

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM HIGH MOBILITY GROUP BOX-1
(HMGB-1) DÜZEYİNİN HASTALIK PATOGENEZİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Dilara DÖNMEZ GÜLER

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aşkın ATEŞ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM HIGH MOBILITY GROUP BOX-1
(HMGB-1) DÜZEYİNİN HASTALIK PATOGENEZİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Dilara DÖNMEZ GÜLER

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aşkın ATEŞ**

Bu tez, Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 18L0230003 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
2019**

KABUL ve ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr.Dilara Dönmez Güler
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Aşkın ATEŞ
Sınav tarihi: 04/11/2019	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Behçet Hastalarında Serum High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Düzeyinin Hastalık Patogenezini ve Hastalık Aktivitesi İle İlişkisinin Belirlenmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gereçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Murat TURGAY

Jüri Başkanı

Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Aşkın ATEŞ

Tez Danışmanı

Jüri Üyesi

Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Şeminur HAZNEDAROĞLU

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda asistanı olarak çalışmaktan büyük keyif duyduğum, aynı zamanda bu çalışmada bana sonsuz destek olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Aşkın ATEŞ'e,

Çalışmanın laboratuvar aşamasında engin bilgilerinden yararlandığım, elinden gelen desteği fazlasıyla gösteren sayın hocam Prof. Dr. Zeynep Ceren KARAHAN'a ve laboratuvar ekibine,

Bu çalışmanın yapılmasında bana her konuda yardımcı olan, destek veren, fikirlerinden yararlandığım tüm romatoloji uzmanlarına,

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim, en büyük destekçilerim, mutluluk kaynaklarım canım annem Arzu AKAYDIN DÖNMEZ, babam Hamza DÖNMEZ ve ablam Benan DÖNMEZ'e,

Ve bu yolda beni yalnız bırakmayan eşim Hasan Selim GÜLER'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Prevalans	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.3.1. Genetik faktörler	5
2.1.3.2. İnfeksiyöz faktörler	5
2.1.3.3. Moleküler faktörler	6
2.1.3.4. Tromboz patogenezi	6
2.1.4. Klinik Özellikler	7
2.1.4.1. Oral ülserler	7
2.1.4.2. Genital ülserler	8
2.1.4.3. Eritema nodozum	8
2.1.4.4. Papülopüstüler erupsiyon	8
2.1.4.5. Paterji fenomeni	8
2.1.4.6. Göz bulguları	9
2.1.4.7. Vasküler bulgular	9
2.1.4.8. Eklem bulguları	9
2.1.4.9. Nörolojik tutulum	10
2.1.4.10. Gastrointestinal tutulum	10
2.1.4.11. Kardiyak tutulum	10
2.1.5. Tanı	11
2.1.6. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi	13

2.1.7. Tedavi.....	17
2.1.7.1. Lokal ajanlar.....	17
2.1.7.2. Sistemik ajanlar.....	18
2.2. Behçet Hastalığı ve High Mobility Group Box-1	23
2.2.1. High Mobility Group Box-1 Nedir?	23
2.2.2. High Mobility Group Box-1'in Yapısı	23
2.2.3. High Mobility Group Box-1'in Görevleri.....	25
2.2.4. High Mobility Group Box-1 ve Hastalıklar	26
2.2.5. High Mobility Group Box-1 ve Behçet Hastalığı	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Olgular	28
3.2. Örneklerin Toplanması.....	28
3.3. Serum High Mobility Group Box-1 Düzeyi Tayini.....	29
3.4. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	43
ÖZET	44
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR	48

SİMGELER ve KISALTMALAR

- HMGB-1** : High Mobility Group Box-1
- DAMP** : Hasar ilişkili moleküler patern (Damage associated molecular pattern)
- RAGE** : Receptor for advance glycation end product
- TNF- α** : Tümör nekrozis faktör-alfa
- TLR-4** : Toll like reseptör-4
- IL-1** : İnterlökin-1
- LTB-4** : Lökotrien B4
- COX-2** : Siklooksijenaz-2
- PG-E2** : Prostaglandin E2
- ICAM-1** : İntrasellüler adezyon molekülü-1
- GM-CSF** : Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör
- IFN- α** : İnterferon alfa
- eNOS** : Endotelyal nitrik oksit sentetaz
- HSV-1** : Herpes simpleks virüs-1
- HSP65** : Isı şok proteini 65 (Heat-shock protein 65)
- APC** : Antijen sunan hücreler (Antigen presenting cell)
- NF- κ B** : Nükleer faktör kappa-B
- DVT** : Derin ven trombozu
- CRP** : C-reaktif protein
- ESH** : Eritrosit sedimantasyon hızı
- MPV** : Ortalama trombosit hacmi (Mean platelet volume)
- BSAS** : Behçet Sendromu Aktivite Skoru
- BDCAF** : Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu
- RA** : Romatoid artrit
- SLE** : Sistemik lupus eritematozus
- AS** : Ankilozan spondilit
- DMARD** : Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (Disease modifying anti-rheumatic drugs)
- PPE** : Papülopüstüler erupsiyon

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 1. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu.....	15
Şekil 2. Behçet Sendromu Aktivite Skoru	16
Şekil 3. 215 aminoasitten oluşan insan HMGB1'in yapısı.....	24



TABLÖLAR

Sayfa No:

Tablo 1. Türkiye’de Behçet Hastalığı prevalansı	4
Tablo 2. 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri.....	11
Tablo 3. Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler, 2014	12
Tablo 4. EULAR 2018 Behçet Hastalığı tedavi önerileri	22
Tablo 5. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun özellikleri	32
Tablo 6. Behçet ve kontrol grubunda serum HMGB-1 düzeyleri.....	33
Tablo 7. Paterji testi, klinik bulgular, tedavi seçenekleri ve majör organ tutulumu varlığına göre HMGB-1 düzeyi alt grup analizleri	34
Tablo 8. Serum HMGB-1 düzeylerinin Behçet grubunda farklı parametreler ile, sağlıklı grupta yaş ile korelasyonu	36
Tablo 9. Behçet ve kontrol grubunda serum HMGB-1 düzeylerinin cinsiyet ile değişimi.....	36
Tablo 10. Behçet grubunda BSAS ve BDCAF aktivite skoru, yaş ve hastalık süresi ilişkisi	37
Tablo 11. BDCAF’a göre aktif ve inaktif hastalıkta serum HMGB-1 düzeyleri	38
Tablo 12. BSAS ve BDCAF ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu	38

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı kronik inflamatuvar seyirli, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, birçok organ sistemini etkileyebilen, relaps ve remisyon ataklarıyla seyreden, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen, Türkiye’de sık görülen bir vaskülitik hastalıktır.

High Mobility Group Box-1 (HMGB-1), ilk olarak 1964 yılında Johns ve arkadaşları tarafından elektroforezde yüksek hareket yeteneğine sahip non-histon proteinler olarak tanımlanmıştır [1]. HMGB-1, hem hücre içinde, hem de hücre dışında önemli görevleri olan bir moleküldür. Hücre çekirdeğinde kromatin yapısını belirleyip replikasyon, transkripsiyon ve DNA onarımında görev alan bir DNA şaperonu gibi çalışırken; hasar durumunda hücre dışına aktif veya pasif yolla salınarak sinyal görevi görüp farklı mekanizmalarla immunolojik ve inflamatuvar olayları başlatan proinflamatuvar bir molekül görevi üstlenir [2].

Hasar ilişkili moleküler yapılar [Damage Associated Molecular Pattern (DAMP)] olarak adlandırılan moleküller, tehlike karşısında organizmayı korumak için immun sistemi uyarır, inflamatuvar yanıtı başlatır ve rejenerasyon sürecini teşvik eder [3]. HMGB-1, DAMP ailesinin bir üyesidir.

Literatürde, romatizmal hastalıklar gibi kronik inflamatuvar seyirli hastalıklarda serum HMGB-1 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu, bunun da hastalığın inaktif döneminde bile devam eden subklinik inflamasyonu gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Daha önceki çalışmalarda inflamatuvar miyozit, sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS) gibi kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda serum HMGB-1 seviyelerinin sağlıklı popülasyona kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalığı da kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Literatürde Behçet hastalarının serum örneklerinde HMGB-1 seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla yüksek olduğu, yapılan az sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Ancak Türkiye’de daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak fazla sayıda hasta grubu ile Behçet hastalarının serum örneklerinde HMGB-1 seviyelerinin sağlıklı populusyona kıyasla yüksek olup olmadığının, aktif ve inaktif hastalık varlığında HMGB-1 seviyelerindeki değişimin ve Behçet hastalığının farklı klinik tablolarında HMGB-1 seviyelerindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Behçet hastalığı tekrarlayan oral aft, genital ülser, eritema nodozum ve papülopüstüler erupsiyon gibi cilt lezyonları, üveit ve retinal vaskülit gibi göz bulguları, artrit ve artralji gibi eklem tutulumu, gastrointestinal, nörolojik, vasküler, kardiyak ve pulmoner tutulum olmak üzere çeşitli sistemik belirtilerle karakterize olabilen kronik inflamatuvar seyirli bir romatizmal hastalıktır.

Behçet hastalığı, ilk kez 1937'de bir Türk dermatolog olan Hulusi Behçet tarafından modern tıp dünyasının dikkatine “tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler ve hipopiyonlu üveit” olarak sunulmuştur [4]. 1941 yılında Jensen tarafından bu üçlü klinik semptom kompleksi, Behçet hastalığı adıyla terminolojiye girmiş; yine Jensen tarafından aynı yıl paterji fenomeni tanımlanmıştır [5].

Hastalık genellikle üçüncü ve dördüncü on yılda ortaya çıkar ancak 50 yaşından sonra veya çocukluk çağında da görülebilir [6]. Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir, ancak hastalık erkeklerde daha kötü prognozla seyrederek [7]. Hastalık seyrinin en şiddetli olduğu grup genç erkekler iken, en hafif olduğu grup ise ileri yaş kadınlardır.

2.1.2. Prevalans

Dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte, özellikle Akdeniz bölgesinden Uzak Doğu ülkelerine uzanan, “İpek Yolu” olarak bilinen eski ticaret yolu güzergahı üzerindeki coğrafik bölgelerde sık görülür [8].

Türkiye, şu ana kadar endemik bölgeler arasında en yüksek hastalık prevalansının bildirildiği ülkedir. Yapılan saha araştırmalarında Türkiye’de

Behçet hastalığı prevalansı 20-421/100.000 arası değişen oranlarda bildirilmiştir [9] (Tablo 1. Türkiye’de Behçet hastalığı prevalansı).

Tablo 1. Türkiye’de Behçet hastalığı prevalansı

Yıl, yazarlar	Bölge, şehir, saha araştırmaları	Behçet hasta sayısı	>10 yaş nüfus	Her 100.000 nüfustaki prevalans
1981, Demirhindi ve ark.[10]	İstanbul, Silivri bölgesi	4	4960	80
1988, Yurdakul ve ark.[11]	Ordu, Fatsa çevresi	19	5131	370
2002, İdil ve ark.[12]	Ankara	16	13.894	115
2003, Azizlerli ve ark.[13]	İstanbul	101	23.986 (>12 yaş)	421
2004, Çakır ve ark.[14]	Edirne	1	4861	20

Behçet hastalığının Akdeniz, Orta Asya ve Uzak Doğu’da görülme sıklığı, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’ne kıyasla önemli oranda yüksektir [11, 14].

2.1.3. Patogenez

2.1.3.1. Genetik faktörler

Ailesel Behçet vakalarının varlığı ve hastalığın belli coğrafi bölgelerde daha sık görülmesi, genetik faktörlerin patogenezde rol oynadığını kuvvetle düşündürmektedir. Behçet hastalığının Mendelyen kalıtım paterni henüz bilinmemektedir. 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan major histocompatibility complex (MHC) bölgesinde lokalize HLA-B51 (human lökosit antijeni-B51) alleli, hastalık patogenezinde rolü olduğu en iyi bilinen alleldir [15]. Bunun yanında HLA-B15, HLA-B27, HLA-B57 ve HLA-A26 allellerinin de Behçet hastalığı için bağımsız risk faktörleri olduğu, HLA-B49 ve HLA-A03 allellerinin ise hastalıktan koruyucu olduğu vurgulanmıştır [16].

Yapılan son çalışmalarda Behçet hastalığı patogenezinde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), PSORS1C1, GIMAP, UBAC2, interlökin-10 (IL-10) ve IL23-IL12RB2, CCR1 / CCR3, toll like reseptör-4 (TLR4), MHC-1, IL-1, ICAM-1 ve eNOS gibi çok sayıda farklı genin de rol oynadığı gösterilmiştir [15, 17-19].

2.1.3.2. İnfeksiyöz faktörler

Behçet hastalığının endemik olduğu bölgelerden prevalansın düşük olduğu bölgelere göç sonrası genetik yatkınlığın azalmasına rağmen bireylerde orta seviyede hastalık gelişim riski olduğu vurgulanmıştır, bu da hastalık patogenezinde genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Çevresel faktörlerin en önemlilerinden biri de infeksiyöz faktörlerdir.

Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının tükürük ve genital ülser örneklerinde herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) DNA'sı saptanmıştır [20]. Bir fare deneyinde, farelerin HSV-1 ile aşılması sonrası Behçet hastalığı benzeri klinik meydana gelmiş, cilt ve gastrointestinal ülsere lezyonlarda HSV-1 DNA'sına rastlanmıştır [21]. Behçet hastalarının oral florasında

sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık rastlanan streptococcus sanguinis'in, tekrarlayan aftöz lezyonların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir [22]. Mikobakterilerde bulunan ısı şok proteini-65'in (HSP-65) hastalıkla ilişkili γ - δ T hücreli lenfositleri aktive ettiği, bunun da immun yanıt ve otoimmunitede rol oynadığı belirtilmiştir [23].

2.1.3.3. Moleküler faktörler

İntersellüler adezyon molekülleri (ICAM), endotel yüzeyinden salınan moleküllerdir. ICAM-1'in çözümlü formunun, Behçet hastalarının serumlarında yüksek saptandığı gösterilmiştir [24]. T hücreleri, nötrofiller ve antijen sunan hücreler (APC), Behçet patogenezinde rol oynar. APC'ler ile nötrofil aktivitesi uyarılır ve nötrofillerden salınan sitokinlerle T-helper 1 yanıtı oluşur, T-helper 1'in Behçet patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir [25]. Ek olarak TLR'ler, TNF- α , interferon- γ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-17, IL-21 ve IL-23'ün Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [26-32]. Miyeloperoksidaz, süperoksit dismutaz ve nitrik oksit seviyelerinin aktif Behçet hastalarında yüksek olduğu, daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [33, 34].

2.1.3.4. Tromboz patogenezi

Vasküler patolojiler, Behçet hastalığında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Behçet hastalığındaki vasküler olaylardan ve trombozdan endotel hücre hasarı, vaskülit tablosu ve fibrinolitikte meydana gelen azalma sorumlu tutulmaktadır.

Hastalıkta trombomodulin konsantrasyonu belirgin olarak artarken, fibrinolitik aktivite ve faktör 12 düzeyleri azalır [35]. Plazma homosistein, faktör 8, faktör 11, von Willebrand faktör antijen ve fibrinojen gibi protrombotik faktörlerin seviyesinde de artış görülür [36]. Yapılan bir çalışma,

doğal antikoagölan olan protein-C düzeylerinin Behçet hastalarında azaldığını, bunun da tromboza yatkınlığa sebep olduğunu göstermiştir [37].

2.1.4. Klinik Özellikler

Bulgular genellikle 3.-4. dekatta ortaya çıkar, her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir. Genç erkek hastalarda klinik bulgular daha ağır seyredir. Oküler, vasküler, gastrointestinal ve nörolojik tutulumlar mukokutanöz tutulumla kıyasla daha kötü prognozlu olup ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilirler [6]. Oküler bulgular, vasküler lezyonlar ve püstüler lezyonlar erkeklerde daha sık görülürken, genital ülser ve eritema nodozum kadınlarda daha sıktır [7].

2.1.4.1. Oral ülseler

Hastaların %86-100'ünde görülür, genelde ilk klinik belirti olarak ortaya çıkar [7, 38]. Oral kavitede keratinize olmayan mukozal yüzeylerde oluşur, oral mukozanın tamamında bulunabilir, ancak genellikle bukkal mukozada ve dilin lateral ve ventral yüzeyinde bulunur. Eritemle başlar, ağrılı bir papül olarak devam eder ve kısa sürede ülsere dönüşür. Çevresi eritematöz bir halo ile çevrilidir, beyaz-sarı psödomembranla kaplıdır.

Minör aftöz ülselerinin çapı 10 mm'den azdır, en sık görülen tiptir, genelde iz bırakmadan 1-2 hafta içinde iyileşirler. Majör ülselerinin çapı 10 mm'den fazladır, nadir görülür, daha uzun sürede iyileşir ve iyileşirken iz bırakabilirler. Herpetiform ülseler ise 1-2 mm çapında birden fazla ülselerin birleşmesiyle oluşur, en nadir görülen tiptir, iz bırakmadan iyileşir.

2.1.4.2. Genital ülserler

Hastaların %57-93'ünde görülür [39], oral afttan sonra en sık görülen 2. klinik bulgudur. Oral aftlardan daha büyük ve daha ağrılıdır, üzeri delinmiş şekilde görülür, sınırları keskindir, oral aftların aksine genelde skar bırakarak iyileşir, iyileşmesi 2-4 haftayı bulur.

Kadınlarda vulvada, erkeklerde skrotumda sık görülür ancak her 2 cinstede perineal ve inguinal tutulum olabilir. Miksiyon problemi, dispareni gibi nedenlerle hastalarda ciddi problemler yaratır.

2.1.4.3. Eritema nodozum

Hastaların yaklaşık yarısında görülür [40]. Genellikle pretibial bölgede bulunmakla birlikte daha az sıklıkla uyluk, üst ekstremiteler, kalça, boyun ve yüzde de görülebilen, 1-5 cm çapında kırmızı-mor renkli ağrılı nodüler lezyonlardır. 1-6 hafta içinde pigmentasyon bırakarak iyileşirler, tekrarlayabilirler. Kadınlarda daha sık görülür.

2.1.4.4. Papülopüstüler erupsiyon

Hastaların %30-96'sında görülür [41-43]. Akneiform ve çoğunlukla foliküler lezyonlardır. Sırt, göğüs ve omuz bölgelerinde sık görülür. Erkeklerde daha sıktır. Bu lezyonlar genelde steril olmayıp Staphylococcus aureus ve Prevotella spp. ile kolonize haldedirler [44].

2.1.4.5. Paterji fenomeni

Paterji testi, tanıda yardımcı olan bir testtir. Test, ön kol derisinde tüysüz iç yüze 45 derecelik açıyla steril bir iğne batırılarak yapılır, 24-48 saatte bölgede papül veya püstül gelişimi pozitif olarak değerlendirilir. Reaksiyon, travmaya karşı cildin aşırı duyarlılığından kaynaklanır. İğne

kalınlığı, ponksiyon sayısı, uygulama yöntemi ve test alanının antiseptik ile temizlenip temizlenmemesi test sonuçlarını etkileyebilir.

2.1.4.6. Göz bulguları

Hastaların %40-60'ında görülür [45]. Ön üveit, arka üveit ya da panüveit şeklinde olabilir. Gözde kızarıklık, ağrı, bulanık görme veya görme kaybı, uçuşmalar gibi şikayetlere neden olur. Üveit, tedaviye erken dönemde başlanmadığında kalıcı görme kaybına neden olabilir. Göz bulguları erkeklerde daha sık görülür. Behçet hastalığında üveite ek olarak iridosiklit, episklerit, keratit, optik nörit, retinal ven tıkanıklığı da görülebilir. Arka üveit, retinal vaskülit ve optik nörit, sistemik immunsupressif tedavi gerektiren daha ciddi tablolardır.

2.1.4.7. Vasküler bulgular

Behçet hastalığı küçük, orta ve büyük olmak üzere her çaptaki damarı tutabilir; hem arteriyel, hem venöz tutulum yapabilir ancak venöz tutulum daha sıktır. Derin ven trombozu (DVT), yüzeysel tromboflebit, pulmoner arter anevrizması gibi vasküler patolojiler görülebilir. DVT ve yüzeysel tromboflebit, daha çok alt ekstremitelerde yerleşimlidir. Zaman zaman superior veya inferior vena cava gibi major venöz tutulum da görülebilir, bu durumlarda klinik tablo daha ağır seyreder.

Arteriyel tutulum, venöz tutulumla göre nadirdir, en sık pulmoner arter tutulumu görülür. Pulmoner arter anevrizması Behçet hastalığında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.

2.1.4.8. Eklem bulguları

Hastaların yaklaşık yarısında görülür [46], artrit ya da artralji şeklinde olur. Artrit, genellikle monoartrit veya oligoartrit şeklindedir, 1-2 hafta içinde

deformite bırakmadan iyileşir. En sık tutulan eklem diz eklemidir, el, ayak bilekleri ve dirsekler de sık tutulan diğer eklemlerdir. Yapılan bir çalışmada, papülopüstüler lezyonların varlığında eklem bulgularının daha sık olduğu gösterilmiştir [47].

2.1.4.9. Nörolojik tutulum

Diğer klinik tablolara göre daha nadirdir, hastaların yaklaşık %3-25'inde görülür [8, 38]. Merkezi sinir sistemi tutulumu, periferik sinir sistemi tutulumundan çok daha sıktır.

Parankimal ve non-parankimal olmak üzere iki farklı merkezi sinir sistemi tutulumu vardır. Parankimal tutulum hemisfer, beyin sapı, piramidal traktus ve spinal kord lezyonları ile karakterize iken non-parankimal tutulum dural sinüs trombozu, arteriyel oklüzyon ve anevrizmalarla seyreder [48]. Genelde parankimal tutulum görülür ve kötü prognoza sahiptir. Dural sinüs trombozu, arteriyel vaskülit, aseptik menenjit görülebilen diğer klinik tablolardır.

2.1.4.10. Gastrointestinal tutulum

Akdeniz ülkelerinde nadir görülürken, Japonya'da çok daha sık rastlanan Behçet klinik tablosudur. Bulantı, kusma, karın ağrısı, kanlı ishal gibi semptomlara yol açar. Mukozal inflamasyon ve ülserler daha çok ileoçekal bölgede yerleşirken, çıkan kolon ve transvers kolonda da görülebilirler. Bu mukozal ülserlerden biyopsi alınması tanı koydurucudur.

2.1.4.11. Kardiyak tutulum

Nadir görülen bir tablodur. Endokardit, myokardit, perikardit, kapak lezyonları, koroner vaskülit ve myokard infarktüsü gibi farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir.

2.1.5. Tanı

Behçet hastalığı tanısı için standardize edilmiş spesifik bir laboratuvar ve görüntüleme testi yoktur. Aktif hastalık durumunda C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve dolaşan immunkompleks seviyeleri yükselebilir. HLA tiplendirmesi bazı popülasyonlarda faydalı olabilir. Ancak bu laboratuvar bulgularının hiç biri, kesin tanı koydurucu nitelik taşımaz. Bu nedenle tanı, esas olarak klinik bulgulara göre konur.

1990 yılında ilk kez yayınlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu [International Study Group (ISG)] kriterlerine göre tekrarlayan oral ülserlere ek olarak tekrarlayan genital ülser, göz tutulumu, cilt bulguları ve pozitif paterji testinin ikisinin varlığı tanı koydurucudur [49] (Tablo 2. 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri). Ancak oral ülser varlığının zorunlu kriter olarak kabulünün dezavantaj olmasının yanı sıra; ISG kriterleri yüksek spesifiteye ancak düşük sensitiviteye sahiptir.

Tablo 2. 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri

Tanı, <u>1. kritere ek olarak</u> diğer kriterlerin <u>2 veya daha fazlasının</u> varlığı ile konur.
1. Tekrarlayan oral ülserler Minör aft, major aft veya herpetiform ülser, hekim veya hasta tarafından gözlenmiş, yılda en az 3 kez
2. Tekrarlayan genital ülserler Aftöz ülser veya skar, hekim veya hasta tarafından gözlenmiş
3. Göz bulguları Anterior veya posterior üveit, slit lamba ile vitreusta hücreler veya oftalmolog tarafından gözlenmiş retinal vaskülit
4. Cilt lezyonları Eritema nodozum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar veya post-adolesan olmayan veya kortikosteroid kullanmayanlarda gözlenmiş akneiform nodüller, hekim veya hasta tarafından gözlenmiş
5. Pozitif paterji testi 24-48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilmiş

2005-2006 yılları arasında 27 ülkenin verileri doğrultusunda ISG kriterleri güncellenmiş, Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler [The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)] olarak 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu güncel kriterlere göre oral aft, genital ülser ve göz bulgularının her biri 2 puan; cilt lezyonları, vasküler tutulum ve nörolojik bulgular 1 puan olarak değerlendirilir. 4 ya da daha fazla puan, Behçet hastalığı tanısı koydurur [50] (Tablo 3. Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler, 2014). Bu testin duyarlılığı %93,9, özgüllüğü %92,1'dir [51]. Paterji pozitifliği, testin performans ve değerlendirmesindeki farklılıklar nedeniyle güncel kriterlerde isteğe bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler, 2014

Belirti/semptom	Puan
Oral Aft	2
Genital Ülser	2
Göz Bulguları	2
Cilt Lezyonları	1
Vasküler Bulgular	1
Nörolojik Bulgular	1
Paterji Pozitifliği ^a	1 ^a
Tanı = 4 veya daha fazla puan	

a: Paterji testi isteğe bağlıdır, tanı için şart değildir, testin yapıldığı bölgelerde pozitif sonuç, ek 1 puan olarak değerlendirilir.

