha sık görülmektedir. Türkiye'de erkek/kadın oranı 1.03 olarak bildirilmiştir [24].

Behçet hastalığında kalıtım sporadik kabul edilmektedir. Mendelyen kalıtım göstermemesine rağmen ailesel geçiş durumu %1-18 arasında değişmektedir. Ailesel

geçiş oranı Türklerde %18,2 olarak gösterilmiştir. Behçet sendromu tanılı birinci dereceden bir akrabaya sahip olmak hastalık riskini artırmaktadır [25].

Behçet hastalığında tutulum yerleri yaş, cinsiyet ve coğrafi özelliklere göre farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde daha erken yaşlarda tanı konmakta ve göz, vasküler, pulmoner ve nörolojik tutulum daha sık gözlenmektedir [24]. Çocuklarda perianal aftöz yara ve artralji daha sık, genital ülser ve vasküler tutulum daha az görülmektedir. Çocuklarda üveit saptandığında prognozu yetişkinlere göre daha kötü seyretmektedir [26]. İngiltere gibi Avrupa ülkelerinde oküler lezyonlar ve paterji fenomeni daha az görülürken, Güney Kore ve Japonya gibi ülkelerde gastrointestinal sistem tutulumu daha sık görülmektedir [27].

2.1.4. Etyopatogenez

Behçet hastalığının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Otoimmün ve otoinflamatuar özellikleri bulunan Behçet hastalığında, genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz bir ajan veya ısı şok proteinleri ile inflamasyonun tetiklenmesi ya da çevresel bazı faktörler tarafından anormal bağışıklık aktivitesinin tetiklenmesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Behçet hastalığının coğrafi yayılımı, aile öyküsü ilişkisi ve göçmen popülasyon ile yapılan çalışmalar göz önüne alındığında hastalık patogenezinde genetik etkinin var olduğundan söz edilmektedir.

Behçet hastalığı gelişme riski özellikle HLA-B51 (6.kromozom p kolu üzerinde MHC lokalize) varlığı ile ilişkilidir. HLA-B5101 ve HLA-B5108 alelleri İpek Yolu üzerindeki hastalarda en yakın ilişkili saptanmıştır [3]. 4800 vaka ve 16289 kontrol bireyi ile yapılan meta-analizde HLA-B51 taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara kıyasla hastalık riskinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki Uzak Doğu, Orta Doğu, Kuzey Afrika, Güney Avrupa dahil birçok coğrafi bölgede tutarlı saptanmıştır, ancak Kuzey Amerika çalışmalarının analizi için yeterli veri bulunamamıştır [28].

Hastalık gelişiminde HLA-B51 etkisinin %20 altında olduğu tahmin edilmektedir [29]. Bir meta-analizde HLA taşıyıcılığının erkek cinsiyet, genital ülser, oküler ve cilt tutulumu ile daha yüksek birlikteliği olduğu, gastrointestinal tutulum ile daha az ilişkili olduğu saptanmıştır [30].

HLA-B15, HLA-B27, HLA-B57, HLA-A26 alelleri Behçet hastalığı risk artışında ilişkili iken HLA-B49, HLA-A03 alelleri riski azaltabilir saptanmıştır [25, 31-33]. Japonya'da etkilenen 77 hasta ile yapılan bir çalışmada MHC sınıf I ilişkili gende bulunan (GCT) üçlü tekrarlayan mikrosatellit polimorfizmi görülmüştür [34]. Yapılan meta-analizler MICA A6 alelinin Behçet hastalığı duyarlılığının artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir [35]. HLA-B51 pozitifliği olan Behçet hastalarında, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) rs17482078 polimorfizminin risk faktörü olduğu bildirilmiştir [36, 37].

Ailevi Akdeniz ateşi ve Behçet hastalığı bazı klinik bulguları ve coğrafi dağılımları açısından benzerlik göstermektedir. Çalışmalarda MEFV geni M694V mutasyonun Behçet hastalığı riskini 2.65 kat artırdığı görülmüştür [38].

TNF geni de hastalık ile ilişkisi araştırılan genlerden birisidir. Behçet hastalığı ile en güçlü ilişki TNF α-1031C aleli ile gösterilmiştir [39].

Behçet hastalığı ile ilişkilendirilen diğer mutasyonların ILR23, IL12A, IL12RB2, IL10, TNFAIP3, STAT4, FUT2 varlığında 1,27-1,81 arasında değişen riskler saptanmıştır. TLR4, NOD2, TLR4 gen mutasyonlarında ise hastalığa karşı koruyuculuk gözlenmiştir [40].

2.1.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz ajanlar da Behçet hastalığı inflamatuar cevabı üzerinde etkili faktörlerdir. İnsan peptidleri ile çapraz reaktiviteye sahip bazı bakteriyel antijenlerin patojenik rol aldığı düşünülmektedir. Çapraz reaksiyon sonucunda 60-90kDa ısı şok proteinleri üretilebilir ve bu proteinler T hücreleri veya antikorlar tarafından tanınarak Behçet Hastalığı patogenezinde rol almaktadır. Bir

çalışmada Behçet hastalığı bulunan 33 hastanın 25'inde mikobakteriyel ısı şok proteinlerine maruz kalmaya yanıt olarak gama-delta T hücrelerinde önemli artışlar gösterilmiş; karşılaştırma olarak 55 bireyli kontrol grubunun sadece 2 bireyinde bu artış gösterilmiştir [41].

Behçet hastaları arasında bağışıklık yanıtına önemli etkisi olan streptokoklar ile yapılmış bir çalışma da ise; Türkiye'den 106 Behçet hastası incelenmiş ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda streptokok mutantları tükürük kolonizasyonu saptanmıştır. Kolonizasyon olanlarda kontrollere kıyasla daha düşük serum mannoz bağlayıcı lektin seviyeleri ile anlamlı ilişki bulunmuştur [42].

Streptokok antijenlerinin Behçet hastalarının T lenfositlerinden IL-6 ve IFN-gama salgılanmasını artırdığı ve Behçet hastalarının IL-6, TNF-alfa, IL-8 salgılayan gama-delta T hücrelerini yükselttiği gösterilmiştir [43, 44].

Streptokokal enfeksiyonun önemi dolaylı olarak tedavi üzerinden araştırılmış; 94 Behçet hastası benzatin G penisilin ve kolşisin beraber alırken 60 hasta sadece kolşisin ile tedavi edilerek prospektif bir çalışma yapılmıştır. Penisilin ve kolşisin beraber alan grupta mukokutanöz lezyonlarda anlamlı derecede yüksek bir iyileşme görülmüştür [45].

Aktif Behçet hastalığı olan 32 hasta ve 74 sağlıklı kontrol arasında yapılan başka bir çalışma da ise; barsak mikrobiyom değişiklikleri tespit edilmiştir [46].

Behçet hastalarının atak ve remisyon dönemlerinde herpes simplex, epstein-bar virüsü, sitomegalovirüs, parvovirüs B19 gibi mikrobiyolojik taramalar yapılmış bazı çalışmalarda ilişkili olabileceğine dair sonuçlar elde edilse de klinik düzeyde hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin negatif olması, viral ve bakteriyel etmenlerin hastalığın primer sorumlusu olmadığını, tetikleyici mekanizmalar üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

2.1.4.3. İmmün Sistem ve Sitokinler

Behçet Hastalığında, doğal ve kazanılmış immün yanıtta meydana gelen değişikliklerin hastalıkta önemli rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Mannoz bağlayan lektin (MBL) doğal bağışıklığın bir parçasıdır ve mikroorganizmalar ile bağlandıktan sonra kompleman sistemi aktive eder. Behçet Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus ve Romatoid Artrit gibi otoimmün hastalıklarda düşük serum MBL ve MBL gen mutasyonları saptanmış ve çok düşük MBL seviyelerinin hastalık şiddeti ile korele olduğu görülmüştür [42, 47].

Toll-like reseptörler, patojen mikroorganizmaların spesifik proteinlerini tanımada görevli doğal bağışıklık elemanlarıdır. Behçet Hastalığı'nda toll-like reseptörlerin self proteinleri tanımasının etkili olduğu düşünülmektedir. Aktif Behçet hastalarının monosit ve toll-like reseptör 2 ve 4 aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir [48, 49]. Bir diğer çalışma, Behçet hastalarında olan barsak lezyonları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında; barsak lezyonlarının artmış toll-like reseptör 2 ve 4 mRNA düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür [50].

Hücresel bağışıklık elemanı olan T helper ile yapılan birçok çalışmada Behçet Hastalığında Th1 yanıtının daha baskın olduğu gözlenmiştir, ancak gerçekte Behçet hastalığı Th1 ve Th2 aktivitesinin bir karışımı olabilir. Th1 ve Th17 hastalığın aktif fazlarında daha belirgin rol oynamakta, Th2 ise hastalık seyri sırasında etkili olmaktadır [4, 51, 52].

IL-1 ailesi etyopatogenezde en çok araştırılan sitokin ailesidir. Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının sinoviyal sıvılarında IL-1β düzeyi osteoartrit hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur [53]. Behçet hastalığı ile ilişkisi saptanan IL-1 tedavi amaçlı da araştırılmıştır. IL-1 reseptör antagonisti anakinra, anti IL-1β monoklonal antikoru kanakinumab ve rekombinant insan anti-IL-1β gevokizumab standart tedavilere refrakter Behçet hastalarında denenmiş ve hastalarda klinik yanıt elde edilmiştir [54].

Behçet hastalığında özellikle hastalık alevlenmesinde lenfosit proliferasyonu, olgunlaşması ve farklılaşmasında rol oynayan bir enzim olan adenosin deaminazın da aktive olduğu saptanmıştır [55, 56].

Behçet hastalarında yapılan birçok çalışma da IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-alfa, IFN-gama ve Th1 lenfositlerin arttığı görülmüş; serum IL-12, TNF-alfa reseptörleri ve IL-8 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [4, 57-60]. Aktif Behçet saptanan 20 hastanın biyopsi örneklerinde artan IL-8, IFN-gama, monosit kemoatraktan protein-1, IL-12 saptanmış olup IL-4 ve IL-13 düzeylerinde artış saptanmamıştır [59]. Aktif oküler tutulumu olan Behçet hastası ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yüksek düzeyde IgA, C3, C4, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa saptanmış yine aktif ve inaktif posterior üveit tanılı 43 Behçet hastasının bir başka çalışmasında artmış serum IL-6, IL-8, TNF-alfa, VEGF ve malondialdehit (MDA) düzeyleri ile hastalık ilişkisi bulunmuştur [60, 61].

Aktif nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında beyin omurilik sıvısı ile yüksek IL-6 düzeyleri gözlenmiş ve hastalık aktivitesi belirteci olabileceği düşünülmektedir [62]. IL-6'nın nörobehçet patogenezinde rol aldığını gösteren diğer bir çalışma da, anti-TNF tedavisine refrakter 3 adet nörobehçet hastası IL-6 reseptör antikoru olan tosilizumab ile tedavi edilmiş ve yanıt alınmıştır [63].

Behçet hastalığı eritema nodozum lezyonlarında artmış IL-23mRNA ekspresyonu tanımlanmıştır [64].

Behçet hastalığında Th1 ve Th2 aktivitesi ile çelişkili görünen bazı bulguların Th17 ve IL-17 düzeylerinde artış ile açıklanabileceği görülmüştür. Aktif Behçet belirtileri olan 95 hasta ve 55 kontrol grubu bireyi karşılaştırıldığında serum, bronkoalveolar lavaj ve beyin omurilik sıvısı ile yapılan testlerde Th17 artışı ve IL-26 artışı saptanmıştır [65].

T hücre regülasyonunda görevli CD28 ve CTLA-4 düzeylerinin aktif Behçet hastalarında yükseldiği ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu bulunmuştur [66, 67].

Behçet hastalığına bağlı akciğer tutulumu olan hastalardan bronkoalveolar lavaj yapılmış ve kontrol grubuna göre artmış IL-18 ile IFN-gama seviyeleri gösterilmiştir.

Behçet hastalığında hücresel sinyal yolaklarında da değişiklikler tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışma; 9 sağlıklı kontrol ve 9 Behçet hastası karşılaştırıldığında; hastalarda CD14 monositlerde ve CD4 T hücrelerinde JAK/STAT3 yolunun aktivasyonu gösterilmiştir [68].

Hücresel immüniteye ek olarak Behçet hastalığında humoral immünitenin de rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Dolaşımda artan sayılarda B lenfosit saptanmıştır [69]. Poliklonal immunglobulin (Ig) düzeylerinde de artış gözlenmiş olup Behçet hastalarında %44 - 60 oranında Ig G, Ig M ve Ig A içeren immün kompleksler bulunmaktadır [70]. Behçet hastalığında oral mukoza antijenlerine, endotel hücrelerine, CTLA-4 molekülüne, KIR, okside düşük yoğunluklu lipoproteinlere ve kinektine karşı otoantikorlar rol oynamaktadır [71-75]. Anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) bazı Behçet hastalarında, ülseratif kolit ve ankilozan spondilit hastalarına benzer oranlarda görülmüştür [76].

2.1.4.4. Endotel Aktivasyonu ve Hiperkoagülasyon

Endotel disfonksiyonu Behçet Hastalığında karakteristik bir bulgudur. Endotel aktivasyonu Behçet hastalığında vasküler inflamasyonun ve trombozun bir nedenidir. Nitrik oksit (NO), inflamatuar aktivite ve endotel fonksiyonu ile yüksek ilişkili saptanmıştır. Behçet Hastalığında da serum, sinoviyal sıvı, aköz humör ve eritrositlerde artmış NO konsantrasyonunu gösteren ve endotel aktivasyonunda NO ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur [77-81].

Behçet Hastalığında plazma homosistein düzeyleri yüksek gözlenmiş, homosistein düzeyinin NO konsantrasyonu ve vazodilatasyon sonucu azalmış akım hızı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi BH için kazanılmış ve potansiyel bir risk faktörü olarak düşünülmüştür [82, 83]. Hastalarda B12 vitamin ve folat eksikliği olmasının da hiperhomosisteinemiye katkıda bulunabileceği görülmüştür [84].

Behçet hastalarında vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri daha yüksek ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur [85, 86]. Nörolojik tutulumu olan bir grup Behçet hastasında beyin omurilik sıvısı (BOS) VEGF düzeyleri, inflamatuar olmayan nörolojik hastalıkları bilinen hastalara göre daha yüksek saptanmıştır [87].

Behçet hastalarının çoğunda hiperkoagülabilite söz konusudur. BH ile ilişkili olarak tromboz artar, fibrinoliz azalır. BH tanılı hastaların plazmasında aktive protein C (APC) ve trombomodulin seviyeleri düşük gözlenmiştir [88, 89]. Oküler tutulumu olan 24 Behçet hastasında faktör VIII, faktör XI, von Willebrand faktör ve ristosetin, antitrombin III, fibrinojen artmış saptanmıştır [90].