2.1.6. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

Behçet hastalık aktivasyonunu ölçen spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Akut faz reaktanları olan ESH ve CRP düzeyi aktif hastalık varlığında artabileceği gibi bazı çalışmalar bu laboratuvar parametrelerinin hastalık aktivasyonunu yansıtmada klinik olarak anlamlı olmadığını göstermiştir [52]. Üveit ve artrit varlığında CRP artışı, vasküler tutulumda ise ESH artışı ön plandadır.

On dört 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 [53]. Platelet/lenfosit oranının da benzer şekilde Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur [54, 55].

Ortalama trombosit hacmi anlamına gelen MPV (mean platelet volume), aktivasyon belirteci olarak üzerinde durulmuş bir başka laboratuvar parametresidir. Ancak literatürde MPV ile ilgili çelişkili veriler vardır. Bazı çalışmalar Behçet grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük MPV düzeyleri bulmuşken [56], bazıları ise tersi olarak hasta grupta MPV düzeylerini anlamlı yüksek saptamıştır [57-60]. MPV düşüklüğünün, inflamasyon durumunda artan megakaryopoeze bağlı olarak platelet yapımının hızlanması ve bunun sonucu olarak düşük hacimli plateletlerin salınmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Behçet hastalık aktivasyonunu ölçen spesifik bir test olmaması, hastalık aktivite indekslerinin gündeme gelmesine neden olmuştur. Günümüzde Behçet aktivasyonunu değerlendiren 2 hastalık aktivite formu mevcuttur. Bunlardan ilki Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF), diğeri ise Behçet Sendromu Aktivite Skoru (BSAS) formlarıdır.

Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu, İlk olarak Yazıcı ve arkadaşları tarafından Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi, sonra İran Behçet hastalığı dinamik aktivite ölçümü indeksi, daha sonra ise Bhakta tarafından

günümüzde kullanılan Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) olarak yeniden tanımlanmıştır [61]. BDCAF içeriğinde baş ağrısı, oral ülserler, genital ülserler, eritema nodosum, deri püstülleri, artralji, artrit, bulantı/kusma/karın ağrısı ve kanlı diyare olmak üzere 9 belirti, son 1 ay içinde var olup olmama durumuna göre ayrı ayrı puanlanır; semptom varlığı 1 puan, yokluğu 0 puan olarak değerlendirilir. Ek olarak son 1 ay içinde göz, sinir sistemi ve büyük damar tutulumunun kanıtları varsa her sistem tutulumu için ayrı ayrı 1 puan, yoksa 0 puan verilir. Yedi farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesi de işaretlenir. BDCAF, 0-12 puan arasında değerlendirilir, puan ne kadar yüksekse, hastalık da o kadar aktif demektir (Şekil 1. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu). Bu skorlamada önemli olan, mevcut semptomun klinisyen tarafından gerçekten Behçet hastalığı ile ilişkilendirilmiş olması durumunda pozitif olarak değerlendirilmesidir.

Toplam 10 sorudan oluşan BSAS ölçeği de BDCAF formu gibi son 1 aydaki klinik bulguları sorgular. Oral ülser, genital ülser, akne ve akne benzeri cilt bulgularının hastada yarattığı rahatsızlık hissi 0-10 puan arasında değerlendirilir (0= rahatsız etmedi, 10= çok rahatsız etti), ek olarak bu cilt bulgularının 1 ay içinde kaç adet olduğu (0 adet= 0 puan, 1-3 adet= 5 puan, 3'ten fazla= 10 puan) not edilir. Bunun yanında karın ağrısı, gözlerde ağrı/kızarıklık/görmede bulanıklık veya azalma, bacak veya uyluk bölgesinde şişlik/rengi değişikliği/pıhtı oluşumu da var veya yok şeklinde puanlanır (yoksa 0, varsa 10 puan). Toplam skor 0-100 arası değişmektedir [62]. Bu formda da BDCAF formuna benzer şekilde puan arttıkça hastalık aktivitesi de artmaktadır (Şekil 2. Behçet Sendromu Aktivite Skoru).

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
Baş ağrısı		
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 (Intrakranyal Damar Hastalığını İçeren)

(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
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 (Intrakranyal Vasküler Hastalık Harici)

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			
Yüzde ağrı/ışık/rengi değişikliği			
Kolda ağrı/ışık/rengi değişikliği			
Bacakta ağrı/ışık/rengi değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?

Evet

Hayır

KLINİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.

**BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ**

Siyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeksi skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Dönüştürülmüş indeks skoru 0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20

Şekil 1. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu

AD SOYAD :

DOĞUM TARİHİ :

TARİH :

CİNSİYET :KADIN/ERKEK

MEMLEKET:

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

Ülser yok	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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 ağızınızda 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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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, kızamık ve/veya bulanık görme veya görmeye azalma şikayetiniz oldu mu?

- Hayır Evet

9. Son 4 haftada bacak veya uyluk bölgenizde şişlik/rengi değişikliği veya kan pıhtılaşması oldu mu?

- Hayır Evet

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

Aktif değil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Çok
	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	aktif

Şekil 2. Behçet Sendromu Aktivite Skoru

2.1.7. Tedavi

Behçet hastalığının tedavisi ilgili organ tutulumu, hastalığın şiddeti, nüks sıklığı, hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Tedavide temel amaç, çeşitli immunmodülatör ve immunsupresif ajanlar kullanılarak inflamatuvar atakların baskılanması, organ hasarının önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu nedenle hastaların yakın takibi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için uygun ve doğru zamanda tedavi şarttır. Behçet tedavisinde semptomlara yönelik olarak lokal veya sistemik tedaviler uygulanabilir.

2.1.7.1. Lokal ajanlar

Topikal kortikosteroid: İzole oral aft ya da genital ülser varlığında ağrıyı azaltmak, iyileşme süresini kısaltmak için kullanılır. Anterior üveit vakalarında da kullanılmaktadır. Krem, merhem, jel ya da sprey formundadırlar. Günde 3-4 kez uygulanabilir.

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Bir kalsinörin inhibitörü olan pimekrolimus, genital ülser ağrısının azaltılmasına yardımcı olur, bazı çalışmalarda ülserin iyileşme süresini de kısalttığı gösterilmiştir [63].

Antiinflamatuvar ve antimikrobiyal ajanlar: Topikal prostaglandin jel, benzydamin hidroklorür gargara, oral antiseptikler ve klorheksidin jel, oral aft tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır.

Diğer ajanlar: Anterior üveitte skopolamin ve siklopentolat damlalar kullanılabilir.

2.1.7.2. Sistemik ajanlar

Kolşisin: Colchium autumnale bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir. Behçet hastalığında en yaygın kullanılan ajandır. Jejenum ve ileumdan emilir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder; TNF- α , LTB-4, COX-2 aktivitesini ve PG-E2'yi baskılar, böylece antiinflamatuvar etki oluşturur [64].

Behçet hastalığının tüm mukokutanöz bulgularında faydalıdır. Oral aft, genital ülser, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonların tedavisinde ilk seçenektir [65, 66]. Behçet artritinde de kullanılabilir. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi yan etkileri vardır, bu yan etkiler hasta uyumunu etkileyebilir. Önerilen doz, bölünmüş dozlar şeklinde 1-2 mg/gün'dür.

Glukokortikoid: Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle romatolojik hastalıklarda sık kullanılan bir ajandır. TNF- α , GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin sekresyonunda azalma, NF- κ B inhibisyonu, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde inhibisyon, siklooksijenaz ve fosfolipaz gibi inflamatuvar enzimlerde inhibisyon gibi çeşitli mekanizmalarla antiinflamatuvar etki gösterirler [67].

Kolşisin ve topikal steroide yanıtız oral aft ve genital ülser, eritema nodozum gibi mukokutanöz bulguların tedavisinde sık kullanılır. 5-10 mg/gün prednizolon dozu, mukokutanöz bulgular için genellikle yeterlidir. Oküler, vasküler, nörolojik semptomların tedavisinde ve artrit varlığında da sık kullanılan ve etkili bir ajandır. Enterobehçette genellikle azatiyoprin ile kombine edilir. Ciddi metabolik yan etkileri nedeniyle etkin dozda başlanıp semptomlar kontrol altına alınır alınmaz doz azaltılmalıdır.

Azatiyoprin: Bir purin antimetaboliti olup ön ilaçtır, oral yolla alındıktan sonra 6-merkaptopurine dönüşür. İmmunsupresif ve antiromatizmal bir ajandır. T ve B lenfositlerin fonksiyonlarını baskılar, antikör oluşumunu azaltır, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder, langerhans hücre sayısını ve antijen sunma özelliklerini azaltır [68, 69].

Kolşisin ve glukokortikoid tedavisine yanıtızsızlık ya da yan etki nedeniyle kullanılmayan oral aft ve genital ülser tedavisine ek olarak artrit, üveit, vasküler Behçet, enterobehçet tedavisinde de kullanılır. Posterior üveit, görmeyi etkilediği ve körlüğe neden olabildiği için, yoğun immunsupresif tedavi gerektiren bir durumdur, posterior üveitte azatiyoprin ve glukokortikoid tedavi kombinasyonu ilk basamak tedavidir. Nörobekçet vakalarında da ilk basamak tedavidir, önerilen günlük doz 2.5 mg/kg şeklindedir. Azatiyoprin tedavisine yeterli yanıt almak için gereken süre yaklaşık 2-3 aydır.

İnterferon-alfa (IFN-alfa) ile kombinasyonu ciddi lökopeni riski taşıdığı için genellikle tercih edilmez. Bulantı, kusma, ishal, trombositopeni, hepatotoksisite, bazı hastalarda miyalji diğer yan etkileridir. İmmunsupresyon nedeniyle enfeksiyon ve malignite gelişimini tetikleyebilir.

Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörleri (anti-TNF): Diğer ajanlara yanıtızsız oral aft, genital ülser, artrit, üveit tedavisinde kullanılabilir. Arka üveitli hastalarda özellikle adalimumab ve infliximab tedavisi, etanercept tedavisinden çok daha etkili bulunmuştur [70]. Ancak göz tutulumunda ilk seçenek olarak tercih edilmemeli, görme keskinliğinin belirgin azaldığı ya da diğer tedavilere yanıtızsızlık durumunda kullanılmalıdır [70]. Steroid ve azatiyoprin kombinasyon tedavisinin başarısız olduğu enterobekçet vakalarında kullanılabilir [71]. Venöz tromboz tedavisinde özellikle adalimumab tedavisinin diğer anti-TNF ajanlara göre daha etkili olduğu bilinmektedir [72]. Yapılan çalışmalarda infliximab, adalimumab ve etanercept tedavilerinin nörobekçet vakalarında etkili olduğu saptanmıştır [73-75].

Siklosporin: T hücrelerinin IL-2 yapımını bloke ederek immunsupresyon sağlayan bir kalsinörin inhibitörüdür. Posterior üveit, retinal vaskülit gibi görmeyi etkileyecek ciddi göz tutulumunda tercih edilen ilk ajan olmasına rağmen nadiren dirençli oral aft ve genital ülser vakalarında da kullanılabilir. Hipertansiyon ve nefrotoksisite, yaygın görülen yan etkileridir. Diğer bir yan etkisi %20-30 oranında görülebilen nörotoksisite olup, Behçet nörolojik tutulumu ile karışabileceğinden, nörobekçet hastalarında tercih edilen bir ajan değildir [76].

Metotreksat (MTX): Folik asit antagonistidir, folik asidin DNA sentezinde gerekli olan dihidrofolat redüktaz ile reaksiyona girmesini önleyerek DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Ek olarak monositlerden IL-1 üretimini ve IL-1 aktivitesini, LTB-4 üretimini, lenfosit proliferasyonunu azaltır, tüm bu etkilerle antiinflamatuvar ve immunsupresif etki gösterir. Tedaviye dirençli mukokutanöz bulgularda, oküler tutulumda ve nörobeçet vakalarında [77] düşük dozlarda kullanılabilir. Bulantı, karın ağrısı, hepatotoksisite, pulmoner fibrozis, hipersensitivite pnömonisi gibi yan etkileri vardır.

İnterferon-alfa (IFN-alfa): Özellikle inatçı göz bulgularının varlığında kullanılmakla birlikte vasküler ve nörolojik tutulumda da kullanılabilir [78, 79]. Genelde tedaviye başladıktan 2 hafta sonra yanıt alınmaya başlanır, tam yanıt 4-6 haftada elde edilir. Optimum tedavi süresi ile ilgili bir görüş birliği yoktur ve ilaç kesilince nüks olabilir. Grip benzeri sendrom, depresyon, lökopeni (özellikle azatiyoprin ile kombinasyonunda) gibi yan etkileri vardır.

Siklofosfamid: İmmunsupresif etki gösteren alkileyici bir ajandır. Pulmoner ve periferik arter anevrizmasında, nörolojik tutulumda, superior vena cava tutulumunda kullanılır, göz tutulumunda tercih edilen bir ajan değildir. Bulantı, kusma, hemorajik sistit, alopesi, lökopeni gibi ciddi yan etkileri vardır.

Talidomid: TNF-alfa kaynaklı NF- κ B aktivasyonunu ve ATP kaynaklı IL-1 β sekresyonunu baskılayarak immünomodülatör etki gösterir. Mukokutanöz lezyonların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [80, 81].

Dapson: Mukokutanöz bulguların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bir antibakteriyel ajandır [82]. Bulantı, dispepsi, baş ağrısı, methemoglobinemi gibi yan etkileri vardır.

Antikoagülanlar: Venöz tromboz gelişen hastaların tedavisinde kullanılabilir. Tromboz, endotelial inflamasyondan kaynaklandığı için trombozun önlenmesinde birincil yaklaşım, immunsupresif ajanlarla inflamasyonu baskılamak olmalıdır.

Sistemik tutulumlu Behçet hastalarında tedavi sonrası semptomlar gerilediğinde, immunsupresif tedaviye ne kadar süre devam edileceği konusu net değildir, ancak genel olarak, immunsupresif tedaviye 18-24 ay devam edilir.

EULAR'ın (European League Against Rheumatism) ilk olarak 2008'de yayınlanan, 2018'de güncellenen Behçet hastalığı tedavi önerileri tablo 4'deki gibidir [83].



Tablo 4. EULAR 2018 Behçet Hastalığı tedavi önerileri

Mukokutanöz	<ul style="list-style-type: none">• Baskın lezyon eritema nodozum veya genital ülser olduğunda ilk önce kolşisin denenmelidir.• Hafif dereceli papülopüstüler veya akne benzeri lezyonlar, akne vulgariste kullanılan topikal veya sistemik önlemler ile tedavi edilir.• Seçilmiş olgularda azatiyoprin, talidomid, IFN-alfa, TNF-alfa inhibitörleri veya apremilast gibi ilaçlar denenebilir.
Göz	<ul style="list-style-type: none">• İzole anterior üveitte topikal ajanlar kullanılır; ancak genç erkek hastalarda kötü prognoz nedeniyle sistemik immunsupresifler verilebilir.• Posterior üveitte sistemik glukokortikoidler asla tek başına kullanılmamalı; azatiyoprin, siklosporin-A, IFN-alfa veya anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılmalıdır. Anti-TNF ajanlardan özellikle infliximab göz bulgularında iyi bir seçenek iken, adalimumab da kullanılabilir.• Görmeyi tehdit edici üveit atağı ile başvuran hastalarda yüksek doz glukokortikoid, infliximab veya IFN-alfa kullanılmalıdır. İntravitreal glukokortikoid enjeksiyonu, sistemik tedaviye ek olarak bir seçenektir.
Ven	<ul style="list-style-type: none">• Akut DVT tedavisinde glukokortikoidler ve azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin-A gibi immunsupresif ajanlar önerilmektedir (immunsupresif ajanların birbirine üstünlüğünü gösteren kesin veri yok).• DVT varlığında immunsupresif ajana ek olarak antikoagülan kullanımının, izole immunsupresif kullanımına kıyasla relapsları önlemede önemli bir yararı yoktur.• Siklofosfamid, ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle sadece vena cava gibi büyük damar trombozunda kullanılması önerilen bir ajandır. Dirençli vakalarda anti-TNF ajanlar ve IFN-alfa düşünülebilir.
Arter	<ul style="list-style-type: none">• Pulmoner arter anevrizma tedavisinde yüksek doz siklofosfamid ve glukokortikoidler önerilir. Refrakter vakalarda anti-TNF ajanlar verilebilir.• Kanama riski yüksek hastalarda embolizasyon tercih edilebilir.
GİS	<ul style="list-style-type: none">• Mutlaka skopik görüntüleme ile doğrulanmalı, tedavide immunsupresif ajanlar kullanılacağından enfeksiyon başta olmak üzere GİS semptomları yapabilecek diğer nedenler ekarte edilmelidir.• Alevlenmelerde glukokortikoidlerle birlikte ağır vakalarda azatiyoprin, hafif vakalarda 5-ASA gibi ajanlar kullanılmalıdır.• Refrakter hastalarda anti-TNF ajanlar veya talidomid düşünülebilir.
SSS	<ul style="list-style-type: none">• Parankimal tutulum atakları, yüksek doz glukokortikoid ve azatiyoprin gibi immunsupresif 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.
Eklemler	<ul style="list-style-type: none">• Akut artritli hastada ilk tedavi kolşisin olmalıdır.• Akut monoartiküler hastalıkta intraartiküler glukokortikoid kullanılabilir.• Tekrarlayan vakalarda azatiyoprin, IFN-alfa veya anti-TNF ajanlar denenebilir.

2.2. Behçet Hastalığı ve High Mobility Group Box-1

2.2.1. High Mobility Group Box-1 Nedir?

High Mobility Group Box-1, hem hücre içinde, hem de hücre dışında önemli biyolojik aktiviteleri olan non-histon özellikte bir proteindir. İsmi, moleküler yapısının küçük olması nedeniyle jel elektroforezde hızlı hareket etmesinden almıştır. Lokalizasyonu çoğunlukla nükleer olmasına rağmen, sitoplazmada ya da ekstrasellüler ortamda da bulunabilir. Hücre içinde DNA düzenleyicisi gibi görev alır, kromatin yapısını belirler, DNA replikasyon, transkripsiyon ve onarımında rol alır [84], sitoplazmaya taşınırsa otofajiye aracılık eder. Hücre dışında ise hasar ilişkili moleküler paternlerden biri olarak görev yapar.

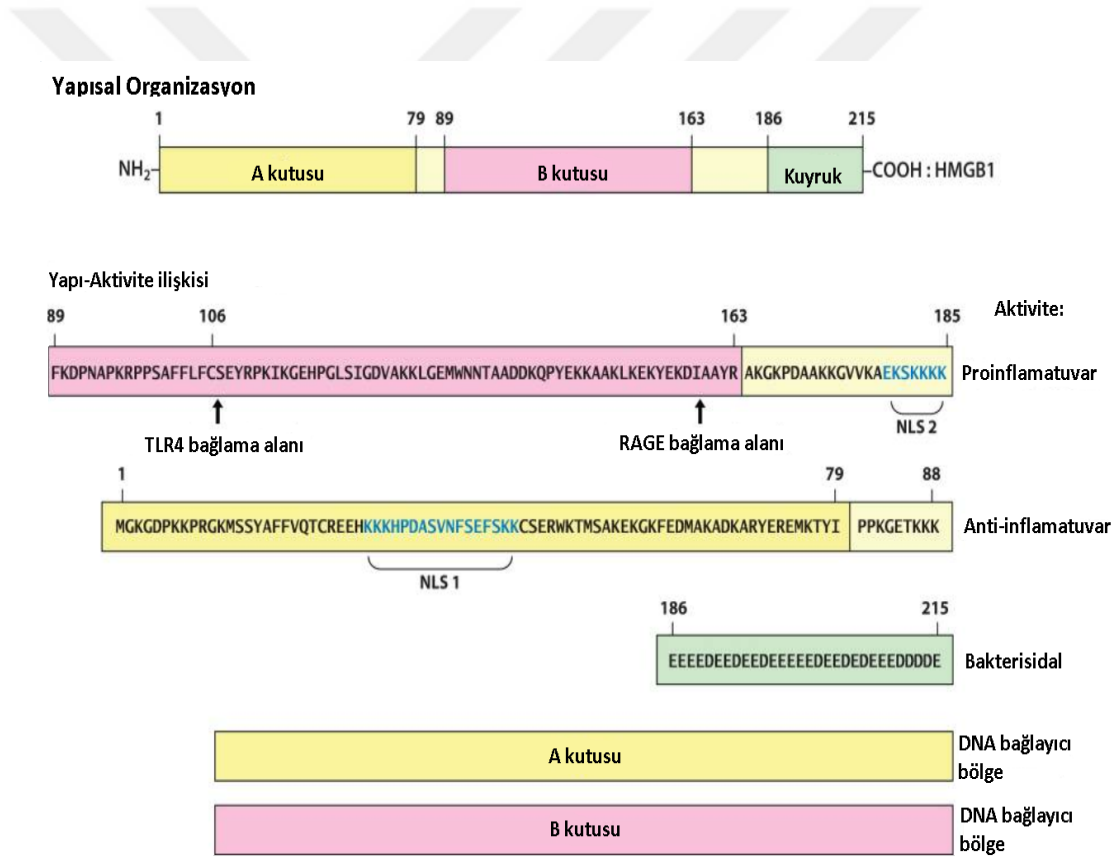
İmmun sistemin bir komponenti olan DAMP, kendi başına veya sitokinler aracılığıyla hasarlı dokulardan gelen tehlikeyi immün sisteme aktaran bir aracı olarak görev yapar [85]. HMGB-1, DAMP grubunun bir prototipidir [86].

2.2.2. High Mobility Group Box-1'in Yapısı

High Mobility Group Box-1; 25 kDa ağırlığında 215 aminoasitten oluşur, 2 adet DNA bağlanma alanı (A ve B kutusu) ve asidik özellikte bir C terminal kuyruktan meydana gelir [87]. A ve B kutuları özgül olmayan şekilde DNA'ya bağlanarak yapısal değişikliklere neden olurken C terminal kuyruk ise histon proteinleri dahil diğer nükleer proteinlere bağlanır. C-terminal kuyruk, HMGB-1'in 3 boyutlu yapısını ve moleküler etkileşimlerini değiştirerek, A ve B kutuları ile de etkileşime girebilir.

High Mobility Group Box-1'in farklı reseptörler aracılığıyla farklı moleküllere bağlanması, farklı işlevlere yol açar. RAGE (Receptor for Advance Glycation End Product) HMGB-1'in keşfedilen ilk reseptörüdür, Ig süperaillesinin bir transmembran proteini [88]. Bu reseptörün, HMGB-1'in

150-183. aminoasit bölgesine bağlanması hücre migrasyonuna neden olurken [89], 89-108. aminoasit bölgesi TLR-4'e bağlanarak NF-κB aktivasyonu ve IL-6 ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) gibi sitokinlerin makrofajlar tarafından üretilmesine yol açarak inflamasyona [90-92], 7-74. aminoasit bölgesi ise p53'e bağlanarak gen transkripsiyonuna neden olur [93]. B kutusu pro-inflamatuvar aktiviteyi düzenlerken, A kutusunun ise anti-inflamatuvar aktiviteyi düzenlediği düşünülmektedir [94]. C terminalinin 201-205. aminoasit bölgesi ise HMGB-1'in antibakteriyel aktivitesinden sorumludur.



Şekil 3. 215 aminoasitten oluşan insan HMGB1'in yapısı.

2.2.3. High Mobility Group Box-1'in Görevleri

High Mobility Group Box-1'in farklı lokalizasyonlarda farklı fonksiyonları vardır. Nükleer HMGB-1 DNA şaperonu gibi davranır; DNA onarımı, replikasyon ve transkripsiyonda rol oynar [95]. Sitozolik HMGB-1 hasarlı ya da görevi tamamlanmış proteinlerin otofajisinde görevlidir [96]. Hücre yüzey membranında bulunan HMGB-1 trombosit aktivasyonunda [97], eritrosit olgunlaşmasında [98], hücre diferansiyasyonunda [99], adezyonda [100] ve doğal bağışıklıkta [101] rol alır.

High Mobility Group Box-1'in hücre dışında da inflamatuvar ve immun yanıtta rol alma, hücre migrasyonu, invazyon, proliferasyon, anjiogenez, farklılaşma, antimikrobiyal savunma ve doku rejenerasyonu gibi birçok fonksiyonu vardır [93]. HMGB-1'in çekirdekten hücre dışı ortama taşınmasının aktif ve pasif yol olmak üzere iki yolu vardır. HMGB-1'in pasif salınımı nekroz dediğimiz; travma, toksinler, hipoksi gibi tetikleyicilerin neden olduğu beklenmedik hücre ölümü sırasında olur [102]. Nekroz sonucu HMGB-1 salınımı da hasarı onarmak için doğal bağışıklık sisteminin bileşenlerini aktive eder, bağışıklık reaksiyonlarını başlatır. Yaşlanan veya istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırıldığı, enerji tüketilen, programlanmış hücre ölümü olan apoptozda da HMGB-1 hücrelerden pasif olarak salınarak benzer reaksiyonları başlatır.

Doğal bağışıklık sisteminin inflamatuvar hücreleri de mikroplara, inflamatuvar uyarılara ve doku hasarına cevaben aktif olarak HMGB-1 salgırlar. Monosit, makrofaj ve dendritik hücreler, gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit gibi mikrobiyal bileşenleriyle karşılaştıklarında HMGB-1 salgırlar, kemotaksis indüklenir [103]. Enfeksiyon bölgesinde üretilen interlökin-1 β (IL-1 β), interferon- γ (IFN- γ) ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, fagositlerden HMGB-1 salgılanmasına neden olur, bu da inflamatuvar cevabı güçlendirir [104]. Virüsler ve diğer hücre içi patojenlerle savaşılan doğal immun sistemin bir başka üyesi olan doğal öldürücü (NK=

natural killer) hücreler de HMGB-1 salgılayarak dendritik hücrelerin olgunlaşmasına katkıda bulunur [105].