Behçet hastalığında trombüs oluşumu Faktör V Leiden ve protrombin G20210A geni ile ilişkilendirilmemiştir, sadece trombofilik gen mutasyonu olanlarda trombüs açısından risk daha yüksektir [91, 92].

2.1.4.5. Nötrofil Aktivasyonu

Polimorfonükleer lökositler (PMNL) Behçet hastalığında aktif rol alırlar. PMNL motilitesi artar, IL-8 ve TNF-alfa PMNL aktivasyonuna neden olur [93]. CD11a, CD18, ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonunun artması nötrofil yapışmasını kolaylaştırır ve nötrofil göçünü hızlandırır [94, 95]. BH aktif hastalarda serum granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) düzeyleri ve nötrofil apoptozisi, kontrol grubu hastalarına göre artmıştır [96]. Nötrofil aktivitesinin, hastalık aktivitesi göstergesi olabileceği gösterilmiştir [97, 98].

2.1.5. Klinik Bulgular

2.1.5.1. Oral Ülser

Behçet hastalarında ortak klinik özellik, tekrarlayan ve genellikle ağrılı mukokutanöz ülser varlığıdır. Oral ülserler yuvarlak, birkaç milimetreden 2 santimetreye kadar değişen boyutlarda, ağrılı, beyaz-sarı nekrotik bir tabanda ve etrafında eritem olan lezyonlardır. Oral ülserler oral kavite de dudak iç kısmı, bukkal

mukoza, gingiva ve dilde bulunur, dudakların dış kısımlarında bulunmaz. Oral ülserlerin iyileşmesi 1 ile 3 hafta içinde kendiliğinden genellikle skar bırakmadan gerçekleşir. Majör ülserlerin iyileşmesi 6 haftaya kadar sürer ve skar oluşturabilir [99].

2.1.5.2. Genital Ülser ve Ürogenital Tutulum

Behçet hastalığının en spesifik lezyonu olan genital ülserler, hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Erkeklerde skrotumda, kadınlarda vulvada lokalize ve ağrılıdır. Nüks oranı, oral ülserlere göre daha azdır fakat skar bırakarak iyileşir [100].

Behçet hastalığı olan kişilerde epididimit, salpenjit, varikosel ve diğer genitoüriner inflamatuar hastalıklarda görülebilir fakat üretrit pek beklenmez [101, 102].

Behçet hastalığında, renal tutulum diğer vaskülitlere göre daha az sıklıkta ve daha az şiddetlidir. Hastalarda proteinüri, hematüri olarak başlayıp böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. 4212 Behçet hastasının gözlemlenmesi üzerine sadece 7 hastada renal biyopsi sonucu glomerülonefrit tanısı konulmuştur [103]. Renal tutulumu olan 159 Behçet hastasının incelenmesinde AA tipi amiloidoz 69, glomerülonefrit 51, vasküler hastalık 35 (çoğunlukla renal arter anevrizması şeklinde), interstisyel nefrit 4 hastada saptanmıştır [104].

2.1.5.3. Deri Bulguları

Behçet hastalarının ortalama %75'inde görülen deri lezyonları; akneiform lezyonlar, papülo-veziküler-püstüler erüpsiyonlar, psödofollikülit, eritema nodozum, yüzeysel tromboflebit, pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve palpable purpuradır.

Papülopüstüler lezyonlar en sık sırt, göğüs ve omuz bölgesinde görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda püstüler cilt lezyonlarının koagülaz negatif stafilokok ve prevotella türleriyle kolonize oldukları saptanmıştır [105].

Eritema nodozum en sık olarak bilateral pretibial bölgede ağrılı ve sıcak nodüllerdir. Behçet hastalığında eritema nodozum biyopsisi, orta damar vasküliti özelliği gösterir [106].

Paterji testi, BH tanısı için bir kriter ve hastalık aktivitesi belirtecidir. 20-22 gauge bir iğne ile cilt delinmesinden 48 saat sonra ortaya çıkan püstül veya papül olarak tanımlanır [107].

2.1.5.4. Oküler Tutulum

Behçet hastalarında önemli morbidite nedenlerinden biri olan göz tutulumu %25-75 oranında görülür ve tedavi edilmezse körlüğe ilerler. Oküler tutulum Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde daha az görülür ve görme kaybı daha düşüktür. Erkek Behçet hastalarında ise oküler tutulum olasılığı daha yüksektir ve tedaviye rağmen bile prognozu daha kötüdür [108].

Behçet Hastalığında Anterior üveit, intermediate üveit, posterior üveit ve panüveit olarak tutulum görülebilir. Üveit, ataklar arasında tamamen çözülemez. Ön kamerada lökosit infiltrasyonu olan hipopiyonlu ön üveit %20 hastada görülür ve birçok hastada retinal vaskülit gelişir [108, 109]. Arka üveit, retinal vaskülit, damar tıkanıklığı ve optik nörit sistemik immunsupresif tedavi gerektirir. Hastalığa bağlı inflamasyon sonucu neovaskülarizasyon gelişir ve immunsupresif tedavi gerektiren bir durumdur, özellikle interferon tedavisinden fayda görür [110-113].

Behçet üveitli 880 Türk hastasının retrospektif incelemesinde %68'i erkek ve ortalama yaş erkekler için 28.5, kadınlar için 30 bulunmuştur. Oküler hastalık %78,1 oranında bilateral ve en sık panüveit olarak saptanmıştır. 10 yılda görme kaybı riski ise erkeklerde %30, kadınlarda %17 olarak görülmüştür [114].

2.1.5.5. Eklem Tutulumu

Behçet hastalığında atralji, oligoartiküler, monoartiküler ve daha az oranda poliartiküler eklem tutulumu görülür. Behçet hastalarının yaklaşık yarısında görülen

artrit en yaygın olarak diz, ayak bileği, el bileği gibi orta-büyük eklemleri asimetrik etkiler ve kalıcı deformite oluşturmaz. Sinoviyal sıvıda steril inflamasyon bulguları belirgindir. Tedavi de anti-inflamatuar ilaçlar kullanılır ve iyi prognozludur [115].

2.1.5.6. Vasküler Tutulum

BH hem arter hem venöz damarları tutabilen küçük-orta-büyük damarları etkileyebilen sistemik bir vaskülittir. Vasküler tutulum en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Özellikle pulmoner arter anevrizması yaklaşık %25'lik bir mortaliteye neden olur. Vasküler tutulum prevalansı %14-39 arasında ve erkek cinsiyet daha belirgindir [116].

Vasküler tutulum daha çok venöz sistem tutulumu şeklinde olmaktadır. Venöz tutulum en sık yüzeyel tromboflebit ve derin ven trombozu şeklinde görülür. Arteriyel tutulum, venöz tutuluma göre daha az görülür. En yaygın patoloji psödoanevrizma ve arteriyel trombozlardır. En sık karotis, pulmoner, aort, iliak, femoral, popliteal arterler tutulur; serebral ve renal arterler nadiren tutulur [117].

2.1.5.7. Nörolojik Tutulum

BH hastalarının %10'undan daha azında var olan nörolojik tutulum, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Nörolojik tutulum daha çok santral sinir sistemini etkiler. Periferik sinir sistemi tutulumu ile Behçet hastalığının direk ilişkisi şüphelidir. En sık görülen nörolojik semptom ise baş ağrısıdır [118].

Bir meta-analizde 184 akut ve114 kronik progresif nöro-behçet vakası incelenmiş; akut hastalıkta ateş ve BOS da yüksek hücre sayısı daha belirgin görülürken, kronik progresif hastalıkta MRI görüntülerinde değişiklikler daha sık saptanmıştır [119].

Nörolojik tutulum parankimal ve non-parankimal olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulumda beyin sapı, periventriküler beyaz cevher, omurilik ve bazal gangliyonlar etkilenir. Klinik prezentasyonu subakut seyirlidir, baş ağrısı, bilişsel işlev

bozuklukları ve davranış değişiklikleri ile ortaya çıkmaktadır. Non-parankimal hastalık olarak serebral venöz tromboz, intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri), akut menengial sendrom, arteriyel tromboz ve anevrizmalar sayılabilir. Yapılan bir çalışmada dural sinüs trombozu ve derin ven trombozu arasında bir ilişki olduğu görülmüştür [118, 120, 121].

2.1.5.8. Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalığının gastrointestinal tutulum belirtileri en sık karın ağrısı, diyare ve kanamayı içerir. Gastrointestinal tutulumu ilerlemiş hastalarda ülserasyon ve perforasyon görülebilir. En sık ülser bulunan bölgeler terminal ileum, çekum ve çıkan kolondur [122]. BH intestinal tutulumu olan hastalarda neden olarak barsakta bakteriyel aşırı kolonizasyon tanımlanmıştır [123].

Behçet hastası olan GIS tutulumu saptanmış 130 hastadan yapılan bir çalışma da %75'inde 5 yılda hafif klinik aktivite ve remisyon saptanırken %16'sında kronik semptomlar veya çoklu nüksler saptanmıştır. Kronik semptomları / çoklu nüksleri olan hastalar daha genç ve daha yüksek ESR, daha yüksek CRP, yüksek hastalık aktivite indeks, daha düşük albümin düzeyine sahip bulunmuştur [124].

2.1.5.9. Kardiyak Tutulum

Nadir görülen bir tablodur. Endokardit, miyokardit, perikardit, kapak lezyonları, koroner arter anevrizmaları, koroner vaskülit, atriyal septal anevrizma ve miyokard infarktüsü gibi farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir [125, 126]. Behçet hastalığında ateroskleroz diğer otoimmün hastalıklarda gözlendiği kadar sık veya hızlı ortaya çıkmamaktadır [127].

2.1.6. Tanı

Behçet hastalığında tanı klinik bulgulara dayanarak yapılmaktadır, hiçbir patognomik laboratuvar testi veya histopatolojik bulgu bulunmamaktadır. 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) tanı ölçütleri ile uyumlu olarak BH

düşünülmektedir. Tablodaki kriterlerden tekrarlayan oral ülser ile birlikte diğer kriterlerden en az ikisinin olması tanı için yeterlidir [100] (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflama Kriterleri

1. Yılda en az 3 kez, hekim veya hasta tarafından gözlenmiş, minör aft, majör aft veya herpetiform ülserler
Oral afta ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi
2. Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş, tekrarlayan genital ülser veya skarı
3. Göz lezyonları anterior veya posterior üveit veya oftalmolog tarafından gözlenmiş retinal vaskülit
4. Cilt lezyonları: Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş eritema nodozum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar, post adelosan dönemde ve steroid kullanmayan hastalarda akneiform nodüller
5. Paterji testi: 24-48 saatte değerlendirme

Tanı kriterlerinin uygunluğu açısından yapılan bir çalışma da BH tanısı almış 32 hasta ve diğer romatizmal hastalıklarla tanı almış 56 kontrol grubu hastası tanı açısından duyarlılık ve özgüllük olarak karşılaştırılmış; sırasıyla %95 ve %100 saptanmıştır [128].

2005-2006 yılında 27 ülkenin katıldığı, Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri Revizyon Grubu; 2556 Behçet hastasını ve 1163 kontrol grubunu incelemiştir. Çalışmada Behçet hastalığına benzer hastalıkları olan ya da en az bir majör BH semptomu bulunan kişiler kontrol grubuna alınmıştır. Yapılan çalışma sonucunda da Behçet Hastalığı için Uluslararası kriterler (ICBD: The International Criteria for Behçet's Disease) olarak 2014 de yayınlanmıştır [129] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri- 2014

Bulgular	Puan
Okuler lezyon	2
Genital ülser	2
Oral aft	2
Cilt lezyonu	1
Nörolojik tutulum	1
Vasküler tutulum	1
Pozitif paterji testi*	1*

*Paterji testi tanı için şart değildir. Paterji testi pozitif sonuç verirse bir ekstra puan verilir.

Tablo 2.2'de gösterilen puanlama sistemine göre 4 puan alan hastalar Behçet hastalığı tanısını almaktadır [129].

2.1.7. Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi

Remisyon ve ataklarla devam eden Behçet hastalığının hastalık aktivitesini belirlemek için elimizde patognomik hiçbir laboratuvar testinin, görüntüleme yönteminin veya histopatolojik bulgunun olmayışı tanı sonrası tedavi kararını da güçleştirmektedir. Bu nedenle hem laboratuvar hem de klinik aktivite skorları beraber kullanılarak en doğru karar verilmeye çalışılmaktadır.

Akut faz reaktanı olarak kullanılan ve inflamatuar hastalıklarda artığı bilinen ESR ve CRP, Behçet hastalığında da kullanılmaktadır. ESR artışının akut artrit, göz ve vasküler tutulum ile ilişkili olabileceği; CRP artışının da artrit ve üveit atağı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Fakat ESR ve CRP düzeylerinin hastalık aktivasyonu için tek başına yeterli olmadığı ve klinik olarak anlamlı olmadığı ile ilgili yapılan çalışmalarda mevcuttur [130].

BH etyopatogenezinde açıklanan Th-17 ve IL-17 yolakları ve inflamasyonun başlatılması sonucu artan nötrofil aktivitesi de hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Behçet hastalarında etkilenen organlarda nötrofil ve lenfosit infiltrasyonunda artış saptanmıştır. 14 çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde, Nötrofil / Lenfosit oranının Behçet hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu durumun aktivasyon göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [131].

İnflamasyona bağlı sitokin salınımı sonucu artan megakaryopoeze bağlı Trombosit / Lenfosit oranının da Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yüksek saptandığı gösterilmiştir [131, 132]. Trombosit yapımının artması ve bunun sonucu olarak düşük hacimli trombositlerin salınmasına bağlı ortalama trombosit hacmi (MPV) düşüklüğünün de hastalık aktivasyonunu gösterebileceği düşünülmektedir. Ancak MPV ile ilgili tam tersi yapılmış çalışmalarda mevcuttur [132-138].

Behçet hastalarında yapılan birçok çalışma IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-alfa, IFN-gama ve Th1 lenfosit artışının da hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir [57, 58, 60, 62].

Behçet hastalarında klinik prezantasyonun farklılık göstermesi ve ataklar arasında farklı bulguların olması klinik aktivite indekslerini gündeme getirmiştir. Günümüzde 2 adet aktivite indeksi; Behçet Hastalığı Anlık Aktivite İndeksi (BDCAF) ve Behçet Sendromu Aktivite Skoru (BSAS) kullanılmaktadır.

BDCAF formunda en sık görülen belirtilerden; baş ağrısı, oral ülserler, genital ülserler, eritema nodozum, deri püstülleri, artralji, artrit, bulantı/kusma/karın ağrısı, kanlı diyare ele alınıp son 1 ay içinde olup olmama durumuna göre puan verilir. Semptom varlığı 1 puan, yokluğu 0 puan olarak değerlendirilir. Yine son 1 ay içinde göz, sinir sistemi ve büyük damar tutulumuna dair kanıt varsa her sistem tutulumu için ayrı ayrı 1 puan, yoksa 0 puan verilir. Ayrıca hastalar 7 farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesini kullanarak son 1 ay içinde kendilerini nasıl gördüğünü işaretlemesi istenir. BDCAF için 0-12 puan arasında değerlendirme yapılır; puan ne kadar yüksekse, hastalık o kadar aktif demektir [139].