2.2.4. High Mobility Group Box-1 ve Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, vücudun sağlam dokulara karşı geliştirdiği anormal immün yanıt sonucu meydana gelir. HMGB-1 disfonksiyonunun; eklem ve kaslar, kan damarları, bağ dokuları, endokrin bezler (tiroid, pankreas), kırmızı kan hücreleri ve cilt gibi birçok doku ve organda çeşitli otoimmün hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir [106, 107]. Birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta, serumda HMGB-1 seviyeleri artmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda; sinoviyal hipertrofi ve eklem iltihabıyla sonuçlanan bir kronik inflamatuvar hastalık olan RA hastalarında, inflamasyonlu eklem sıvılarında HMGB-1 seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır [108, 109]. Bir hayvan çalışmasında, sağlıklı eklem sıvısına HMGB-1 enjeksiyonunun NF- κ B aktivasyonu ve IL-1 β üretimiyle artrite neden olduğu gösterilmiştir [110].

Çoklu organ tutulumuyla seyreden diğer bir kronik romatolojik inflamatuvar hastalık da SLE'dir. SLE'li hastalarda serum HMGB-1 seviyesinin sağlıklı populasyona göre arttığı ve bu artışın hastalık aktivitesi ve anti ds-DNA düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir [111, 112].

High Mobility Group Box-1 seviyelerinin inflamatuvar miyopatili hastalarda da sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir [113].

Yapılan çalışmalar, serum HMGB-1 seviyelerinin kronik romatizmal inflamatuvar hastalıklar dışında inflamatuvar zemini olan diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, maligniteler, nefritler, astım ve KOAH gibi akciğer hastalıkları, pankreatit, hepatit gibi birçok hastalıkta da yükseldiğini göstermiştir [114-121].

2.2.5. High Mobility Group Box-1 ve Behçet Hastalığı

Kronik romatizmal inflamatuvar hastalıklar arasında yer alan ve genetik yatkınlık nedeniyle ülkemizde sık görülen Behçet hastalığında da serum HMGB-1 düzeylerinin yükseldiğini gösteren literatürde 2 çalışma mevcuttur.

De Souza ve arkadaşlarının Brezilya'da 26 Behçet hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları kesitsel çalışmalarında, serum HMGB-1 seviyelerinin hasta grupta, kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğunu; ancak hastalık aktivite derecesi, organ tutulum tipi ve alınan medikal tedavinin türüyle ilişkili olmadığını göstermişlerdir [122].

Joong Kyong ve arkadaşlarının Kore'de 42 Behçet hastası ve 22 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları diğer çalışmada, benzer şekilde hasta grupta serum HMGB-1 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu; ek olarak Kore'de sık görülen gastrointestinal tutulumu sahip hastaların anlamlı olarak daha yüksek HMGB-1 seviyelerine sahip olduğunu, ancak diğer klinik manifestasyonlarda HMGB-1 seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir [123].

Behçet hastalığında serum HMGB-1 düzeyleri ile hastalık patogenezi ve aktivasyonu arasındaki ilişki ortaya konabilirse (literatürde yeterli veri yoktur), ileride HMGB-1'i hedef alan yeni tedavi yöntemlerinin gelişimine katkıda bulunulabilir.

Bu nedenle Behçet hastalarında serum HMGB-1 düzeyinin hastalık patogenezi ve hastalık aktivitesindeki rolünün belirlenmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda ve Behçet Hastalığı Multidisipliner Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Kesitsel bir çalışma yürütülmüş olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Tarih: 24.07.2017, Karar No: 12-724-17), Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonunca desteklenmiştir (Proje numarası 18L0230003).

3.1. Olgular

Çalışmaya AÜTF İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda ve Behçet Hastalığı Multidisipliner Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde Behçet hastalığı tanısı ile takip edilen, 18 yaşından büyük, ek kronik hastalığı olmayan 90 gönüllü hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer, herhangi bir kronik hastalığı ve enfeksiyöz semptomu bulunmayan 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubu alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile onamları alındı. Tüm hasta grubunda hastaların kendisinden ve hastane kayıtlarından Behçet hastalığı tanı tarihi, aldıkları tedavi ajanları, Behçet hastalığı ile ilişkili sistem tutulumlarına ait bilgiler elde edildi. Ek olarak hasta grubunda, hastalık aktivite belirteçleri olarak kabul edilen BDCAF ve BSAS formları doldurularak hastalık aktivite skorları ölçüldü.

3.2. Örneklerin Toplanması

Çalışmaya dahil olan Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubundan serum HMGB-1 düzeylerinin tayini için uygun tüplere periferik venöz kan

örneği alındı ve örnekler 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek laboratuvarında çalışılana kadar -80 °C'de saklandı.

Hasta grubunda ayrıca, her poliklinik kontrolü esnasında rutin olarak bakılan, akut faz belirteçleri olan periferik kan ESH ve CRP düzeyleri yanında tam kanda nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, MPV düzeylerine de hastane verileri üzerinden ulaşıldı.

3.3. Serum High Mobility Group Box-1 Düzeyi Tayini

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan HMGB-1 düzey tayini için elde edilen serum örnekleri "LifeSpan BioSciences Human HMGB-1 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), Seattle, USA" kiti (Katalog No: LS-F11641) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler "IBM SPSS for Windows Version 22.0" paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Behçet hastalığındaki farklı klinik bulguların HMGB-1 düzeyi ile ilişkisi; değişkenlerin dağılımının normal olması durumunda t testi ile, dağılımın normal olmaması durumunda ise Mann Whitney-U testi ile incelendi. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler değişkenlerin dağılımı normal olduğunda Pearson korelasyon testiyle, normal olmadığında ise Spearman's korelasyon testiyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda ve Behçet Hastalığı Multidisipliner Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde takipli olan 90 Behçet hastası ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan ve enfeksiyöz semptomu olmayan 50 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışmaya katılan hasta grubunun 51'i (%56.7) kadın, 39'u (%43.3) erkek; sağlıklı kontrol grubunun 32'si kadın (%64), 18'i erkek (%36) cinsiyetti. Hasta grubun yaş ortalaması 42.1 ± 9.6 yıl (20-64), kontrol grubun yaş ortalaması 39 ± 10.6 yıl (24-65) idi. Ortalama hastalık süresi 10.0 (1-37) yıldır.

Son 1 ay içindeki klinik bulgulara bakıldığında, hastaların 60'ında (%66.7) oral aft, 7'sinde (%7.8) genital ülser, 14'ünde (%15.6) eritema nodosum, 26'sında (%28.9) papülopüstüler erupsiyon mevcuttu. 56 hasta (%62.2) artralji semptomu tariflerken, bu hastaların sadece 1'inde (%1.1) aktif artrit tablosu (sol diz artrit) mevcuttu.

Paterji testi 30 hastada (%33.3) negatif, 37 hastada (%41.1) pozitif; 23 hastada (%25.6) ise ya paterji testi yapılmamış ya da daha önce yapılan test sonucu bilinmiyordu.

64 hastada üveit öyküsü bulunmazken 18 hastada (%20) geçmişte ön üveit öyküsü, 5 hastada (%5.6) ise geçmişte panüveit öyküsü vardı. 2 hastada (%2.2) aktif ön üveit, 1 hastada (%1.1) ise aktif panüveit olmak üzere aktif hastalık tablosu mevcuttu. Ek olarak 2 hastada (%2.2) geçmişte retinal vaskülit öyküsü vardı.

1 hastada (%1.1) arteriyel tutulum (bilateral femoral arter anevrizması), 24 hastada (%26.6) venöz tutulum mevcuttu. Venöz tutulumu olan 24 hastanın 22'sinde (%24.4) geçmişte bir venöz hadise mevcutken (20 hastada DVT, 2 hastada VCİ trombozu, 3 hastada tromboflebit); 2 hastada (%2.2) akut DVT olmak üzere aktif hastalık tablosu bulunmaktaydı. 4 hastada

(%4.4) SSS tutulumu (1 hastada sigmoid sinüs ve juguler ven trombozu, 3 hastada parankimal tutulum), 1 hastada (%1.1) ise GİS tutulumu vardı.

90 Behçet hastasının 80'i (%88.9) kolşisin, 23'ü (%25.6) immunsupresif tedavi (mikofenolat mofetil, azatiyoprin, metotreksat veya siklofosamid), 2'si (%2.2) sulfasalazin, 1'i (%1.1) biyolojik ajan (TNF-alfa antagonisti olan adalimumab), 11'i (%12.2) ise depo penisilin tedavisi altındaydı. Herhangi bir medikal tedavi almayan 5 hastanın 3'ü inaktif hastalık, 2'si ilaç yan etkileri nedeniyle tedavisiz takip ediliyordu.

Aktivite formlarından BSAS ortalama skoru 10 iken (0-54), BDCAF ortalama skoru ise 2 (0-6) idi.

Hastaların demografik özellikleri, son 1 aydaki klinik bulguları, laboratuvar bulguları ve almakta oldukları tedavi ajanları ile kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Behçet hastalarının ve kontrol grubunun özellikleri

	Behçet Grubu (n:90)	Kontrol Grubu (n:50)
Yaş (yıl)	42,1 ± 9,6	39 ± 10,6
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	51 (56,7)	32 (64)
Erkek	39 (43,3)	18 (36)
Hastalık süresi (yıl)	10 (1-37)	
Oral aft, n (%)	60 (66,7)	
Genital ülser, n (%)	7 (7,8)	
Eritema nodozum, n (%)	14 (15,6)	
Papülopüstüler erupsiyon, n (%)	26 (28,9)	
Paterji testi, n (%)		
Pozitif	37 (41,1)	
Negatif	30 (33,3)	
Yapılmamış/bilinmiyor	23 (25,6)	
Üveit, n (%)		
Eski ön üveit	18 (20)	
Eski panüveit	5 (5,6)	
Aktif ön üveit	2 (2,2)	
Aktif panüveit	1 (1,1)	
Retinal vaskülit, n (%)	2 (2,2)	
SSS tutulumu, n (%)	4 (4,4)	
GİS tutulumu, n (%)	1 (1,1)	
Artralji, n (%)	56 (62,2)	
Artrit, n (%)	1 (1,1)	
Arteriyel tutulum, n (%)	1 (1,1)	
Venöz tutulum, n (%)		
Geçmiş venöz olay	22 (24,4)	
Aktif venöz olay	2 (2,2)	
Tedavi, n (%)		
Kolşisin	80 (88,9)	
İmmüsupresif	23 (25,6)	
Sulfasalazin	2 (2,2)	
Biyolojik Ajan (adalimumab)	1 (1,1)	
Depo penilisin	11 (12,2)	
ESH (mm/saat)	9 (1 - 48)	
CRP (mg/L)	2,25 (0,3 - 169)	
MPV (fL)^a	10,5 (8,3 - 12,5)	
Nötrofil/lenfosit Oranı	1,90 (0,67 - 6,56)	
Platelet/lenfosit Oranı	122,05 (50,7 - 373,8)	
BSAS	10 (0 - 54)	
BDCAF	2 (0 - 6)	

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

Kategorik veriler n (%) olarak belirtilmiştir.

^a: n:89

Behçet hastaları ve kontrol grubu ele alındığında, 2 grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel fark yoktu. Serum HMGB-1 düzeyleri Behçet hasta grubunda ortalama 43,26 pg/ml iken, kontrol grubunda 16,73 pg/ml olarak bulundu, HMGB-1 düzeyleri açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Bulgular tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Behçet ve kontrol grubunda serum HMGB-1 düzeyleri

	Behçet grubu (n = 90)	Kontrol grubu (n = 50)	p
Yaş (yıl)	42,2 ± 9,7	39,5 ± 10,6	0.128
Cinsiyet (K/E)	51/39	32/18	0.401
HMGB-1 (pg/ml)	43,26 (0 – 221,33)	16,73 (0 – 41,95)	<0.001

Behçet grubunda paterji testi, klinik bulgular ve tedavi ajanlarına göre HMGB-1 düzeyleri alt grup analizleri yapıldı. Paterji test pozitifliği ya da negatifliği ile HMGB-1 düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p=0.900$). Klinik bulgulardan son 1 ay içerisinde oral aft, PPE ve artralji varlığı ya da yokluğu ile HMGB-1 düzeyi ilişkisizken; genital ülser ve eritema nodozumu olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek HMGB-1 düzeyleri saptandı (p değerleri sırası ile 0.041 ve <0.001). Üveit ve venöz tutulum öyküsü olan ve olmayan grup arasında HMGB-1 düzeyleri benzerdi, istatistiksel fark yoktu.

Retinal vaskülit, artrit, GİS tutulumu, SSS tutulumu ve arteriyel tutulum öyküsü olan hastalar az sayıda olduğundan, örneklem büyüklüğü yetersiz olması nedeniyle bu gruplar içinde ayrı ayrı alt grup analizi yapılması yerine majör organ tutulumu olan ve olmayan şeklinde 2 grup halinde analiz yapıldı. Üveit, retinal vaskülit, SSS tutulumu, GİS tutulumu, arteriyel ve venöz tutulum majör organ tutulumu olarak ele alınırken bu klinik bulgular dışında kalan oral

aft, genital ülser, papülopüstüler erupsiyon ve eritema nodozum gibi mukokutanöz bulgular ile artrit ve artralji varlığı majör organ dışı tutulum olarak değerlendirildi. Öyküde majör organ tutulumu olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksek serum HMGB-1 düzeyleri bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.099$).