BSAS aktivite ölçeği ise son 4 haftadaki klinik bulguları sorgulayan 10 sorudan oluşmaktadır. Oral ülser, genital ülser, akne ve akne benzeri cilt bulgularının hastadaki derecesi 0-10 puan arasında değerlendirilir (0= rahatsız etmedi, 10= çok rahatsız etti) ve bu bulguların son 4 haftada kaç adet olduğu (0 adet= 0 puan, 1-3 adet= 5 puan, 3'ten fazla= 10 puan) üzerinden puan verilir. Ek olarak karın ağrısı, gözlerde ağrı/kızarıklık/görmede bulanıklık veya azalma, bacak veya uyluk bölgesinde şişlik/renk değişikliği/pıhtı oluşumu da var veya yok şeklinde puanlanır (yoksa 0, varsa 10 puan). Toplam skor 0-100 arası değişmektedir ve puan arttıkça hastalık aktivitesi artmaktadır [140].

2.1.8. Tedavi

BH tekrarlayan ataklarla seyreden sistemik bir hastalık olduğu için tedavinin amacı geri dönüşümsüz organ hasarını önlemek ve nüksleri engellemektir. Tedavi

tercihleri yaş, cinsiyet, organ türü ve ciddiyeti ile hasta tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Optimal bakım için koordine multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tedavi aktif hastalıkta baskın belirtiler ile belirlenir [141-143].

Lokal tedavi olarak topikal kortikosteroid, topikal kalsinörin inhibitörü olan pimekrolimus, topikal prostaglandin jel, benzidamin hidroklorür gargara, oral antiseptikler, klorheksidin jel, skopolamin ve siklopentolat damlalar kullanılabilir.

Sistemik tedaviler kolşisin, glukokortikoid, azathiyopürin, tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörleri, siklosporin, metotreksat, interferon-alfa, siklofosfamid, talidomid, dapson ve antikoagülanlardır.

EULAR'ın (Romatizmal Hastalıklara Karşı Avrupa Birliği Önerileri) 2018'de güncellenen verilerine göre Behçet Hastalığı tedavi önerileri tablodaki gibidir [144] (Tablo 2.3).

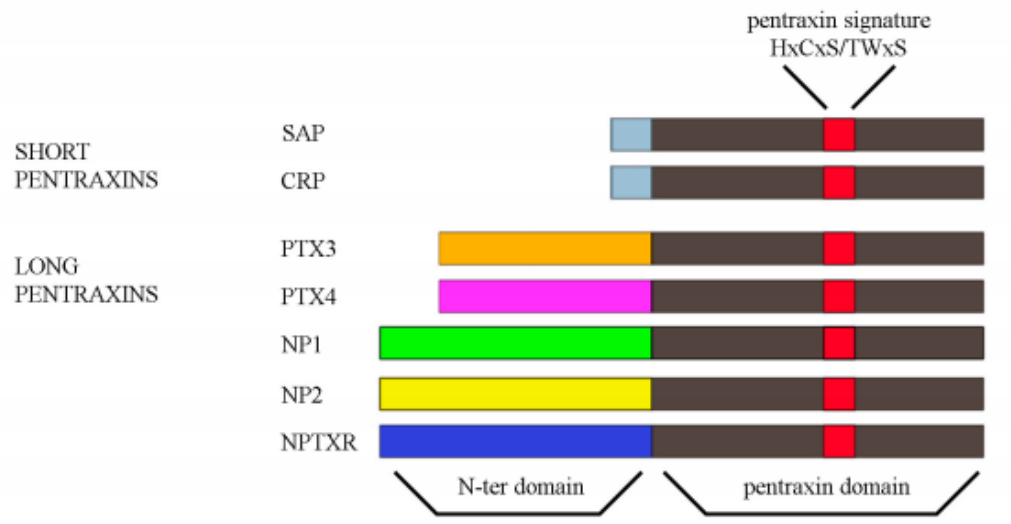
Tablo 2.3. EULAR 2018 Behçet Hastalığı tedavi önerileri

Mukokutanöz	• Oral ve genital ülser tedavisinde topikal steroidler kullanılmalıdır. • Baskın lezyon eritema nodozum veya genital ülser olduğunda ilk önce kolşisin denenmelidir. • Hafif dereceli papülopüstüler veya akne benzeri lezyonlar topikal veya sistemik önlemler ile tedavi edilir. • Seçilmiş olgularda azathiyopürin, talidomid, IFN-alfa, TNF-alfa inhibitörleri veya apremilast gibi ilaçlar denenebilir.
Göz	• İzole anterior üveitte topikal ajanlar kullanılır; ancak genç erkek hastalarda kötü prognoz nedeniyle sistemik immünsüpresifler verilebilir. • Posterior üveitte sistemik glukokortikoidler asla tek başına kullanılmamalı; azathiyopürin, siklosporin-A, IFN-alfa veya anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılmalıdır. Özellikle infliximab göz bulgularında iyi bir seçenektir, adalimumab da kullanılabilir. • Görmeyi tehdit edici üveit atağı ile başvuran hastalarda yüksek doz glukokortikoid, infliximab, IFN-alfa kullanılmalıdır. İntravitreal glukokortikoid enjeksiyonu denenebilir.
Ven	• Akut DVT tedavisinde glukokortikoidler ve azathiyopürin, siklofosfamid, siklosporin-A gibi immünsupresif ajanlar önerilmektedir (immunsupresif ajanların birbirine üstünlüğünü gösteren kesin veri yok). • DVT varlığında immünsupresif ajana ek olarak antikoagülan kullanımının, izole immünsupresif kullanımına kıyasla relapsları önlemede önemli bir yarar sağlamadığı düşünülmektedir. • Siklofosfamid, ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle sadece V.Cava gibi büyük damar trombozunda kullanılması önerilen bir ajandır. • Dirençli vakalarda anti-TNF ajanlar ve IFN-alfa düşünülebilir.
Arter	• Pulmoner arter anevrizma tedavisinde yüksek doz siklofosfamid ve glukokortikoidler önerilir. Refrakter vakalarda anti-TNF ajanlar verilebilir. • Kanama riski yüksek hastalarda embolizasyon tercih edilebilir.
GİS	• Mutlaka skopik görüntüleme ile doğrulanmalı, tedavide immünsupresif ajanlar kullanılacağından enfeksiyon başta olmak üzere GİS semptomları yapabilecek diğer nedenler ekarte edilmelidir. • Alevlenmelerde glukokortikoidlerle birlikte ağır vakalarda azathiyopürin, hafif vakalarda 5-ASA gibi ajanlar kullanılmalıdır. Refrakter hastalarda anti-TNF ajanlar veya talidomid düşünülebilir.
SSS	• Parankimal tutulum atakları, yüksek doz glukokortikoid ve azatiyopürin gibi immünosupresif ajanla tedavi edilmelidir. Anti-TNF ajanlar, ağır vakalarda veya refrakter hastalarda kullanılabilir. • Serebral ven trombozunda yüksek doz glukokortikoid kullanılır, kısa süreli antikoagülan eklenebilir. • Siklosporin-A'dan, nörolojik yan etki nedeniyle kaçınılmalıdır.
Eklem	• Akut artritli hastada ilk tedavi kolşisin olmalıdır. • Akut monoartiküler hastalıkta intraartiküler glukokortikoid kullanılabilir. Tekrarlayan vakalarda azathiyopürin, IFN-alfa veya anti-TNF ajanlar denenebilir.

2.2. Behçet Hastalığı ve Pentraksin-3

2.2.1. Pentraksin-3

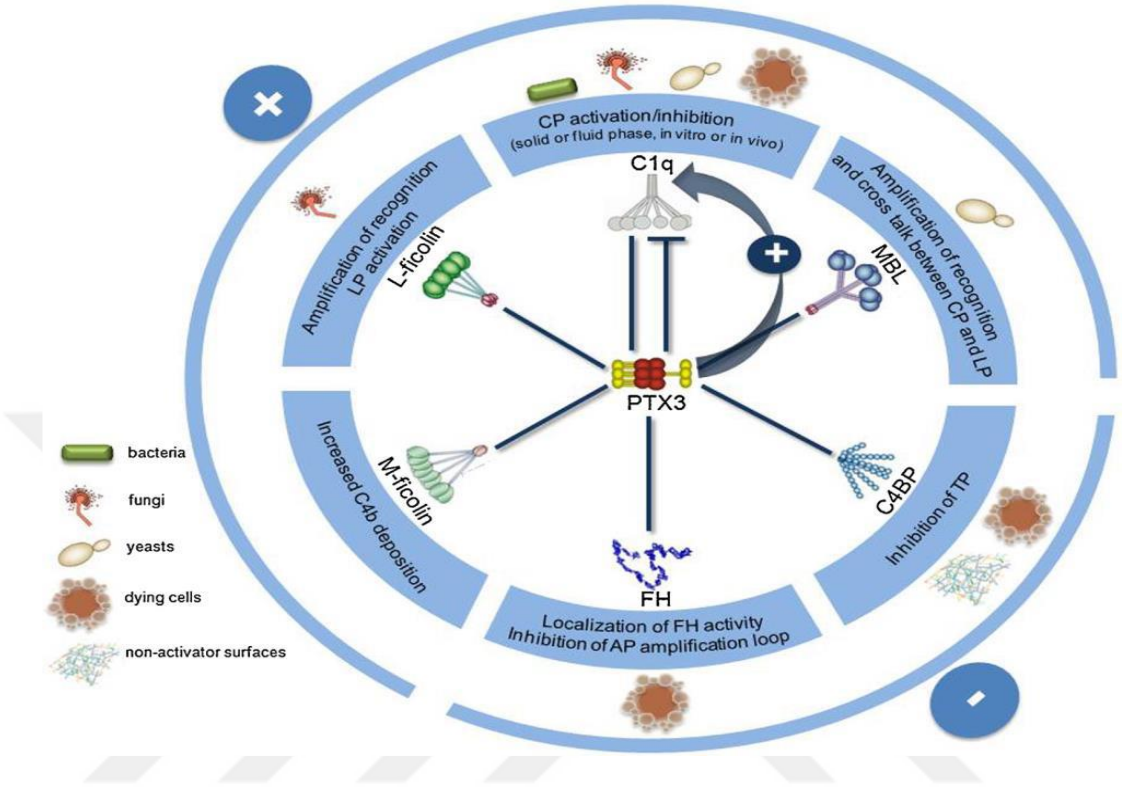
Pentraksin ailesi, karboksi–terminal bölgesinde sekiz aminoasit uzunluğunda ‘’Pentraksin domain’’ bulunan, kalsiyuma bağımlı ligand bağlama bölgesi ve baklagil lektinlerine benzer β - jellyroll yapısı ile karakterize edilir. Akut faz reaktanı olarak görev yapan pentraksin ailesi, siklik pentamerlerden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil proteinlerdir. Proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır; IL-6 gibi proinflamatuar aracılara yanıt olarak artan CRP ve SAP kısa pentraksinler olarak adlandırılır. TNF-α gibi inflamatuvar uyarıya yanıt olarak üretilen Nöronal pentraksin reseptörü (NPTXR), Nöronal pentraksin-1 (NPTX1), Nöronal pentraksin-2 (NPTX2), Pentraksin-4 (PTX 4) ve Pentraksin-3 (PTX 3) ise uzun pentraksinler olarak adlandırılır.



Şekil 2.1. Pentraksinler

Pentraksin-3 ilk olarak endotelyal hücreler ve fibroblastlarda bir sitokin ile uyarılabilir bir gen olarak 1990’larda keşfedilmiştir. TNF-14 geni tarafından kodlanan, 17 sinyal peptidi olmak üzere 381 amino asitten oluşan multimerik bir glikoproteindir. İnsan PTX 3 geni, 3.kromozomda q 25 bantına lokalize olmuştur. Doğal bağışıklığın

humoral kolunun önemli bir bileşenidir. PTX-3, C1q, lektinler ve faktör H veya C4BP ile etkileşime girerek kompleman sistemin her üç yolunu da aktive eder [7].



Şekil 2.2. Kompleman sistemde Pentraksin-3'ün rolü

Sağlıklı bireylerde PTX-3 seviyeleri bazal değeri 2 ng/ml olarak ölçülmüş ve inflamatuar koşullarda 8 saatte pik yaparak hızlı bir şekilde yükselmektedir. Plazma PTX 3 düzeyleri erkeklerde kadınlara göre düşüktür. Plazma PTX 3 seviyeleri erkeklerde yaşla birlikte yükselmektedir. Kadınlarda ise yaşla birlikte değişmemektedir [7].

PTX3, karaciğerde üretilen diğer akut faz reaktanlarının aksine inflamatuar bölgelerde daha lokal olarak vasküler endotel hücreleri, akciğer veya tübüler epitel hücreleri, mesangiyal hücreler, düz kas hücreleri, sinoviyositler, adipositler, miyeloid hücreler ve özellikle tümör hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda hücre tarafından üretilmektedir [145].

2.2.2. Pentraksin-3 ve Hastalıklar

Pentraksin-3, hücre dışı mikroplara ve otoimmüniteye karşı vücudu koruyan bir çeşit tanıma reseptörüdür [146]. PTX-3'ün çoklu otoimmün hastalıklarla, inflamasyon ile ve kronik hastalıklarla ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Pentraksin-3 düzeyinin sistemik lupus eritematozus da hastalık aktivasyonu ile arttığını gösteren çalışma yapılmıştır [147]. PTX-3'ün, spondiloartropatilerde kullanıma bağlı, etyopatogenez ile ilişkili düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır [11]. PTX-3 düzeyinin romatoid artrit ile ilişkisinde hastalık aktivasyonu ile pozitif korele olduğunu bildiren çalışmalar olduğu kadar hastalık ile ilişkisi bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [9, 147-149].

Kore Tıp Bilimi Dergisi'nde Lee ve ark. tarafından yayınlanan çalışma da 1.440 kişide prospektif olarak PTX3 düzeylerinin osteoporoz ile ilişkisi gösterilmiştir. PTX3 seviyeleri ile CRP ve beyaz kan hücre sayımı arasında anlamlı pozitif korelasyon belirtilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu ile PTX3 negatif korelasyonlu bir bağımsız faktördür. Bu bulgular, yüksek PTX3 seviyelerinin osteoporoz gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [145].