Kolşisin ve immunsupresif tedavi alan ve almayan grup arasında HMGB-1 düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Biyolojik ajan ve sulfasalazin alan hastalar çok az sayıda olduğu için, bu tedavi ajanları ile serum HMGB-1 düzeyleri arasında alt grup analizi yapılmamıştır. Tüm bu bulgular tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Paterji testi, klinik bulgular, tedavi seçenekleri ve majör organ tutulumu varlığına göre HMGB-1 düzeyi alt grup analizleri

	Pozitif	Negatif	<i>p</i>
Paterji Testi	43,26 (0 - 221,33)	44,41 (5,46 - 103,91)	0.900
Oral aft	40,48 ± 29,54	35,66 ± 19,55	0.421
Genital ülser	47,11 (43,26 - 221,33)	42,50 (0 - 103,91)	0.041
Eritema Nodozum	51,83 (27,90 - 75,25)	39,85 (0 - 221,33)	<0.001
PPE	45,17 (5,46 - 62,42)	41,36 (0 - 221,33)	0.216
Üveit	45,17 (5,46 - 58,29)	41,36 (0 - 221,33)	0.240
Artralji	43,26 (0 - 221,33)	42,88 (0 - 103,91)	0.723
Venöz Tutulum	44,79 (5,46 - 103,91)	42,88 (0 - 221,33)	0.729
Kolşisin	43,26 (0 - 221,33)	44,42 (18,14 - 61,59)	0.585
İmmunsupresif	45,56 (5,46 - 51,83)	43,26 (0 - 221,33)	0.810
Majör organ tutulumu	44,79 (5,46-103,91)	30,77 (0-221,33)	0.099

Behçet grubunun yaş ve serum HMGB-1 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı, yani ileri yaş hastalarda daha düşük serum HMGB-1 düzeyleri vardı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Sağlıklı grupta ise Behçet grubundan farklı olarak yaş ve HMGB-1 düzeyleri pozitif koreleydi, yaş arttıkça serum HMGB-1 düzeyleri anlamlı olarak arttı ($p<0.001$).

Behçet grubunda hastalık süresi ne kadar uzunsa, serum HMGB-1 düzeylerinin o kadar düşük olduğunu gördük ve bu da yaş değişkenine benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Hastalık aktivite göstergeleri olan BSAS ve BDCAF skorları, serum HMGB-1 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu. BSAS ve BDCAF skorları ne kadar yüksekse yani hastaların yakınmalarına göre hastalık ne kadar aktifse, HMGB-1 düzeyleri de o kadar yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p değerleri sırası ile 0.022 ve 0.026).

Akut faz belirteçleri olan ESH ve CRP düzeyleri, MPV düzeyleri, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ile serum HMGB-1 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Tüm bu bulgular tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Serum HMGB-1 düzeylerinin Behçet grubunda farklı parametrelerle, sağlıklı grupta yaş ile korelasyonu

	Behçet grubu		Sağlıklı grup	
	HMGB-1		HMGB-1	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	-0,515	<0.001	0,497	<0.001
Hastalık süresi (yıl)	-0,333	0.001		
ESH (mm/saat)	-0,044	0.682		
CRP (mg/L)	0,128	0.231		
MPV (fL)	0,041	0.702		
Nötrofil/Lenfosit	0,136	0.202		
Platelet/Lenfosit	0,015	0.890		
BSAS	0,241	0.022		
BDCAF	0,235	0.026		

r: Korelasyon katsayısı

Cinsiyete göre serum HMGB-1 düzeyleri arasında ne sağlıklı grupta, ne de Behçet grubunda anlamlı fark yoktu (tablo 9).

Tablo 9. Behçet ve kontrol grubunda serum HMGB-1 düzeylerinin cinsiyet ile değişimi

	HMGB-1 (pg/ml)	<i>p</i>
Sağlıklı grup		0.240
Kadın	14,62 (0 - 41,95)	
Erkek	18,14 (11,1 - 37,7)	
Behçet grubu		0.078
Kadın	39,48 (0 - 75,25)	
Erkek	45,56 (5,46 - 221,3)	

Behçet hasta grubunda BSAS ve BDCAF aktivite skorları ile yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında, yaş ilerledikçe BSAS ve BDCAF aktivite skorlarının yani hastalık aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı görüldü (BSAS ve yaş analizinin p değeri 0.007, BDCAF ve yaş analizinin p değeri 0.022). İki aktivite skoru ile hastalık süresi arasındaki ilişkiye bakıldığında benzer şekilde hastalık süresi arttıkça BSAS ve BDCAF aktivite skorlarının anlamlı olarak azaldığı görüldü (BSAS ve hastalık süresi analizinin p değeri <0.001, BDCAF ve hastalık süresi analizinin p değeri 0.001, tablo 10).

Tablo 10. Behçet grubunda BSAS ve BDCAF aktivite skoru, yaş ve hastalık süresi ilişkisi

		Yaş (yıl)	Hastalık süresi (yıl)
BSAS	r	-0,282	-0,402
	p	0.007	<0.001
BDCAF	r	-0,240	-0,338
	p	0.022	0.001

r: Korelasyon katsayısı

Yapılan bazı çalışmalarda BDCAF hastalık aktivite skoru 2 ve üzeri olan hastalar, aktif olarak kabul edilmişlerdir. Biz de kendi çalışmamızda literatüre benzer şekilde BDCAF 2 puan ve üstü olan hastaları aktif olarak değerlendirdiğimizde, aktif hastalarda ortalama serum HMGB-1 düzeyleri 45,17 pg/ml iken, inaktif hastalarda HMGB-1 düzeyi 27,97 pg/ml idi, aradaki fark anlamlı düzeydeydi ($p=0.035$). Bu veri, tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. BDCAF'a göre aktif ve inaktif hastalıkta serum HMGB-1 düzeyleri

HMGB-1 düzeyi (pg/ml)		
Aktif Hasta, n = 52 (BDCAF \geq 2 puan)	İnaktif Hasta, n = 38 (BDCAF < 2 puan)	<i>p</i>
45,17 (0 - 221.33)	27,97 (0 - 103,91)	0.035

Akut faz yanıtlarından ESH ve CRP düzeyleri ile BSAS ve BDCAF aktivite skorları arasındaki ilişki değerlendirildi. BSAS skoru ile ESH ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; BDCAF skoru ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ancak düşük korelasyonlu ilişki saptandı ($p=0.012$), ESH ile ilişki saptanmadı. MPV, nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit düzeyleri ile BSAS ve BDCAF aktivite skorları arasında ilişki yoktu. Bulgular tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. BSAS ve BDCAF ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

	BSAS		BDCAF	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ESH (mm/saat)	0,058	0.586	0,051	0.635
CRP (mg/L)	0,185	0.081	0,265	0.012
MPV (fL)	-0,007	0.949	0,106	0.322
Nötrofil/lenfosit	-0,019	0.857	0,028	0.795
Platelet/lenfosit	-0,013	0.902	0,061	0.570

r: Korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı etiolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış, farklı sistem tutulumlarına yol açan, relaps ve remisyon ataklarıyla seyreden, Türkiye’de sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Diğer birçok romatolojik hastalığın aksine, Behçet hastalığında spesifik bir tanı ve aktivasyon göstergesi laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Behçet hastalarının hem tanı, hem de hastalık aktivasyonlarının belirlenmesinde klinik bulguların yanı sıra farklı moleküler yöntemlerin keşfedilmesi, ileride hastalık semptomlarının en aza indirgenmesini sağlayacak, morbidite ve mortaliteyi azaltacak yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

High Mobility Group Box-1 genellikle hücre çekirdeğinde bulunmakla birlikte sitoplazma ve bazen hücre dışında da bulunabilen, hücre içi ve dışında farklı görevler üstlenen non-histon özellikte bir proteindir. Hücre içinde DNA onarımı, replikasyon ve transkripsiyonda rol alır. İnflamasyon sırasında sentezlenen IL-1, IL-6, TNF- α , IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinler fagositer hücrelerden HMGB-1’in sentezine ve hücre dışına salınımına neden olur. Bununla ilişkili olarak SLE, RA, Sjögren sendromu, AS gibi birçok kronik sistemik inflamatuvar hastalıkta serum HMGB-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur [111, 124-126]. Bu durum, romatolojik hastalıkların tedavisinde ileride HMGB-1’i hedef alacak yeni tedavi modalitelerinin geliştirilebilmesi için umut vericidir.

Fu ve arkadaşlarının 2016’da yayınlanan çalışmasında 30 genç, 30 orta yaş ve 30 ileri yaş sağlıklı birey ele alınmış, serum HMGB-1 düzeyleri ölçülmüş ve yaş ilerledikçe HMGB-1 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür [127]. Yaşlılıkta artmış DNA hasarının varlığı ve ilerleyen yaşa eşlik eden HMGB-1 düzeylerindeki azalma, HMGB-1 molekülünün DNA onarımında rol oynadığı gerçeğini desteklemektedir. Bunun yanında HMGB-1 kaybının hücre içi nükleozom sayısını ve nükleozom stabilitesini azalttığı, bu durumun da yaşlılığa neden olduğu gösterilmiştir [128]. Bizim çalışmamızda

Behçet hastalarında yaş ve HMGB-1 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı, yaş ilerledikçe serum HMGB-1 düzeyleri anlamlı şekilde azaldı. Sağlıklı grupta ise farklı olarak yaş ve serum HMGB-1 düzeyleri anlamlı olarak pozitif korelasyon gösteriyordu. Ek olarak çalışmamızda Behçet hastalık süresi ne kadar uzunsu HMGB-1 düzeyleri o kadar düşük bulundu. BSAS ve BDCAF aktivite skorları ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı negatif korelasyon saptamamız, yaş ilerledikçe ve hastalık süresi arttıkça Behçet hastalarının hastalık aktivitesinin azaldığını destekler niteliktedir. Hastalık aktivitesinin düşük olduğu hastalarda düşük serum HMGB-1 düzeyleri ölçmüş olmamız, HMGB-1'in kronik inflamasyondaki önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca serum HMGB-1 düzeylerinin Behçet hastalığında hastalık aktivitesinin takibinde önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği hipotezini destekler niteliktedir.

Joong Kyong ve arkadaşlarının 2011'de yayınlanan 42 Behçet hastası ve 22 sağlıklı kontrol grubunun ele alındığı, De Souza ve arkadaşlarının ise 2015'te yayınlanan 26 Behçet hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubunun ele alındığı 2 çalışmada Behçet hastalarında serum HMGB-1 düzeyleri, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [122, 123]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Behçet hastalarında serum HMGB-1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş olması, bu durumun Behçet hastalığının kronik sistemik inflamatuvar doğası ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda SLE, RA, AS, Sjögren sendromu ile takipli hastalarda da sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulunan serum HMGB-1 düzeyleri, bu düşüncemizi destekler niteliktedir. De Souza ve arkadaşları ile Joong Kyong ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu iki çalışmada serum HMGB-1 düzeyleri hem hasta, hem sağlıklı grupta ng/ml cinsinden sonuç vermişken, bizim çalışmamızda her iki grupta da pg/ml cinsinden sonuçlar elde edilmiştir. Bu düzey, literatürde mevcut çalışmalarla da desteklenmektedir. Özellikle Huang ve arkadaşlarının çok yakın zamanda yapmış olduğu 2019'da yayınlanan bir çalışmada; 108 romatoid artrit ve 102 non-romatoid artrit hastası (26 SLE, 20 AS, 27 Sjogren sendromu, 29 mix konnektif bağ doku hastalığı) ele

alınmış, romatoid artrit hastalarında serum HMGB-1 düzeyleri ortalama 12,8 pg/ml bulunmuşken non-romatoid artrit hastalarında ise 8,5 pg/ml bulunmuştur [129]. 2011'de Pullerits ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, RA ile takipli 81 hastanın serum HMGB-1 düzeyleri ortalama 887 pg/ml bulunmuştur [130]. Bahsedilen bu çalışmalarda da serum HMGB-1 düzeylerinin pg/ml olarak sonuç vermesi, bizim çalışma sonuçlarımız ile uyumlu idi.

De Souza ve arkadaşlarının çalışmasında, BDCAF skoruna göre belirlenmiş Behçet hastalık aktivitesi ile HMGB-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştı [122]. Bizim çalışmamızda ise farklı bir sonuç olarak BDCAF skoruna göre hastalık ne kadar aktifse, HMGB-1 düzeyleri de o kadar yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürde BSAS aktivite skoru ve HMGB-1 ilişkisinin ele alındığı bir çalışma bulunmamaktadır, çalışmamız BSAS skoru ile HMGB-1 ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda BSAS aktivite skorunun da BDCAF'a benzer şekilde serum HMGB-1 düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyonu olduğunu, BSAS skoru yükseldikçe HMGB-1 düzeylerinin de yükseldiğini gösterdik. Tüm bu veriler, serum HMGB-1 düzeylerinin Behçet hastalık aktivitesini göstermede BSAS ve BDCAF aktivite skorlarına ek olarak kullanılabilecek bir laboratuvar parametresi olabileceği hipotezini ortaya koymaktadır, ancak bu hipotezin farklı çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının RA, aterosklerotik kalp hastalığı, diyabetes mellitus ve ülseratif kolit gibi kronik inflamatuvar durumlarda arttığı gösterilmiştir [131-135]. Daha önce Behçet hastaları ile yapılan çalışmalar, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranının aktif hastalarda, inaktif hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu ve bu parametrelerin Behçet hastalık aktivasyonunda bir gösterge olabileceğini belirtmektedir [136-138]. On dört çalışmanın ele alındığı bir meta analizde nötrofil/lenfosit oranı ile Behçet aktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanırken, platelet/lenfosit oranı ile Behçet aktivasyonu arasında ilişki saptanmamıştır [53]. Bizim çalışmamızda, BSAS ve BDCAF aktivite skorları

ile bu parametreler arasında bir korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde ESH ve MPV düzeyleri ile aktivite skorları arasında da korelasyon yoktu. BSAS ile CRP düzeyleri arasında da korelasyon saptanmazken, BDCAF ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ancak düşük korelasyon saptandı.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmamızda Behçet hastalarında serum HMGB-1 düzeylerinin hastalık patogenezi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Serum HMGB-1 düzeylerinin diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi Behçet hastalarında da sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk. BSAS ve BDCAF hastalık aktivite skorları ile yaş ve hastalık süresi arasında ters korelasyon bulmamız, zamanla Behçet hastalarının hastalık aktivitesinin azaldığını ve bununla ilişkili olarak serum HMGB-1 düzeylerinin düştüğünü bize göstermiştir. Behçet hastalığı klinik bulgularından genital ülser ve eritema nodosum varlığında anlamlı olarak daha yüksek HMGB-1 düzeyleri mevcutken diğer klinik bulgular varlığında HMGB-1 düzeylerinin anlamlı değişiklik göstermediğini, major organ tutulumunun varlığı ve farklı tedavi ajanları ile HMGB-1 düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını gösterdik. Ayrıca BSAS ve BDCAF aktivite skorlarına göre hastalık ne kadar aktifse serum HMGB-1 düzeylerinin de o kadar yüksek olduğunu gösterdik. Behçet grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek HMGB-1 düzeylerinin varlığı ve aktivite skorları ile HMGB-1 düzeylerinin pozitif korelasyonu, Behçet hastalığı patogenezinde ve hastalık aktivitesinde HMGB-1'in önemini göstermektedir. Behçet hastalarında serum HMGB-1 düzeyleri, hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabilecek önemli bir belirteç olabilir. Ancak bu sonuçların daha geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

ÖZET

Behçet Hastalarında Serum HMGB-1 Düzeyinin Hastalık Patogenezi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisinin Belirlenmesi

Giriş ve Amaç: Behçet Hastalığı etiyolojisi net olarak bilinmeyen, sistemik tutulumla seyredabilen, kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. DAMP molekülleri, hasar durumunda inflamatuvar reaksiyonları başlatan aracı moleküllerdir. DAMP prototipi olan HMGB-1 molekülünün birçok inflamatuvar hastalıkta yükseldiği gösterilmiş olup bu çalışmamızda HMGB-1 molekülünün Behçet Hastalığı'ndaki rolünü ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı ve Behçet Hastalığı Multidisipliner Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde Behçet tanısı ile takipli 90 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü, Mart 2018-Mart 2019 tarihleri arasında kesitsel olarak ele alındı. Serum HMGB-1 düzeylerinin hasta ve sağlıklı grup arasında değişimi, aktif ve inaktif hastalıkta HMGB-1 düzeylerinin değişimi, farklı Behçet klinik manifestasyonları ile HMGB-1 arasındaki ilişki ve HMGB-1 ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Behçet grubunda serum HMGB-1 düzeyleri, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Genital ülser ve eritema nodosum varlığında anlamlı olarak daha yüksek HMGB-1 düzeyleri saptanmışken diğer klinik bulgular ile HMGB-1 arasında bir korelasyon saptanmadı. Farklı tedaviler ile HMGB-1 arasında da korelasyon yoktu. Aktivite skorlarına göre hastalık ne kadar aktifse, HMGB-1 düzeyleri de o kadar yüksekti ve bu veri, istatistiksel olarak anlamlıydı. Yaş ve hastalık süresi ile serum HMGB-1 düzeyleri ve hastalık aktivite skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Sedimantasyon, CRP, MPV, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı gibi hastalık aktivasyonunu göstermede kullanılabileceği düşünülen laboratuvar parametreleri ile ne BSAS ve BDCAF aktivite skorları arasında, ne de serum HMGB-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Behçet Hastalarında serum HMGB-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunması, HMGB-1'in kronik inflamasyondaki önemini ortaya koymaktadır. Hastalık aktivitesi ile serum HMGB-1 düzeylerinin pozitif korelasyonu, Behçet hastalık aktivitesinin takibinde HMGB-1'in önemli bir laboratuvar belirteci olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, HMGB-1, hastalık aktivite



SUMMARY

The Relationship of Serum High Mobility Group Box-1 (HMGB-1) Level with Disease Pathogenesis and Disease Activity in Patients With Behçet's Disease

Introduction and Aims: Behçet's disease is a chronic inflammatory rheumatic disease with unknown etiology and may present with systemic involvement. DAMP molecules are mediating molecules that initiate inflammatory reactions in the event of damage. HMGB-1 molecule, the DAMP prototype, has been shown to increase in many inflammatory diseases and in this study we aimed to reveal the role of HMGB-1 molecule in Behçet's Disease.

Materials and Methods: Between March 2018 and March 2019, 50 healthy volunteers and 90 patients with Behçet's disease who were followed up in the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Unit of the Behçet's Disease Department and Rheumatology Department of Ankara University School of Medicine were evaluated. The change of serum HMGB-1 levels between the patient and healthy group, the change of HMGB-1 levels in active and inactive disease, the relationship between different Behçet's clinical manifestations and HMGB-1, the relationship between HMGB-1 and other laboratory parameters were examined.

Findings: Serum HMGB-1 levels were significantly higher in Behçet's group compared to healthy group. HMGB-1 levels were significantly higher in the presence of genital ulcer and erythema nodosum, but no correlation was found between HMGB-1 and other clinical findings. There was no correlation between different treatments and HMGB-1. Disease activity and HMGB1 levels were positively correlated and this data was statistically significant. There was a significant negative correlation between age-disease duration and serum HMGB-1 levels-disease activity scores. Sedimentation, CRP, MPV, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio are laboratory

parameters that can be used to show disease activation. There was no correlation between these laboratory parameters with BSAS, BDCAF activity scores or serum HMGB-1 levels.

Conclusion: Serum HMGB-1 levels were significantly higher in Behçet's patients compared to healthy controls, suggesting the importance of HMGB-1 in chronic inflammation. The positive correlation between disease activity and serum HMGB-1 levels supports that HMGB-1 can be used as an important laboratory marker in the follow-up of Behçet's disease activity.

Keywords: Behçet's Disease, HMGB-1, disease activity

KAYNAKLAR

1. Johns, E., et al., *Chromosomal proteins related to histones*. The Structure and Function of Chromatin, 1975. **28**.
2. Magna, M. and D.S. Pisetsky, *The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases*. Molecular medicine, 2014. **20**(1): p. 138.
3. Vénéreau, E., C. Ceriotti, and M.E. Bianchi, *DAMPs from cell death to new life*. Frontiers in immunology, 2015. **6**: p. 422.
4. Mutlu, S. and C. Scully, *The person behind the eponym: Hulûsi Behcet (1889-1948)*. Journal of oral pathology & medicine, 1994. **23**(7): p. 289-290.
5. Shimizu, T., et al. *Behçet disease (Behçet syndrome)*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1979. Elsevier.
6. 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.
7. 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.
8. Yurdakul, S. and H. Yazici, *Behçet's syndrome*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2008. **22**(5): p. 793-809.
9. Çölgeçen, E., et al., *The prevalence of Behçet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey*. International journal of dermatology, 2015. **54**(3): p. 286-289.
10. Demirhindi, O., H. Yazici, and P. Binyildiz, *Silivri Fener koyu ve yoresinde Behçet hastaligi sikligi ve bu hastaligin toplum icinde taranabilmesinde kullanabilecek bir yontem*. Cerrahpasa Tip Fak Derg, 1981. **12**: p. 509-514.

11. Yurdakul, S., et al., *The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey*. The Journal of rheumatology, 1988. **15**(5): p. 820-822.
12. Idil, A., et al., *The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey*. Ophthalmic epidemiology, 2002. **9**(5): p. 325-331.
13. Azizlerli, G., et al., *Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey*. International journal of dermatology, 2003. **42**(10): p. 803-806.
14. Cakir, N., et al., *Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report*. Clinical and experimental rheumatology, 2004. **22**: p. S53-S55.
15. Mendoza-Pinto, C., et al., *Etiopathogenesis of Behcet's disease*. Autoimmunity reviews, 2010. **9**(4): p. 241-245.
16. 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.
17. de Chambrun, M.P., et al., *New insights into the pathogenesis of Behcet's disease*. Autoimmunity reviews, 2012. **11**(10): p. 687-698.
18. Saleh, Z. and T. Arayssi, *Update on the therapy of Behçet disease*. Therapeutic advances in chronic disease, 2014. **5**(3): p. 112-134.
19. Gul, A., *Behcet's disease: an update on the pathogenesis*. Clinical and experimental rheumatology, 2001. **19**(5; SUPP/24): p. S-6.
20. Studd, M., D. McCance, and T. Lehner, *Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction*. Journal of medical microbiology, 1991. **34**(1): p. 39-43.

21. Sohn, S., et al., *Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behçet's disease symptoms in ICR mice*. British Journal of Dermatology, 2001. **145**(5): p. 799-804.
22. Cho, S., et al., *Serum IgA reactivity against GroEL of Streptococcus sanguinis and human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in patients with Behçet disease*. British Journal of Dermatology, 2013. **168**(5): p. 977-983.
23. Yurdakul, S., V. Hamuryudan, and H. Yazici, *Behçet syndrome*. Current opinion in rheumatology, 2004. **16**(1): p. 38-42.
24. Verity, D., et al., *Soluble adhesion molecules in Behcet's disease*. Ocular immunology and inflammation, 1998. **6**(2): p. 81-92.
25. Hamzaoui, K., K. Hamzaoui. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(67): p. S71-S76.
26. Musabak, U., et al., *Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations?* Rheumatology international, 2006. **26**(6): p. 545-550.
27. Geri, G., et al., *Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011. **128**(3): p. 655-664.
28. Chi, W., et al., *Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis*. Investigative ophthalmology & visual science, 2008. **49**(7): p. 3058-3064.
29. Kim, E.S., et al., *Interactions between IL17A, IL23R, and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Behcet's disease in Korean population*. Life sciences, 2012. **90**(19-20): p. 740-746.
30. Kamel, H., et al., *Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity*. Scand J Rheumatol, 2002. **31**(4): p. 205-210.

31. Zarembek, K.A. and P.J. Godowski, *Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines*. The journal of immunology, 2002. **168**(2): p. 554-561.
32. Oztas, M., et al., *Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor- α levels are increased in Behcet's disease*. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology, 2005. **30**(1): p. 61-63.
33. Gunduz, K., G. Ozturk, and E. Sozmen, *Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behcet disease and recurrent aphthous stomatitis*. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology, 2004. **29**(2): p. 176-179.
34. Sancak, B., et al., *Nitric oxide levels in Behcet's disease*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2003. **17**(1): p. 7-9.
35. Lotti, T. and M. Matucci-Cerinic, *Cutaneous fibrinolytic potential, tPA dependent, is reduced in Behcet's disease*. British Journal of Dermatology, 1989. **121**(6): p. 713-716.
36. Okada, A.A., *Behcet's disease: general concepts and recent advances*. Current opinion in ophthalmology, 2006. **17**(6): p. 551-556.
37. Krause, I. and A. Weinberger, *Behcet's disease*. Current Opinion in Rheumatology, 2008. **20**(1): p. 82-87.
38. Mat, C., et al., *Behcet's syndrome: facts and controversies*. Clinics in dermatology, 2013. **31**(4): p. 352-361.
39. Zouboulis, C.C. *Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease*. in *Annales de Medecine Interne*. 1999. SPPIF-MASSON SERVICE.
40. Alpsoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, *Mucocutaneous lesions of Behcet's disease*. Yonsei medical journal, 2007. **48**(4): p. 573-585.