Ting Wu ve ark. tarafından yapılan vaskülitik hipertansiyon ve primer hipertansiyon hastalarında serum ptx-3 düzeyi analizinde vaskülit tanılı 51 hasta (7 takayasu arterit, 24 poliarteritis nodoza ve 20 vaka antinötrofil sitoplazmik antikor ile ilişkili Vaskülit dahil), primer hipertansiyon tanılı 46 hasta ve sağlıklı kontrol 58 kişi olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ve primer hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, sistemik vaskülit grubunda serum PTX-3 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ve kontrol grubu ile primer hipertansiyon grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır [150].

Obezite, karın içi vücut yağının aşırı birikmesi olarak tanımlanır ve doğrudan insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabilecek kronik, düşük dereceli bir proinflamasyon durumuna neden olur. PTX-3, çeşitli doku ve hücre kaynakları tarafından eksprese edilen ve özellikle IL-1ß ve TNF-alfa proinflamatuar sitokinlerin

üretimini düşüren bir anti-inflamatuar özellik sağlayan bir akut faz proteini olarak araştırılmıştır. Yağ dokusunda gözlenen PTX-3 mRNA'nın yüksek ekspresyonuna rağmen, PTX3'ün dolaşım seviyesi obezite ile azalır. İlginç şekilde, aerobik aktivitenin PTX3 seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir [151].

Diyabetik retinopati (DR) temel olarak metabolik faktörler, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonundan kaynaklanır. Diyabetik retinopatili 30 hasta, retinopatisiz 32 hasta ve 27 kontrol denek toplam 89 hasta dahil edilerek yapılan bir çalışma da oftalmolojik değerlendirme, CRP ve PTX-3 seviyeleri kaydedilmiştir. Kontrol grubu, DR olmayan ve DR olan gruplar arasında serum PTX-3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubu en düşük ve DR olan grup en yüksek PTX-3 seviyesini göstermiştir. Retinopatinin ciddiyeti, CRP veya PTX-3 düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır [152]. Bunun aksini gösteren bir başka çalışma ise; Plazma MBL ve PTX3 düzeyleri ile diyabetik retinopati gelişimini değerlendirmek amaçlı 74 hasta ile yapılmıştır. PTX3 seviyeleri gruplar arasında benzer saptanmış ve diyabetik retinopatinin gelişimi veya ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır [153].

Kronik böbrek hastalığı olan (glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <60 mL / dak / 1.73 m2 veya albuminüri varlığı) 201 hasta ve olmayan 201 hasta ile New Orleans bölgesinde yapılan bir çalışma plazma VEGF-A ve pentraxin-3 düzeylerinin KBH hastalarında arttığını göstermektedir [154].

Stabil anjinada geleneksel risk faktörleri, lipid profili ve pentraksin-3 arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacı ile Morishita ve ark. Japon hastalar üzerinde yaptığı bir klinik araştırma da plazma pentraksin-3 ve serum LDL, HDL, CRP düzeyleri 163 Stabil anginalı ile 28 koroner arter hastalığı (KAH) olmayan hastada ölçülmüştür. Pentraksin-3 düzeyinde Stabil angina bulunan ve KAH olmayan hastalar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Stabil angina hastalarında, 3 risk faktörü (HT, DL ve DM) ve 5 risk faktörü (HT, DL, DM, obezite ve yüksek yaş) değerlendirilmiş; 5 risk faktörü olan hastalarda pentraksin-3 seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Pentraxin-3, HDL ile pozitif bir ilişki gösterirken LDL ile ters bir ilişki göstermiştir [155].

Tiroid ilişkili oftalmopati, inflamasyon ve remodeling basamaklarından oluşan otoimmün bir hastalıktır. Pentraksin-3 ve otoimmünite ilişkisini incelemek açısından yapılan analizde tiroid oftalmopatili hastalarda orbital doku ve serumda artmış PTX-3 düzeyi görülmüştür [156].

İnsanlarda PTX-3 ekspresyonu, glioma, akciğer kanseri, liposarkom, prostat kanseri, pankreas karsinomu ve meme kanseri gibi farklı kanserlerde artmaktadır [8]. PTX-3 gen polimorfizmleri, hepatit C virüsü ile enfekte kişilerde hepatosellüler karsinom gelişme riski taşımaktadır [157]. Over kanser hastalarının bir kohortunda, PTX-3 gen ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir[158].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu etik kurul onay tarihi 25.12.2018 itibari ile 31.09.2019 tarihine kadar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji ve Allerji Hastalıkları kliniği ile Multidisipliner Behçet Ünitesine başvuran gönüllü katılımcılardan seçilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamız (Etik kurul onay tarihi:25.12.2018, Karar no:21-1418-18), Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 117S333 numaralı projelerin kurum hissesi rektörlük payından AR-GE çalışmaları kapsamında desteklenmiştir.

Çalışmamıza Multidisipliner Behçet Ünitesine başvuran, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerini ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 98 Behçet Hastası ve İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları veya İç Hastalıkları Polikliniğine herhangi bir sebepten başvuran çalışmadan hariç tutma kriterlerine uygun, benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 34 sağlıklı gönüllü kontrol grubu seçilmiştir. Tüm katılımcılara araştırma anlatılarak gönüllü onam formunu imzalayan katılımcılar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri;

1- 18 yaş ve üstü olan

2- İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bölümü, İç Hastalıkları Polikliniği veya Multidisipliner Behçet Ünitesi'ne muayene olmak için başvurmuş olan

3- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan,

4- Dışlama kriterleriyle çelişmeyen hastalar

Çalışmadan hariç tutma kriterleri;

1- 18 yaşından küçük olan

2- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen

3- Aktif malignensisi olan

4- Akut enfeksiyonu olan

5- Akut hastalıkları olan (Dekompanze konjestif kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü/inme, KOAH alevlenmesi, Akut karaciğer Yetmezliği)

6- Behçet Hastalığı dışında diğer kollajen doku hastalıkları tanısı olan

7- Diyabetik Retinopati tanısı olan

8- Hemodiyalize giren hastalar

9- Hamileler

10- Öykü veremeyen, koopere olamayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan anamnez alınarak ad-soyad, protokol numarası, cinsiyet, yaş, hastalık süresi, yandaş hastalıkları, sigara kullanımı, kullandığı ilaç bilgisi, çalışmaya katıldığı andaki sistemik tutulumları not edilmiştir (Ek 2).

Behçet hastalarına, hastalık aktivite değerlendirilmesi amaçlı Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS) (Ek 3) ve Anlık Behçet Hastalığı Değerlendirme Formu 2006 (BDCAF) (Ek 4) doldurulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan hastalık aktivite göstergeleri olarak rutin testlerden tam kan sayımında nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı, MPV düzeyi ve serumda eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ile C-reaktif protein (CRP) düzeyleri not edilmiştir. (Hastaların rutin poliklinik değerlendirilmeleri esnasında yapılan tetkiklerden elde edilen bilgiler kullanılmıştır.)

Ayrıca çalışmaya katılım sırasında bulunan klinik bulgulardan en az iki tanesinin aktif varlığında veya bir tanesinin aktif varlığında eşlik eden ESR ve CRP yüksekliği

varlığında aktif hastalık, daha az bulgu varlığında ise inaktif hastalık olarak değerlendirildi.

Sağlıklı kontrol grubu ve Behçet hastalarından rutin kan tetkikleri istenirken periferik venöz kandan 1 adet biyokimya tüpüne ekstra kan alınmıştır. Venöz kan örnekleri 1000xg ile 20 dk santrifüj edilerek serumları ayrılmış olup elde edilen serumlar ependorflara konularak -20 ºC'de saklanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji 1 Laboratuvarında ELİSA tekniği ile insan PTX-3 kitleri (Human PTX-3, Cloud-Clone Corp. USA ELİSA Kiti) kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Her bir kit içinde 96 test bulunmakta olup 16 tanesi doğruluk açısından standart olarak kullanılmış, 80 tanesi hasta grubu için değerlendirilmiştir. Toplamda 2 adet kit kullanılmıştır. PTX-3 kit duyarlılığı 0,125ng/ml olarak belirlenmiştir. Kit ölçüm prosedüründe önerildiği üzere ½ dilüsyon yapılmıştır.

3.1. İstatistiksel Yöntemler

Behçet Hastalığı ve Pentraksin-3 arasındaki ilişkiyi gösteren literatürdeki çalışmalardan yararlanılarak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. 0.95 güç ve 0.05 hata payı ile iki değişken arasındaki 0,1' lik ilişkinin sıfırdan farklı olup olmadığını belirlemek için gerekli örneklem büyüklüğü en az 124' tür.

Verilerin analizi IBM SPSS 2.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki

ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. P< 0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı ve Multidisipliner Behçet Ünitesi'nde takipli 98 Behçet tanılı hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 132 kişi alınmıştır.

Çalışmaya katılan Behçet hasta grubunun 50'si kadın, 48'i erkek; sağlıklı kontrol grubunun 22'si kadın, 12'si erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 43,08 ± 11,7 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 39,79 ± 11,9 yıl olarak izlendi. Behçet hasta grubunda ortanca hastalık süresi 12,0 (1-42) yıl olarak hesaplandı. Hasta grubunda ek hastalığı olan 29 (%29,5) kişi, kontrol grubunda 10 (%29,4) kişi ile benzerdi. Sigara ile ilişkisine bakıldığında hasta grubunda sigara içen 13, sigarayı bırakmış 11, hiç içmeyen 74 kişi, kontrol grubunda sigara içen 13, sigarayı bırakmış 2, hiç içmeyen 19 kişi mevcuttu.

Behçet hastaları daha önceki bulgu ve tanılarına göre ayrıldığında tek sistem tutulumu olanlar nörobehçet 8 (%8,1), vaskülobehçet 27 (%27,5), mukokutanöz behçet 49 (%50), enterobehçet 4 (%4,1) ve çoklu sistem tutulumu olanlar 10 (%10,2) kişi saptandı. Paterji testi negatif olanlar 24 (%24,4), pozitif olanlar 27 (%27,5), paterji testi yapılmamış ya da daha önce yapılan test sonucu bilinmeyen 47 (%47,9) kişi vardı.

Son 4 hafta içindeki klinik bulgular değerlendirildiğinde oral aft 57 (%58,1), genital ülser 10 (%10,2), papülopüstüler erupsiyon 24 (%24,4), eritema nodozum 13 (%13,2), üveit 4 (%4), SSS tutulumu 6 (%6,1), GIS tutulumu 8 (%8,1), eklem tutulumu olanlar da aktif artrit 3 (%3), vasküler tutulumu olanlar da tromboflebit 4 (%4), aktif venöz olay tarifleyen 2 (%2), pulmoner tutulum bulgusu olarak hemoptizi tarifleyen 3 (%3) kişi olduğu gözlendi.

98 Behçet hastasının 85'i (%86,7) kolşisin, 21'i (%21,4) immunsupresif, 24'ü (%24,4) deposilin, 11'i (%11,2) kortikosteroid tedavisi altındaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Veriler

	Behçet Grubu (n:98)	**Kontrol Grubu (n:34)**
Yaş (yıl)	43,08 ± 11,7	39,79 ± 11,9
Cinsiyet, n		
Kadın	50	22
Erkek	48	12
Sigara, n		
İçmeyen	74	19
Bırakmış	11	2
İçen	13	13
Ek hastalık, n (%)	29 (29,5)	10 (29,4)
Hastalık süresi, yıl (ortanca)	12 (1-42)	
Tanı, n (%)		
Tek sistem tutulumu		
Nörobehçet	8 (8,1)	
Vaskülobehçet	27 (27,5)	
Mukokutanöz Behçet	49 (50)	
Enterobehçet	4 (4,1)	
Çoklu sistem tutulumu	10 (10,2)	
Paterji testi, n (%)		
Pozitif	27 (27,5)	
Negatif	24 (24,4)	
Yapılmamış/Bilinmiyor	47 (47,9)	
Oral Aft, n (%)	57 (58,1)	
Genital ülser, n (%)	10 (10,2)	
Eritema Nodozum, n (%)	13 (13,2)	
Papülopüstüler Erupsiyon, n (%)	24 (24,4)	
Üveit, n (%)	4 (4)	
SSS Tutulumu, n (%)	6 (6,1)	
GİS Tutulumu, n (%)	8 (8,1)	
Artrit, n (%)	3 (3)	
Vasküler tutulum, n (%)		
Tromboflebit	4 (4)	
Aktif venöz olay	2 (2)	
Pulmoner tutulum, n (%)		
Hemoptizi	3 (3)	
Tedavi, n (%)		
Kolşisin	85 (86,7)	
İmmunsupresif	21 (21,4)	
Deposilin	24 (24,4)	
Kortikosteroid	11 (11,2)	

İstatistiksel olarak dağılımı normal olan veriler ortalama ± standart sapma olarak, dağılımı normal olmayan veriler ortanca (en küçük – en büyük) olarak belirtilmiştir. Kategorik veriler n (%) olarak belirtilmiştir.

Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,230 ve p=0,231).

Hasta ve kontrol grubunda serum PTX-3 düzeyleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda serum PTX-3 düzeyi 0,91 ± 0,63 ng/ml, kontrol grubunda ise 0,73 ± 0,19 ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,488) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Behçet Hastaları ve Kontrol Grubunun PTX-3 düzeyleri

	Behçet Hastaları (n:98)	**Kontrol Grubu (n:34)**	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	*P*
PTX-3 (ng/ml)	0,91 ± 0,63	0,73 ± 0,19	0,488

Behçet hastaları 50 inaktif hasta ve 48 aktif hasta olarak 2 gruba ayrıldı. Aktif hastalar ve kontrol grubu arasında da yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan fark yoktu (sırası ile p=0,929 ve p=0,498).

Aktif hastalar ile kontrol grubunda bakılan PTX-3 düzeyleri aktif hastalarda 1,15 ± 0,82 ng/ml ve kontrol grubunda 0,73 ± 0,19 ng/ml olarak hesaplandı ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (p=0,016) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Aktif Behçet Hastaları ve Kontrol Grubunun PTX-3 Düzeyleri

	Aktif Behçet Hastaları (n:48)	**Kontrol Grubu (n:34)**	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	*P*
PTX-3 (ng/ml)	**1,15 ± 0,82**	**0,73 ± 0,19**	**0,016**

Hastalar arasında bakılan serum PTX-3 düzeyi aktif hastalarda 1,15 ± 0,82 ng/ml ve inaktif hastalarda 0,68 ± 0,22 ng/ml olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,000) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Aktif ve İnaktif Behçet Hastalarının PTX-3 Düzeyleri

	Aktif Behçet Hastaları (n:48)	**İnaktif Behçet Hastaları (n:50)**	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	*P*
PTX-3 (ng/ml)	**1,15 ± 0,82**	**0,68 ± 0,22**	**0,000**

Aktif Behçet hastalarının çalışmaya katıldığı anda ESR 13 (2-58) mm/saat, CRP 10,65 (0,30-162) mg/L, MPV 10,4 ± 0,86 fL, nötrofil / lenfosit oranı 2,18 ± 1,11 ve trombosit / lenfosit oranı 136,5 ± 44,5 olarak tespit edildi. Hastalara aktivite değerlendirilmesi için yapılan formlardan BSAS skoru 24,5 (9-55) ve BDCAF skoru 4 (0-8) olarak hesaplandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışmaya Katılanların Laboratuvar Verileri ve Aktivite Skorları

	Aktif Behçet Hastaları	**İnaktif Behçet Hastaları**	**Kontrol Grubu**
ESR, mm/sa	13 (2-58)	6,50 (1-39)	5 (1-15)
CRP, mg/L	10,65 (0,30-162)	1,4 (0,20-18,5)	1,4 (0,2-11)
MPV, f/L	10,4 ± 0,86	10,5 ± 0,71	10,64 ± 0,69
Nötrofil/lenfosit oranı	2,18 ± 1,11	2,11 ± 0,81	1,82 ± 0,55
Trombosit/lenfosit oranı	136,5 ± 44,5	136,3 ± 49,3	130,8 ± 38,5
BSAS	24,5 (9-55)	9 (0-30)	0
BDCAF	4 (0-8)	2 (0-4)	0

İstatistiksel olarak dağılımı normal olan veriler ortalama ± standart sapma olarak, dağılımı normal olmayan veriler ortanca (en küçük – en büyük) olarak belirtilmiştir. Kategorik veriler n (%) olarak belirtilmiştir.