41. Ideguchi, H., et al., *Behçet disease: evolution of clinical manifestations*. *Medicine*, 2011. **90**(2): p. 125-132.
42. Gurler, A., A. Boyvat, and U. Tursen, *Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients*. *Yonsei medical journal*, 1997. **38**(6): p. 423-427.
43. Alpsy, E., et al., *Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study*. *British Journal of Dermatology*, 2007. **157**(5): p. 901-906.
44. Hatemi, G., et al., *The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2004. **63**(11): p. 1450-1452.
45. Dalvi, S.R., R. Yildirim, and Y. Yazici, *Behçet's syndrome*. *Drugs*, 2012. **72**(17): p. 2223-2241.
46. Yurdakul, S., et al., *The arthritis of Behçet's disease: a prospective study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1983. **42**(5): p. 505-515.
47. Diri, E., et al., *Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. **60**(11): p. 1074-1076.
48. Borhani, A.H., R. Pourmand, and A. Nikseresht, *Neuro-Behçet disease. A review*. *The Neurologist*, 2005. **11**(2): p. 80-89.
49. Wechsler, F. and F. Davatchi, *Criteria for diagnosis of Behçet's disease*. *The Lancet*, 1990. **335**(8697): p. 1078-1080.
50. 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.
51. Davatchi, F., *Diagnosis/classification criteria for Behçet's disease*. *Pathology research international*, 2012. **2012**.

52. Bhakta, B., et al., *Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity*. Rheumatology, 1999. **38**(8): p. 728-733.
53. 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.
54. 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.
55. 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).
56. 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.
57. Ekiz, O., et al., *Mean platelet volume in recurrent aphthous stomatitis and Behçet disease*. Angiology, 2014. **65**(2): p. 161-165.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Türsen, Ü., *Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2009. **43**.

62. 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.
63. CHAMS-DAVATCHI, C., et al., *Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial*. International journal of rheumatic diseases, 2010. **13**(3): p. 253-258.
64. Bhat, A., et al., *Colchicine revisited*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009. **1173**(1): p. 766-773.
65. Davatchi, F., et al., *Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial*. Modern Rheumatology, 2009. **19**(5): p. 542-549.
66. Aktulga, E., et al., *A double blind study of colchicine in Behcet's disease*. Haematologica, 1980. **65**(3): p. 399.
67. Jackson, S., H. Gilchrist, and L.T. Nesbitt Jr, *Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids*. Dermatologic therapy, 2007. **20**(4): p. 187-205.
68. Schiavo, A.L., et al., *Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies*. Clinics in dermatology, 2010. **28**(3): p. 337-343.
69. Nashel, D.J., *Mechanisms of action and clinical applications of cytotoxic drugs in rheumatic disorders*. Medical Clinics of North America, 1985. **69**(4): p. 817-840.
70. Sfikakis, P., et al., *Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations*. Rheumatology, 2007. **46**(5): p. 736-741.
71. Kinoshita, H., et al., *Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behçet's disease refractory to conventional medication*. Internal Medicine, 2013. **52**(17): p. 1855-1862.

72. Emmi, G., et al., *Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement*. *Arthritis & Rheumatology*, 2018. **70**(9): p. 1500-1507.
73. Sarwar, H., H. McGrath, and L.R. Espinoza, *Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab*. *The Journal of rheumatology*, 2005. **32**(1): p. 181-183.
74. Alty, J.E., T.M. Monaghan, and J.M. Bamford, *A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNF α blockade*. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2007. **109**(3): p. 279-281.
75. Belzunegui, J., et al., *Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease*. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2008. **26**(4): p. S133.
76. Sakane, T. and M. Takeno, *Novel approaches to Behçet's disease*. *Expert opinion on investigational drugs*, 2000. **9**(9): p. 1993-2005.
77. Hirohata, S., H. Suda, and T. Hashimoto, *Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease*. *Journal of the neurological sciences*, 1998. **159**(2): p. 181-185.
78. Alpsoy, E., et al., *Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study*. *Archives of dermatology*, 2002. **138**(4): p. 467-471.
79. Kötter, I., et al., *Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis*. *British Journal of Ophthalmology*, 2003. **87**(4): p. 423-431.
80. Hamuryudan, V., et al., *Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome: a randomized,*

- double-blind, placebo-controlled trial*. *Annals of internal medicine*, 1998. **128**(6): p. 443-450.
81. Hello, M., et al., *Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis*. *Medicine*, 2010. **89**(3): p. 176-182.
 82. Sharquie, K.E., R.A. Najim, and A.R. Abu-Raghif, *Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study*. *The Journal of dermatology*, 2002. **29**(5): p. 267-279.
 83. 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.
 84. Ueda, T. and M. Yoshida, *HMGB proteins and transcriptional regulation*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 2010. **1799**(1-2): p. 114-118.
 85. Andersson, U. and K.J. Tracey, *HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection*. *Annual review of immunology*, 2011. **29**: p. 139-162.
 86. Chen, G.Y. and G. Nuñez, *Sterile inflammation: sensing and reacting to damage*. *Nature Reviews Immunology*, 2010. **10**(12): p. 826.
 87. Thomas, J.O. and A.A. Travers, *HMG1 and 2, and related 'architectural' DNA-binding proteins*. *Trends in biochemical sciences*, 2001. **26**(3): p. 167-174.
 88. Neeper, M., et al., *Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins*. *Journal of Biological Chemistry*, 1992. **267**(21): p. 14998-15004.
 89. Huttunen, H.J., et al., *Receptor for advanced glycation end products-binding COOH-terminal motif of amphotericin inhibits invasive migration and metastasis*. *Cancer research*, 2002. **62**(16): p. 4805-4811.

90. Park, J.S., et al., *Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(9): p. 7370-7377.
91. Park, J.S., et al., *High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2006. **290**(3): p. C917-C924.
92. Ivanov, S., et al., *A novel role for HMGB1 in TLR9-mediated inflammatory responses to CpG-DNA*. Blood, 2007. **110**(6): p. 1970-1981.
93. Kang, R., et al., *HMGB1 in health and disease*. Molecular aspects of medicine, 2014. **40**: p. 1-116.
94. Li, J., et al., *Structural basis for the proinflammatory cytokine activity of high mobility group box 1*. Molecular Medicine, 2003. **9**(1-2): p. 37-45.
95. Pellegrini, L., et al., *HMGB1 and repair: focus on the heart*. Pharmacology & therapeutics, 2018.
96. Tang, D., et al., *Endogenous HMGB1 regulates autophagy*. The Journal of cell biology, 2010. **190**(5): p. 881-892.
97. Fuentes, E., A. Rojas, and I. Palomo, *Role of multiligand/RAGE axis in platelet activation*. Thrombosis research, 2014. **133**(3): p. 308-314.
98. Hanspal, M. and J.S. Hanspal, *The association of erythroblasts with macrophages promotes erythroid proliferation and maturation: a 30-kD heparin-binding protein is involved in this contact*. Blood, 1994. **84**(10): p. 3494-3504.
99. Passalacqua, M., et al., *Secretion and binding of HMG1 protein to the external surface of the membrane are required for murine erythroleukemia cell differentiation*. FEBS letters, 1997. **400**(3): p. 275-279.
100. Parkkinen, J. and H. Rauvala, *Interactions of plasminogen and tissue plasminogen activator (t-PA) with amphotericin. Enhancement of t-PA-*

- catalyzed plasminogen activation by amphoterin*. Journal of Biological Chemistry, 1991. **266**(25): p. 16730-16735.
101. Ciucci, A., et al., *HMGB1 and cord blood: its role as immuno-adjuvant factor in innate immunity*. PLoS One, 2011. **6**(8): p. e23766.
 102. Scaffidi, P., T. Misteli, and M.E. Bianchi, *Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation*. Nature, 2002. **418**(6894): p. 191.
 103. Dumitriu, I.E., et al., *Requirement of HMGB1 and RAGE for the maturation of human plasmacytoid dendritic cells*. European journal of immunology, 2005. **35**(7): p. 2184-2190.
 104. Lotze, M.T. and K.J. Tracey, *High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal*. Nature Reviews Immunology, 2005. **5**(4): p. 331.
 105. Semino, C., et al., *NK/iDC interaction results in IL-18 secretion by DCs at the synaptic cleft followed by NK cell activation and release of the DC maturation factor HMGB1*. Blood, 2005. **106**(2): p. 609-616.
 106. Voll, R.E., et al., *The role of high-mobility group box 1 protein in the pathogenesis of autoimmune diseases*. Current rheumatology reports, 2008. **10**(5): p. 341-342.
 107. Voll, R.E., et al., *High mobility group box 1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases*. The Israel Medical Association Journal, 2008. **10**(1): p. 26.
 108. Hamada, T., et al., *Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 is a coupling factor for hypoxia and inflammation in arthritis*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(9): p. 2675-2685.
 109. Kokkola, R., et al., *High mobility group box chromosomal protein 1: a novel proinflammatory mediator in synovitis*. Arthritis & Rheumatism, 2002. **46**(10): p. 2598-2603.

110. Pullerits, R., et al., *High mobility group box chromosomal protein 1, a DNA binding cytokine, induces arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2003. **48**(6): p. 1693-1700.
111. Ma, C.-y., et al., *Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN-alpha and TNF-alpha in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology international, 2012. **32**(2): p. 395-402.
112. Abdulahad, D.A., et al., *High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus*. Arthritis research & therapy, 2011. **13**(3): p. R71.
113. Ulfgren, A.K., et al., *Down-regulation of the aberrant expression of the inflammation mediator high mobility group box chromosomal protein 1 in muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis treated with corticosteroids*. Arthritis & Rheumatism, 2004. **50**(5): p. 1586-1594.
114. Zhao, D., et al., *Increased serum HMGB1 related with HbA1c in coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus*. International journal of cardiology, 2013. **168**(2): p. 1559-1560.
115. Sparvero, L.J., et al., *RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation*. Journal of translational medicine, 2009. **7**(1): p. 17.
116. Ellerman, J.E., et al., *Masquerader: high mobility group box-1 and cancer*. Clinical Cancer Research, 2007. **13**(10): p. 2836-2848.
117. Brezniceanu, M.-L., et al., *HMGB1 inhibits cell death in yeast and mammalian cells and is abundantly expressed in human breast carcinoma*. The FASEB journal, 2003. **17**(10): p. 1295-1297.
118. Imbalzano, E., et al., *Association between HMGB1 and asthma: A literature review*. Clinical and Molecular Allergy, 2017. **15**(1): p. 12.

119. Shen, X. and W.-Q. Li, *High-mobility group box 1 protein and its role in severe acute pancreatitis*. World journal of gastroenterology: WJG, 2015. **21**(5): p. 1424.
120. Hu, Y.-B., D.-P. Hu, and R.-Q. Fu, *Correlation between high mobility group box-1 protein and chronic hepatitis B infection with severe hepatitis B and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis*. 2017.
121. Chen, Q., et al., *The role of high mobility group box 1 (HMGB1) in the pathogenesis of kidney diseases*. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016. **6**(3): p. 183-188.
122. de Souza, A.W., et al., *High mobility group box 1 serum levels are increased in Behcet's disease, but not associated with disease activity or disease manifestations*. Rheumatology, 2015. **54**(12): p. 2151-2155.
123. Ahn, J.K., et al., *Extracellular high-mobility group box 1 is increased in patients with Behcet's disease with intestinal involvement*. Journal of Korean medical science, 2011. **26**(5): p. 697-700.
124. Goldstein, R.S., et al., *Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis*. Molecular medicine, 2007. **13**(3-4): p. 210-215.
125. Dupire, G., et al., *Increased serum levels of high-mobility group box 1 (HMGB1) in primary Sjögren's syndrome*. Scandinavian journal of rheumatology, 2012. **41**(2): p. 120-123.
126. Wang, C., et al., *Serum HMGB1 serves as a novel laboratory indicator reflecting disease activity and treatment response in ankylosing spondylitis patients*. Journal of immunology research, 2016. **2016**.
127. Fu, G.-X., et al., *Decreased serum level of HMGB1 and MyD88 during human aging progress in healthy individuals*. Aging clinical and experimental research, 2016. **28**(2): p. 175-180.

128. Celona, B., et al., *Substantial histone reduction modulates genomewide nucleosomal occupancy and global transcriptional output*. PLoS biology, 2011. **9**(6): p. e1001086.
129. Huang, J., et al., *Clinical diagnostic significance of 14-3-3 η protein, high-mobility group box-1, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-mutated citrullinated vimentin antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis*. British journal of biomedical science, 2019: p. 1-5.
130. Pullerits, R., et al., *Serum levels of HMGB1 in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: associations with proinflammatory cytokines, acute-phase reactants, and clinical disease characteristics*. The Journal of rheumatology, 2011. **38**(7): p. 1523-1525.
131. 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.
132. Chandrashekar, 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Acikgoz, N., *The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Behcet Disease*. Angiology, 2016. **67**(3): p. 297-297.

137. Ozturk, C., et al., *Neutrophil–lymphocyte ratio and carotid–intima media thickness in patients with Behcet disease without cardiovascular involvement*. *Angiology*, 2015. **66**(3): p. 291-296.
138. Hammad, M., et al., *Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behçet’s disease: which and when to use?* *Clinical rheumatology*, 2018. **37**(10): p. 2811-2817.