Aktif Behçet hastaları ve inaktif Behçet hastaları arasında hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için bakılan ESR, CRP, MPV, nötrofil / lenfosit oranı ve trombosit / lenfosit oranı incelendiğinde; aktif hastaların ESR ve CRP düzeyleri, inaktif hastalardan daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri sırası ile 0,000 ve 0,000). Nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı ve MPV düzeyleri arasında aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır (p değeri sırasıyla 0,776, 0,738 ve 0,522) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Aktif ve İnaktif Behçet Hastalarının Aktivite Değerleri

	Aktif Behçet Hastası	**İnaktif Behçet Hastası**	***P***
ESR, mm/sa	**13 (2-58)**	**6,5 (1-39)**	**0,00**
CRP, mg/L	**10,6 (0,3-162)**	**1,4 (0,2-18,5)**	**0,00**
Nötrofil / Lenfosit oranı	1,94 (0,63-5,77)	2,16 (0,77-4,07)	0,776
Trombosit / Lenfosit oranı	129,6 (55,6-244)	129 (72,6-300)	0,738
MPV, f/L	10,4 (8,6-12,3)	10,5 (9,1-12,4)	0,522

Behçet hastalarında klinik bulgularına göre PTX-3 düzeyleri ile subgrup analizleri yapılarak PTX-3 düzeylerinin oral aft, genital ülser, PPE, EN, tromboflebit varlığı ve paterji varlığı ile PTX-3 düzeyi arasında ilişki saptanmamış iken; üveit varlığı, GIS tutulumu ve nörolojik tutulumu olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek PTX-3 düzeyleri saptandı (p değeri sırası ile 0,010, 0,004ve 0.043). Aktif venöz tutulumu (n:2), artrit (n:3) ve hemoptizisi (n:3) olan hasta sayımız az olduğu için örneklem büyüklüğü yetersizliği nedeniyle subgrup analizi yapılamamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Behçet Hastalarının Klinik Bulguları ile PTX-3 Düzeylerinin Subgrup Analizi

Klinik Bulgular	PTX-3 Düzeyi (ng/ml)	*P* değeri
Oral aft		
Olan	0,95 ± 0,62	
Olmayan	0,86 ± 0,66	0,270
Genital ülser		
Olan	1,38 ± 1,2	
Olmayan	0,86 ± 0,52	0,157
PPE		
Olan	1,26 ± 1,05	
Olmayan	0,80 ± 0,36	0,156
EN		
Olan	1,07 ± 0,67	
Olmayan	0,89 ± 0,63	0,087
Üveit		
Olan	**1,72 ± 0,82**	
Olmayan	**0,88 ± 0,61**	**0,010**
Tromboflebit		
Olan	0,85 ± 0,10	
Olmayan	0,87 ± 0,59	0,350
GIS tutulumu		
Olan	**1,56 ± 0,93**	
Olmayan	**0,85 ± 0,57**	**0,004**
Nörolojik tutulum		
Olan	**1,21 ± 0,78**	
Olmayan	**0,89 ± 0,62**	**0,043**
Paterji		
Pozitif	1,08 ± 0,80	
Negatif	0,75 ± 0,26	0,194

Behçet hastalarının PTX-3 düzeyleri ilişkili olabileceği düşünülen yaş, hastalık süresi, ESR, CRP, MPV, nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı, BSAS ve BDCAF değişkenleri ile korelasyon analizi yapıldı. Yaş ve PTX-3 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı, yaş ilerledikçe daha düşük serum PTX-3 düzeyleri vardı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,042).

Behçet hastalarında ESR ve BSAS ile yapılan korelasyon analizinde pozitif ilişki saptandı, ESR ve BSAS değerleri arttıkça PTX-3 düzeylerinde de artış mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.049 ve p=0,031).

Hastalık süresi, CRP düzeyleri, MPV düzeyleri, nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı ve BDCAF ile serum PTX-3 düzeyleri arasında herhangi bir

korelasyon saptanmadı (sırasıyla p=0,666, p=0,403, p=0,230, p=0,396, p=0,424, p=0,448) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Behçet Hastalarında PTX-3 Düzeyleri ile Farklı Değişkenlerin Korelasyon Analizi

Değişken	**Korelasyon Katsayısı**	***p***
Yaş (yıl)	**-0,206**	**0,042**
Hastalık süresi (yıl)	-0,044	0,666
ESR (mm/sa)	**0,199**	**0,049**
CRP (mg/L)	0,085	0,403
MPV (f/L)	-0,122	0,230
Nötrofil/Lenfosit oranı	-0,087	0,396
Trombosit/Lenfosit oranı	0,082	0,424
BSAS	**0,218**	**0,031**
BDCAF	0,077	0,448

PTX-3 düzeyi ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde kadınlarda PTX-3 düzeyi 0,84 ± 0,39 ve erkeklerde 0,98 ± 0,81 idi, aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,624).

Çalışmamız da sigara (içen, bırakmış ve içmeyen) ile PTX-3 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,325). Ek hastalığı olan ve olmayan grup ile PTX-3 düzeyi bakıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,925).

Behçet hastalarında klinik bulgular ile değerlendirilen hastalık aktivite formlarından BSAS ile BDCAF, romatolojik hastalıklarda aktif dönemde yüksek beklenen ESR, CRP, nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı, MPV arasındaki ilişki de değerlendirildi. BSAS ve BDCAF değerleri ile ESR ve CRP arasında anlamlı bir ilişki saptandı fakat nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı, MPV arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.9, Tablo 4.10).

Tablo 4.9. BSAS ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu

	Korelasyon katsayısı	**BSAS *p* değeri**
ESR (mm/saat)	**0,440**	**0.000**
CRP (mg/L)	**0,514**	**0.000**
Nötrofil / Lenfosit	0,052	0.593
Trombosit / Lenfosit	-0,015	0,879
MPV (fL)	0,068	0,482

Tablo 4.10. BDCAF ile Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonu

	Korelasyon katsayısı	**BDCAF *p* değeri**
ESR (mm/saat)	**0,437**	**0.000**
CRP (mg/L)	**0,467**	**0.000**
Nötrofil / Lenfosit	-0,064	0.504
Trombosit / Lenfosit	-0,131	0.172
MPV (fL)	0,080	0.405

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığında hastalık etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamadığı için tanı koymada ve hastalık aktivitesini saptamada kullanılabilecek biyomarkerlar tam olarak bulunamamıştır. Behçet hastalığının otoimmün bir yanıttan köken aldığı ve inflamatuar bir cevap oluşturduğu en önemli hipotezdir [44, 51, 58].

PTX-3, kompleman sistemi aktive ederek inflamatuar yanıtta rol oynamakta, otoimmün hastalıklarda, inflamatuar ve kronik hastalıklarda artış göstermektedir [7, 145].

Behçet hastalığı ile PTX-3 düzeyi arasında tanı koymada veya hastalık aktivasyonunu göstermede ilişki olabileceği düşünülerek çalışmamızda serum pentraksin-3 düzeylerinin Behçet hastalığının hastalık aktivitesi ve klinik bulguları ile korele olup olmadığını araştırdık.

Bizim çalışmamız da Behçet hastaları PTX-3 düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta grubu hastalık aktivitesine göre aktif / inaktif hasta olarak değerlendirildiğinde ise aktif hasta grubunda PTX-3 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Aktif hasta ile inaktif hasta grubu da karşılaştırılmış olup aktif hastalarda PTX-3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Bu sonuçlar, PTX-3 düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile yükseldiğini ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamızı destekler nitelikte literatürde bulunan 2 adet Behçet hastalığı ve PTX-3 ilişkisi ile yapılmış çalışma mevcuttur. Alpaslan M. ve arkadaşlarının 2016 yılında 42 Behçet hastası ve 42 kontrol grubu arasında yaptığı çalışma, PTX-3 ve CRP değerlerinin Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiş, PTX-3 ve CRP arasında spesifite ve sensivite açısından fark saptamamıştır [13]. Çalık A.N. ve arkadaşlarının Behçet hastalarında ekokardiyografik parametreler ile homosistein ve PTX-3 gibi spesifik inflamatuar belirteçler ve kardiyak tutulum arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırdığı çalışma da ortalama PTX-3,

homosistein ve CRP seviyeleri, Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. PTX-3 seviyelerinin yükselmesinin, ekokardiyografik parametreler ile belirlenen kalp tutulumu ile korele olduğu bulunmuştur [159].

Yapılan bu 2 çalışmanın aksine Behçet hastalığında PTX-3 düzeyi ile ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Lopalco G. ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı 44 BH ile 19 kontrol grubunu karşılaştırdığı araştırma sonucunda PTX-3 değerleri ile her iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır [160]. Yazmalar L. ve arkadaşlarının 48 BH hastası ve 29 kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada da her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [14].

Bizim çalışmamız ele alınan hasta sayısı bakımından yapılan tüm çalışmalardan daha fazla sayıda hasta grubu içermektedir ve hasta popülasyonu aktif / inaktif olarak ayrılarak da incelenmiştir.

Yukarıda bahsettiğimiz Alpaslan M.ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışma da PTX-3 ve CRP yüksekliğinin mukokutanöz tutulum, periferal eklem tutulumu veya üveit açısından istatistiksel bir farklılığı yoktur [13]. Halbuki bizim çalışmamızda Behçet hastalarında klinik bulgular ile PTX-3 düzeyi arasında tek tek subgrup analizi yapılmış olup; üveit varlığında, GIS tutulum varlığında ve nörolojik tutulum varlığında PTX-3 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu açıdan literatürde yapılmış tek çalışmadır. Çalışmamız da üveiti, GIS tutulumu ve nörolojik tutulumu olan hasta sayıları az olması sebebi ile hipotezimizi doğrulamak için başka büyük ölçekli çalışmalara gereksinim olacaktır.

Behçet Hastalığı gibi diğer romatolojik hastalıklarda da PTX-3 düzeyi ile hastalık aktivitesi ilişkisinde çelişkili sonuçlar rapor edilen araştırmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızı destekler nitelikte olan inflamatuar süreçlerde PTX-3 düzeyinin arttığını gösteren bazı çalışmalar ele alınacak olursa PTX-3 seviyesinin hastalık aktivite markerı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Romatoid artrit ile Osteoartrit tanılı hastalar karşılaştırılarak PTX-3 molekülünün akut faz reaktanı olarak kullanıldığı bir çalışma yapılmış ve ele alınan 30 romatoid artritli hastada hem serum hem sinovial sıvı örneklerinde PTX-3 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı

zamanda hastalarda hastalık aktivite skoru ile PTX-3 konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [9]. Türkiye'de ailevi akdeniz ateşi hastaları ve kontrol grubu arasında yapılan bir çalışma da 43 ailevi akdeniz ateşi hastasında atak anında ve ataksız dönemde alınan kanlarda PTX-3 düzeyi incelenmiştir. Kontrol grubundaki 42 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığında hem atak anında hem ataksız dönemde ailevi akdeniz hastalarında PTX-3 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [10].

Spondiloartritte (SpA) hastalığın inflamatuar aktivitesini belirlemek için yapılan bir araştırma da 81 SpA hastası (11 psöriatik artrit ve 70 ankilozan spondilit hastası) ve 90 kontrol grubunda plazma PTX-3 düzeyleri çalışılmış; SpA hastaları kontrol grubundan daha düşük plazma PTX3 konsantrasyonlarına sahip saptanmıştır. PSoA ve AS hastaları arasında da PTX3 düzeylerinde fark saptanmamıştır. PTX3 seviyeleri ve BASDAI, ASDAS, CRP ve ESR seviyeleri ile korelasyonu bulunamamıştır [11]. Yazmalar L. ve arkadaşlarının BH ile yaptığı çalışmada PTX-3 seviyeleri ile ESR, CRP, BDCAF skoru, BDCAF değerlendirilmesinde bulunan klinik bulgular ve hastalık süresi arasında da herhangi bir korelasyon gözükmemektedir [14]. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamız da aktif ve inaktif hastalarda bakılan hastalık aktivitesi parametrelerinde ESR ve CRP açısından aktif hastalarda anlamlı bir yükseklik saptanmıştır fakat nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı ve MPV açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. ESR ve CRP değerlerinin aktif hastalarda yüksek olması ve bu değerlerin hastalık aktivite skorları olan BDCAF ve BSAS ile de anlamlı bir pozitif korelasyon sergilemesi çalışmamızda aktif hastaların doğru tespit edildiğini ve aktif hastalık tanısında kullanılabilir parametreler olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde çalışmamız da Behçet hastalarında bakılan PTX-3 ile ESR ve BSAS arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. ESR ve BSAS skoru yükseldikçe PTX-3 düzeylerinin de yükseldiği gösterilmiştir. Bu veriler, serum PTX-3 düzeylerinin Behçet hastalık aktivitesini göstermek için kullanılabilecek bir laboratuvar parametresi olabileceği hipotezini desteklemektedir. Çalışmamız bu açıdan da literatür de yapılmış ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu hipotezimizin doğrulanması için farklı çalışmalarda daha büyük ölçeklerde aktivite ile ilişkisinin gösterilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda CRP ile korelasyon saptanmaması, CRP'nin PTX-3'e göre daha kısa etkili bir akut faz reaktanı olmasına,

hastaların klinik semptomlarının son 4 hafta içindeki aktif bulgularına göre değerlendirilmesine ve CRP'nin sigara, ilaç kullanımı, ek hastalık gibi daha fazla faktörden etkileniyor olmasına ve asıl olarak da çalışmamızda aktif hastaların hepsinin immünsupresif tedavi alıyor olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sağ M.S. ve arkadaşları tarafından romatoid artritte CRP ve DAS-28 yerine PTX-3 ile nötrofil / lenfosit oranı (NLR) arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmaya 59 RA hastası ve 20 sağlıklı kontrol alınmıştır. NLR, PTX-3 ve IL-6 düzeyleri RA'lı hastalarda kontrol grubundan daha yüksek saptanmış, ESR, MPV ile pozitif korelasyon gösterirken, NLR ile diğer hastalık aktivitesi parametreleri, PTX-3 ve IL-6 arasında bir ilişki bulunamamıştır. PTX-3 düzeyleri RA hastalarında kontrollerden daha yüksek olmasına rağmen, PTX-3 ile DAS-28 veya NLR arasında bir ilişki bulunamamıştır [149].

Nötrofil / lenfosit oranı ve trombosit / lenfosit oranının kullanıldığı başka çalışmalar da yapılmış; Romatoid Artrit, Aterosklerotik Kalp Hastalığı, Diyabetes Mellitus ve Ülseratif Kolit gibi kronik inflamatuvar durumlarda arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [161-165]. Daha önce Behçet hastaları ile yapılan çalışmalar, nötrofil / lenfosit oranı ve trombosit / lenfosit oranının aktif hastalarda, inaktif hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu ve bu parametrelerin Behçet Hastalığı aktivasyonunda bir gösterge olabileceğini söylemektedir [166, 167]. Ancak bizim çalışmamızda, BSAS/BDCAF ile bu parametreler arasında veya PTX-3 düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Nisihara R. ve arkadaşlarının spondiloartritli hastalar ile yaptığı çalışma da üveit, HLA B27 varlığı, tütün maruziyeti, yaş ve hastalık süresi PTX3 seviyelerini etkilememiştir [11]. Romatolojik hastalıklarda PTX-3 salınımına eşlik eden klinik bulguları ve patofizyolojik süreci belirlemek amacıyla çok gruplu karşılaştırmalı yapılan bir diğer çalışma; PTX3 konsantrasyonuna, dev hücre arteritli 96 hasta (GCA), 42 Takayasu arteriti (TA), 10 polimiyalji romatika (PMR), 63 ANCA-ilişkili sistemik küçük damar vaskülitleri (AAV), 55 sistemik lupus eritematozus (SLE), 21 romatoid artrit (RA) ve 79 sağlıklı kontrolle toplam 366 kişi ile bakılmıştır. SLE, AAV, TA ve GCA hastaları sağlıklı kontrolden daha yüksek PTX-3 seviyelerine sahip iken RA ve

PMR hastalarında farklılık saptanmamıştır. PTX-3 konsantrasyonu hastalık aktivitesi, akut faz reaktanları ve prednizon dozu ile korele bulunmuştur. Yine bu çalışma da kadınlarda, yeni başlayan hastalığa sahip hastalarda ve tek değişkenli analizde önceki veya mevcut aktif vaskülitli hastalarda daha yüksek PTX-3 konsantrasyonları saptanmıştır [147]. Ancak bizim çalışmamız da PTX-3 seviyeleri ile aktif venöz tutulumu olan hasta sayısı 2 olması sebebi ile subgrup analizi yapılamamış, tromboflebit açısından da anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamız da PTX-3 düzeyi ile cinsiyet veya hastalık süresi arasında ilişki saptanmaz iken Behçet hastalarında yaş ile PTX-3 seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastaların yaş ilerledikçe PTX-3 düzeylerinin azalmasının inflamatuar mekanizmalarda geç yanıt oluşturma veya yanıtta azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız da hasta ve kontrol grubunda benzer oranlarda ek hastalığı olan kişi sayısı olması nedeniyle ek hastalık varlığının PTX-3 düzeyine etkisi olup olmadığı da araştırılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Aynı şekilde sigara tüketiminin endotel hasarı üzerinden PTX-3 seviyesini etkileyebileceği düşünülerek incelenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar da göstermektedir ki PTX-3 düzeyini esas etkileyen parametre Behçet hastalığında hastalık aktivasyonu derecesidir.

Çalışmamızın avantajları; hasta sayımızın literatürdeki benzer çalışmalardan daha fazla olması, hasta grubunun aktif ve inaktif olarak ayrıca değerlendirilmesi, çalışmamızda hastaların tüm klinik bulgularının ve aktivite skorlarının (ESR, CRP, MPV, nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı, BSAS ve BDCAF) PTX-3 ile karşılaştırılmış olması, Behçet hastalığı dışında PTX-3 düzeyini etkileyebilecek faktörlerin de (ek hastalık, yaş, cinsiyet, sigara, hastalık süresi) ayrıca değerlendirilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlayıcıları; Behçet hastalarının sadece 6 tanesinin ilaç kullanmıyor (kolşisin, immunsupresif veya kortikosteroid almayan) olması sebebi ile aktif hastalıkta PTX-3 düzeyi ile ilaç kullanımı arasında bir değerlendirme yapılamamış olup, herhangi bir ilaç kullanmayanlarda PTX-3 seviyesinin daha yüksek

olabileceği ve aktif hastalık ile daha yüksek bir ilişki kurulabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda yeni tanı almış veya daha önceden BH bilinmeyen hastalar olmaması tanı koyma açısından PTX-3 ile ilişkisini tam olarak değerlendirememektedir. Çalışmamızın tek merkezli olması sebebi ile etnik faktörler değerlendirilememiş olup uluslararası çalışmalar ile PTX-3 düzeyinin farklı etnik kökendeki Behçet hastalarında aktivasyon göstergesi olup olamayacağı gösterilebilir.

Sonuç olarak PTX-3, aktif Behçet hastalarında kontrol grubuna ve inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ve hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabilecek parametrelerden olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Behçet hastalarında hastalık aktivitesi, klinik özellikleri ile PTX-3 seviyeleri arasındaki ilişkiyi sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak göstermeyi amaçladık. 98 Behçet hastası ve 34 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmamız da demografik özellikler, Behçet hastalığı klinik bulguları, laboratuvar parametreleri, tedavi seçenekleri ve hastalık aktivite skorları değerlendirilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu istatiksel olarak birbirine benzer bulunmuştur. Hasta grubu 50 inaktif, 48 aktif Behçet hastası olarak iki gruba ayrılmış; aktif Behçet hastalarında PTX-3 düzeyi, kontrol grubuna ve inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Behçet hastalarının klinik bulgularına göre yapılan PTX-3 düzeyi ile subgrup analizinde de üveit varlığında, GIS tutulumu olanlar da ve nörolojik tutulumu olanlar da PTX-3 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda bakılan PTX-3 seviyesi ile yaş negatif korelasyon gösterir iken; ESR ve BSAS değerleri pozitif korelasyon göstermiştir. Hastalık süresi, CRP, MPV, nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı, BDCAF, cinsiyet, ek hastalık ve sigara açısından PTX-3 düzeyi arasında istatistiksel bir fark yoktur. Sonuç olarak PTX-3, hastalık aktivasyonunu göstermek için kullanılabilecek parametrelerden biri olabilir.

ÖZET

Behçet Hastalarında Hastalık Aktivasyonu ile Pentraksin-3 İlişkisi

Giriş ve Amaç: Behçet hastalığı mukokutanöz, vasküler, artiküler, gastrointestinal, nörolojik, kardiyopulmoner birçok sistemi tutabilen, ataklar ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuar bir hastalıktır. Etyopatogenezde otoimmünitenin ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. Pentraksin-3, doğal immünite ve inflamasyon yanıtında rol alan bir belirteçtir. Bu çalışmamızda serum PTX-3 düzeylerinin Behçet hastalığının hastalık aktivitesi ve klinik bulguları ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve yöntemler: Aralık 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı ile Multidisipliner Behçet Ünitesi'nde takipli 98 Behçet tanılı hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 132 kişi çalışmamıza alınmıştır. Serum PTX-3 düzeyleri ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı grup arasındaki serum PTX-3 düzeyi, aktif ve inaktif Behçet hastalarında PTX-3 düzeylerinin değişimi, Behçet hastalarında klinik bulgular ile PTX-3 düzeyi arasındaki ilişki ve PTX-3 düzeyi ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Behçet hastalarının 50'si (%51) inaktif, 48'i (%49) aktif Behçet hastası olarak tanımlandı. Serum PTX-3 düzeyi aktif hastalarda 1,15 ± 0,82 ng/ml ve kontrol grubunda 0,73 ± 0,19 ng/ml olarak saptandı (p=0,016). Hastalar arasında bakılan serum PTX-3 düzeyi aktif hastalarda 1,15 ± 0,82 ng/ml ve inaktif hastalarda 0,68 ± 0,22 ng/ml olarak ölçüldü (p=0,000). Behçet hastalarının klinik bulgularına göre yapılan PTX-3 düzeyi ile subgrup analizinde de üveit varlığında, GIS tutulumu olanlar da ve nörolojik tutulumu olanlar da PTX-3 düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubunda bakılan PTX-3 seviyesi ile yaş negatif korelasyon gösterir iken; ESR ve BSAS değerleri pozitif korelasyon göstermiştir. Hastalık süresi, CRP, MPV, nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı, BDCAF, cinsiyet, ek hastalık ve sigara açısından PTX-3 düzeyi arasında istatistiksel bir fark yoktur.

Sonuç: Serum PTX-3, aktif Behçet hastalarında kontrol grubuna ve inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ve hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabilecek parametrelerden olabilir.

Anahtar Sözcükler: Behçet Hastalığı, Pentraksin-3, hastalık aktivitesi, Behçet hastalığı aktivite parametreleri

SUMMARY

Relationship Between Disease Activation and Pentraxin-3 in Behcet's Disease

İntroduction and Aims: Behçet's disease is a chronic inflammatory disease that may involve many systems including mucocutaneous, vascular, articular, gastrointestinal, neurological and cardiopulmonary systems with attacks and remissions. Autoimmunity and inflammation are thought to be effective in etiopathogenesis. Pentraxin-3 is a marker of innate immunity and inflammation response. In this study, we investigated the relationship between serum PTX-3 levels and disease activity and clinical findings of Behçet's disease.

Materials and Methods: Between December 2018 and September 2019, a total of 132 patients, including 98 patients with Behçet's diagnosis and 34 healthy controls, were enrolled in the study at the Department of Immunology and Allergy and Multidisciplinary Behçet Unit of Ankara University School of Medicine. Serum PTX-3 levels were evaluated by ELISA. Serum PTX-3 levels were compared between patient and healthy group. PTX-3 levels were compared in active and inactive Behcet's patients. The relationship between clinical findings and PTX-3 levels and the relationship between PTX-3 levels and disease activity parameters in Behçet's disease patients were investigated.

Results: Fifty (51%) of the patients with Behcet's disease were defined as inactive and 48 (49%) patients with active Behcet's disease. Serum PTX-3 levels were 1.15 ± 0.82 ng / ml in active patients and 0.73 ± 0.19 ng / ml in the control group ($p = 0.016$). Serum PTX-3 levels were measured as 1.15 ± 0.82 ng / ml in active patients and 0.68 ± 0.22 ng / ml in inactive patients ($p = 0.000$). PTX-3 levels were significantly higher in the presence of uveitis, GIS involvement and neurological involvement in subgroup analysis according to the clinical findings of Behçet's patients. While PTX-3 levels were negatively correlated with age in the patient group; ESR and BSAS values showed positive correlation. There was no statistically significant difference between PTX-3 levels in terms of disease duration, CRP, MPV, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, BDCAF, sex, comorbidity, and smoking.

Conclusion: Serum PTX-3 levels were significantly higher in active Behçet's patients than in the control and inactive groups. Ptx-3 may be one of the parameters that can be used to show the activation of Behcet's disease.

Keywords: Behçet's Disease, Pentraxin-3, disease activity, Behçet's disease activity parameters

KAYNAKLAR

1. H., B., *Uber rezidivierende aphth€ose, durch ein Virus verursachte Geschwure, am Mund, am Auge, und an den Genitalien.* . Dermatol Wochenschr 1937(105): p. 1152–1157.
2. Alpsoy, E., *Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions.* J Dermatol, 2016. **43**(6): p. 620-32.
3. Evereklioglu, C., *Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease.* Surv Ophthalmol, 2005. **50**(4): p. 297-350.
4. Hamzaoui, K., et al., *Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity.* Scand J Rheumatol, 2002. **31**(4): p. 205-10.
5. Karadağ R, K.C., Totan Y, et all, *Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TNF-α, C reactive*

   protein and heat shock protein 70 in patients with active or inactive Behçet's disease. Turk J Med Sci, 2010. **40 (1)**: p. 57-62.
6. Raziuddin S, a.-D.A., Bahabri S, et al., *Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern.* J Rheumatol, 1998. **25**(329-33.).
7. Günaştı, N., Ş. Balcı, and L. Tamer, *Pentraksinler.* Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017. **10**(1): p. 65-71.
8. Daigo, K., et al., *Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity.* Immunol Rev, 2016. **274**(1): p. 202-217.
9. Sharma, A., et al., *Acute phase reactant, Pentraxin 3, as a novel marker for the diagnosis of rheumatoid arthritis.* Clin Chim Acta, 2018. **480**: p. 65-70.
10. Gok, M., et al., *Evaluation of pentraxin-3 in familial Mediterranean fever patients during attack and attack-free periods.* Bratisl Lek Listy, 2018. **119**(8): p. 490-493.

11. Nisihara, R., et al., *Plasma levels of pentraxin 3 in patients with spondyloarthritis.* Biomarkers, 2018. **23**(1): p. 14-17.

12. Kawashiri, S.Y., et al., *Prediction of organ involvement in systemic sclerosis by serum biomarkers and peripheral endothelial function.* Clin Exp Rheumatol, 2018. **36 Suppl 113**(4): p. 102-108.

13. Alpaslan Mesci, B., et al., *Can Pentraxin-3 be a Candidate Marker in the Follow-Up of the Patients With Behcet's Disease?* Arch Rheumatol, 2017. **32**(2): p. 91-95.

14. Yazmalar, L., et al., *Serum levels of alpha-1 acid glycoprotein and pentraxin 3 in patients with Behcet's disease and relationship with disease activity.* Int J Dermatol, 2015. **54**(10): p. e394-400.

15. Mutlu, S. and C. Scully, *The person behind the eponym: Hulusi Behcet (1889-1948).* J Oral Pathol Med, 1994. **23**(7): p. 289-90.

16. Feigenbaum, A., *Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases.* Br J Ophthalmol, 1956. **40**(6): p. 355-7.

17. Evereklioglu, C., *Regarding the naming dilemma of Behcet disease in the 21st century.* Oral Dis, 2007. **13**(1): p. 117-21; author reply 122.

18. SATAR, G., *HULUSİ BEHÇET ve BEHÇET HASTALIĞININ TIP LİTERATÜRÜNE GİRİŞ SÜRECİ.*

19. Yurdakul, S., V. Hamuryudan, and H. Yazici, *Behcet syndrome.* Curr Opin Rheumatol, 2004. **16**(1): p. 38-42.

20. Yazici, H., I. Fresko, and S. Yurdakul, *Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment.* Nat Clin Pract Rheumatol, 2007. **3**(3): p. 148-55.

21. Calamia, K.T., et al., *Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: a population-based study.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(5): p. 600-4.

22. Yazici, H., et al., *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome.* Annals of the rheumatic diseases, 1984. **43**(6): p. 783-789.

23. Hamzaoui, A., et al., *Comparison of clinical features of Behcet disease according to age in a Tunisian cohort.* Acta Medica Iranica, 2014: p. 748-751.

24. Tursen, U., A. Gurler, and A. Boyvat, *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease.* International journal of dermatology, 2003. **42**(5): p. 346-351.

25. Takeuchi, M., D.L. Kastner, and E.F. Remmers, *The immunogenetics of Behçet's disease: a comprehensive review.* Journal of autoimmunity, 2015. **64**: p. 137-148.

26. Tugal-Tutkun, I., et al., *Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients.* American journal of ophthalmology, 2004. **138**(3): p. 373-380.

27. Davatchi, F., et al., *Behcet's disease: from East to West.* Clinical rheumatology, 2010. **29**(8): p. 823-833.

28. de Menthon, M., et al., *HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1287-96.

29. Gul, A., et al., *Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behcet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(1): p. 239-40.

30. Maldini, C., et al., *Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies.* Rheumatology, 2012. **51**(5): p. 887-900.

31. Bennani, N., et al., *[HLA polymorphism and Behcet's disease in Moroccan population]*. Pathol Biol (Paris), 2009. **57**(5): p. 403-9.

32. Kamiishi, T., et al., *[Four-digit allele genotyping of HLA-A and HLA-B genes in Japanese patients with Behcet's disease (BD) by a PCR-SSOP-luminex method*

and stratification analysis according to each major symptom of BD]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2008. **112**(5): p. 451-8.

33. Meguro, A., et al., *Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(4): p. 747-54.

34. Mizuki, N., et al., *Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(4): p. 1298-303.

35. Wei, F., Y.U. Zhang, and W. Li, *A meta-analysis of the association between Behcet's disease and MICA-A6.* Biomed Rep, 2016. **4**(6): p. 741-745.

36. Guasp, P., et al., *The Behcet's disease-associated variant of the aminopeptidase ERAP1 shapes a low-affinity HLA-B*51 peptidome by differential subpeptidome processing.* J Biol Chem, 2017. **292**(23): p. 9680-9689.

37. Guasp, P., et al., *The Peptidome of Behcet's Disease-Associated HLA-B*51:01 Includes Two Subpeptidomes Differentially Shaped by Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1.* Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(2): p. 505-15.

38. Atagunduz, P., T. Ergun, and H. Direskeneli, *MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement.* Clinical and experimental rheumatology, 2003. **21**(4; SUPP/30): p. S35-S37.

39. Ahmad, T., et al., *Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms?* Arthritis Rheum, 2003. **48**(3): p. 807-13.

40. Salmaninejad, A., et al., *Genetics and immunodysfunction underlying Behçet's disease and immunomodulant treatment approaches.* Journal of immunotoxicology, 2017. **14**(1): p. 137-151.

41. Suzuki, Y., et al., *Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behcet's disease.* J Rheumatol, 1992. **19**(4): p. 588-92.

42. Mumcu, G., et al., *Association of salivary S. mutans colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behcet's disease.* Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(2 Suppl 53): p. S32-6.

43. Hirohata, S., H. Oka, and Y. Mizushima, *Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease.* Cell Immunol, 1992. **140**(2): p. 410-9.

44. Evereklioglu, C., et al., *Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease.* Mediators Inflamm, 2002. **11**(2): p. 87-93.

45. Calguneri, M., et al., *The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial.* Arthritis Rheum, 1996. **39**(12): p. 2062-5.

46. Ye, Z., et al., *A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease.* Microbiome, 2018. **6**(1): p. 135.

47. Inanc, N., et al., *Serum mannose-binding lectin levels are decreased in behcet's disease and associated with disease severity.* J Rheumatol, 2005. **32**(2): p. 287-91.

48. Do, J.E., et al., *Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease.* Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(6): p. 840-8.

49. Liang, L., et al., *IL-1beta triggered by peptidoglycan and lipopolysaccharide through TLR2/4 and ROS-NLRP3 inflammasome-dependent pathways is involved in ocular Behcet's disease.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(1): p. 402-14.

50. Nara, K., et al., *Involvement of innate immunity in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease.* Clin Exp Immunol, 2008. **152**(2): p. 245-51.

51. Raziuddin, S., et al., *Divergent cytokine production profile in Behcet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern.* J Rheumatol, 1998. **25**(2): p. 329-33.

52. Dalghous, A.M., J. Freysdottir, and F. Fortune, *Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD.* Scand J Rheumatol, 2006. **35**(6): p. 472-5.

53. Pay, S., et al., *Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behçet's disease. Does interleukin-1β play a major role in Behçet's synovitis?* Rheumatology international, 2006. **26**(7): p. 608-613.

54. Vitale, A., et al., *Interleukin-1 inhibition in Behçet's disease.* 2016.

55. Erkilic, K., et al., *Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations.* Mediators Inflamm, 2003. **12**(2): p. 107-16.

56. Calis, M., et al., *Adenosine deaminase enzyme levels, their relation with disease activity, and the effect of colchicine on adenosine deaminase levels in patients with Behcet's disease.* Rheumatol Int, 2005. **25**(6): p. 452-6.

57. Sugi-Ikai, N., et al., *Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(6): p. 996-1004.

58. Frassanito, M.A., et al., *Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12.* Arthritis Rheum, 1999. **42**(9): p. 1967-74.

59. Ben Ahmed, M., et al., *Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behcet's disease.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2291-5.

60. Bardak, Y. and B.C. Aridogan, *The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behcet's disease with ocular involvement.* Ocul Immunol Inflamm, 2004. **12**(1): p. 53-8.

61. Ozdamar, Y., et al., *Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behcet disease.* Eur J Ophthalmol, 2009. **19**(6): p. 998-1003.

62. Akman-Demir, G., et al., *Interleukin-6 in neuro-Behcet's disease: association with disease subsets and long-term outcome.* Cytokine, 2008. **44**(3): p. 373-6.

63. Addimanda, O., et al. *Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet.* in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015. Elsevier.

64. Lew, W., et al., *Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behcet's disease.* Br J Dermatol, 2008. **158**(3): p. 505-11.

65. Kaabachi, W., et al., *Interleukin-26 is overexpressed in Behcet's disease and enhances Th17 related -cytokines.* Immunol Lett, 2017. **190**: p. 177-184.

66. Gunesacar, R., et al., *Analysis of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behcet's disease.* Int J Immunogenet, 2007. **34**(1): p. 45-9.

67. Park, K.S., et al., *CTLA4 gene polymorphisms and soluble CTLA4 protein in Behcet's disease.* Tissue Antigens, 2009. **74**(3): p. 222-7.

68. Tulunay, A., et al., *Activation of the JAK/STAT pathway in Behcet's disease.* Genes Immun, 2015. **16**(2): p. 170-5.

69. Eksioglu-Demiralp, E., et al., *Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets.* J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 826-32.

70. Özoran, K., et al., *Fibronectin and circulating immune complexes in Behçet's disease.* Rheumatology international, 1996. **15**(6): p. 221-224.

71. Aydintug, A.O., et al., *Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease.* Clin Immunol Immunopathol, 1993. **67**(2): p. 157-62.

72. Matsui, T., et al., *Autoantibodies to T cell costimulatory molecules in systemic autoimmune diseases.* J Immunol, 1999. **162**(7): p. 4328-35.

73. Matsui, T., et al., *Detection of autoantibodies to killer immunoglobulin-like receptors using recombinant fusion proteins for two killer immunoglobulin-like receptors in patients with systemic autoimmune diseases.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(2): p. 384-8.

74. Orem, A., et al., *Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behcet's disease.* Dermatology, 1999. **198**(3): p. 243-6.

75. Feng, X.G., et al., *Antikinectin autoantibody in Behcet's disease and several other autoimmune connective tissue diseases.* Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(4 Suppl 45): p. S80-5.

76. Choi, C.H., et al., *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in intestinal Behcet's disease patients: relation to clinical course.* Dis Colon Rectum, 2006. **49**(12): p. 1849-59.

77. Evereklioglu, C., et al., *Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker?* J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(1): p. 50-4.

78. Evereklioglu, C., et al., *The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behcet's disease.* Mediators Inflamm, 2003. **12**(4): p. 255-6.

79. Yilmaz, G., et al., *Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease.* Retina, 2002. **22**(3): p. 330-5.

80. Buldanlioglu, S., et al., *Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behcet's disease.* Br J Dermatol, 2005. **153**(3): p. 526-30.

81. Duygulu, F., et al., *Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study.* Clin Rheumatol, 2005. **24**(4): p. 324-30.

82. Ozdemir, R., et al., *Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behcet's disease.* Am J Cardiol, 2004. **94**(4): p. 522-5.

83. Er, H., et al., *Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease.* Br J Ophthalmol, 2002. **86**(6): p. 653-7.

84. Kuo, Y.S., et al., *Significantly higher frequencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and of hyperhomocysteinemia in patients with Behcet's disease.* J Formos Med Assoc, 2018. **117**(10): p. 932-938.

85. Kamoun, M., et al., *Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and serum levels in Behcet's disease.* Tissue Antigens, 2008. **72**(6): p. 581-7.

86. Cekmen, M., et al., *Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome.* Int J Dermatol, 2003. **42**(11): p. 870-5.

87. Hamzaoui, K., et al., *VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behcet's disease with neurological involvement.* J Neuroimmunol, 2009. **213**(1-2): p. 148-53.

88. Espinosa, G., et al., *Vascular involvement in Behcet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin.* Am J Med, 2002. **112**(1): p. 37-43.

89. Haznedaroglu, I.C., et al., *Haemostatic markers of procoagulant imbalance in Behcet's disease.* Eur J Haematol, 1996. **57**(1): p. 107-8.

90. Probst, K., R. Fijnheer, and A. Rothova, *Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behcet's disease.* Am J Ophthalmol, 2004. **137**(5): p. 850-7.

91. Leiba, M., et al., *Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behcet's disease.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(11): p. 1445-9.

92. Caramaschi, P., et al., *A study on thrombophilic factors in Italian Behcet's patients.* Joint Bone Spine, 2010. **77**(4): p. 330-4.

93. al-Dalaan, A., et al., *Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behcet's disease.* J Rheumatol, 1995. **22**(5): p. 904-7.

94. Sahin, S., et al., *Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease.* Ann Rheum Dis, 1996. **55**(2): p. 128-33.

95. Triolo, G., et al., *Enhancement of endothelial cell E-selectin expression by sera from patients with active Behcet's disease: moderate correlation with anti-endothelial cell antibodies and serum myeloperoxidase levels.* Clin Immunol, 1999. **91**(3): p. 330-7.

96. Kawakami, T., et al., *Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of sweet syndrome and patients with active behcet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction.* Arch Dermatol, 2004. **140**(5): p. 570-4.

97. Deger, O., et al., *Polymorphonuclear leukocyte elastase levels in patients with Behcet's disease.* Clin Chim Acta, 1995. **236**(2): p. 129-34.

98. Yazici, C., et al., *Increased advanced oxidation protein products in Behcet's disease: a new activity marker?* Br J Dermatol, 2004. **151**(1): p. 105-11.

99. Smith, E.L. and Y. Yazici, *Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's syndrome.* Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's syndrome, 2015: p. 1-103.

100. *Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease.* Lancet, 1990. **335**(8697): p. 1078-80.

101. Kaklamani, V.G., et al., *Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behcet's disease.* J Urol, 2000. **163**(2): p. 487-9.

102. Cho, Y.H., et al., *Clinical features of patients with Behcet's disease and epididymitis.* J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1231-3.

103. Altiparmak, M.R., et al., *Glomerulonephritis in Behcet's disease: report of seven cases and review of the literature.* Clin Rheumatol, 2002. **21**(1): p. 14-8.

104. Akpolat, T., et al., *Renal Behcet's disease: a cumulative analysis.* Semin Arthritis Rheum, 2002. **31**(5): p. 317-37.

105. Hatemi, G., et al., *The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(11): p. 1450-2.

106. Demirkesen, C., et al., *Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome.* Am J Clin Pathol, 2001. **116**(3): p. 341-6.

107. Assar, S., et al., *The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behcet's disease.* Reumatologia, 2017. **55**(2): p. 79-83.

108. Nussenblatt, R.B., *Uveitis in Behcet's disease.* Int Rev Immunol, 1997. **14**(1): p. 67-79.

109. AR, L., *Clinical features and diagnosis of Behcet's syndrome.* INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCES IN, 2007. **5**(1): p. 8-13.

110. Onal, S., et al., *QUANTITATIVE ANALYSIS OF STRUCTURAL ALTERATIONS IN THE CHOROID OF PATIENTS WITH ACTIVE BEHCET UVEITIS.* Retina, 2018. **38**(4): p. 828-840.

111. Karadag, A.S., B. Bilgin, and M.B. Soylu, *Comparison of optical coherence tomographic findings between Behcet disease patients with and without ocular involvement and healthy subjects.* Arq Bras Oftalmol, 2017. **80**(2): p. 69-73.

112. Mittal, A., et al., *Choroidal thickness in non-ocular Behcet's disease - A spectral-domain OCT study.* J Curr Ophthalmol, 2017. **29**(3): p. 210-213.

113. Yesilirmak, N., et al., *Enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with different phases of Behcet's panuveitis.* Can J Ophthalmol, 2017. **52**(1): p. 48-53.

114. Tugal-Tutkun, I., et al., *Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients.* Am J Ophthalmol, 2004. **138**(3): p. 373-80.

115. Kim, H.A., K.W. Choi, and Y.W. Song, *Arthropathy in Behcet's disease.* Scand J Rheumatol, 1997. **26**(2): p. 125-9.

116. Hamuryudan, V., et al., *Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome.* Am J Med, 2004. **117**(11): p. 867-70.

117. Koc, Y., et al., *Vascular involvement in Behcet's disease.* The Journal of Rheumatology, 1992. **19**(3): p. 402-410.

118. Al-Araji, A. and D.P. Kidd, *Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management.* Lancet Neurol, 2009. **8**(2): p. 192-204.

119. Ishido, M., et al., *Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behcet disease: meta-analysis.* Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 10196.

120. Serdaroglu, P., *Behcet's disease and the nervous system.* J Neurol, 1998. **245**(4): p. 197-205.

121. Akman-Demir, G., P. Serdaroglu, and B. Tasci, *Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group.* Brain, 1999. **122 (Pt 11)**: p. 2171-82.

122. Cheon, J.H. and W.H. Kim, *An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behcet's disease.* Curr Opin Rheumatol, 2015. **27**(1): p. 24-31.

123. Jo, J.H., et al., *Rediscover the clinical value of small intestinal bacterial overgrowth in patients with intestinal Behcet's disease.* J Gastroenterol Hepatol, 2018. **33**(2): p. 375-379.

124. Jung, Y.S., et al., *Clinical course of intestinal Behcet's disease during the first five years.* Dig Dis Sci, 2013. **58**(2): p. 496-503.

125. Geri, G., et al., *Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: a series of 52 patients and review of the literature.* Medicine (Baltimore), 2012. **91**(1): p. 25-34.

126. Gurgun, C., et al., *Cardiovascular involvement in Behcet's disease.* Jpn Heart J, 2002. **43**(4): p. 389-98.

127. Kural-Seyahi, E., et al., *The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center.* Medicine (Baltimore), 2003. **82**(1): p. 60-76.

128. Ferraz, M.B., et al., *Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behcet's disease according to the latent class approach.* Br J Rheumatol, 1995. **34**(10): p. 932-5.

129. Disease, I.T.f.t.R.o.t.I.C.f.B.s., et al., *The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and*

specificity of the new criteria. Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(3): p. 338-347.

130. Bhakta, B., et al., *Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity.* Rheumatology, 1999. **38**(8): p. 728-733.
131. Lee, Y.H. and G.G. Song, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis.* International journal of rheumatic diseases, 2018. **21**(12): p. 2180-2187.
132. Jiang, Y., M. Zang, and S. Li, *Serum PLR and LMR in Behçet's disease: Can they show the disease activity?* Medicine, 2017. **96**(21).
133. Alan, S., S. Tuna, and E.B. Türkoğlu, *The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behcet's syndrome.* The Kaohsiung journal of medical sciences, 2015. **31**(12): p. 626-631.
134. Ryu, H.J., et al., *Mean platelet volume as a marker for differentiating disease flare from infection in Behçet's disease.* International journal of rheumatic diseases, 2018. **21**(8): p. 1640-1645.
135. Ekiz, O., et al., *Mean platelet volume in recurrent aphthous stomatitis and Behçet disease.* Angiology, 2014. **65**(2): p. 161-165.
136. Uzkeser, H., et al., *Is mean platelet volume a new activity criteria in Behçet's disease?* Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2015. **26**(7): p. 836-839.
137. Ataş, H., F. Canpolat, and F. Eskioglu, *Evaluation of Mean Platelet Volume in Patients With Behcet's Disease as an Indicator of Vascular Thrombosis.* Archives of Iranian medicine, 2018. **21**(6): p. 234.
138. Balta, I., et al., *Mean platelet volume is associated with aortic arterial stiffness in patients with Behçet's disease without significant cardiovascular involvement.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(10): p. 1388-1393.

139. Türsen, Ü., *Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri.* Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2009. **43**.

140. Yilmaz, S., et al., *Patient-driven assessment of disease activity in Behcet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behcet's Syndrome Activity Score.* Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(3 Suppl 77): p. 77-83.

141. Hatemi, G., et al., *2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome.* Ann Rheum Dis, 2018. **77**(6): p. 808-818.

142. Hatemi, G., et al., *Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(10): p. 1528-34.

143. Hatemi, G., et al., *EULAR recommendations for the management of Behcet disease.* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(12): p. 1656-62.

144. Hatemi, G., et al., *2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome.* Annals of the rheumatic diseases, 2018. **77**(6): p. 808-818.

145. Han, S.H., *Usefulness of Plasma Pentraxin 3 Levels in Acute and Chronic Inflammatory Diseases.* J Korean Med Sci, 2018. **33**(23): p. e189.

146. Guo, T.M., et al., *Pentraxin 3 (PTX3) promoter methylation associated with PTX3 plasma levels and neutrophil to lymphocyte ratio in coronary artery disease.* J Geriatr Cardiol, 2016. **13**(8): p. 712-717.

147. Ramirez, G.A., et al., *PTX3 Intercepts Vascular Inflammation in Systemic Immune-Mediated Diseases.* Front Immunol, 2019. **10**: p. 1135.

148. Weitoft, T., et al., *Pentraxin 3 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis with and without autoantibodies.* Scand J Rheumatol, 2017. **46**(5): p. 346-352.

149. Sag, M.S., et al., *The Relationship Between Serum Pentraxine 3 Levels and Hematological Markers in Patients With Rheumatoid Arthritis.* Arch Rheumatol, 2018. **33**(1): p. 39-44.

150. Wu, T., et al., *Study on Serum Pentraxin-3 Levels in Vasculitis with Hypertension.* J Interferon Cytokine Res, 2019. **39**(9): p. 522-530.

151. Slusher, A.L., C.J. Huang, and E.O. Acevedo, *The Potential Role of Aerobic Exercise-Induced Pentraxin 3 on Obesity-Related Inflammation and Metabolic Dysregulation.* Mediators Inflamm, 2017. **2017**: p. 1092738.

152. Erdenen, F., et al., *Association of Plasma Pentraxin-3 Levels with Retinopathy and Systemic Factors in Diabetic Patients.* Metab Syndr Relat Disord, 2018. **16**(7): p. 358-365.

153. Hokazono, K., et al., *Mannose Binding Lectin and Pentraxin 3 in Patients with Diabetic Retinopathy.* Arch Med Res, 2018. **49**(2): p. 123-129.

154. Anderson, C.E., et al., *The association of angiogenic factors and chronic kidney disease.* BMC Nephrol, 2018. **19**(1): p. 117.

155. Morishita, T., et al., *Association of plasma pentraxin-3 levels with coronary risk factors and the lipid profile: a cross-sectional study in Japanese patients with stable angina pectoris.* Heart Vessels, 2018. **33**(11): p. 1301-1310.

156. Mou, P., et al., *PTX3: A Potential Biomarker in Thyroid Associated Ophthalmopathy.* Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 5961974.

157. Carmo, R.F., et al., *Genetic variation in PTX3 and plasma levels associated with hepatocellular carcinoma in patients with HCV.* J Viral Hepat, 2016. **23**(2): p. 116-22.

158. Tothill, R.W., et al., *Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(16): p. 5198-208.

159. Calik, A.N., et al., *The association of inflammatory markers and echocardiographic parameters in Behcet's disease.* Acta Cardiol, 2019: p. 1-8.

160. Lopalco, G., et al., *Cytokine Signatures in Mucocutaneous and Ocular Behcet's Disease.* Front Immunol, 2017. **8**: p. 200.

161. Uslu, A.U., et al., *Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio.* International journal of rheumatic diseases, 2015. **18**(7): p. 731-735.

162. Chandrashekara, S., et al., *Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis.* International journal of rheumatic diseases, 2017. **20**(10): p. 1457-1467.

163. Sönmez, O., et al., *Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study.* Anadolu Kardiyol Derg, 2013. **13**(7): p. 662-667.

164. Azab, B., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study).* Renal failure, 2012. **34**(5): p. 571-576.

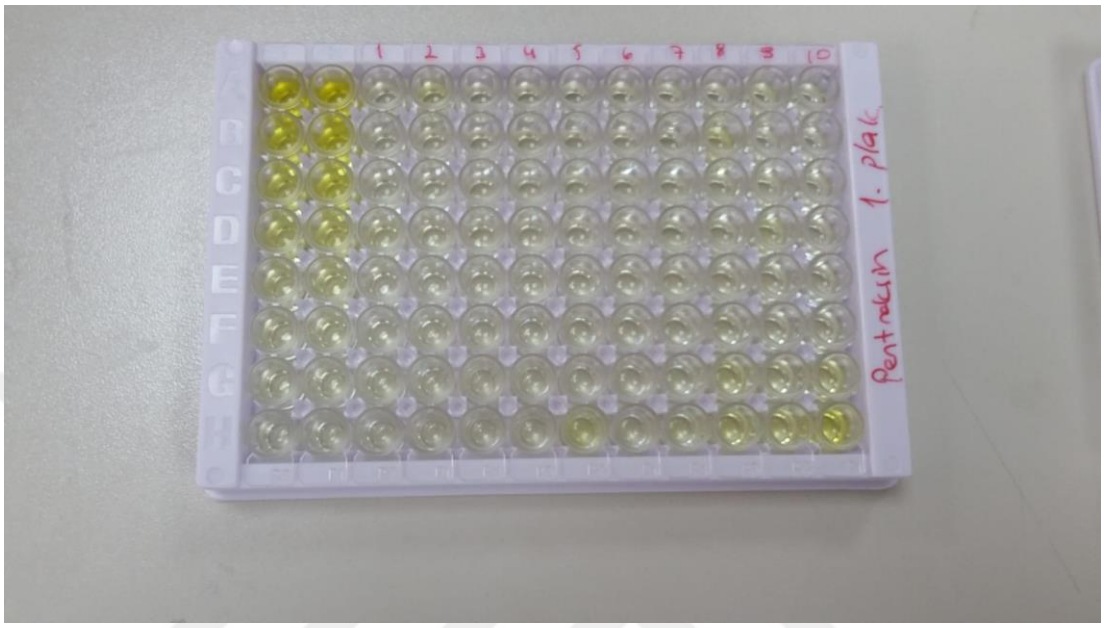
165. Celikbilek, M., et al., *Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis.* Journal of clinical laboratory analysis, 2013. **27**(1): p. 72-76.

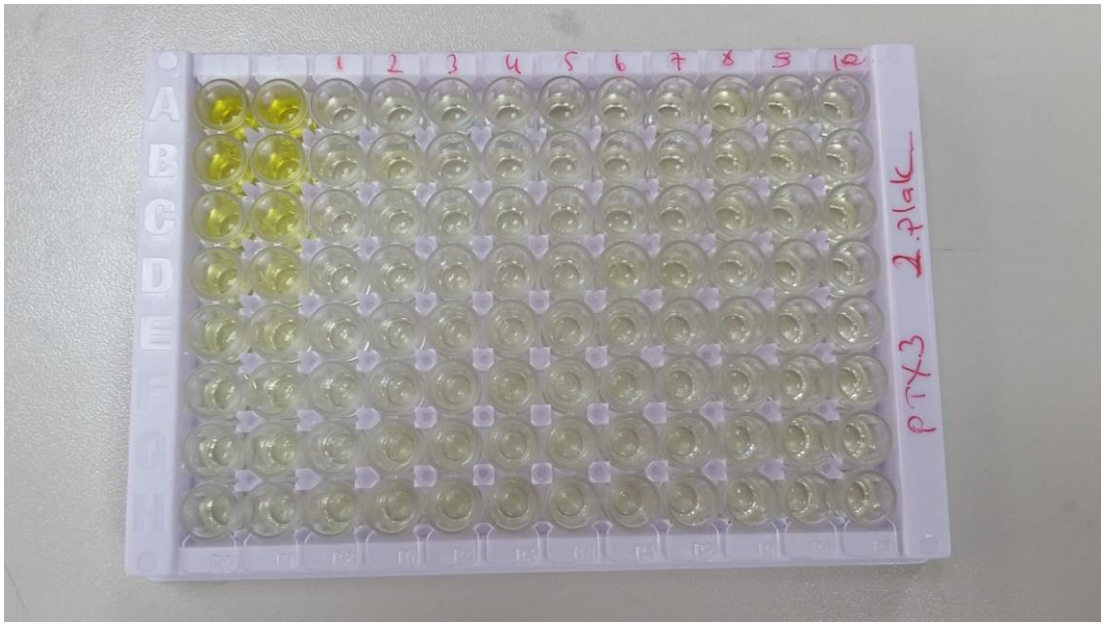
166. Balkarli, A., et al., *Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behcet's disease.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. **20**(14): p. 3045-50.

167. Hammad, M., et al., *Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behcet's disease: which and when to use?* Clin Rheumatol, 2018. **37**(10): p. 2811-2817.

EKLER

Ek 1. Pentraksin-3 ELİSA Testi Kit Fotoğrafları





Ek 2. Hasta Takip Formu

Araştırmanın adı: Behçet Hastalarında Hastalık Aktivasyonu ile Pentraksin-3 (PTX-3) İlişkisi

Hastanın;

Adı-Soyadı:

Protokol no:

Yaş:

Cinsiyet:

Yandaş hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

Hastalık süresi:

Sigara kullanımı:

Behçet hastaları için hastalık aktivite göstergesi olarak kullanılacak parametreler:

1- Sedimentasyon düzeyi:

2- CRP düzeyi:

3- Tam kanda nötrofil/lenfosit oranı

4- Tam kanda nötrofil/trombosit oranı

5- Tam kanda MPV (ortalama trombosit hacmi) düzeyi

6- Hastalık aktivite anket ve formları

Ek 3. Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS)

AD SOYAD : **DOĞUM TARİHİ :** **TARİH :**

CİNSİYET :KADIN/ERKEK **MEMLEKET:**

1. Ağzınızdaki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Ülser yok	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Ülserler ciddi problemdi
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

2. Son 4 haftada ağzınızda yeni veya eski kaç tane ülser vardı?
   0
   1-3
   3'ten fazla

3. Genital bölgenizdeki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Ülser yok	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Ülserler ciddi problemdi
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

4. Son 4 haftada genital bölgenizde yeni veya eski kaç tane ülser vardı?
   0
   1-3
   3'ten fazla

5. Cildinizde akne veya akne benzeri lezyonlar son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Cilt lezyonu yok	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cilt lezyonlar ciddi problemdi
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

6. Son 4 haftada cildinizde yeni veya eski kaç tane sivilce veya sivilce benzeri lezyon vardı?
   0
   1-3
   3'ten fazla

7. Son 4 haftada günün büyük kısmında süren karın ağrısı veya ishal şikayetiniz oldu mu?
   ☐ Hayır ☐ Evet

8. Son 4 haftada gözlerinizde ağrı, kızarıklık ve/veya bulanık görme veya görmede azalma şikayetiniz oldu mu?
   ☐ Hayır ☐ Evet

9. Son 4 haftada bacak veya uyluk bölgenizde şişlik/renk değişikliği veya kan pıhtılaşması oldu mu?
   ☐ Hayır ☐ Evet

10. Son 4 haftada Behçet hastalığımızın aktivitesini değerlendirdiğinizde (ağızdaki ülserler, genital ülserler, cilt problemleri, eklem ağrıları, göz ,nörolojik problemler) durumunuzun ne kadar aktif olduğunu söyleyebilirsiniz ?

Aktif değil	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Çok aktif
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

Ek 4. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu 2006 (BDCAF)

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih: İsim: Cinsiyet: E/K
Merkez: Telefon: Doğum tarihi:
Ülke: Adres:
Klinisyen:

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)



BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER
Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Başağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemlerde-artralji		
Eklemlerde-artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?				
	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakranyal Damar Hastalığını İçeren)
(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklind aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Bayılma ve göz kararması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı? **Evet** **Hayır**

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (İntrakranyal Vasküler Hastalık Harici)
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			